

■■■ Peut-être enfin un modèle murin pour la trisomie 21.

La trisomie 21 est la plus fréquente des aberrations chromosomiques humaines. Bien que le séquençage du bras long du chromosome 21 ait été effectué [1], on ne connaît pas encore avec précision les gènes dont le surdosage entraîne les manifestations phénotypiques les plus graves de la maladie, retard mental et malformations cardiaques. Les cas de trisomies 21 partielles, qui permettent de suspecter plus particulièrement certains gènes, sont rares, et c'est pourquoi la création de modèles animaux a été tentée. Des souris transgéniques porteuses de segments surnuméraires d'ADN de la région 21q22.2 contenant le gène *Dyrk1a* (*dual-specificity tyrosine phosphorylation-regulated kinase 1*) qui correspond au gène *minibrain* de la drosophile (*m/s* 1997 n° 8/9, p. 1069) ont été obtenues [2]. Elles présentent de discrets troubles du comportement. Les lignées de souris avec trisomie partielle pour la région terminale du chromosome murin 16 (synténique du chromosome 21 humain) ont également des troubles de la mémoire et de l'apprentissage [3]. Mais ces modèles sont incomplets dans la mesure où ils ne sont pas trisomiques pour la totalité du chromosome 21. Une équipe japonaise vient d'obtenir des souris complètement trisomiques 21 [4] en introduisant tout d'abord dans des cellules souches embryonnaires (ES) un chromosome 21 humain par technique de transfert par *microcell*. Les clones porteurs du chromosome 21 ont ensuite été injectés à des embryons au stade 8 cellules. Ceux-ci furent réimplantés chez des souris pseudo gestantes. Les souris chimériques enfin obtenues ont alors été analysées afin de vérifier la présence

du chromosome 21 humain dans divers tissus et pour s'assurer que les gènes humains portés par ce chromosome s'exprimaient bien dans les tissus murins. Des tests de comportement montrent que ces souris sont plus craintives, préfèrent l'obscurité et restent immobiles dans l'eau plus longtemps que les témoins. Elles présentent en outre une hypoplasie thymique, et des cardiopathies congénitales (malformations conotruncales, hypoplasies atrioventriculaires) voisines de celles qui sont observées chez les enfants trisomiques 21. En admettant qu'elles constituent un modèle valable de trisomie 21, il faut à présent procéder à des invalidations sélectives de gènes afin de dénombrer ceux qui interviennent dans le phénotype trisomique 21. Vaste programme !

- [1. Hattori CJ, *et al. Nature* 2000; 405: 311-9.]
- [2. Smith DJ, *et al. Nat Genet* 1997; 16: 28-36.]
- [3. Reeves RH, *et al. Nat Genet* 1995; 11: 177-84.]
- [4. Shinohara T, *et al. Hum Mol Genet* 2001; 10: 1163-75.]

■■■ Invalidation du gène de la 1 α -hydroxylase : phénotype attendu ?

La forme active de la vitamine D, la 1 α , 25 dihydroxyvitamine D3 (1,25(OH)₂D), ou calcitriol, est synthétisée dans le rein à partir de son précurseur, la 25(OH)D, par une enzyme mitochondriale appartenant à la famille des cytochromes P450, la 1 α -hydroxylase. Des mutations de cette enzyme chez l'homme, responsables d'un défaut de synthèse de calcitriol, entraînent un tableau clinique connu sous le nom de rachitisme vitamine D-dépendant, qui associe aux anomalies osseuses une hypocalcémie et une hyperparathyroïdie secondaire.

Le groupe de D. Goltzman (*McGill University*, Montréal, Canada) [1] a récemment établi des lignées de souris dont le gène de la 1 α -hydroxylase a été invalidé par recombinaison homologue. Ces animaux, dont les concentrations circulantes de calcitriol sont indétectables, ont des anomalies attendues du métabolisme phosphocalcique associant une hypocalcémie due à un défaut d'absorption intestinale de calcium, une hyperparathyroïdie secondaire responsable d'une fuite urinaire de phosphate, un défaut d'expression de trois gènes cibles du calcitriol, la calbindine D_{9K} intestinale, la calbindine D_{28K} rénale et la 24-hydroxylase. Les conséquences osseuses de cette invalidation sont majeures : retard de croissance, rachitisme avec défaut de minéralisation osseuse, élargissement des plaques de croissance épiphysaires, augmentation du nombre et de l'activité des ostéoblastes (élévation des phosphatases alcalines), diminution du nombre et de la taille des ostéoclastes. De façon plus inattendue, des anomalies du système immunitaire ont été observées chez les souris mutantes : adénopathies cervicales, diminution du nombre de lymphocytes CD4⁺ et CD8⁺ et augmentation du nombre des lymphocytes CD4⁻CD8⁻ dans le sang périphérique. Enfin, les souris homozygotes femelles sont stériles en raison d'un défaut d'ovulation accompagné d'une hypoplasie de l'appareil génital. Ces anomalies ne sont pas observées lors de l'invalidation du récepteur de la vitamine D, ce qui soulève l'hypothèse d'actions de cette hormone indépendantes du récepteur classique.

- [1. Panda DK, *et al. Proc Natl Acad Sci USA* 2001; 98: 7498-503.]