

Paris, le 5 octobre 2000

## NOTE DE PRESSE

### **Des mutations ciblées n'importe où, induites n'importe quand (ou presque)... chez la souris**

Au cours de la dernière décennie, les techniques de biologie moléculaire appliquées à la génétique ont rendu possible l'étude des effets de l'inactivation d'un gène donné, chez les mammifères. Ainsi, la création de mutations héréditaires dans les cellules germinales<sup>1</sup> de la souris, a permis d'identifier les gènes impliqués dans l'apparition de nombreuses pathologies. Pourtant, faute d'outil adéquat, il était jusqu'à présent impossible de procéder à la mutation d'un gène spécifique dans un tissu précis et de contrôler le moment auquel cette mutation est induite. Grâce à leurs travaux sur la souris, Pierre Chambon (Inserm, Cnrs, Université Louis Pasteur de Strasbourg, Collège de France) et ses collaborateurs, viennent de mettre au point une technique qui permettra de provoquer des mutations à n'importe quel moment de la vie de l'animal, et dans n'importe laquelle de ses cellules. A terme, ces mutations ciblées appliquées à toute cellule somatique<sup>2</sup> différenciée, ouvrent la voie à l'étude de la fonction tissu-spécifique de gènes dans l'apparition de nombreuses maladies.

**La construction moléculaire utilisée, a, pour l'heure, permis à l'équipe française de démontrer, chez la souris, la responsabilité du gène du récepteur nucléaire RXR $\alpha$  dans la différenciation des poils et des cellules de la peau.**

Mené en collaboration avec des chercheurs de l'Université de Tokyo, ce travail montre en outre que la perte des poils secondaire à l'inactivation du gène RXR $\alpha$  dans la peau, provoque une alopecie semblable à celle résultant de l'inactivation du récepteur à la vitamine D.

Grâce à la technique de mutagenèse par recombinaison homologue<sup>3</sup>, les biologistes ont la possibilité d'induire des mutations dans un gène particulier. Pratiquée sur des cellules totipotentes, au stade embryonnaire, l'inactivation du gène d'intérêt provoquée par cette opération est alors susceptible d'induire des effets sur un grand nombre des cellules de l'animal et de sa descendance, et non pas sur un type de cellule précis.

De plus, la technique ne permet pas d'apprécier l'influence de tous les gènes à différents stades de la vie de l'animal. En effet, certaines mutations générées grâce à cette technique – par exemple celles touchant des gènes indispensables au développement –, entraînent la mort des souris avant l'âge adulte. Ainsi en est-il du gène du récepteur aux rétinoïdes (RXR $\alpha$ ) étudié par Pierre Chambon et son équipe. L'évaluation de la fonction dudit gène sur l'organisme adulte, est donc impossible dans ces conditions.

Pour étudier la fonction d'un gène au sein d'un tissu particulier, et à un moment choisi de la vie de l'animal, il était donc nécessaire de contrôler plus finement la technique de mutagenèse par recombinaison homologue. C'est ce à quoi se sont attachés Pierre Chambon et ses collaborateurs,

---

<sup>1</sup> Cellules reproductives (spermatozoïdes ou ovules)

<sup>2</sup> Cellule dont l'information génétique n'est pas transmise à la descendance (cellule musculaire, cardiaque, hépatique etc.)

<sup>3</sup> La mutagenèse par recombinaison homologue consiste à remplacer un gène par un segment homologue de ce gène, porteur d'une mutation

lors de leurs études sur le gène RXR $\alpha$ . En créant une recombinase<sup>4</sup> dont l'activité est contrôlée par un composé synthétique, le tamoxifène<sup>5</sup>, et en la produisant spécifiquement dans la peau de la souris, les chercheurs ont réussi à maîtriser l'aspect temporel de leur mutation. L'administration du tamoxifène joue ici le rôle de « déclencheur » de la mutation au sein des cellules de peau. Grâce à cette recombinase qualifiée de chimérique, l'inactivation du gène RXR $\alpha$ , est en effet uniquement conditionnée par l'injection du tamoxifène à la souris. Les chercheurs peuvent ainsi décider du moment auquel ils souhaitent provoquer l'« ablation » du gène.

