

**Empreinte  
génétique  
et maladie**

**Dérèglement de la voie  
des facteurs de croissance de type  
insuline dans les syndromes  
d'anomalie de croissance**

Les facteurs de croissance IGF1 et IGF2 sont des polypeptides mitogéniques présentant des analogies avec l'insuline. Ils stimulent le métabolisme et la prolifération cellulaire et sont importants pour la croissance du fœtus et celle du nouveau-né [1, 2]. Ils agissent par l'intermédiaire de récepteurs transmembranaires spécifiques [3], de co-récepteurs (protéoglycanes à sulfate d'héparane) et d'autres protéines qui entrent en contact avec eux (figure 1). Deux récepteurs transmembranaires spécifiques ont été identifiés : (1) le récepteur de IGF1 (IGF1R), structurellement et fonctionnellement semblable au récepteur de l'insuline, a, bien sûr, une grande affinité pour IGF1 mais aussi pour IGF2; (2) le récepteur spécifique d'IGF2 (IGF2R), incapable de transmettre le signal. Les effets d'IGF1 et IGF2 sont donc transmis en cascade *via* la voie intracellulaire [4] grâce au récepteur de IGF1. Ce récepteur est une tyrosine kinase [2] dont le substrat principal est un peptide cytoplasmique désigné IRS1 (*insulin-receptor substrate-1*) parce qu'il est également substrat du récepteur de l'insuline. Une fois phosphorylé sur ses tyrosines, IRS1 contacte et active une phosphatidylinositol-3-OH kinase (PI(3)K) ainsi que plusieurs autres protéines présentant des domaines SH2 (*Src-homology 2*).

L'empreinte génomique étant un mécanisme de régulation transcriptionnel ayant des répercussions sur la croissance du fœtus et sur celle du nouveau-né [5-7], il n'est pas surprenant qu'au moins deux gènes codant pour des protéines impliquées dans la voie des IGF : IGF2 lui-même et son récepteur IGF2R, soient soumis à l'empreinte parentale [8].

