

**Les nouvelles de ce numéro ont été préparées par :**

- Fawzi Aoudjit** <sup>(1)</sup>  
**Philippe Berta** <sup>(2)</sup>  
**Pierre Borgeat** <sup>(1)</sup>  
**Elisabeth Bursaux**  
**François Conquet** <sup>(3)</sup>  
**Bernard Dastugue** <sup>(4)</sup>  
**Erick Denamur** <sup>(5)</sup>  
**Jean-Claude Dreyfus**  
**Daniel Durocher** <sup>(6)</sup>  
**Jean-Pierre Grünfeld**  
**Bernard Guiard** <sup>(7)</sup>  
**Axel Kahn**  
**Claire Léveillé** <sup>(1)</sup>  
**Walid Mourad** <sup>(1)</sup>  
**Mona Nemer** <sup>(6)</sup>  
**Marie-France Poupon** <sup>(8)</sup>  
**Bernard Rossier** <sup>(9)</sup>  
**Bernard Vandembunder** <sup>(10)</sup>  
**Hubert Vaudry** <sup>(11)</sup>  
**Chantal Vaury** <sup>(4)</sup>

(1) Centre de recherches en rhumatologie et immunologie, centre de recherches du CHUL et Université de Laval, 2705, boulevard Laurier, Sainte-Foy, Québec G1V 4G2 Canada.

(2) RBM, Cnrs Upr 9008, Inserm U. 249, B.P. 5051, 34033 Montpellier Cedex, France.

(3) Iaxo Institute for Molecular Biology, 14 Chemin des Aulx, 1228 Plan-les-Ouates, Genève, Suisse.

(4) Inserm U. 384, Faculté de médecine, 28, place Henri-Dunant, 63001 Clermont-Ferrand, France.

(5) Inserm U.120, 48, boulevard Sérurier, 75019 Paris, France.

(6) Laboratoire de développement et différenciation cardiaques, Institut de recherches cliniques de Montréal, 110, avenue des Pins-Ouest, Montréal Québec H2W IR7, Canada.

(7) Cnrs, Centre de génétique moléculaire, 91198 Gif-sur-Yvette Cedex, France.

(8) Cnrs Ura 620, Institut Curie, 26, rue d'Ulm, 75231 Paris Cedex 05, France.

(9) Institut de Pharmacologie et de Toxicologie, Université de Lausanne, Bugnon 27, 1005 Lausanne, Suisse.

(10) Cnrs Ura 1160, Institut Pasteur, 1, rue Calmette, 59019 Lille Cedex, France.

(11) Inserm U. 413, Université de Rouen, Place Émile-Blondel, 76821 Mont-Saint-Aignan Cedex, France.

**SOMMAIRE DES NOUVELLES BRÈVES**

Les sujets hétérozygotes pour la mutation du gène de la mucoviscidose pourraient avoir un avantage sélectif vis-à-vis du choléra (p. 281).

VIIH dans les spermatozoïdes et transfert dans les ovocytes (p. 283).

Neuropeptides: la peau de la grenouille n'a pas dit son dernier mot (p. 286).

Polyadénylation du messager: de la drosophile à l'homme (p. 290).

Essai clinique d'une nouvelle classe d'hypolipémiants, les inhibiteurs de la (HMG) CoA réductase: l'essai 4S (p. 293).

Le récepteur détecteur du Ca<sup>2+</sup> est impliqué dans certaines hypocalcémies familiales autosomiques dominantes (p. 293).

La dystrophie musculaire d'Emery-Dreifuss est une affection récessive liée au sexe (p. 297).

La concentration plasmatique d'amyline est augmentée chez les hémodialysés mais n'a pas d'effet sur la sécrétion d'insuline (p. 297).

Immunologie: la graisse étrangère (p. 299).

Régulation de l'aquaporine 2 par le récepteur V2 de la vasopressine (p. 299).

Un peptidomimétique à puissante activité contre le virus de l'herpès (p. 299).

Comment briser la solitude du dernier ara ? (p. 301).

Immunsuppression, IL2 et cycle cellulaire (p. 301).

**Taille des télomères et génétique**

On connaît depuis une dizaine d'années l'existence de séquences particulières situées aux extrémités de chaque chromosome, les télomères, étudiées notamment chez les trypanosomes. C'est en 1988 (*m/s* n° 8, vol. 4, p. 592) que ces télomères ont été détectés chez l'homme. Ils sont formés de répétitions en tandem d'une séquence de 6 bases, qui dans l'espèce humaine est (TTAGGG)<sub>n</sub> ; leur nombre est de 500 à 2 000 hexamères. Les télomères sont soustraits aux mécanismes généraux de duplication des chromosomes ; leur synthèse est sous la dépendance d'une enzyme ribonucléoprotéique, qui utilise comme matrice son ARN interne (*m/s* n° 6, vol. 8, p. 738). Elle est appelée télomérase, et un meilleur nom serait télomère-synthétase.

