

RÔLE DE L'ÉPIGÉNÉTIQUE DANS L'EXPRESSION PHÉNOTYPIQUE DES MALADIES GÉNÉTIQUES

par **Nicolas RICHARD, Geneviève ABÉGUILÉ, Nadia COUDRAY**
et **Marie-Laure KOTTLER** (Caen)

L'information génétique n'est pas uniquement contenue dans l'agencement des quatre bases ACGT de l'ADN mais aussi dans la façon dans laquelle cet ADN est compacté au sein de la chromatine. Ces modifications, dites épigénétiques, font intervenir deux mécanismes principaux : la méthylation de l'ADN (cytosine au sein d'îlots CpG) et des modifications covalentes des histones. Au code génétique s'ajoute donc un code épigénétique responsable d'une information qui est aussi transmissible aux cellules filles. Ces modifications épigénétiques jouent un rôle important dans l'expression phénotypique de certains déficits génétiques. C'est le cas notamment des lésions du locus GNAS associées à la pseudohypoparathyroïdie (PHP). Cette empreinte est tissu-spécifique, essentiellement localisée au niveau du rein et de la thyroïde. Au niveau de ces tissus seul l'allèle maternel est exprimé. Une lésion de la partie codante du gène GNAS entraîne une haplo-insuffisance et un phénotype dysmorphique (syndrome d'Albright). Si la lésion est située sur l'allèle d'origine maternel il existe une résistance hormonale à la PTH au niveau du rein et à la TSH au niveau de la thyroïde, tableau décrit sous le nom de PHP1a. Si la lésion est située sur l'allèle paternel, les signes cliniques sont pauvres et le diagnostic de pseudo-pseudohypoparathyroïdie (PPHP) est rarement fait devant le syndrome dysmorphique sans résistances hormonales associées. Des anomalies de méthylation du locus GNAS et plus particulièrement de l'exon 1A entraîne un défaut d'expression de *Gαs* uniquement au niveau du rein et de la thyroïde. Si ces anomalies concernent l'allèle maternel (le seul exprimé) avec un profil de type paternel, il n'y a pas d'haplo-insuffisance ni de syndrome dysmorphique. La résistance hormonale est là encore restreinte à la PTH et la TSH réalisant le tableau de PHP1b. Dans les formes familiales, ces anomalies de méthylation sont associées à une délétion du gène de la syntaxine 16 dans l'allèle maternel, vraisemblablement centre d'empreinte de ce locus.

Mots-clé : épigénétique, empreinte parentale, inactivation de l'X, déficit en pyruvate deshydrogénase, pseudo-hypoparathyroïdie, gène GNAS.

L'information génétique n'est pas uniquement contenue dans l'agencement des 4 bases ACGT de l'ADN mais aussi dans la façon dans laquelle cet ADN est compacté au sein de la chromatine et va s'exprimer. Parmi les mécanismes de verrouillage de l'expression des gènes, la méthylation des cytosines apparaît de plus en plus comme un mécanisme de contrôle important. Cette modification est dite épigénétique parce qu'elle module l'activité du génome sans en affecter la séquence. Au code génétique s'ajoute donc un code épigénétique responsable d'une information qui est aussi transmissible aux cellules filles.

Les modifications épigénétiques font intervenir deux mécanismes principaux : la méthylation de l'ADN (cytosine au sein d'îlots CG) sous la dépendance d'un centre d'empreinte (IC) et des modifications covalentes des histones (acétylation, méthylation/phosphorylation ou ADP ribosylation) donnant naissance à des modifications de la

compaction de l'ADN se traduisant par des segments de chromosome très condensés appelés hétérochromatine. Il existe d'ailleurs une interaction entre méthylation de l'ADN et de-acétylation des histones *via* les histones de-acétylase (HDAC) afin de modifier l'expression des gènes (1).

Par son ampleur l'inactivation du chromosome X constitue certainement l'exemple le plus frappant de régulation épigénétique de l'expression des gènes : l'inactivation d'un chromosome X permet de respecter un dosage génique identique entre les cellules d'une fille (XX) et d'un garçon (XY) en assurant une expression mono-allélique dans les cellules des deux sexes. Seules les régions homologues au chromosome Y (région pseudo-autosomique) qui s'apparient lors de la méiose masculine échappent à cette inactivation. Ce phénomène, encore appelé lyonisation, est directement visible en cytogénétique sous forme du corpuscule de Barr. Il se met en place précocement dans la vie embryonnaire, de façon aléatoire et crée un véritable mosaïcisme fonctionnel : 50 % des cellules expriment l'allèle paternel et 50 % expriment l'allèle maternel.