Sur des souris âgées de 14 semaines, dont le gène du récepteur RXR $\alpha$  est inactivé grâce à cette méthode, les scientifiques observent une chute de poils (alopécie) progressive dès la 6<sup>ème</sup> semaine suivant la première injection de tamoxifène. Entre la 12<sup>ème</sup> et la 16<sup>ème</sup> semaine, une différenciation et une prolifération anormales des kératinocytes (cellules de la peau), associée à une réaction inflammatoire du derme sont notées. Les follicules pileux dégénèrent peu à peu, 16 semaines après la première injection.

Ces anomalies mettent en évidence la fonction indispensable assurée par ce gène, dans le déroulement normal de la différenciation des cellules de peau et du cycle de croissance du poil.

A l'heure actuelle, on ne sait pas encore précisément quels sont les mécanismes moléculaires, par lesquels le récepteur RXR $\alpha$  agit, et qui aboutissent aux différentes anomalies observées au niveau de la peau de la souris. Toutefois, les complexes moléculaires qui se forment entre récepteurs nucléaires, et dont l'intervention dans de nombreuses voies de signalisation cellulaire a déjà été démontrée, pourraient jouer un rôle clé. Ainsi, l'influence du « couple » récepteur de la vitamine D/ RXR $\alpha$  sur la régulation du système pileux, est suspectée.

D'autres études de mutagenèse spécifique menées sur des cellules de peau, chez la souris adulte, sont maintenant nécessaires pour tester cette hypothèse.

Cet exemple de mutation, contrôlée à la fois dans l'espace et dans le temps, laisse augurer de la caractérisation de la fonction des nombreux gènes issus du séquençage du génome humain et de leur implication, jusque-là insoupçonnée, dans des pathologies affectant un tissu précis (paroi artérielle dans le cas de l'athérosclérose, ou adipocytes dans le cas de l'obésité, par exemple). Ces résultats, contribueront également à l'élaboration, chez la souris, de modèle d'études génétiques de maladies humaines. Les mutations induites à volonté dans différents types cellulaires devraient, entre autres, permettre de tester l'implication d'un gène cible dans l'apparition de tumeurs cancéreuses à différentes périodes de la vie.

## Pour en savoir plus

### - Source

Skin abnormalities generated by temporally-controlled RXR $\alpha$  mutations in adult mouse epidermis  
Mei Li (1), Arup Kumar Indra (1), Xavier Warot (1), Jacques Broccard (1), Nadia Messaddeq (1), Shigeaki Kato (2), Daniel Metzger (1), Pierre Chambon (1)

(1) = Institut de génétique et de biologie moléculaire et cellulaire (IGBMC), Cnrs/Inserm/Université Louis Pasteur de Strasbourg, Collège de France, BP 163, 67404 Illkirch Cedex, France

(2) = Institute of molecular & cellular biosciences, University of Tokyo, Yayoi, Bunkyo-ku, Tokyo 113, Japan

**Nature, 5 octobre 2000 (vol 407, n°6804) : 633 - 636**

### - Contacts chercheurs

Pierre Chambon  
IGBMC (Inserm Unité 184/Cnrs/ULP/Collège de France)  
Tel : (33)+3 88 65 32/13/15/10  
Fax : (33)+3 88 65 32 03  
e-mail : [chambon@igbmc.u-strasbg.fr](mailto:chambon@igbmc.u-strasbg.fr)

Daniel Metzger  
IGBMC  
Tel : (33)+ 3 88 65 34 63  
Fax : (33)+3 88 65 32 03  
e-mail : [metzger@igbmc.u-strasbg.fr](mailto:metzger@igbmc.u-strasbg.fr)

<sup>4</sup> Enzyme capable d'exciser des segments d'ADN encadrés par des sites spécifiques, lors de la recombinaison homologue

<sup>5</sup> Le tamoxifène est une molécule de la famille des anti-oestrogènes, qui n'est pas présente à l'état naturel chez la souris