

2. Breton-Gorius J, Favier R, Guichard J, et al. A new congenital dysmegakaryopoietic thrombocytopenia (Paris-Trousseau) associated with giant platelet alpha-granules and chromosome 11 deletion at 11q23. *Blood* 1995; 85: 1805-14.
3. Hart A, Melet F, Grossfeld P, et al. Fli-1 is required for murine vascular and megakaryocytic development and is hemizygotously deleted in patients with thrombocytopenia. *Immunity* 2000; 13: 167-77.
4. Shivdasani RA. Molecular and transcriptional regulation of megakaryocyte differentiation. *Stem Cells* 2001; 19: 397-407.
5. Spyropoulos DD, Pharr PN, Lavenburg KR, et al. Hemorrhage, impaired hematopoiesis, and lethality in mouse embryos carrying a targeted disruption of the Fli1 transcription factor. *Mol Cell Biol* 2000; 20: 5643-52.
6. Bartel FO, Higuchi T, Spyropoulos DD. Mouse models in the study of the Ets family of transcription factors. *Oncogene* 2000; 19: 6443-54.
7. Raslova H, Komura E, Le Couédic JP, et al. Fli1 monoallelic expression combined with its hemizygous loss underlies Paris-Trousseau/Jacobsen thrombocytopenia. *J Clin Invest* 2004; 114: 77-84.
8. Hanel ML, Wevrick R. The role of genomic imprinting in human developmental disorders: lessons from Prader-Willi syndrome. *Clin Genet* 2001; 59: 156-64.
9. Schlissel M. Allelic exclusion of immunoglobulin gene rearrangement and expression: why and how? *Semin Immunol* 2002; 14: 207-12.
10. Bix M, Locksley RM. Independent and epigenetic regulation of the interleukin-4 alleles in CD4<sup>+</sup> T cells. *Science* 1998; 281: 1352-4.
11. Chess A, Simon I, Cedar H, Axel R. Allelic inactivation regulates olfactory receptor gene expression. *Cell* 1994; 78: 823-34.
12. Penny LA, Dell'Aquila M, Jones MC, et al. Clinical and molecular characterization of patients with distal 11q deletions. *Am J Hum Genet* 1995; 56: 676-83.
13. Elowitz MB, Levine AJ, Siggia ED, Swain PS. Stochastic gene expression in a single cell. *Science* 2002; 297: 1183-6.
14. Newlands S, Levitt LK, Robinson CS, et al. Transcription occurs in pulses in muscle fibers. *Genes Dev* 1998; 12: 2748-58.
15. Cook DL, Gerber AN, Tapscott SJ. Modeling stochastic gene expression: implication for haploinsufficiency. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998; 95: 15641-64.

## NOUVELLE

### Pharmacogénomique de l'hormone de croissance : le polymorphisme du récepteur en première ligne

Pierre Bougnères

> La génétique quantitative fait ses premiers pas chez l'homme. La variabilité individuelle d'un trait humain mesurable (taille, poids, concentration circulante d'un substrat ou d'une hormone...) comporte une part plus ou moins importante de génétique. La variabilité génétique qui différencie les individus repose sur le polymorphisme de leur ADN. Le génome humain comporte environ 14 millions de polymorphismes de « simple nucléotide » (SNP, *single nucleotide polymorphism*) ainsi que des polymorphismes variés (délétions, microsatellites, minisatellites...). Certains de ces polymorphismes - les uns codants non synonymes, les autres modifiant l'épissage, d'autres encore « régulateurs » - ont des effets fonctionnels. On commence à découvrir le rôle de ces polymorphismes. Certaines variations génomiques jouent un rôle de QTL (*quantitative trait locus*): celui-ci reste souvent encore une vaste région chromosomique de plusieurs centimorgans [1]. L'action des médicaments offre un vaste