Ce mosaïcisme fonctionnel peut être clairement visualisé chez la chatte calicot ou chatte trois couleurs. En effet chez la chatte, un des gènes responsable de la couleur des poils est situé sur le chromosome X soumis à l'inactivation. Un autre gène est situé sur un autosome. Prenons l'exemple d'allèles différents (codant chacun pour une couleur différente), situés sur le chromosome X : en fonction de l'X qui sera exprimé la couleur sera différente. Cette expression étant aléatoire, il y aura des tâches de deux couleurs différentes sur un fond déterminé par le gène autosomique. Le chat mâle qui n'a qu'un seul X restera avec deux couleurs.

Certains gènes des chromosomes non sexuels sont, eux aussi, la cible de modifications épigénétiques inactivatrices ou activatrices tout aussi importantes sur le plan physiologique : ce sont les gènes soumis à empreinte parentale. Autrement dit, pour certains gènes, leur expression dépendra de leur origine paternelle ou maternelle. De plus, des travaux récents ont montré que cette expression pouvait être tissu-spécifique donnant un élément de complexité supplémentaire dans l'observation des phénotypes.

L'état épigénétique est instable car il évolue au cours de la gamétogenèse et des étapes précoces du développement, mais il est aussi stable puisque cette empreinte est assurée après la division cellulaire les cellules filles gardant en mémoire l'origine maternelle ou paternelle de l'allèle. Ainsi, pour les gènes soumis à empreinte, l'expression phénotypique d'une altération génétique peut être profondément modifiée par l'origine parentale de l'allèle muté.

Afin d'illustrer notre propos, nous prendrons deux exemples, l'un pour un gène situé sur le chromosome X et l'autre pour un gène situé sur le chromosome 20.

Déficit en pyruvate déshydrogénase

L'enfant Pauline D. née à terme à 40 semaines présente dès sa naissance une hypotonie axiale, une microcéphalie. À 14 jours de vie, elle est hospitalisée pour hypothermie, ictère, convulsions, apnée et des difficultés de reprise du poids de naissance. Le bilan biologique montre une hyperlactacidémie avec élévation de l'acide pyruvique. L'examen tomo-densitométrique cérébral montre des dilatations péri-ventriculaires très importantes avec des hypodensités bilatérales et une agénésie du corps calleux. Elle décède à 22 jours de vie. Le diagnostic de maladie métabolique à type de déficit en pyruvate déshydrogénase est évoqué. De façon étonnante, l'étude de l'activité pyruvate déshydrogénase (PDH) sur lymphocytes est retrouvée normale de même que son activation par la PDH

phosphatase endogène. Cependant, l'étude du gène de la sous-unité E1-alpha (PDH-A1 localisé sur le chromosome X en p22.1), effectuée sur l'ADN extrait des lymphocytes, retrouve une mutation à type de duplication dans l'exon 10.

La répartition aléatoire inégale dans les différentes cellules de l'inactivation du chromosome X sur l'allèle normal est responsable de la discordance entre étude biologique et génétique.

Commentaires

Plus d'une centaine d'observations ont été rapportées mettant en évidence l'extrême hétérogénéité clinique et moléculaire de ce déficit (2). Bien que s'agissant d'un gène localisé sur le chromosome X, un nombre égal de garçons et de filles affectés par un déficit en E1 alpha-PDH est retrouvé. Chez les filles hétérozygotes, le déficit peut être variable dans son expression tissulaire du fait de l'inactivation aléatoire du chromosome X à une étape précoce du développement (14^e jour). L'activité PDH résiduelle chez les filles dépend de la proportion relative de l'inactivation du chromosome X normal. La mesure de l'activité PDH sur plusieurs types cellulaires est alors nécessaire. Si c'est l'allèle normal qui est inactivé dans les régions cérébrales (à forte activité oxydative), la maladie se traduira par des lésions cérébrales graves. Dans des cas extrêmes on pourra observer des formes cliniques dites intra-cérébrales sans perturbation métabolique ni modification de l'activité PDH périphérique. Chez les garçons les déficits complets ne sont pas compatibles avec la vie et seuls les déficits plus ou moins partiels affectent de façon plus ou moins grave le métabolisme cérébral.