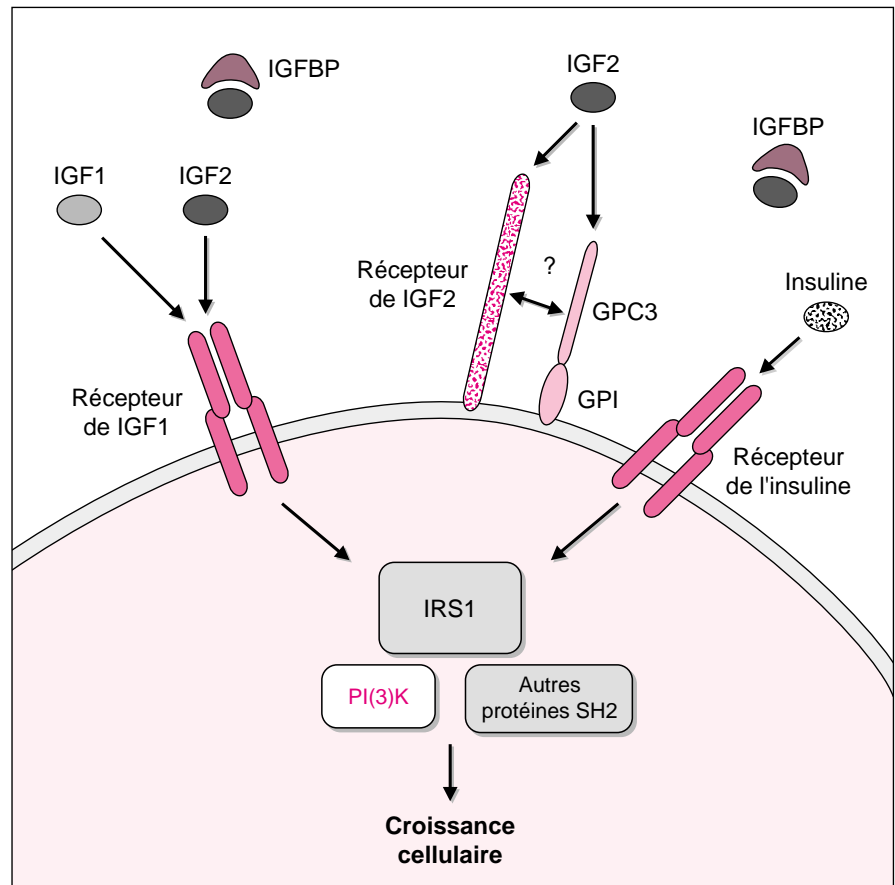


Figure 1. **La voie des facteurs de type IGF.** Les IGF1 et 2 sont des facteurs de croissance qui stimulent la prolifération cellulaire via le récepteur de IGF1. Tout comme le récepteur de l'insuline, IGF1R a pour substrat principal un peptide cytoplasmique désigné IRS1 qui induit une cascade intracellulaire. Les concentrations de IGF1 et 2 pouvant interagir avec les récepteurs sont réglées par des protéines de liaison des IGF (IGFBP). La régulation de la concentration de IGF2 procède aussi via un récepteur spécifique IGF2R et le glypican-3 (GPC3). IGF2R n'induit pas la croissance cellulaire mais régulerait l'excès d'IGF2 en accélérant sa dégradation dans les vésicules lysosomales.

De nombreux syndromes d'anomalie de croissance ont été décrits chez l'homme [9, 10] et il apparaît aujourd'hui que, pour au moins deux

d'entre eux, la voie des IGF est dérégulée. Il s'agit d'une part du syndrome de Beckwith-Wiedemann, se traduisant par une augmentation de la

croissance fœtale et la perte d’empreinte de *IGF2* et, d’autre part, du syndrome de Simpson-Golabi-Behmel, se traduisant lui aussi par une croissance fœtale augmentée (*m/s n° 6, vol. 12, p. 815*). Un dérèglement de cette voie est également fortement suspecté dans le cas du syndrome de Silver-Russell caractérisé par un retard de croissance. Étant donné le rôle-clé des gènes *IGF2* et *IGF2R* dans la régulation de la croissance lors du développement, nous parlerons en premier lieu de la régulation de leur expression.

### Expression des gènes *IGF2* et *IGF2R*

Des expériences de ciblage de gènes chez la souris ont montré que le gène *Igf2* est soumis à l’empreinte parentale [11]. En effet, des souris ayant un allèle nul provenant de leur père sont nettement plus petites que les souris témoins, alors que celles l’ayant hérité de la mère sont normales (*m/s n° 10, vol. 11, p. 1483*). Le gène *IGF2* humain est aussi soumis à l’empreinte et, comme chez la souris, il est exprimé de façon prédominante à partir de l’allèle paternel dans les tissus d’origines endodermique et mésodermique [12]. Dans le système nerveux central et périphérique, il n’est exprimé que dans les leptoméniges et le plexus choroïde mais de façon biallélique [11]. Les souris dont le gène *Igf2r* a été inactivé par ciblage sont plus grosses de 30 % à la naissance et présentent un taux élevé d’IGF2 circulant [2]. La fonction principale d’IGF2R est donc répressive de l’action d’IGF2 et il a été proposé qu’IGF2R pourrait piéger l’excès d’IGF2 dans le sérum pour le diriger vers les lysosomes afin qu’il y soit dégradé. Chez la souris, le gène *Igf2r* n’est exprimé qu’à partir de l’allèle maternel [13]. Il est donc lui aussi soumis à l’empreinte parentale. Chez l’homme la situation est probablement identique bien que, l’expression maternelle n’ayant été détectée que chez certains des individus analysés, on puisse parler de polymorphisme [14]. Plus intrigant peut-être est le fait que plusieurs autres gènes, tous impliqués dans les processus de croissance, soient eux aussi soumis à

