

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, Vazin 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

■■■ BRÈVES ■■■

■■■ **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 α 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* fon-

ctionnelle 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 μ 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 (Δ 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 Δ 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.]

S
E
T
E
N
M
O
M