Ostéodystrophie héréditaire d'Albright et pseudohypoparathyroïdie (PHP)

L'ostéodystrophie héréditaire d'Albright (OHA) est un syndrome transmis sur le mode autosomique dominant, caractérisé dans sa forme typique par une petite taille, une obésité, un faciès lunaire, une brachydactylie prédominant sur le quatrième métacarpe, des ossifications sous-cutanées et un retard mental de gravité variable (3). S'y associent des signes cliniques d'hypoparathyroïdie le plus souvent révélée par une hypocalcémie. La pseudohypoparathyroïdie (PHP) est définie par des signes d'hypoparathyroïdie et une concentration très élevée de PTH. En 1990, des mutations perte de fonction ont été identifiées à l'état hétérozygote dans le gène *GNAS* (*Guanine Nucleotide-binding protein Alpha Stimulating*) qui code pour la sous-unité alpha des protéines Gs (4, 5). Ces mutations réduisent de 50 % le niveau de la protéine G α s et son activité intracellulaire comme cela est démontré par le dosage de l'AMPc produit dans les érythrocytes.

LA PHP1A : MUTATION DU GÈNE GNAS AU NIVEAU DE L'ALLÈLE MATERNEL

Le gène *GNAS* est localisé sur le chromosome 20 en position q13. Il est formé de 13 exons (6).

Les études de ségrégation familiale, ont montré une transmission de type autosomique dominante. Pendant longtemps il a été évoqué la notion de pénétrance incomplète, voire de « saut de génération », pour expliquer l'absence apparente d'expression phénotypique de certains sujets porteurs obligatoires de la lésion génétique. De plus, certains patients présentent une OHA isolée avec baisse de l'activité Gs mais il n'y a pas de résistance hormonale. Le diagnostic alors posé est celui de pseudo-pseudohypoparathyroïdie (PPHP) (7). Une étude attentive a montré qu'il existait en fait une transmission très particulière : les patients présentant une OHA qui héritent la mutation du gène *GNAS* de leur mère

développent une résistance à la PTH et à la TSH principalement (tableau clinique de PHP 1a) alors que les patients qui héritent la mutation de leur père développent uniquement une PPHP (8) (figure 1). Dans de très rares cas, certains patients qui présentent une mutation de $G\alpha_s$ sur l'allèle paternel développent aussi une forme d'ossification ectopique particulièrement sévère décrite sous le nom d'hétéroplasie progressive osseuse (9). La physiopathologie de ce syndrome reste peu claire. Ce phénotype ne sera pas étudié dans cet article.

Ces observations permettent de conclure que la présence d'un allèle maternel normal prévient la résistance hormonale. Ce résultat est compatible avec une empreinte génomique du gène *GNAS*.

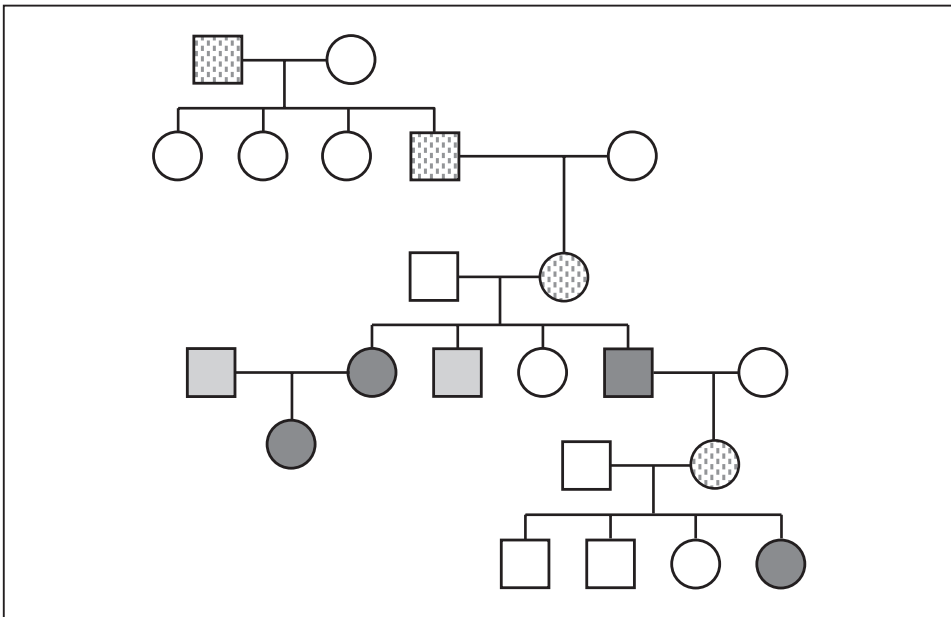


Figure 1. – **Mode de transmission d'une pathologie liée à une empreinte génomique.**

Tous les sujets grisés ont la même mutation.