l’empreinte parentale et localisés sur le même chromosome qu’*Igf2*, en 11p15.5 chez l’homme et dans la région analogue du chromosome 7 chez la souris [15]. Nous citerons : (1) le gène de l’insuline (*Ins2*) chez la souris, localisé juste en amont du gène *Igf2*, qui n’est exprimé qu’à partir de l’allèle paternel dans le sac vitellin, (2) le gène *H19*, exprimé à partir de l’allèle maternel et situé tout près en aval d’*Igf2*, qui code pour un ARN non traduit dont on ignore la fonction, (3) le gène *P57<sup>Kip2</sup>*, un régulateur négatif de la prolifération cellulaire récemment identifié, codant pour un inhibiteur des complexes G1 cycline/Cdx. Ainsi, quatre gènes soumis à l’empreinte parentale sont situés dans une région du chromosome dont la taille est inférieure à un million de bases. Des recherches dans plusieurs laboratoires sont actuellement menées pour élucider le(s) mécanisme(s) de l’empreinte dans ce domaine, question d’importance pour comprendre le dérèglement de l’expression allélique qui s’y produit dans le cas du syndrome de Beckwith-Wiedemann. Le locus du gène *H19* est un des éléments génétiques impliqués dans la régulation de l’expression allélique. En effet, la destruction du locus maternel de *H19* chez la souris non seulement entraîne la perte d’expression de *H19*, mais conduit à l’expression biallélique des gènes flanquants *Igf2* et *Ins2* se traduisant par une hypercroissance fœtale [16]. La régulation épigénétique de l’expression allélique de *Igf2* et *H19* dépend du stade de développement, est spécifique des tissus et est associée à une méthylation différentielle de l’ADN ainsi qu’à d’autres caractéristiques de la chromatine [15, 17, 18]. Dans les tissus d’origines endodermique et mésodermique les gènes *Igf2* et *H19* ne sont méthylés que sur l’allèle paternel, ce qui se traduit par l’expression de *Igf2* et la répression de *H19* (figure 2A). En revanche, dans les cellules sécrétrices du plexus choroïde, où l’expression de *IGF2* est biallélique [11] et où *H19* n’est pas exprimé, *IGF2* et *H19* sont méthylés sur les deux allèles parentaux (figure 2B) [17].

### Perte de l’empreinte de *IGF2* dans le syndrome de Beckwith-Wiedemann\*

Le syndrome de Beckwith-Wiedemann (BWS) comporte une macrosomie congénitale rare caractérisée par des troubles de la croissance comme le gigantisme, la macroglossie et la viscéromégalie, pour laquelle le risque d’apparition de tumeurs embryonnaires, en particulier la tumeur de Wilms, est considérablement accru (*m/s n° 6, vol. 12, p. 815*). La plupart des cas de syndrome de Beckwith-Wiedemann sont sporadiques, mais pour environ 15 % des patients atteints, la maladie est d’origine familiale et héritée d’un caractère autosomique dominant. Cela a permis de localiser le(s) gène(s) impliqué(s) dans ce syndrome sur le chromosome 11 en p15.5 [19], les candidats les plus probables étant les gènes *IGF2*, *H19* et *P57<sup>KIP2</sup>*. Le fait que l’expression de *IGF2* devient biallélique dans des cultures de fibroblastes issus de patients atteints de syndrome de Beckwith-Wiedemann, alors que *H19* n’est plus exprimé, montre que la sur-expression de *IGF2* est vraisemblablement responsable du phénotype de cette maladie, tandis que la régulation de l’expression allélique du domaine *P57<sup>KIP2</sup>-INS-IGF2-H19* serait rompue [20-22]. L’état de méthylation des gènes *IGF2* et *H19* a récemment été analysé chez plusieurs patients atteints de syndrome de Beckwith-Wiedemann. Cette analyse a conduit à l’identification de cas pour lesquels les deux allèles parentaux *IGF2* et *H19* sont méthylés, l’expression de *IGF2* est biallélique (perte de l’empreinte maternelle) tandis que celle de *H19* est absente (perte de l’empreinte paternelle) (figure 2C). Il reste à savoir si la perte d’empreinte, susceptible de se produire dans les cellules germinales ou dès les premiers stades du développement, est due à des mutations somatiques ou si elle est la conséquence d’une altération de nature épigénétique.

### Dérégulation de la voie d’IGF2 dans le syndrome de Simpson-Golabi-Behmel

Le syndrome de Simpson-Golabi-Behmel est un syndrome d’anomalie

\* Voir aussi Nouvelle, p. 716.

