

Une insertion de grande taille dans le gène, lésion moléculaire de certains déficits en lipoprotéine lipase

La lipoprotéine lipase joue un rôle crucial dans le métabolisme des triglycérides, notamment en contrôlant le transport du cholestérol des particules riches en triglycérides aux lipoprotéines LDL et HDL. Son déficit se manifeste par des douleurs abdominales, une hépato-splénomégalie, un retard de croissance, avant l'apparition ultérieure de xanthomes.

La lipoprotéine lipase est une glycoprotéine d'environ 54 kDa; des clones d'ADN humain ont été obtenus en 1987 et leur utilisation permet d'analyser la pathologie moléculaire du déficit. Langlois *et al.* (Vancouver et Seattle) ont étudié [1] 15 sujets atteints de cette affection récessive autosomique; les malades provenaient de 11 familles non apparentées entre elles. Le résultat le plus notable a été que chez sept malades appartenant à quatre familles a été découverte une insertion de grande taille (2 kb), très semblable dans tous les cas sur l'un des gènes, l'autre gène ayant une structure générale inchangée dans trois familles et une délétion dans la quatrième.

Les insertions, tout au moins de taille élevée, sont beaucoup plus rares que les délétions dans les maladies génétiques humaines. On en a signalé quelques-unes: tout d'abord dans deux cas d'hémophilie A [2]; elles étaient sporadiques, n'étant pas présentes chez la mère, étaient dues à l'insertion d'éléments mobiles répétitifs du type LINE (LI). Deux exemples héréditaires ont été publiés, comportant une duplication de plusieurs exons avec recombinaisons Alu-Alu, dans une anomalie du récepteur des LDL [3] et dans une maladie de Fabry ou déficit en

α -galactosidase [4]. Le type d'insertion décrit par Langlois *et al.* diffère des précédents par deux caractères importants: (1) sa nature; dans le déficit en lipoprotéine lipase, les résultats semblent éliminer à la fois une duplication de l'ADN du gène et l'intervention d'éléments répétitifs LI humains; l'insertion paraît être d'une autre nature qui n'a pas été encore déterminée; (2) sa fréquence; les insertions décrites antérieurement étaient soit sporadiques, soit trouvées seulement chez un individu; elle est ici présente dans quatre familles, soit un quart du nombre total examiné; cette constatation est tout à fait nouvelle et pose le problème de son origine; ces familles sont d'ascendance anglaise, française, allemande et polonaise. Malgré ces origines diverses, l'existence d'un haplotype semblable au voisinage de l'insertion, révélé par des polymorphismes

de restriction, plaide en faveur d'une origine commune qui devrait remonter à plusieurs siècles.

J.-C. D.

1. Langlois S, Deale S, Brunzell JD, Kastelein JJ, Hayden MR. A major insertion accounts for a significant proportion of mutations underlying human lipoprotein lipase deficiency. *Proc Natl Acad Sci USA* 1989; 86 : 948-52.

2. Kazazian HH, Wong C, Youssoufian H, *et al.* Haemophilia A resulting from *de novo* insertion of L sequences represents a novel mechanism for mutation in man. *Nature* 1988; 332 : 164-6.

3. Lehrmann MA, Goldstein JL, Russel DW, Brown MS. Duplication of seven exons in LDL receptor gene caused by Alu-Alu recombination in a subject with familial hypercholesterolemia. *Cell* 1987, 48 : 827-35.

4. Bernstein HS, Bishop DF, Astrin KH, *et al.* Fabry disease: six gene rearrangements and an exonic point mutation in the α -galactosidase gene. *J Clin Invest* 1989; 83 : 1390-9.

■■■■ BRÈVES ■■■■

■■■■ La production de souris transgéniques par introduction du gène de l'érythropoïétine humaine dans l'embryon provoque une polycythémie même à l'état hétérozygote, et plus marquée encore lorsqu'on obtient des homozygotes. L'érythropoïète déborde de la moelle osseuse et se généralise à tous les tissus. Il manque donc peut-être certains signaux de régulation. Ces souris transgéniques représentent un modèle pour l'étude de l'hyperexpression de l'éry-

thropoïétine. Elles constituent aussi un signal d'alarme vis-à-vis de l'utilisation thérapeutique de l'hormone dans des anémies qui, contrairement à celle de l'insuffisance rénale, ne sont pas en rapport avec une diminution de la production d'érythropoïétine, mais dans lesquelles, au contraire, cette cytokine est déjà produite en quantité augmentée.

[Semenza GL, *et al.* *Proc Natl Acad Sci USA* 1989; 86 : 2301-5.]