

■■■ **Carcinome rénal familial à cellules claires et translocation chromosomique 3 ; 8.** En 1979 était rapportée l'observation d'une famille comportant dix cas de carcinome rénal à cellules claires. L'analyse cytogénétique des leucocytes périphériques avait montré que tous les sujets atteints avaient une translocation constitutionnelle t(3 ; 8) (p14 ; q24). C'est cette même famille qui a été étudiée treize ans plus tard par plusieurs groupes de Boston (MA, USA) [1]. L'évolution clinique est instructive : sept malades sur dix avaient des carcinomes rénaux bilatéraux et multifocaux ; à distance, cinq malades ont eu une récurrence du carcinome rénal et chez deux d'entre eux un carcinome thyroïdien est apparu. L'étude cytogénétique a été effectuée sur les tumeurs rénales. Dans l'hypothèse d'une perte de fonction d'un gène suppresseur de tumeur (comme le gène Rb dans le rétinoblastome héréditaire, le gène APC dans la polyposse colique familiale, le gène WT1 dans le néphroblastome, le gène NF1 dans la maladie de von Recklinghausen et le gène p53 dans certaines familles de syndrome de Li-Fraumeni) (*m/s n° 10, vol. 6, p. 1006*), le point de cassure de la translocation devrait permettre de localiser ce gène. Selon l'hypothèse de Knudson, on devrait s'attendre à trouver dans la tumeur rénale la perte du deuxième allèle du gène suppresseur de tumeur sur le chromosome 3 normal, n'ayant pas subi de translocation. L'analyse cytogénétique d'autres carcinomes rénaux, familiaux ou non, a également retrouvé des délétions touchant le chromosome 3, ainsi que d'autres anomalies chromosomiques [2]. La famille étudiée n'a pas de maladie de von Hippel-Lindau, affection où se développent des carcinomes rénaux bilatéraux et dont le *locus* est localisé en 3p25 [3]. De façon inattendue, l'étude cytogénétique des carcinomes rénaux dans cette famille a révélé la perte totale du chromosome 8 portant le segment distal transloqué du chromosome 3p. En revanche, aucune anomalie n'a été mise en évidence

dans le fragment restant du chromosome 3, ni dans les chromosomes 3 et 8 normaux. L'explication la plus simple serait que le chromosome 3, dit normal, soit en fait le siège de mutations ponctuelles ou de micro-délétions jusqu'à présent non détectées, touchant l'allèle homologue. Quelle que soit l'explication finale, les auteurs poursuivent la surveillance des sujets aujourd'hui sains, porteurs de la translocation 3 ; 8, y compris un homme de 44 ans qui a un kyste rénal bénin. L'excision complète des tumeurs avec conservation des reins semble être la meilleure attitude thérapeutique pour les auteurs.

- [1. Li FP, *et al. Ann Intern Med* 1993 ; 118 : 106-11.]
- [2. Gogusev J, *et al. Actualités néphrologiques-Jean Hamburger*. Paris : Flammarion, 1993 (sous presse).]
- [3. Seizinger BR. *Actualités néphrologiques-Jean Hamburger*. Paris : Flammarion, 1993 (sous presse).]

■■■ **Une importante réduction du répertoire T n'empêche pas l'apparition du diabète chez le souris NOD.** Le diabète insulino-dépendant [1] est une maladie polygénique dont on ne sait pas encore si l'élément déclenchant est l'apparition ou l'activation de lymphocytes T auto-réactifs, un déficit en cellules T suppressives, une infection virale [1]. Chez l'homme comme chez les souris NOD, qui constituent un bon modèle de ce type de diabète, le rôle central des cellules T a été reconnu et la participation directe d'une réaction auto-immune à la destruction des cellules β des îlots de Langerhans du pancréas est bien établie. Chez la souris, la présence de lymphocytes T cytotoxiques vis-à-vis des cellules β a même été démontrée [2], et le transfert de cellules T de souris NOD à des receveurs nouveau-nés est capable de provoquer l'apparition d'un diabète. Pour évaluer l'importance de la diversité du répertoire T dans l'apparition d'une réaction anti-îlots, des chercheurs de Boston (MA, USA) ont créé, par transgénèse, une déplé-

tion importante du répertoire T murin [3]. Pour ce faire, les gènes réarrangés codant pour un récepteur T particulier ont été introduits dans l'embryon de souris avec pour résultat, par un mécanisme d'exclusion allélique, une diminution massive des possibilités de réarrangement des gènes endogènes. Malgré l'absence de diversité du répertoire T qui en résulte, une telle manipulation effectuée chez les souris NOD, n'empêche pas l'apparition du diabète. Si l'on ne peut exclure que le petit nombre de lymphocytes T échappant à l'exclusion allélique soit suffisant pour initier le processus auto-immun, ces résultats démontrent que la destruction des îlots ne nécessite pas un répertoire intact, renforçant ainsi l'hypothèse d'un mécanisme non spécifique passant par l'activation des macrophages et la production de cytokines (*voir aussi nouvelle page 473*).