L'importance biologique des extrémités des chromosomes est apparue dès 1973, lorsqu'un biologiste russe, A.M. Olovnikov, les décrit comme « le talon d'Achille de la double hélice ». A chaque réplication, quelques nucléotides peuvent être perdus à l'extrémité 3' de chaque brin. Dans les cellules germinales – et aussi dans les cellules cancéreuses – l'activité de la télomérase est suffisante pour compenser ces pertes et ramener les télomères à leur taille antérieure. Elle ne l'est pas dans les cellules en vieillissement normal et la longueur des télomères diminue progressivement. Quand le raccourcissement devient critique, des aberrations chromosomiques peuvent apparaître, telles que des chromosomes dicentriques. On peut

même soulever l'hypothèse que ce serait l'origine possible de la perte d'hétérozygotie, prélude à certains cancers. La régression des télomères est en tous cas à la base de théories du vieillissement.

Cette diminution de longueur des télomères avec l'âge a pu être mesurée ; elle est évaluée à environ 30 pb par année [1, 2], ce qui, sur cent ans, ferait 3 000 pb ou 500 hexamères ; on conçoit que, dans ces conditions, certains télomères deviendraient très courts ou même pourraient disparaître.

Si l'on cesse de considérer les moyennes et qu'on s'intéresse aux individus, on s'aperçoit qu'il existe une variabilité considérable. Parmi les cellules d'un même individu, cette variabilité se manifeste aussi. Or les raisons de la longévité différente des humains ne sont pas actuellement comprises et c'est à peine si les premières corrélations commencent à apparaître, par exemple pour l'apolipoprotéine E ; il serait donc important de savoir si la taille des télomères présente une composante génétique. Un groupe néerlandais [2] vient d'entreprendre une telle étude chez des jumeaux. La méthode utilisée par Slagboom *et al.* (Leyde et Amsterdam, Pays-Bas) [3] consiste à couper l'ADN des sujets, obtenu à partir des leucocytes, par l'enzyme HaeIII, qui n'a pas de sites de reconnaissance dans le télomère lui-même. On obtient ainsi des fragments, mesurables en *Southern blots*, qu'on appelle TRF (*terminal restriction fragments*). De fait, le résultat expérimental ne consiste pas en bandes fines, mais en traînées provenant de l'hétérogénéité de taille des télomères et dont on mesure la position moyenne. Ce travail a confirmé une baisse de longueur d'environ 31 pb par an. Mais il était surtout destiné à rechercher une composante génétique par la comparaison de groupes de jumeaux mono- (MZ) ou di- (DZ) zygotes. Quatre groupes d'âge ont été distingués parmi les 115 paires de jumeaux examinés ; leur âge moyen était de 4,1 ans (16 paires MZ et 15 DZ) ; 17,1 ans (15 et 14) ; 44 ans (28 et 27) ; et 79 ans (4 et 4, ce dernier groupe insuffisant pour les études statistiques).

