

## ■■■ BRÈVES ■■■

Ces résultats, obtenus par transgénése, viennent d'être complétés par la création de modèles permettant une surexpression hépatocytaire des mêmes récepteurs, mais cette fois de façon chronique. Pour ce faire, M. Yokode, dans le même laboratoire (Howard Hughes Medical Institute, Dallas, TX, USA), a remplacé les séquences régulatrices de la métallothionéine utilisées dans le premier modèle, et qui nécessitent une induction par le cadmium, par celles de la transferrine, pour diriger l'expression du gène codant pour le récepteur des LDL. Une expression élevée et constitutive de ces récepteurs est ainsi obtenue à la surface des hépatocytes des souris transgéniques [2]. Chez ces animaux, un régime riche en graisses, composé de cholestérol, d'acides gras saturés et d'acide cholique, ne provoque qu'une légère augmentation de l'hypercholestérolémie, la fraction des LDL restant à son niveau de base et celle des VLDL s'élevant

légèrement. Le contenu du foie en cholestérol augmente chez les animaux transgéniques comme chez les témoins soumis au même régime, prouvant qu'il est absorbé de façon comparable. Des lipoprotéines riches en cholestérol sont donc probablement produites mais très rapidement éliminées de la circulation grâce aux récepteurs des LDL. Ainsi, une augmentation constitutive du nombre de récepteurs des LDL à la surface des hépatocytes prévient-elle l'apparition des hypercholestérolémies induites par les régimes riches en graisses. Plus généralement, dévier de son lieu d'action un ligand en faisant sur-exprimer son récepteur à la surface de cellules qui vont ainsi le séquestrer pourrait permettre de créer un certain nombre de modèles de maladies.

[1. Hohmann S, *et al.* *Science* 1988 ; 239 : 1277-81.]

[2. Yokode M, *et al.* *Science* 1990 ; 250 : 1273-5.]

## SÉMINAIRE D'HORMONOLOGIE DE LA REPRODUCTION, DIFFÉRENCIATION ET DU DÉVELOPPEMENT

Organisé par la Commission Scientifique  
Faculté Necker-Enfants Malades  
Vendredi 8 mars 1991, 14 h 30-17 h  
Amphithéâtre III - Hall de la Faculté

1. Les syndromes d'insensibilité à la parathormone. Caroline Silve (Cnrs U.583).
2. Données récentes sur les mécanismes d'actions de la prolactine et de l'hormone de croissance. Paul Kelly, M.-Catherine Postel-Vinay (Inserm U.344).
3. Rôles respectifs de l'hormone de croissance, de l'IGF et des hormones stéroïdes sur la croissance pubertaire. Raphaël Rappaport (Dépt. d'endocrinologie pédiatrique, Inserm U.30).
4. Altérations du mécanisme d'action des androgènes dans les syndromes d'insensibilité. Développements récents. Irène Mowszowicz (Service de biochimie B).
5. Hormones et sein : définition d'une prévention hormonale du cancer. Frédérique Kuttenn (Dépt. d'endocrinologie et médecine de la reproduction).

Pour tout renseignement s'adresser à :  
Michel Garabedian (tél : 42.73.83.69) ou  
Frédérique Kuttenn (tél : 42.73.87.13) hôpital Necker.

## FLASH

### RETARD MENTAL AVEC X FRAGILE ET EMPREINTE GÉNOMIQUE

**Un pas décisif [1] vient d'être accompli par une équipe de Strasbourg\*, animée par Isabelle Oberlé et Jean-Louis Mandel, concernant l'analyse moléculaire et la compréhension du retard mental avec X fragile, la plus fréquente des maladies liées au chromosome X (un garçon atteint sur 1 500) [2]. La « course au gène » menée par un nombre croissant de laboratoires, selon les stratégies de la « génétique inverse » [2, 3], approche de son terme. Mais surtout, les observations rapportées par Vincent et al. [1] indiquent qu'une modification épigénétique très localisée de l'ADN (empreinte génomique par méthylation) joue un rôle capital dans l'expression de la maladie. En effet des expériences d'électrophorèse en champ pulsé ont montré que certains sites de restriction spécifiques des « îlots CpG\*\* », proches de la sonde Do33 isolée par Rousseau et al. [4] sont méthylés chez les patients mâles exprimant le phénotype clinique et cytogénétique, mais sont non méthylés chez les 4 mâles « normaux transmetteurs » analysés (mâles porteurs de la mutation mais sans expression phénotypique). Ces résultats peuvent être interprétés à la lumière d'une hypothèse séduisante proposée, à partir de 1987, par Charles Laird, un généticien de drosophile [5, 6], suggérant que la mutation X fragile entraîne un blocage localisé de la réactivation d'un chromosome X précédemment inactif. Ces observations laissent entrevoir, d'autre part, de nouvelles possibilités de diagnostic moléculaire de la maladie, qui pourraient remplacer la délicate analyse cytogénétique.**

1. Vincent A, Heitz D, Petit C, Kretz C, Oberlé I, Mandel JL. Abnormal pattern detected in fragile X patients by pulsed field gel electrophoresis. *Nature* 1991 (sous presse).

2. Jordan BR, Mattei JF. Retard mental lié à la fragilité du chromosome X : où en est-on en 1989 ? *médecine/sciences* 1989 ; 5 : 450-8.

3. Jordan BR. Chroniques génomiques. Le programme génome humain et le retard mental lié à la fragilité du chromosome X. La microdissection revient en force et les YACs avancent. *Et ensuite ? médecine/sciences* 1990 ; 6 : 157-9.

4. Rousseau F, Vincent A, Rivella S, et al. Four chromosomal breakpoints and four new probes mark out a 10-cM region encompassing the Fragile-X locus (PRAXA). *Am J Hum Genet* 1991 ; 48 : 108-16.

5. Laird CD. Proposed mechanism of inheritance and expression of the human Fragile-X syndrome of mental retardation. *Genetics* 1987 ; 117 : 587-99.

6. Laird CD, Lamb MM, Thorne JL. Two progenitor cells for human oögonia inferred from pedigree data and the X-inactivation imprinting model of the Fragile-X syndrome. *Am J Hum Genet* 1990 ; 46 : 696-719.

\* LGME/CNRS, INSERM U.184, Faculté de Médecine, Strasbourg.

\*\* Ilots CpG et HTF : voir aussi, dans ce numéro, l'article de B.R. Jordan (p. 153).