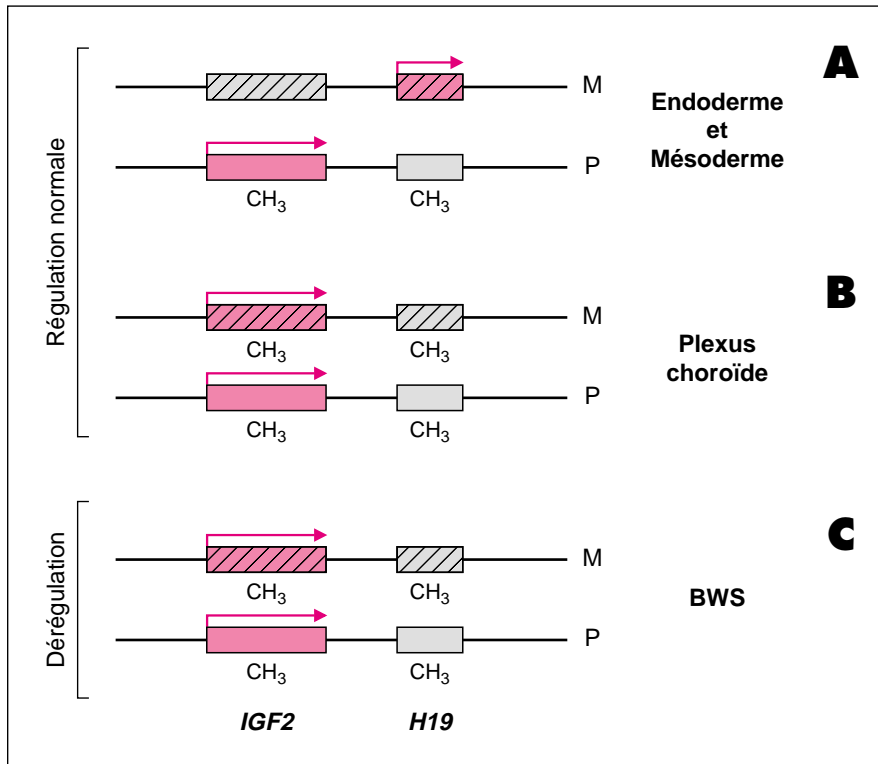


Figure 2. **Profils d'expression et de méthylation (CH<sub>3</sub>) des allèles maternels (M) et paternels (P) des gènes IGF2 et H19.** Les allèles maternels (M) sont représentés par des rectangles hachurés, et les allèles paternels (P) par des rectangles sans hachures. En rouge, surmontés d'une flèche, les allèles transcrits, en gris les allèles silencieux. CH<sub>3</sub>: méthylation. **A**: Dans les tissus endodermiques et mésodermiques, seuls les allèles paternels (P) d'IGF2 et H19 sont méthylés. H19 est exprimé par l'allèle maternel (M), IGF2 par l'allèle paternel. **B**: Dans les cellules sécrétrices du plexus choroïde, IGF2 est méthylé et exprimé bialléliquement. H19 est méthylé sur les deux allèles parentaux, mais n'est pas exprimé. **C**: Dans les cas sporadiques de syndrome de Beckwith-Wiedemann les deux allèles parentaux d'IGF2 et H19 sont méthylés. IGF2 est exprimé bialléliquement, H19 ne s'exprime pas. Dans tous les cas, la méthylation d'IGF2 est corrélée à son expression, tandis que la méthylation de H19 est corrélée à sa répression.

de croissance rare, se manifestant dès la vie fœtale par des signes cliniques identiques ou proches de ceux du syndrome de Beckwith-Wiedemann. Par le passé, les diagnostics ont pu être confondus. Le risque de développer une tumeur de Wilms y est aussi très grand. Cependant, d'autres signes cliniques lui sont propres comme des malformations cardiaques congénitales, des reins anormalement gros ou des anomalies des vertèbres et des côtes dans le cas de l'anomalie de Klippel-Feil [23]. On sait maintenant que le syndrome de Simpson-Golabi-Behmel est une maladie liée au chromosome X (Xq25-27), ce qui explique que les

individus mâles soient particulièrement touchés ; ils atteignent des tailles allant au-delà de 195 cm. Le gène affecté dans cette maladie a été identifié tout récemment [23] ; il code pour le glypican-3 (GPC3), un glycosylphosphatidylinositol (GPI) protéoglycane lié à la surface cellulaire par son ancre GPI. Cela a pu être montré grâce à l'analyse de deux translocations autosomiques interrompant le gène *GPC3* sur le chromosome X dans des lignées cellulaires issues de femmes atteintes de syndrome de Simpson-Golabi-Behmel.