En pointillé : patients présentant une pseudo-pseudohypoparathyroïdie.

En gris foncé : patients présentant une pseudo-hypoparathyroïdie (PHP)1a

Tous les patients présentant une PHP1a ont reçu la mutation de leur mère.

Dans l'hypothèse d'une empreinte parentale où seul un allèle, en l'occurrence l'allèle maternel est exprimé, on devrait observer en cas de lésion sur cet allèle, une résistance hormonale étendue à l'ensemble des voies utilisant l'AMPC comme second messager. D'autre part on retrouve toujours une activité Gs dans les érythrocytes témoignant d'une simple haplo-insuffisance (50 %), donc en rapport avec une expression biallélique. Ces deux résultats sont contradictoires. Pour expliquer la résistance exclusive à la PTH (et à la TSH) il faut donc que l'allèle paternel normal soit aboli uniquement dans le rein (et la thyroïde) (figure 2). L'empreinte parentale n'est donc pas ubiquitaire mais est confinée à un nombre limité de cellules et de tissus : en d'autres termes, le gène est habituellement transcrit à partir des deux allèles dans la majorité des cellules mais dans certains tissus tel que le rein, il n'est transcrit qu'à partir d'un seul allèle en l'occurrence l'allèle maternel.

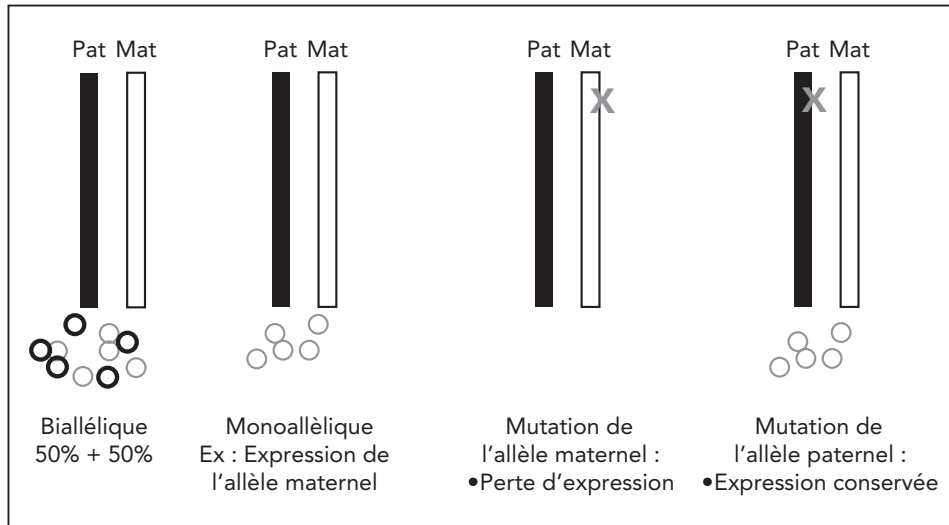


Figure 2. – Rôle de l'empreinte parentale dans l'expression génique.

L'hypothèse d'une empreinte parentale tissu-spécifique a été confirmée par l'utilisation de modèles animaux. Chez la souris la ségrégation des allèles a été suivie grâce à la présence d'une simple variation de longueur de la séquence du gène, ce qui a permis de montrer que le gène *GNAS* était exprimé de façon biallélique dans la majorité des tissus (cerveau, foie, poumon). Les chercheurs se sont ensuite intéressés au tissu rénal, organe particulièrement intéressant puisque cible principale des effets biologiques de la PTH. En utilisant un modèle de souris KO pour le gène *GNAS*, Yu et coll. (10) ont montré, par d'élégantes analyses immuno-histochimiques, que la protéine *G α s* était exprimée uniquement à partir de l'allèle maternel dans les tubules proximaux alors que dans la médullaire, l'expression était biallélique. L'empreinte génomique de *GNAS* est donc tissu-spécifique. En cas de lésion de l'allèle maternel, la protéine n'est plus synthétisée dans le tube rénal proximal, le résultat final étant une perte complète de fonction et non une haplo-insuffisance. Des travaux ultérieurs ont montré que *G α s* était aussi uniquement exprimée à partir de l'allèle maternel dans la thyroïde et dans l'hypophyse rendant compte de l'hypothyroïdie associée à la *PHP1a* (8, 11).

