

■■■■ **Le développement du placenta et du cœur sous le contrôle de l'hypoxie.** Après la démonstration de son rôle dans la progression tumorale (*m/s* 2001, n°2, p.260) une étude récente montre l'importance de la voie de signalisation de l'hypoxie dans le développement du placenta chez la souris [1]. Rappelons que le facteur de transcription HIF-1 (*hypoxia-inducible factor*), qui contrôle l'expression de nombreux gènes activés par une baisse de la concentration tissulaire d'oxygène (hypoxie), est un hétérodimère composé d'une sous-unité α et d'une sous-unité β également appelée ARNT (*aryl hydrocarbon receptor nuclear translocator*). En condition d'hypoxie, cet hétérodimère se fixe sur des séquences HRE (*hypoxia responsive element*) présentes dans des régions promotrices de gènes comme le *vegf* (*vascular endothelial growth factor*). Le placenta des mammifères permet l'échange d'oxygène, de nutriments et de déchets entre le fœtus et la mère et ainsi, est indispensable à la survie de l'embryon. Les embryons de souris *Arnt*^{-/-} meurent avant le jour embryonnaire E10,5 et présentent des anomalies de vascularisation et une diminution du nombre des cellules hématopoïétiques. L'examen du placenta révèle en fait un défaut de prolifération et de différenciation d'une population de trophoblastes correspondant aux cytotrophoblastes humains, ainsi que l'absence d'invasion de la décidua maternelle. De plus, la prolifération des cellules précurseurs des trophoblastes, isolées à partir de blastocystes *Arnt*^{-/-}, est diminuée même en cas d'hypoxie, condition connue pour stimuler la prolifération des cellules précurseurs sauvages. Enfin, la création d'embryons tétraploïdes par agrégation à des blastocytes sauvages a permis de constater d'autres anomalies de développement, en particulier des anomalies de la structure du cœur. Ces résultats suggèrent que la formation des hétérodimères d'HIF-1 α et β en réponse à des conditions d'hypoxie est indispensable au développement du placenta. Les auteurs suggèrent ainsi que les souris *Arnt*^{-/-}

sont un bon modèle pour l'étude de la prééclampsie, une maladie qui se caractérise par une anomalie de l'invasion trophoblastique lors du développement.

[1. Adelman DM, et al. *Genes and Dev* 2000; 14: 3191-203.]

■■■■ **LMBR1 fait des pieds et des mains.** Parmi les ectromélie*, l'acheiropodie (ACHP) occupe une place particulière: observée surtout au Brésil (1/250 000 naissances) et à Porto Rico, elle se manifeste par des malformations caractéristiques avec amputation au niveau de l'épiphyse distale de l'humérus pour le membre supérieur, et amputation de la partie distale de la diaphyse tibiale pour le membre inférieur, associées à la persistance de résidus atrophiés des régions terminales des membres. Grâce à une grande famille brésilienne, le locus avait pu être situé en 7q36 [1]. Parallèlement, on connaissait chez la souris une mutation provoquant un phénotype voisin: la souris Hx (*hemimelic extra-toes*) est en effet atteinte d'hémimélie des pattes avec polydactylie préaxiale. L'an passé, le gène responsable avait été identifié et appelé *Lmbr1* (pour *limb region 1*) [2]; il s'agissait évidemment d'un excellent candidat pour l'ACHP, car, en plus de la similitude des anomalies, la localisation génique sur le génome murin était en synténie avec la région du locus humain de l'ACHP. Le gène *C7orf2* isolé chez l'homme comporte 17 exons sur 300Kb [3], et fut identifié comme l'orthologue de *Lmbr1* [4]. A partir de malades provenant de cinq familles d'ACHP, une même délétion fut observée, avec perte de l'exon 4 et apparition d'un codon stop dans l'exon 6 entraînant la production d'une protéine tronquée. Il doit donc s'agir d'un même accident mutational et, d'après les haplotypes de la région du gène, cet accident semble récent (30 générations environ). Chez l'embryon de souris, l'étude temporo-spatiale de l'expres-

* Atrophie ou absence de plusieurs membres.

sion de *Lmbr1* montre une forte diminution au cours de la période de développement des membres (10,5-12,5 jours embryonnaires). En même temps, on constate une expression ectopique de *Shh* (*Sonic Hedgehog*) dans la partie antérieure de la crête apicale (alors qu'elle se situe normalement à la partie postérieure). Il est donc possible que *Lmbr1* joue un rôle inhibiteur sur *Shh*, soit directement soit avec d'autres protéines qui restent à trouver. Par ailleurs, l'hypothèse d'une implication de *C7orf2* ou *LMBR1* dans la polydactylie préaxiale, initialement évoquée par l'équipe ayant isolé le gène humain [3], ne semble pas se confirmer puisque *LMBR1* est intact chez 5 malades atteints.

[1. Escamilla MA, et al. *Am J Hum Genet* 2000; 66: 1995-2000.]

[2. Clark RM, et al. *Genomics* 2000; 67: 19-27.]

[3. Heus HC, et al. *Genomics* 1999; 57: 342-51.]

[4. Ianakiev P, et al. *Am J Hum Genet* 2001; 68: 38-45.]

**JOURNÉES
INTERNATIONALES
D'ENDOCRINOLOGIE
CLINIQUE
HENRI-PIERRE-KLOTZ**
Société Française
d'Endocrinologie
17-18 mai 2001

Les 44^{es} Journées Internationales d'Endocrinologie Clinique auront lieu à Paris les 17 et 18 mai 2001 et seront consacrées à : « Obésité : le retour vers l'endocrinologie »

Renseignements :

Dr G. Copinschi
Laboratoire de Médecine
Expérimentale
Université Libre de Bruxelles
CP 618
808, route de Lennik
B-1070 Bruxelles - Belgique