

■■■■ **Le secret des anémies de Fanconi révélé par les procaryotes?** La maladie de Fanconi (FA), affection récessive autosomique, associe un syndrome malformatif à une aplasie médullaire débutant dans la première décennie de la vie. Il existe aussi une susceptibilité accrue aux cancers et aux leucémies aiguës. Des anomalies caryotypiques acquises s'observent dans les lymphocytes des malades. Bien qu'il existe une grande variabilité clinique, en particulier dans la dysmorphie faciale et les anomalies des doigts, cette maladie fut d'abord considérée comme univoque. Mais, dès 1985, en raison de la sensibilité des fibroblastes de malades atteints de FA *in vitro* à des agents pontants comme la mitomycine, il fut possible de reconnaître plusieurs groupes de complémentation [1] (*m/s* 1996, n° 2, p. 258 et 1997, n° 2, p. 252). Actuellement, on en compte huit, qui correspondent à des gènes différents, classés de FANCA à FANCH, et localisés sur divers autosomes [2]. Le gène FANCG, encore appelé XRCC9 (*X repair complementing defect in chinese hamster 9*) est localisé en 9p13 et code pour une protéine possédant une région 5' non transcrite riche en GC, caractéristique des gènes de ménage, ainsi qu'une structure à fermeture de leucines dans la région amino-terminale [3]. Plus récemment le gène FANCF a été localisé en 11p15. Il ne possède pas d'intron et code pour un polypeptide qui présente une homologie avec la protéine ROM, protéine de liaison à l'ARN chez les procaryotes [4]. Chez *Escherichia coli*, ROM règle le nombre de copies de plasmide en se liant à l'ARN. La région homologue correspond justement au domaine de liaison à l'ARN et devrait former une structure en hélice α . Les fonctions de la plupart des autres produits des gènes FANC sont encore mal définies et cette découverte va sans doute permettre une orientation dans l'analyse fonctionnelle de la voie déficiente chez les malades atteints d'anémie de Fanconi. En attendant, la multipli-

cité des gènes rend difficiles les perspectives de thérapie génique par correction des gènes déficients dans les cellules hématopoïétiques.

- [1. Moustacchi E. *Med Sci* 1994; 10: 979-85.]
- [2. Joenje H, *et al. Am J Hum Genet* 1997; 61: 940-4.]
- [3. De Winter JP, *et al. Nat Genet* 1998; 20: 281-3.]
- [4. De Winter JP, *et al. Nat Genet* 2000; 24: 15-6.]

■■■■ **À la recherche des X perdus chez les vieilles dames.** En 1961, Patricia Jacobs, une pionnière en cytogénétique, démontrait que la fréquence des aneuploïdies* augmentait avec l'âge chez les humains, et que la plupart d'entre elles correspondaient à une perte d'un chromosome X chez les femmes de 60 ans et plus. Cette augmentation de fréquence des cellules à 45,X en fonction de l'âge vient peut-être de trouver une explication: la perte de l'X inactif dont les télomères raccourcissent de manière accélérée par rapport aux télomères des autres chromosomes (X actif et autosomes). Pour mettre en évidence ce raccourcissement, des mesures de l'intensité de la fluorescence des télomères et des centromères des X ont été effectuées dans les lymphocytes de trois groupes de sujets féminins: ceux isolés du sang de cordon de filles à la naissance, du sang de femmes de 30 à 40 ans, et de celui de femmes de plus de 60 ans. Grâce à des anticorps dirigés contre l'histone acétylée H4, l'X

* Anomalies de nombre des chromosomes dans une cellule (en perte ou en gain).

inactif (Xi) peut être distingué de l'X actif (Xa) dans chaque cellule. Une mesure de la fluorescence de l'ensemble des télomères des autosomes a aussi été réalisée [1]. Les résultats montrent que la fluorescence des centromères ne varie pas avec l'âge. Celle des télomères des autosomes et de l'Xa diminue progressivement de manière identique. Quant aux télomères de l'Xi, ils sont raccourcis de façon considérable chez les femmes de 60 ans et plus, comme l'atteste la nette diminution de l'intensité de la fluorescence. Cette observation peut-elle expliquer l'augmentation de fréquence de la perte du deuxième X chez les femmes âgées? Ce raccourcissement sélectif peut-il être causé par l'enfouissement des télomères de cet X condensé dans la chromatine du corpuscule de Barr, entraînant leur inaccessibilité aux facteurs de maintenance de la longueur des télomères? Ce raccourcissement aurait-il pour conséquence la plus grande difficulté à réparer les cassures double brin, induites par les rayons X, ce qui a effectivement été observé chez les Xi comparativement aux Xa [2]? Pour l'instant, on ne peut que s'interroger, en attendant que d'autres études viennent confirmer les résultats de ce travail des chercheurs catalans et canadiens, car il a été effectué sur un petit nombre de lymphocytes et sur une population humaine trop réduite (5 sujets dans chacun des trois groupes). On retrouve en tout cas là les interrogations très actuelles sur les relations entre télomères, chromatine et ADN [3-5].

- [1. Surrallés J, *et al. Am J Hum Genet* 1999; 65: 1617-22.]
- [2. Surrallés J. *Mutat Res* 1998; 414: 117-24.]
- [3. V. Schramke, *et al. Med Sci* 1999; 15: 899-902.]
- [4. Bachand F, Autexier C. *Med Sci* 1999; 15: 1286-91.]
- [5. Ouelette M, Savre-Train I. *Med Sci* 2000; 16: 473-80.]