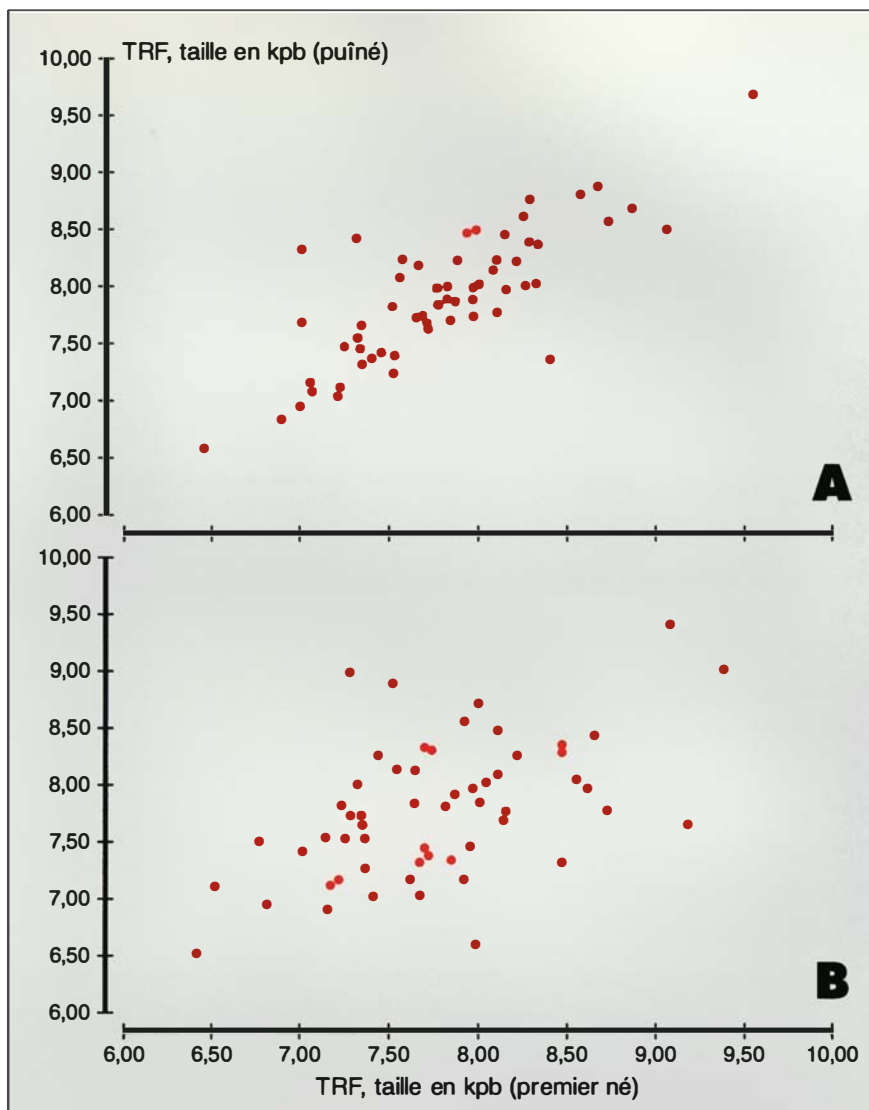


Figure 1. Tailles des TRF chez 59 MZ (A) et 56 DZ (B). En abscisses : taille des TRF du premier de chaque paire de jumeaux ; en ordonnées, TRF du 2<sup>e</sup> né. (D'après [3].)

La constatation essentielle qui ressort de ce travail est que la variation entre les jumeaux MZ est moindre que celle des DZ, comme on peut s'en rendre compte sur la *figure 1*. Il existe donc une composante génétique pour la taille des télomères, que les auteurs estiment très importante et qu'ils évaluent, en fonction de leur méthodologie, à 78 %, et cela pour les trois cohortes principales. Les perspectives qu'offrent ces observations sont discutées dans un article de George Martin, de Seattle (WA,

USA) [4]. Tout d'abord, la théorie télomérique du vieillissement s'adresse aux cellules susceptibles de se multiplier tout au long de la vie et non à celles qui sont en différenciation terminale et ne se renouvelleront pas. Cette observation doit tempérer l'interprétation. Elle explique que, dans un travail d'ensemble, McGue *et al.* [5] n'aient trouvé que 30 % d'hérabilité dans la longévité. On peut aussi noter que le raccourcissement des télomères n'est pas général : il n'a pas été noté dans plusieurs souches

## ■■■ BRÈVES ■■■

de souris [6]. Il semble cependant exister des différences importantes entre les espèces.

L'expérience classique de Hayflick et Moorhead montrait que des fibroblastes fœtaux humains mis en culture pouvaient effectuer en tout environ 50 doublings avant leur sénescence *in vitro*. Mais des différences énormes se font jour dans la population : de nombreux clones ont un potentiel de réplication très faible et disparaissent rapidement. Des sous-populations de telles cellules *in vivo* pourraient avoir des durées de phase répliquative courtes et contribuer à des dommages régionaux. L'exemple potentiel le plus significatif est le cas des cellules vasculaires : il existe en effet une corrélation entre la taille des télomères et l'âge répliquatif des cellules endothéliales *in vitro* [7]. Mais la preuve finale du rôle des télomères n'est pas encore apportée.

En conclusion, le travail des auteurs néerlandais montre un rôle considérable des facteurs génétiques dans la taille des télomères, pouvant servir de point de départ pour une meilleure compréhension de la part génétique dans le rythme de la sénescence.

J.C.D.

1. Hastie MD, Dempster M, Dunlop MG, Thompson AM, Green DK, Allshire RC. Telomere reduction in human colorectal carcinoma and with aging. *Nature* 1990 ; 346 : 866-8.
2. Vaziri H, Schachter F, Uchidz I, et al. Loss of telomeric DNA during aging of normal and trisomy 21 human lymphocytes. *Am J Hum Genet* 1993 ; 52 : 661-7.
3. Slagboom PE, Droog S, Boomsma DL. Genetic determination of telomere size in humans : a twin study of three age groups. *Am J Hum Genet* 1994 ; 55 : 876-82.
4. Martin GM. Genetic modulation of telomeric terminal restriction fragment length : relevance for clonal aging and late-life disease. *Am J Hum Genet* 1994 ; 55 : 866-9.
5. McGue M, Vaupel JW, Holm N, Harvald B. Longevity is moderately heritable in a sample of Danish twins born 1870-1880. *J Gerontol* 1993 ; 48 : B237-44.
6. Kipling D, Cooke HJ. Hypervariable ultra long telomeres in mice. *Nature* 1990 ; 347 : 400-2.
7. Harley CB, Vaziri H, Counter CM, Allsopp RC. The telomere hypothesis of cellular aging. *Exp Gerontol* 1992 ; 27 : 375-82.