Le plus intéressant, peut-être, reste l'observation par ces mêmes auteurs

d'une interaction se produisant *in vitro* entre le produit du gène *GPC3* et la protéine IGF2 [23] ouvrant ainsi la voie à des hypothèses de travail sur la fonction du glypican-3 (*m/s n° 6, vol. 12, p. 815*). Ce dernier pourrait en effet séquestrer la protéine IGF2 et accélérer sa dégradation si, comme le suggèrent d'autres résultats [24], le glypican-3 interagit aussi avec IGF2R. Ainsi, la perte de fonction de ce glypican par mutations dans son gène pourrait expliquer l'augmentation d'IGF2 actif chez les patients atteints de syndrome de Simpson-Golabi-Behmel. En outre, le *GPC3* semble avoir le même profil d'expression qu'*IGF2*. En effet, contrairement aux gènes codant pour d'autres glypicans, *GPC3* est exprimé dans de nombreux tissus, surtout ceux d'origine mésodermique, mais pas dans le cerveau. Le fait que des souris dont le gène *Igf2r* est inactivé présentent des organes anormalement gros et des anomalies du squelette du même type que celles constatées dans le syndrome de Simpson-Golabi-Behmel pourrait représenter la preuve que *GPC3* et *IGF2R* sont tous deux des répresseurs de *Igf2*. Si cela est vrai, l'inactivation du gène *GPC3* chez la souris devrait induire le même phénotype que l'inactivation de *Igf2r*.

#### Syndrome de retard de croissance de Silver-Russell : la voie des IGF est-elle dérégulée ?

La voie des IGF est-elle dérégulée dans d'autres syndromes de croissance ? Cela est très probable. Étant donné sa complexité, cette voie est susceptible d'être dérégulée à de nombreux autres niveaux (*figure 1*). L'expression des gènes codant pour des facteurs IGF est elle-même réglée de façon complexe. Des études physiologiques suggèrent qu'elle dépendrait de l'état nutritionnel et que l'expression du gène codant pour IGF1 est réglée par l'hormone de croissance (GH) après la naissance [1]. Cependant, les rôles respectifs de IGF1 et de l'hormone de croissance dans la régulation de la croissance restent un sujet très controversé.

Le syndrome de Silver-Russell est une maladie souvent sporadique caracté-

risée par un retard de croissance sévère. Les patients atteints ont un poids et une taille anormalement bas à la naissance, restent de petite taille, présentent des anomalies crâno-faciales et, comme dans le syndrome de Beckwith-Wiedemann et le syndrome de Simpson-Golabi-Behmel, ont des malformations des oreilles et des doigts [10, 28]. Il est donc logique de s'interroger sur un éventuel dérèglement de la voie des IGF dans ce syndrome.

Outre GPC3 il existe au moins deux autres types de facteurs susceptibles d'influencer la transduction du signal de IGF2 : son récepteur IGF2R et des protéines de liaison des facteurs IGF (IGFBP pour *IGF-binding proteins*), des protéines présentes dans le milieu circulant et dans la matrice extracellulaire et dont la fonction est précisément de régler le niveau de disponibilité des IGF en vue des interactions devant se produire avec les récepteurs [25].

Chez la souris, la perte d'expression de *IGF2R* conduit à une croissance excessive du fœtus [2], cependant, le chromosome 17 humain (sur lequel *IGF2R* est localisé) ne semble pas posséder un effet équivalent sur la croissance. En revanche, on sait que les IGFBP, produites en excès, interfèrent avec l'activité des IGF en interdisant toute interaction avec les récepteurs [1]. Un dérèglement conduisant à une surexpression de certains gènes codant pour des IGFBP pourrait donc être à l'origine du syndrome de Silver-Russell.

