

■■■ **Vers un effet surrénalien de la LH ?** Chez la femme, le syndrome des ovaires polykystiques (PCO) se traduit par un hirsutisme, une anovulation, la présence de nombreux kystes dans les ovaires qu'accompagne une augmentation de la concentration plasmatique de l'hormone lutéotrope (LH) et des androgènes. Ces derniers sont en grande majorité synthétisés par les ovaires, mais peuvent aussi, dans environ la moitié des cas de PCO, être d'origine surrénalienne et associés à une dérégulation de la fonction cortico-surrénalienne. Les mécanismes impliqués viennent d'être précisés [1]. Des souris femelles transgéniques pour la LH, et qui n'expriment l'hormone que dans l'hypophyse, ont un phénotype très semblable au PCO [2]. L'étude histologique de leurs surrénales, dont la taille est augmentée, révèle des signes de stimulation corticale [1] qui résultent d'une augmentation de la production de corticostérone, l'hormone glucocorticoïde de la souris. Cette stimulation est due à l'expression ectopique des récepteurs de la LH dans les glandes surrénales des souris femelles transgéniques. Une augmentation chronique et importante de la sécrétion hypophysaire de LH serait donc capable d'induire l'expression des récepteurs de l'hormone dans les glandes surrénales. Un tel mécanisme avait déjà été évoqué pour expliquer l'apparition, chez une femme après la ménopause, d'un syndrome d'hypercorticisme (*m/s* 2000, n° 3, p. 452). La gonadectomie des souris transgéniques entraîne une diminution de la production de corticostérone malgré une augmentation supplémentaire du taux de LH. Il existerait donc un facteur susceptible d'agir, de façon directe ou indirecte, en synergie avec la LH pour augmenter la stéroïdogénèse surrénalienne. Il pourrait s'agir des œstrogènes sécrétés par les ovaires

polykystiques de ces souris [1]. Ceux-ci stimuleraient la synthèse hypophysaire de prolactine [2] qui participerait à son tour à l'induction de l'expression des récepteurs de la LH. Une augmentation de la LH et de la prolactine (par exemple au cours des traitements neuroleptiques après la ménopause) est, elle aussi, associée chez la femme à des altérations de la fonction cortico-surrénalienne.

[1. Kero J, *et al. J Clin Invest* 2000; 105: 633-41.]

[2. Risma KA, *et al. Proc Natl Acad Sci USA* 1995; 92: 1322-6.]

■■■ **De l'utilité du tabac comme véhicule de transgénèse!** L'utilisation de plantes transgéniques pour la production de protéines humaines à visée thérapeutique permet de réduire les risques de contamination virale et d'obtenir souvent une production quantitativement importante à coût réduit. Une publication de la Compagnie Monsanto (St-Louis, MO, USA) démontre la possibilité de produire à titre élevé de l'hormone somatotrope humaine dans les chloroplastes de la feuille de tabac [1]. Chez les plantes, les chloroplastes sont des organites intracellulaires qui, comme les mitochondries, possèdent un ADN appelé ADN plastidique (ptADN). Chaque cellule d'une feuille de tabac contient une centaine de chloroplastes, avec chacun jusqu'à 100 ptADN, soit 10 000 copies de ptADN par cellule. L'utilisation des chloroplastes a certains avantages par rapport à la transgénèse nucléaire, en particulier l'absence de transmission du transgène par le pollen, phénomène toujours redouté. Le transgène a été introduit par bombardement de particules, et son intégration se fait par recombinaison homologue. Deux cycles de

régénération ont été suffisants pour obtenir des plantes uniformément transformées (homoplasmiques), fertiles et dont la croissance est normale. Celles-ci produisent de la somatotropine humaine soluble, avec des ponts disulfures identiques à ceux de la protéine native, et sans modification post-traductionnelle évidente. Le rendement, variable selon les expériences, a atteint jusqu'à 7% de l'ensemble des protéines solubles. De plus, une fusion à l'ubiquitine, induisant un clivage secondaire par des protéases, a permis l'obtention à faible rendement d'une protéine dont l'extrémité N-terminale n'était plus une méthionine mais une phénylalanine, comme la protéine native après clivage du peptide signal. Tous ces avantages plaident en faveur de l'utilisation du chloroplaste de tabac comme véhicule de transgénèse. Il reste maintenant à déterminer les conditions d'une production maximale, jusqu'ici inconstante, avant des essais pharmacologiques.

[1. Staub JM, *et al. Nat Biotech* 2000; 18: 333-8.]