*m/s* n° 2, vol. 11, février 95

■■■ Les sujets hétérozygotes pour la mutation du gène de la mucoviscidose pourraient avoir un avantage sélectif vis-à-vis du choléra.

La mucoviscidose est la maladie génétique autosomique récessive la plus fréquente des populations caucasiennes avec une fréquence remarquablement élevée de l'allèle muté dans la population (1 individu sur 20). Elle est caractérisée par une diminution de la perméabilité aux ions chlorures au niveau des membranes apicales de nombreux épithéliums. Le clonage du gène de la mucoviscidose dénommé *CFTR* a permis de montrer que la protéine *CFTR* avait une activité de canal chlorure. Il a été proposé que les diarrhées sécrétoires relayées par les toxines de type thermolabile ou thermostable auraient sélectionné les mutations du gène *CFTR* (*m/s* n° 5, vol. 10, p. 599). L'équipe de Jackson Stutts du département de médecine de l'université de Caroline du Nord à Chapel Hill (USA) vient d'apporter un argument supplémentaire pour étayer cette hypothèse [1]. Ils ont analysé l'effet du nombre d'allèles fonctionnels du gène de la mucoviscidose sur la sécrétion intestinale induite par la toxine cholérique (TC) chez un modèle murin de mucoviscidose. La TC agit, comme la toxine thermolabile d'*Escherichia coli*, par ADP-ribosylation de la sous-unité  $\alpha$  de la protéine G stimulatrice couplée à l'adénylyl cyclase. Cela entraîne une accumulation intracellulaire de l'AMPc conduisant à l'activation des canaux chlorures *CFTR* et à une fuite hydrique. Cette fuite hydroélectrolytique, caractéristique de la diarrhée due à *Vibrio cholerae*, peut être fatale si elle n'est pas traitée. Le modèle animal utilisé est une souris chez laquelle le gène *CFTR* a été inactivé par insertion au niveau de l'exon 10 d'un codon stop (désigné X) qui remplace la sérine 489 (S489X) (*m/s* n° 8, vol. 8, p. 879). Ce codon stop ne permet plus la synthèse d'une protéine *CFTR* fonctionnelle de taille normale. Après des expériences de croisements entre animaux, les auteurs ont obtenu des souris isogéniques à 98 % des *loci* qui possédaient deux copies fonctionnelles du gène *CFTR* : *CFTR*(+/+), une copie : *CFTR*(+/-) et pas de copie : *CFTR*(-/-). Ils ont mesuré chez ces animaux, six heures après la délivrance de 10  $\mu$ g de TC dans l'estomac, la sécrétion intestinale hydrique. Les souris *CFTR*(-/-) qui n'expriment pas la protéine *CFTR* n'ont pas de sécrétion hydrique en réponse à la TC. Les hétérozygotes *CFTR*(+/-), qui expriment 50 % de protéine *CFTR* normale dans l'épithélium intestinal, sécrètent 50 % du volume hydrique sécrété par les souris normales *CFTR*(+/+). Ces résultats montrent que la sécrétion hydrique et de chlorures en réponse à la TC varie directement avec le nombre d'allèles *CFTR* chez chaque souris. La mutation prédominante (70 %) responsable de mucoviscidose dans les populations caucasiennes est la délétion de la phénylalanine en position 508 ( $\Delta$ F 508) dont le résultat est l'absence de protéine *CFTR* fonctionnelle au niveau de la membrane apicale. Ainsi, comme dans le modèle murin, les sujets hétérozygotes  $\Delta$ F 508 doivent avoir 50 % de protéine *CFTR* normale. Cette quantité inférieure de protéine *CFTR* chez les hétérozygotes, non seulement n'entraîne pas de maladie, mais pourrait se manifester par une diminution de la réponse à la TC. La diminution de la quantité de protéine *CFTR* fonctionnelle constituerait alors un mécanisme protecteur en empêchant la déshydratation qui est souvent l'élément fatal dans le choléra. Un avantage sélectif de 2 % pour les hétérozygotes survenu il y a à peu près 23 générations pourrait expliquer la fréquence actuelle de l'hétérozygotie du gène muté.

[1. Gabriel SE, et al. *Science* 1994 ; 266 : 107-9.]

[1. Gabriel SE, et al. *Science* 1994 ; 266 : 107-9.]