Un certain nombre d'observations appuient cette possibilité, comme par exemple l'inhibition de la croissance de fibroblastes en culture lorsque est surexprimé *IGFBP3* qui code pour la plus abondante des sept IGFBP connues [25]. Il est surtout intrigant de constater que dans les génomes humain et murin, les gènes codant pour les protéines IGFBP1 et IGFBP3 sont localisés dans des régions chromosomiques importantes pour la croissance et soumises à l'empreinte parentale. Chez la souris, les gènes *Igfbp1* et *Igfbp3* sont situés sur le chromosome 11, chez l'homme ils sont localisés sur le chromosome 7 en p14-12, une région présentant une analogie avec le chromo-

some 11 de la souris. La présence de deux copies maternelles de ces chromosomes (disomie maternelle) provoque un retard de croissance du fœtus chez la souris comme chez l'homme [9, 26]. Ainsi, devant le retard de croissance dépendant de l'origine parentale des gènes *IGFBP1* et *IGFBP3*, on a émis l'hypothèse que ces gènes seraient soumis à l'empreinte parentale et que leur dérèglement serait, au moins en partie, responsable du retard de croissance dans le syndrome de Silver-Russell [10].

A ce jour, huit cas de retards de croissance sévères (avec ou sans syndrome de Silver-Russell) ayant pour origine une disomie maternelle du chromosome 7 ont été décrits. On en a conclu qu'au moins un gène, soumis à l'empreinte parentale et porté par le chromosome 7, contrôle la croissance intra-utérine et post natale [10, 27]. Rien ne s'oppose, *a priori*, à ce que la surexpression des gènes codant pour les IGFBP soit responsable des syndromes de retard de croissance tel le syndrome de Silver-Russell, ce qui n'exclut pas que d'autres gènes (tel celui codant pour le récepteur de l'EGF, *epidermal growth factor* [29]) situés sur le chromosome 7 puissent être également responsables du phénotype de retard de croissance dans les cas de disomie maternelle.

Le rôle des IGFBP dans le syndrome de Silver-Russell reste pourtant à démontrer. Des résultats très encourageants ont déjà été obtenus avec la création d'une lignée de souris transgéniques surexprimant le gène codant pour la protéine IGFBP1 durant la vie fœtale et chez lesquelles il y a un retard de croissance [2]. D'autres résultats sont attendus qui permettront de savoir si oui ou non les gènes codant pour les IGFBP1 et IGFBP3 sont soumis à l'empreinte parentale comme le sont d'autres gènes impliqués dans la voie des IGF. Dans un autre syndrome d'anomalie de croissance, le syndrome de Protée, caractérisé notamment par un gigantisme des mains et des pieds, une hémihypertrophie, des anomalies du squelette et la présence de tumeurs sous-cutanées [9], on a également mis en évidence des niveaux de production aberrants des IGFBP. La

diminution des IGFBP, IGFBP3 en particulier, pourrait expliquer la croissance aberrante de certains tissus chez ces patients [30].

De nombreuses études seront encore nécessaires pour comprendre les mécanismes des dérèglements conduisant aux divers syndromes d'anomalie de croissance chez l'homme, mais il semble d'ores et déjà évident que la voie des IGF est très fréquemment perturbée. Récemment, dans un nouveau cas de malade souffrant de retards de croissance intra-utérine et postnatale on a décrit une délétion homozygote dans le gène de IGF1, fournissant le premier exemple qui souligne l'importance de IGF1 et mettant une fois de plus l'accent sur le rôle essentiel que joue cette voie lors du développement embryonnaire [31] ■

#### \* GLOSSAIRE \*

**IRS1** : substrat du récepteur de l'insuline (insulin-receptor substrate 1).

**PI(3)K** : phosphatidylinositol-3-OH kinase.

**Modification épigénétique** : altération chromosomique, pouvant être héritée et réversible, qui se surimpose à la séquence nucléotidique. Le niveau supplémentaire d'information ainsi créé permettrait, par exemple, de distinguer l'origine parentale des chromosomes.

**Empreinte parentale** : mécanisme de modifications épigénétiques conduisant à l'expression allélique d'un gène suivant son origine parentale.

**Perte de l'empreinte parentale** : altération conduisant à une perte de l'expression allélique, spécifique de l'origine parentale.

