m/s NOUVELLES

médecine/sciences 1991 ; 7 : 383-5

Un gène de sénescence localisé sur le chromosome X ?

Les nouvelles de ce numéro ont été préparées par
Pascale Briand
Jean-Claude Dreyfus
Jacques Elion (1)
Jean-Pierre Grünfeld
Axel Kahn
Dominique Labie (2)
Sophie Lotersztajn (3)
Claude Matuchansky
Marc Peschanski

Index des nouvelles brèves, page 395

Il existe actuellement un accord pour considérer que la longévité moyenne des espèces est génétiquement programmée. Cependant, les gènes jouant un rôle dans l'expression de ce programme génétique restent inconnus.

De nombreux arguments laissent supposer que ces gènes pourraient intervenir sur les mécanismes de régulation de la prolifération cellulaire *(m/s n° 7, vol. 2, p. 404)*. *Ex vivo*, la perte de la potentialité proliférative est la principale caractéristique phénotypique de la sénescence. Des expériences de formation d'hybrides somatiques montrent que le phénotype sénescent est dominant sur le phénotype prolifératif non sénescent. Des hybrides entre des cellules sénescentes et des cellules jeunes peuvent recommencer à proliférer lorsqu'ils perdent des chromosomes issus de la cellule sénescente, notamment le chromosome 1 *(m/s n° 4, vol. 6, p. 393)*. Ces résultats évoquent fortement ceux qui ont permis de mettre en évidence les anti-oncogènes. De fait, plusieurs résultats récents semblent impliquer les systèmes d'oncogènes et d'anti-oncogènes cellulaires dans des phénomènes de sénescence. Dans les cellules sénescentes, la protéine $p105^{Rb}$, produit du gène de susceptibilité au rétinoblastome, ne peut subir sa phosphorylation inactivante normale lorsque les cellules sont stimulées par le sérum *(m/s n° 8, vol. 6, p. 811)*. De même, des cellules sénescentes stimulées de cette manière n'activent pas de façon correcte le proto-oncogène *c-fos (m/s n° 3, vol. 6, p. 313)*. Des cellules endothéliales en culture accumulent au cours de leur sénescence le messager et la protéine IL-1. Le traitement de ces cellules par un oligonucléotide antisens complémentaire du messager IL-1 permet d'inverser les caractéristiques phénotypiques de la cellule sénescente *(m/s n° 8, vol. 6, p. 811)*. Une équipe américaine de New York, Chapel Hill (NC) et Research Triangle Park (NC) vient maintenant d'apporter d'importants arguments en faveur de l'existence d'un gène de sénescence localisé sur le bras long du chromosome X et inactivable par méthylation [1]. Leur recherche a commencé par l'établissement d'une lignée transformée de cellules embryonnaires de hamster. Ces cellules tumorigènes, obtenues après un traitement des cultures par le nickel, possèdent un chromosome X dépourvu de bras long. Afin de tester l'hypothèse selon laquelle la perte d'une partie du chromosome X était responsable de la transformation, les auteurs ont cherché à introduire dans ces cellules un chromosome X provenant de cellules normales de hamster en utilisant la technique des « microcellules », technique permettant de fragmenter les cellules en vésicules dont chacune ne contient qu'un seul ou un petit nombre de chromosomes. Malheureusement, cette méthode fonctionne mal avec les cellules embryonnaires de hamster, si bien qu'il a fallu tout d'abord créer des hybrides intersomatiques entre des fibroblastes de souris déficients en HGPRT (hypoxanthine guanine phospho-ribosyl transférase) et des cellules de hamster mâle. Un milieu sélectif (HAT) permit de ne conserver que les hybrides possédant un chromosome X de hamster sur lequel se trouve le gène HGPRT actif. Des microcellules purent alors être aisément obtenues et fusionnées avec les cellules transformées, également HGPRT (−). Des hybrides HGPRT (+), possédant donc le chromosome X normal, furent sélectionnés sur le même milieu HAT que précédemment. Ces hybrides possédaient tous le phénotype sénescent, à moins que l'X normal transféré ne provînt d'hybri-

(1) Laboratoire de biochimie génétique et Inserm U. 120, hôpital Robert-Debré, 48, boulevard Sérurier, 75019 Paris, France.
(2) Institut Cochin de génétique moléculaire, CHU Cochin, 24, rue du Faubourg-Saint-Jacques, 75014 Paris, France.
(3) Inserm U. 99, hôpital Henri-Mondor, 51, avenue du Maréchal-de-Lattre-de-Tassigny, 94010 Créteil, France.

des hamster/souris ayant déjà accompli un grand nombre de divisions *ex vivo* (c'est-à-dire, dans le langage des cultivateurs de cellules, un grand nombre de passages). Dans ce dernier cas, cependant, le traitement des hybrides hamster/souris par la 5-azacytidine, un inhibiteur des méthylations des dinucléotides CpG, restituait à l'X de hamster tout son potentiel inducteur de sénescence. Ces résultats peuvent être interprétés comme suit : un (ou des) gène(s) de sénescence sont localisés en Xq ; dans des cellules de souris possédant un X provenant de cellules embryonnaires normales de hamster, ce chromosome subit, au cours de passages successifs, une méthylation qui inactive le (ou les) gène(s) de sénescence. Il se pourrait, par conséquent, que la méthylation de ces gènes fût un phénomène épigénétique fréquemment associé à l'immortalisation de cellules en culture, en dehors même de cas, comme celui des cultures traitées au nickel, où la région chromosomique entière est délétée.

A. K.

1. Klein CB, Conway K, Wang XW, *et al.* Senescence of nickel-transformed cells by an X chromosome : possible epigenetic control. *Science* 1991 ; 251 : 796-9.

ANNONCE DU COLLOQUE « RISQUES BIOLOGIQUES »

Colloque interorganisme sur les risques biologiques en laboratoires de recherche 18 et 19 novembre, Paris

Ce colloque, organisé à l'initiative de l'INSERM et en collaboration avec le CNRS, l'INRA et l'Institut Pasteur, sera placé sous le patronage des Ministères de la Santé, et de la Recherche et de la Technologie.

Trois thèmes seront abordés :
- l'identification et l'information sur les risques et les nouveaux risques
- l'évaluation et la prévention
- l'environnement et les problèmes d'Éthique

Renseignements auprès de Marie-Pascale Clais, INSERM, Bureau Hygiène et Sécurité, 101 rue de Tolbiac, 75654 Paris Cedex 13 - tél. : 45.84.14.41 - poste 44 62.