champ d'application de la génétique quantitative. La « pharmacogénomique » est à la mode [2]. Mais les études dans ce domaine restent rares. Les médicaments ont des effets mesurables. Certains de ces effets reflètent les propriétés thérapeutiques du médicament, d'autres des conséquences indésirables liées à son emploi: par exemple, la croissance en réponse à l'hormone de croissance (GH, *growth hormone*), et l'insulinorésistance, facteur de diabète, provoquée par la même hormone. Un même variant génomique peut affecter plusieurs traits (pléiotropie). Les effets quantitatifs des variants génomiques peuvent aujourd'hui être évalués *in vivo*, directement, chez les sujets d'une cohorte de patients traités par le médicament (épidémiogénétique, études d'association). Les effets des variants suspectés induire des différences de réponse individuelle doivent être testés *in vitro* (génomique fonctionnelle). Comment trouver les variants géno-

miques à tester? Pour l'action des médicaments, on peut difficilement recourir à des études de liaison génétique familiales, capables d'identifier des régions (QTL) jusque-là incon- nues. En tout cas, c'est impossible pour des médicaments très spécifiques, à indications orphelines du type de l'hormone de croissance, qui ne sont administrés qu'à un membre de la famille. Pour rechercher des relations génotype-phénotype, il vaut donc mieux se tourner d'emblée vers des études d'association, directes, entre un variant éventuellement causal et le trait mesurable. Dans le cas qui nous intéresse, le trait quantitatif mesurable est la vitesse de croissance sous traitement par l'hormone de croissance. Quel variant nucléotidique tester? Le premier gène intéressant s'imposait de lui-même. En effet, il ne fallait pas être un grand devin pour imaginer que le récepteur de la GH, porteur d'un polymorphisme fréquent chez les Européens, pouvait moduler les effets physiologiques de la GH. Une étude récente réalisée dans le service d'Endocrinologie de l'hôpital Saint-Vincent-de-Paul (Paris, France) montre que les enfants porteurs

Service d'Endocrinologie et Inserm U.561, Hôpital Saint-Vincent-de-Paul, 82, avenue Denfert Rochereau, 75014 Paris, France.  
[pierre.bougneres@paris5.inserm.fr](mailto:pierre.bougneres@paris5.inserm.fr)



hétérozygotes ou homozygotes d'une délétion de l'exon 3 du récepteur de la GH répondent mieux à l'hormone (Figure 1) [3]. Ils grandissent plus vite lorsqu'on leur administre de la GH afin de corriger leur petite taille. Les porteurs de

la délétion représentent la moitié de la population européenne: c'est dire que l'effet est important à connaître. Il concerne un enfant traité sur deux. L'accélération de la croissance est à peu près le double de celle des homozygotes pour la forme longue du récepteur de la GH, qui composent l'autre moitié de la population. La différence fonctionnelle est nette *in vitro*, lorsqu'on teste la transduction du signal GH dans un système de cellules transfectées avec des plasmides porteurs des ADNc des différentes formes du gène *GHR*. Le gène codant pour le récepteur de la GH est un QTL important pour la croissance humaine. Le polymorphisme impliquant l'exon 3 s'est répandu dans la population européenne, indiquant probablement un avantage sélectif qu'il n'est pas évident d'imaginer [4]. On ne connaît pas précisément sa prévalence en Afrique, continent où il a vu le jour avant la transition hominidés-*Homo sapiens*, comme le montrent d'élégantes observations du

groupe de S. Amselem (Créteil, France). Ce polymorphisme influence fortement la réponse individuelle des patients à l'hormone de croissance. Ces résultats inaugurent d'autres études, dans d'autres domaines thérapeutiques où les réponses sont mesurables et peuvent conduire à l'analyse génétique quantitative. ♦

### Pharmacogenomics of the growth hormone: polymorphism of the receptor in the front line

#### RÉFÉRENCES

1. Korstanje R, Paigen B. From QTL to gene: the harvest begins. *Nat Genet* 2002; 31: 235-6.
2. Barton NH, Keightley PD. Understanding quantitative genetic variation. *Nat Rev Genet* 2002; 3: 11-21
3. Dos Santos C, Essioux L, Teinturier C, et al. A common polymorphism of the growth hormone receptor is associated with increased responsiveness to growth hormone. *Nat Genet* 2004; 36: 720-4.
4. Pantel J, Machinis K, Sobrier ML, et al. Species-specific alternative splice mimicry at the growth hormone receptor locus revealed by the lineage of retroelements during primate evolution. *J Biol Chem* 2000; 275: 18664-9.