**GPC3** : glypican-3.

**GPI** : glycosylphosphatidylinositol.

**IGFBP** : protéines de liaison des facteurs de type insuline (insulin-like growth factor-binding protein).

**EGF** : facteur de croissance de l'épiderme (epidermal growth factor).

**GH** : hormone de croissance (growth hormone).

**IGF** : insulin like growth factor.

## RÉFÉRENCES

1. Jones JI, Clemmons DR. Insulin-like growth factors and their binding proteins: biological action. *Endocrine Rev* 1995 ; 16 : 3-33.
2. Wood TL. Gene-targeting and transgenic approaches to IGF and IGF binding protein function. *Am J Physiology* 1995 ; 32 : E613-22.
3. Joshi R, Jami J. Invalidation chez la souris de gènes susceptibles d'être impliqués dans les diabètes non insulinodépendants. *Med Sci* 1996 ; 12 : 620-3.
4. Waters SB, Pessin JE. Insulin receptor substrate 1 and 2 (IRS1 and IRS2): what a tangled web we weave. *Trends Cell Biology* 1996 ; 6 : 1-4.
5. Babinet C. L'empreinte génomique parentale. *Med Sci* 1992 ; 8 : 65-70.
6. Dreyfus J. Un point sur les « empreintes génomiques ». *Med Sci* 1994 ; 10 : 1006-10.
7. Paldi A, Jami J. Éléments chromosomiques contrôlant l'empreinte parentale des gènes. *Med Sci* 1996 ; 12 : 189-91.
8. Moore T, Haig D. Genomic imprinting in mammalian development: a parental tug-of-war. *Trends Genet* 1991 ; 7 : 45.
9. Cohen MM. A comprehensive and critical assessment of overgrowth and overgrowth syndromes. *Adv Hum Genet* 1989 ; 18 : 181-303.
10. Kotzot D, Schmitt S, Bernasconi F, Robinson WP, Lurie IW, Ilyina H, Méhes K, Hamel BCJ, Otten BJ, Hergensberg M, Werder E, Schoenle E, Schinzel A. Uniparental disomy 7 in Silver-Russell syndrome and primordial growth retardation. *Hum Mol Genet* 1995 ; 4 : 583-7.
11. DeChiara TM, Robertson EJ, Efstratiadis A. Parental imprinting of the mouse insulin-like growth factor II gene. *Cell* 1991 ; 64 : 849-59.
12. Ohlsson R, Nystrom A, Pfeifer-Ohlsson S, Tohonon V, Hedborg F, Schofield P, Flam F, Ekström TJ. *IGF2* is parentally imprinted during human embryogenesis and in the Beckwith-Wiedemann syndrome. *Nature Genet* 1993 ; 4 : 94-7.
13. Barlow DP, Stöger R, Hermann BG, Saito K, Schweifer N. The mouse insulin-like growth factor type-2 receptor is imprinted and closely linked to the *Tme* locus. *Nature* 1991 ; 349 : 84-7.
14. Xu Y, Goodyer CG, Deal C, Polychronakos C. Functional polymorphism in the parental imprinting of the human *IGFR* gene. *Biochem Biophys Res Commun* 1993 ; 197 : 747-54.
15. Feil R, Moore TF, Oswald J, Walter J, Reik W. The imprinted insulin-like growth factor 2 gene. In : Surani MA, Reik W, eds. *Genomic imprinting in mammals: frontiers in molecular biology*. Oxford : IRL/Oxford University Press, 1996 (sous presse).
16. Leighton PA, Ingram RS, Eggenschwiler J, Efstratiadis A, Tilghman SM. Disruption of imprinting caused by deletion of the *H19* gene region in mice. *Nature* 1995 ; 375 : 34-9.
17. Feil R, Walter J, Allen ND, Reik W. Developmental control of allelic methylation in the imprinted mouse *Igf2* and *H19* genes. *Development* 1994 ; 120 : 2933-43.
18. Feil R, Handel MA, Allen N, Reik W. Chromatin structure and imprinting: developmental control of DNase-I sensitivity in the mouse insulin-like growth factor 2 gene. *Dev Genet* 1995 ; 17 : 240-52.
19. Junien C. Beckwith-Wiedemann syndrome, tumorigenesis and imprinting. *Curr Opin Genet Dev* 1992 ; 2 : 431-8.
20. Weksberg R, Shen D, Fei Y, Song Q, Squire J. Disruption of insulin-like growth factor 2 imprinting in Beckwith-Wiedemann syndrome. *Nature Genet* 1993 ; 5 : 143-50.
21. Reik W, Brown KW, Slatter RE, Sartori P, Elliott M, Maher R. Allelic methylation of *H19* and *IGF2* in the Beckwith-Wiedemann syndrome. *Human Mol Genet* 1994 ; 3 : 1297-301.
22. Reik W, Brown KW, Schneid H, Le Bouc Y, Bickmore W, Maher ER. Imprinting mutations in the Beckwith-Wiedemann syndrome suggested by an altered imprinting pattern in the *IGF2-H19* domain. *Human Mol Genet* 1995 ; 4 : 2379-85.
23. Pilia G, Hughes-Benzie RM, MacKenzie A, Baybayan P, Chen E, Huber R, Neri G, Cao A, Forabosco A, Schlessinger D. Mutations in *GPC3*, a glypican gene, cause the Simpron-Golabi-Behmel overgrowth syndrome. *Nature Genet* 1996 ; 12 : 241-7.
24. Green PJ, Ferguson MAJ, Robinson PJ, Feizi T. The cation-independent mannose-6-phosphate receptor binds to soluble GPI-linked proteins via mannose-6-phosphate. *FEBS Lett* 1995 ; 360 : 384-9.
25. Cohen P, Lamson G, Okajima T, Rosenfeld, R. Transfection of the human insulin-like growth factor binding protein-3 gene into Balb/C fibroblasts inhibits cellular growth. *Mol Endocrinol* 1993 ; 7 : 380-6.
26. Harel L. Les propriétés multiples des protéines de liaison des IGF: inhibiteurs et activateurs de croissance. *Med Sci* 1996 ; 12 : 359-63.
27. Spotila LD, Sereda L, Prockop DJ. Partial isodisomy for maternal chromosome 7 and short stature in an individual with a mutation at the *COL1A2* locus. *Am J Hum Genet* 1992 ; 51 : 1396-405.
28. Wollmann HA, Kirchner T, Enders H, Preece MA, Ranke MB. Growth and symptoms in Silver-Russell syndrome: review on the basis of 368 patients. *Eur J Pediatr* 1995 ; 154 : 958-68.
29. Sibilia M, Wagner EF. Strain-specific epithelial defects in mice lacking the EGF receptor. *Science* 1995 ; 269 : 234-8.
30. Rudolph G, Blum WF, Jenne EW, Schöning M, Enders H, Meitinger T, Murken J, Kampik A. Growth hormone (GH), IGFs, and IGFBP-3 in a child with Proteus syndrome. *Am J Med Gen* 1994 ; 50 : 204-10.
31. Woods KA, Camacho-Hübner C, Savage M, Clark A. Intrauterine growth retardation and postnatal growth failure associated with deletion of the *IGF1* gene. *N Engl J Med* 1996 ; 335 : 1363-91.