En résumé, lorsqu'une mutation siège sur l'allèle maternel, il n'y a pas d'activité *Gs* (d'où résistance hormonale) et ceci uniquement dans les tissus ou les cellules où le gène a une expression monoallélique. Dans les autres tissus, la persistance de 50 % de l'activité *Gs* permet le maintien d'un niveau d'AMP cyclique suffisant pour induire des réponses physiologiques quasi normales.

EMPREINTE PARENTALE AU LOCUS *GNAS*

L'expression des gènes décrits au locus *GNAS* n'est pas biallélique (figure 3) (12). Leurs promoteurs sont dans des régions appelées DMR (*Differentially Methylated Regions*), c'est-à-dire méthylées différemment selon l'origine parentale de l'allèle (figure 4). Cette empreinte est établie durant la gaméto-genèse et est maintenue au cours du développement. L'exon codant pour la *NeuroEndocrine Secretory Protein 55* (*NESP55*) est uniquement exprimé à partir de l'allèle maternel. Son promoteur est méthylé sur l'allèle paternel.

En revanche, l'exon XL α s (eXtra Large α s) est uniquement exprimé à partir de l'allèle paternel et son promoteur est méthylé sur l'allèle maternel. L'exon 1A (A/B) est exprimé à partir de l'allèle paternel tout comme AS.

De façon intéressante, les deux allèles du promoteur de G α s ne sont pas méthylés. Cependant, juste en amont de ce promoteur, il existe une région méthylée sur l'allèle maternel et qui contient l'exon 1A.

L'expression monoallélique de G α s (à partir de l'allèle maternel) dans certains tissus, est restée longtemps énigmatique et n'est pas encore complètement résolue. Des avancées majeures ont été obtenues à partir des études génétiques d'une pathologie proche, la PHP1b, dont l'origine lésionnelle a été localisée au locus GNAS (13).

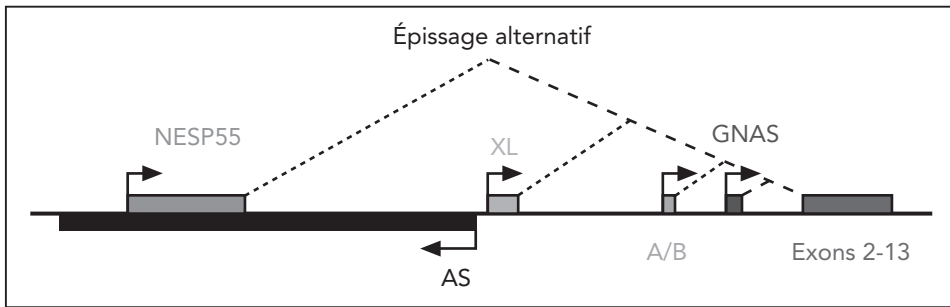


Figure 3. – Le locus GNAS (*Guanine Nucleotide-binding protein Alpha Stimulating*).

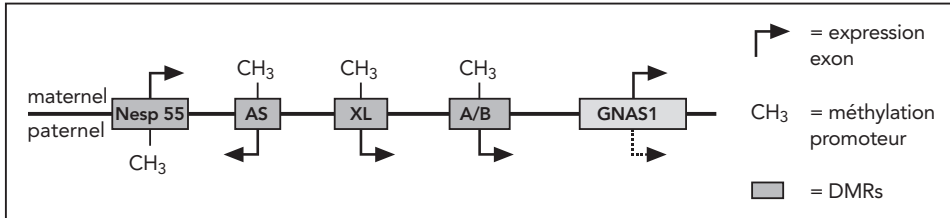


Figure 4. – Profil de méthylation du locus GNAS (*Guanine Nucleotide-binding protein Alpha Stimulating*) et expression des transcrits.

