

■■■ **ALT... là !** Nous avons évoqué à plusieurs reprises l'an passé les mécanismes qu'utilisent les cellules immortalisées pour échapper à l'instabilité chromosomique et à la sénescence qu'impose le raccourcissement des télomères [1, 2]. Immortalisation rime avec induction de l'activité télomérase, mais ce n'est pas le cas dans toutes les cellules tumorales; faute de pouvoir être plus précis, on désignait par ALT (*alternative lengthening of telomeres*) ces autres mécanismes. Parmi ceux-ci, la recombinaison génétique était connue chez d'autres espèces, en particulier chez des mutants de levure dépourvus d'enzyme télomérase. Dans ce cas, le gène *RAD52*, dont le produit est nécessaire à la réparation, est requis. Une équipe Australienne démontre dans un article de *Nature Genetics* [3] qu'il en est de même dans les cellules humaines. Comme les cellules tumorales ou «ALT» contiennent des structures nucléaires caractéristiques qui associent étroitement PML, régions d'ADN télomériques, et protéines RAD51 et RAD 52, on pouvait penser que certains télomères servaient de matrice aux voisins, par un processus de recombinaison inter-télomérique. C'est cette hypothèse que les auteurs ont testée en insérant dans un télomère un marqueur facilement détectable par hybridation *in situ*. Toute recombinaison inter-télomérique qui survient en position proximale (centromérique) par rapport au marqueur entraînera la duplication de celui-ci sur un autre télomère, initialement non marqué, ce que révèle la détection de deux (ou plus) signaux après hybridation *in situ* ou Southern blot. Le nombre de signaux détectés peut varier: certains seront perdus par raccourcissement de télomères, d'autres amplifiés par recombinaison au cours des divisions cellulaires. Aucun événement de recombinaison ne se produit dans des cellules tumorales ayant une forte activité télomérase, indiquant que son activité est dominante ou l'absence de mécanismes

de type «ALT». Chez la levure, l'activité télomérase serait en première ligne et ALT se démasquerait en cas de pression de sélection. Il serait important d'en savoir plus chez l'homme avant d'envisager l'utilisation en thérapeutique anticancéreuse d'inhibiteurs de la télomérase. Ne risque-t-on pas de stimuler un processus d'échappement par l'intermédiaire d'un mécanisme de type ALT? A moins, qui peut le plus peut le mieux, de neutraliser l'un et l'autre...

- [1. Ouellette MM, et al. *Med Sci* 2000; 16: 473-80.]
- [2. Ancelin K, et al. *Med Sci* 2000; 16: 481-6.]
- [3. Dunham MA, et al. *Nat Genet* 2000; 26: 447-50.]

■■■ **Rôle de SF-1: des gonades à l'hypophyse.** Le développement et la fonction normaux de l'appareil reproducteur nécessitent des interactions multiples entre les neurones hypothalamiques produisant le GnRH (*gonadotropin releasing hormone*), les cellules gonadotropes de l'hypophyse antérieure qui produisent la LH (*lutinizing hormone*) et la FSH (*follicle stimulating hormone*), et les ovaires et testicules qui synthétisent les hormones sexuelles. Cette complexité et les multiples rétrocontrôles entre ces différentes voies compliquent l'étude des facteurs impliqués dans ces fonctions (*m/s* 1995, n°4, p.529). Un de ces facteurs, SF-1 (*steroidogenic factor 1*), est un récepteur nucléaire orphelin qui joue un rôle majeur dans le développement des gonades et des surrénales, comme en témoigne leur agénésie complète chez les souris dont le gène *SF-1* est invalidé, souris qui meurent en fait très rapidement après la naissance d'insuffisance surrénalienne (*m/s* 1994, n°10,

p. 1055). Un rôle de SF-1 au niveau de l'hypophyse avait toutefois été évoqué devant la baisse d'expression de la LH et de la FSH, rôle aujourd'hui confirmé par l'étude de souris dont le gène *SF-1* est invalidé spécifiquement au niveau des cellules gonadotropes [1]. Les souris mutantes ont un phénotype apparemment normal à la naissance, mais on note dès la puberté l'absence d'ouverture du vagin chez les femelles et une hypoplasie génitale chez les mâles. Les gonades des souris des deux sexes sont hypoplasiques, leurs caractères sexuels secondaires ne se développent pas, la synthèse des hormones sexuelles est très diminuée, et les animaux sont bien évidemment stériles. Cet effet est dû à un défaut spécifique de synthèse de LH et de FSH: les autres axes hormonaux de l'hypophyse sont normaux ainsi que la production de GnRH par l'hypothalamus; en outre l'apport exogène de LH et de FSH stimule la stéroïdogenèse gonadique, excluant un défaut initial au niveau des gonades. Enfin, on peut noter que le traitement des souris avec des doses pharmacologiques de GnRH induit l'expression de la LH dans l'hypophyse, ce qui pourrait être expliqué par l'intervention de Egr1, un autre facteur de transcription qui agit normalement en synergie avec SF-1 sur le promoteur du gène LH. Ces souris sont donc un très beau modèle d'hypogonadisme gonadotrophique pur. Bientôt peut-être, le ciblage de l'invalidation de SF-1 dans d'autres cellules, comme les cellules de Sertoli ou de Leydig, permettra-t-il de disséquer l'effet spécifique de ce facteur aux différents niveaux de l'axe reproducteur. Et, raffinement supplémentaire, l'invalidation inductible dans le temps permettrait de différencier les effets au cours du développement de ceux, plus tardifs, sur le maintien d'un phénotype différencié.

- [1. Zhao L, et al. *Development* 2001; 128: 147-54.]