**Thierry Forné**  
**Robert Feil**

*Laboratory of Developmental Genetics and Imprinting, The Babraham Institute, Babraham Hall, CB2 4AT Cambridge, Royaume-Uni.*

## TIRÉS À PART

R. Feil.

## FORUM - PEAU HUMAINE ET SOCIÉTÉ - LYON - 28 Mai 1997

Le 6<sup>e</sup> Forum *Peau humaine et Société* organisé par l'Unité INSERM 346 aura lieu à Lyon le Mercredi 28 Mai 1997 dans l'Amphithéâtre du Centre International de Recherche sur le Cancer. Les conférences prévues sont les suivantes :

- Histoire de l'iconographie des maladies de la peau - J. Chevallier (Vaulx-en-Velin)
- La peau comme témoin de l'origine aquatique de l'homme - G. Nicaise (Nice)
- Apparence et santé: le rôle des cosmétiques - J.-L. Leveque (Paris)
- La peau dans le langage symbolique des couleurs - C. Grognaud (Tours) et X. Bouissou (Toulouse)
- Approche psychologique de l'effet placebo - P. Lemoine (Lyon)
- Peau et grossesse - M. Bagot (Paris)
- Peau et SIDA : réflexions - D. Schmitt, V. Noly (Lyon)

### Pour informations :

Madame Valérie Noly, Unité Inserm 346, Dermatologie, Pavillon R, Hôpital Édouard-Herriot, 69437 Lyon Cedex 03, France.  
Tél. : 04 72 11 02 92 Fax : 04 72 11 02 90