PHP1B : UN DÉFAUT D'EMPREINTE AU LOCUS GNAS

Les patients présentant une PHP 1b ont une résistance rénale à la PTH semblable à celle décrite dans les PHP 1a mais n'ont pas le phénotype OHA. L'expression de G α s est normale dans tous les autres tissus et dans les érythrocytes, éliminant la possibilité de mutation perte de fonction de GNAS. La transmission de l'affection est autosomique dominante. Les études génétiques ont permis de montrer un défaut d'empreinte qui touche essentiellement l'exon 1A (14) : la région de l'exon 1A n'est plus méthylée, le profil d'empreinte est caractéristique de l'allèle paternel et les deux allèles de l'exon 1A sont exprimés. Cette observation montre donc une association entre l'expression de l'exon 1A et la perte d'expression de G α s, suggérant la mise en jeu d'un mécanisme d'inhibition. Là encore, ce mécanisme reste confiné au tube rénal puisque G α s reste exprimée dans la majorité des autres tissus comme le montre l'évaluation de Gs dans les érythrocytes (100 %). Deux questions se posent alors : pourquoi la région de l'exon 1A situé sur l'allèle maternel n'est-elle plus méthylée ? ; comment l'exon 1A régule-t-il l'expression de Gas ?

Ce sont les études génétiques qui, de nouveau, ont apporté des réponses.

Il a été retrouvé chez les patients PHP1b s'inscrivant dans des formes familiales, des micro-délétions (2,5 à 3 kb) dans le gène de la syntaxine 16 (STX16) située 220 kb en amont du gène *GNAS* (15, 16). Ces délétions sont situées sur l'allèle maternel. Elles sont sans conséquences lorsque la lésion siège sur l'allèle paternel. Ainsi, cette région doit contenir un centre d'empreinte qui fonctionne en *cis* puisque sa délétion altère la méthylation de la région de l'exon 1A située sur le même allèle. Un tel mécanisme a déjà été décrit pour d'autres pathologies liées à l'empreinte tel que les syndromes de Prader-Willi / Angelman et Beckwith-Wiedemann.

L'expression de l'exon 1A situé juste en amont du promoteur de *GNAS* entraîne l'inhibition de l'expression *G α s*. Ce rôle inhibiteur est confirmé chez la souris, puisque la délétion de l'exon 1A situé sur l'allèle paternel entraîne une surexpression de la protéine *G α s* dans le tube rénal proximal alors qu'il n'y a pas d'effet si la délétion concerne l'allèle maternel. On peut donc résumer la situation de la façon suivante : lorsque l'exon 1A est méthylé (situation de l'allèle maternel) le gène *GNAS* et la protéine *G α s* sont exprimés. Lorsque l'exon 1A n'est pas méthylé (allèle paternel) le gène *GNAS* et la protéine *G α s* ne sont pas exprimés mais cela n'est vrai qu'au niveau de certains tissus (figure 5). Pour comprendre cette tissu-spécificité, Weinstein et al (17) ont proposé une hypothèse faisant intervenir deux éléments de régulation : une séquence *cis* (localisée sur l'ADN), contenue dans la région de l'exon 1A ; un facteur *trans* uniquement synthétisé par certains tissus, en particulier par le tube rénal proximal, appelé répresseur. Ce facteur, qui reste encore à identifier, se lierait sur la séquence *cis* selon son état de méthylation.

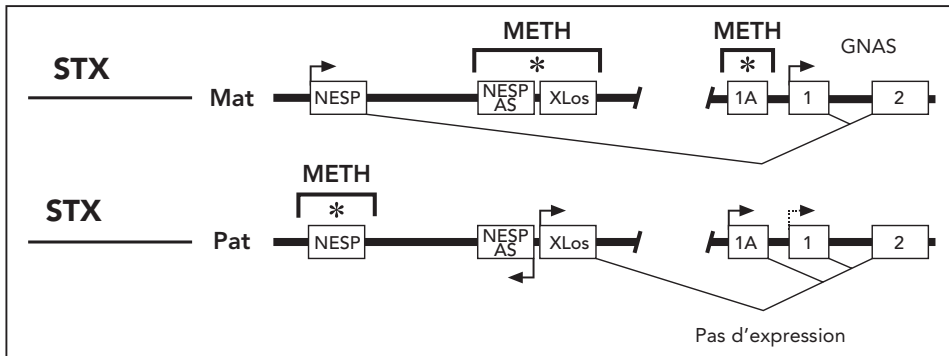


Figure 5. – Méthylation de l'exon 1A et expression de *GNAS*.

Ainsi au terme d'une décennie de travaux, le modèle proposé est le suivant : le tube rénal proximal synthétiserait le facteur *trans* qui ne pourrait se lier que sur une séquence *cis* non méthylée donc sur l'allèle paternel. Cette interaction aboutirait, selon un mécanisme encore inconnu, à l'inhibition de l'expression de *GNAS* d'origine paternelle. Ce facteur ne pourrait pas se lier à l'allèle maternel car celui-ci est méthylé. L'allèle maternel de l'exon 1A n'est pas transcrit, et l'allèle *GNAS* d'origine maternelle peut être exprimé.