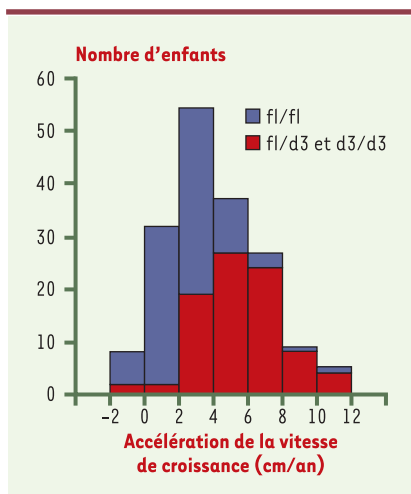


Figure 1. L'accélération de la vitesse de croissance sous GH est dépendante du génotype du récepteur de la GH (d3: forme délétée).

## 4<sup>e</sup> ÉDITION DE LA BIBLE DE BIOLOGIE MOLÉCULAIRE ET CELLULAIRE



### BIOLOGIE MOLÉCULAIRE DE LA CELLULE

Bruce ALBERTS, Alexander JOHNSON, Julian LEWIS, Martin RAF, Keith ROBERTS, Peter WALTER.

Cette 4<sup>e</sup> édition de l'ouvrage de référence en biologie a été entièrement réécrite, actualisée et augmentée de 6 chapitres de génétique moléculaire totalement inédits et d'un nouveau chapitre sur les germes pathogènes, l'infection et l'immunité. Complet, moderne, il est divisé en 5 grandes parties • les principes élémentaires de biologie cellulaire et la biochimie fondamentale • les mécanismes génétiques de base, l'expression et la transmission des informations génétiques • les principales méthodes expérimentales d'étude des cellules • l'organisation interne des cellules • le comportement des cellules dans les organismes multicellulaires.

Le CD-Rom offert dans l'ouvrage, la richesse des 2100 illustrations, les résumés en fin de chapitre, la rédaction très didactique, la mise en valeur des termes à retenir et l'important glossaire ajoutent à l'extraordinaire accessibilité du livre.

#### LIVRE D'EXERCICES – John WILSON et Tim HUNT

Complémentaire du livre de cours, un outil indispensable à l'étudiant pour préparer, réviser, et réussir l'épreuve de biologie cellulaire. : 1 388 problèmes, leurs corrigés, 12 pages de références bibliographiques utiles et un index de 6 000 entrées. 2004 – Broché, 480 pages et 450 illustrations

2004. - 4<sup>e</sup> édition - Collection "Sciences"  
Broché, 736 pages, 626 illustrations.

Ces ouvrages sont en vente séparément ou en « pack spécial-étudiant »  
- Livre de cours + Livre d'exercices - au prix exceptionnel de 150 € au lieu de 180 €.

En vente chez votre librairie spécialisée, sur notre site [www.medecine.flammarion.com](http://www.medecine.flammarion.com) ou par correspondance.

**BON DE COMMANDE** à retourner à FLAMMARION MÉDECINE - 4, rue Casimir Delavigne - 75006 PARIS

NOM : ..... Prénom : ..... Adresse : .....

Code postal : ..... Ville : .....

Je commande et je règle ci-joint par chèque à l'ordre de Flammarion (une facture acquittée sera jointe au colis) :

- BIOLOGIE MOLÉCULAIRE DE LA CELLULE – 4<sup>e</sup> édition (135 € + 5 € participation aux frais de port) ..... 140 €
- BIOLOGIE MOLÉCULAIRE DE LA CELLULE – LIVRE D'EXERCICES (45 € + 5 € participation aux frais de port) ..... 50 €
- PACK SPÉCIAL-ÉTUDIANT (LIVRE DE COURS + LIVRE D'EXERCICES (150 € + 5 € participation aux frais de port) ..... 155 €

MED.SC. 09/04