Dans les tissus où le répresseur n'est pas synthétisé, *G α s* est exprimé de façon biallélique quelque soit l'état de méthylation de l'exon 1A qui n'entre plus en jeu.

Chez les patients présentant une PHP 1b, l'exon 1A d'origine maternelle n'est pas méthylé, le répresseur peut se lier à la fois sur l'allèle paternel et sur l'allèle maternel ce qui entraîne une inhibition de l'expression des deux allèles de *GNAS*, une déficience en *G α s* et une résistance à la PTH. Le répresseur n'étant pas synthétisé dans les autres tissus, ce défaut de méthylation n'a pas d'effet sur l'expression de *GNAS* dans les autres tissus, ce

qui explique que l'activité Gs soit normale dans les érythrocytes chez ces patients. Enfin, dans des formes sporadiques de PHP1b, des anomalies plus diffuses de la méthylation concernant l'exon 1A mais aussi les autres régions ont été retrouvées sans qu'il existe de délétion de STX16. L'origine de ces perturbations est encore inconnue mais le mécanisme physiopathologique reste le même que dans les formes familiales.

EN CONCLUSION

Les modifications épigénétiques jouent un rôle important dans l'expression phénotypique de certains déficits génétiques. Elles peuvent en partie expliquer la grande hétérogénéité de l'expression clinique alors que des sujets différents présentent le même déficit moléculaire ; elles peuvent aussi expliquer certains « sauts de génération » en fonction du sexe du parent qui transmet ce déficit ; enfin mieux comprendre ces mécanismes permet de délivrer un conseil génétique plus pertinent.

**Laboratoire de Génétique Moléculaire, Service de Génétique
CHU de Caen
Avenue Georges Clemenceau, 14033 Caen**

Adresse pour la correspondance : Professeur Marie-Laure Kottler, adresse ci-dessus.
Tél. : 02 31 27 24 17 – **E-mail :** kottler-ml@chu-caen.

ROLE OF EPIGENETICS IN THE PHENOTYPE EXPRESSION OF GENETIC DISEASES

by **Nicolas RICHARD, Geneviève ABÉGUILLÉ, Nadia COUDRAY**
and **Marie-Laure KOTTLER** (Caen)

Laboratoire de Génétique Moléculaire, Service de Génétique, CHU de Caen,
Avenue Georges Clemenceau, 14033 Caen, France.

ABSTRACT

Genetic information is not only contained in the arrangement of the four DNA bases ACGT but also in the way in which this DNA is compacted in chromatin. These changes, called epigenetic, involve two main mechanisms: methylation of DNA (cytosine within CpG islands) and covalent modification of histones. An epigenetic code responsible for information that is transmitted to daughter cells is therefore added to the genetic code. These epigenetic changes play an important role in the phenotypic expression of certain genetic defects. This is particularly true for lesions in the GNAS locus associated with pseudohypoparathyroidism (PHP). This imprint is tissue-specific, mainly localized in the kidney and the thyroid. Only the maternal allele is expressed at this level. An alteration in the coding sequence of the gene leads to a haplo-insufficiency and a dysmorphic phenotype (Albright's syndrome). If the alteration is on the maternal allele, there is a hormonal resistance to the PTH at the kidney level and to the TSH at the thyroid level; the phenotype is known as a PHP1a. If the alteration is on the paternal allele, there are few clinical signs with no hormonal resistance and the phenotype is known as pseudo-pseudohypoparathyroidism (PPHP). Methylation anomalies of the GNAS locus, in particular of the exon 1A, is responsible for a lack of expression of G α s at kidney and thyroid levels only. If these anomalies concern the maternal allele (the only one expressed) with a paternal pattern, there is no haplo-insufficiency and no dysmorphic syndrome. The hormonal resistance is yet again limited to PTH and TSH. The phenotype is known as PHP1b. In familial rather than sporadic forms, these methylation anomalies are associated with a deletion of the syntaxin 16 gene in the maternal allele, probably the imprinting center of the locus.

Key words : epigenetics, genomic imprinting, X-chromosome inactivation, X-linked pyruvate dehydrogenase, pseudohypoparathyroidism, GNAS gene.

BIBLIOGRAPHIE

1. Hall J.G. : Genomic imprinting : nature and clinical relevance. *Annu Rev Med* 1997, **48** : 35-44. – 2. Lissens, W., L. De Meirleir, S. Seneca et al. : Mutations in the X-linked pyruvate dehydrogenase (E1) alpha subunit gene (PDHA1) in patients with a pyruvate dehydrogenase complex deficiency. *Hum Mutat* 2000, **15** : 209-219. – 3. Albright F, C.H. Burnett, P.H. Smith et al. : Pseudohypoparathyroidism - an example of « Seabright-Bantam syndrome » : report of three cases. *Endocrinology* 1942, **30** : 922- 932. – 4. Patten, J.L., D.R. Johns, D. Valle et al. : Mutation in the gene encoding the stimulatory G protein of adenylate cyclase in Albright's hereditary osteodystrophy. *N Engl J Med* 1990, **322** : 1412-1419. – 5. Weinstein, L.S., P.V. Gejman, E. Friedman et al. : Mutations of the Gs alpha-subunit gene in Albright hereditary osteodystrophy detected by denaturing gradient gel electrophoresis. *Proc Natl Acad Sci USA* 1990, **87** : 8287-8290. – 6. Kozasa, T., H. Itoh, T. Tsukamoto et al. : Isolation and characterization of the human Gs alpha gene. *Proc Natl Acad Sci USA* 1988, **85** : 2081-2085. – 7. Davies, S.J., H.E. Hughes : Imprinting in Albright's hereditary osteodystrophy. *J Med Genet* 1993, **30** : 101-103. – 8. Linglart, A., J.C. Carel, M. Garabedian et al. : GNAS1 lesions in pseudohypoparathyroidism Ia and Ic : genotype phenotype relationship and evidence of the maternal transmission of the hormonal resistance. *J Clin Endocrinol Metab* 2002, **87** : 189-197. – 9. Shore, E.M., J. Ahn, S. Jan de Beur et al. : Paternally inherited inactivating mutations of the GNAS1 gene in progressive osseous heteroplasia. *N Engl J Med* 2002, **346** : 99-106. – 10. Yu, S., E. Lee, M. Eckhaus et al. : Variable and tissue-specific hormone resistance in heterotrimeric Gs protein alpha-subunit (Galpha) knockout mice is due to tissue-specific imprinting of the galpha gene. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998, **95** : 8715-8720. – 11. Germain-Lee, E.L., C.L. Ding, Z. Deng et al. : Paternal imprinting of Galpha(s) in the human thyroid as the basis of TSH resistance in pseudohypoparathyroidism type 1a. *Biochem Biophys Res Commun*, 2002, **296** : 67-72. – 12. Hayward, B.E., V. Moran, L. Strain et al. : Bidirectional imprinting of a single gene : GNAS1 encodes maternally, paternally, and biallelically derived proteins. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998, **95** : 15475-15480. – 13. Juppner, H., E. Schipani, M. Bastepe et al. : The gene responsible for pseudohypoparathyroidism type Ib is paternally imprinted and maps in four unrelated kindreds to chromosome 20q13.3. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998, **95** : 11798-11803. – 14. Liu, J., D. Litman, M.J. Rosenberg et al. : A GNAS1 imprinting defect in pseudohypoparathyroidism type Ib. *J Clin Invest* 2000, **106** : 1167-1174. – 15. Bastepe, M., L.F. Frohlich, A. Linglart et al. : Deletion of the NESP55 differentially methylated region causes loss of maternal GNAS1 imprints and pseudohypoparathyroidism type Ib. *Nat Genet* 2005, **37** : 25-27. – 16. Linglart, A., R.C. Gensure, R.C. Olney et al. : A novel STX16 deletion in autosomal dominant pseudohypoparathyroidism type Ib redefines the boundaries of a cis-acting imprinting control element of GNAS. *Am J Hum Genet* 2005, **76** : 804-814. – 17. Weinstein, L.S., J. Liu, A. Sakamoto et al. : Minireview : GNAS : normal and abnormal functions. *Endocrinology* 2004, **145** : 5459-5464.

TRENTE-ET-UNIÈMES
JOURNÉES NICOLAS GUÉRITÉE D'ENDOCRINOLOGIE
ET MALADIES MÉTABOLIQUES

SE TIENDRONT LES

VENDREDI 25 ET SAMEDI 26 NOVEMBRE 2011

au Grand Amphithéâtre de la Faculté de Médecine des Saints-Pères
à Paris