- [1. Boitard C, Bach JF. *médecine/sciences* 1991 ; 7 : 226-34.]
- [2. Nagata M, *et al. J Immunol* 1989 ; 143 : 1155-62.]
- [3. Lipes MA, *et al. Science* 1993 ; 259 : 11651-9.]

■■■ **Des souris transgéniques pour étudier la cinétique d'inactivation du chromosome X.** L'établissement d'une lignée transgénique de souris a récemment fourni un outil idéal d'étude de la cinétique d'inactivation du chromosome X au cours du développement embryonnaire [1]. Ce concept d'inactivation du chromosome X est connu depuis plus de trente ans et, paradoxalement, n'est pas encore compris (*m/s n° 9, vol. 8, p. 972*). Dans cette étude, le transgène est composé du gène de la β -galactosidase mis sous le contrôle d'un promoteur ubiquitaire. L'activité du transgène, visualisée par une coloration bleue des cellules où celui-ci est actif, n'est retrouvée que dans 50 % des cellules de femelles hétérozygotes. Cette observation traduit bien l'inactivation au hasard d'un des deux X, décrite dans les années 1960

par Mary Lyon. Les auteurs ont tout d'abord vérifié que le transgène se comportait vis-à-vis de l'inactivation comme certains autres gènes endogènes liés à l'X. Ils ont ensuite confirmé l'inactivation préférentielle de l'X paternel dans les tissus extra-embryonnaires. En effet, les cellules des annexes ne prennent une coloration bleue que lorsque le transgène a été transmis par la mère. Puisque l'absence de coloration des cellules est un reflet direct de l'inactivation du chromosome X, il devient aisé de définir si l'inactivation a lieu de façon synchrone dans les différents tissus au cours de l'ontogénie. Cela ne semble pas être le cas. En effet, dans les tissus issus des différents feuilletts ectodermiques, mésodermiques et endodermiques, l'inactivation du chromosome X semble achevée à 9,5 jours p.c. (*post coitum*) à l'exception du cœur, du mésenchyme crânial, de l'intestin et de la notocorde. Dans ce dernier tissu, l'inactivation n'est achevée qu'à 11,5 jours p.c. Dans l'intestin, il est même possible de distinguer une vague d'inactivation rostro-caudale. Les auteurs émettent l'hypothèse qu'à des stades plus tardifs de la gastrulation, la présence de deux X actifs est délétère pour la différenciation des dérivés mésodermiques et ectodermiques et qu'à l'inverse, à des stades précoces, une certaine proportion de cellules comprenant deux X actifs constituera un *pool* de cellules progénitrices de certains tissus. Il reste à vérifier cependant que l'ensemble des gènes liés à l'X est inactivé de la sorte et que le profil d'inactivation des gènes ne dépend pas de leur position relative par rapport au centre d'inactivation. On peut ajouter que l'expression du gène XIST, seul gène à être exprimé exclusivement à partir de l'X inactif, précède le début de l'inactivation, ce qui renforce son rôle potentiel dans l'initiation de ce processus [2].

■■■ **Le rôle des erreurs mitotiques dans la genèse de la trisomie 21.** L'équipe d'Antonarakis (Baltimore, MD, USA) s'est attachée à préciser les mécanismes de production des trisomies 21 ; après avoir achevé la démonstration que 90 % étaient d'origine maternelle (*m/s n° 5, vol. 7, p. 520*), puis précisé que méioses I et II étaient respectivement responsables de 77 % et 23 % des cas (*m/s n° 6, vol. 8, p. 621*), elle s'est appliquée à rechercher si certaines erreurs n'étaient pas à inscrire au compte de la mitose et non d'une des méioses. On peut en effet confondre aisément l'effet de la première mitose et celui de la deuxième méiose. Cette recherche a été rendue possible par l'usage de nombreux marqueurs le long du chromosome 21 et par la démonstration de l'absence de *crossing-over*. On aboutit ainsi, sur 261 familles, à la conclusion que le nombre d'erreurs mitotiques est faible mais significatif, entre 4 et 5 %. Le résultat le plus intéressant est que l'âge moyen des femmes en cause était de 28,5 ans, non différent de la moyenne générale des accouchements, alors qu'il est de 32 ans en cas d'anomalie de la méiose I, et de 34 ans dans le cas de la méiose II. [Antonarakis SE, *et al. Nature Genet* 1993 ; 3 : 146-9.]

■■■ **Rôle protecteur de CNTF vis-à-vis des oligodendrocytes.** Le CNTF (*ciliary neurotrophic factor*) est un facteur neurotrophique capable de prolonger la survie de certains neurones, notamment les motoneurons (*m/s n° 7, vol. 8, p. 744*). Une équipe de San Diego (CA, USA) [1] montre maintenant que ce même produit est aussi capable de prolonger la survie des oligodendrocytes en culture en l'absence de sérum, ou en présence de certaines cytokines déclenchant l'apoptose, par exemple le TNF- α . *In vivo*, le CNTF semble réparti dans tout le cerveau et être particulièrement associé aux oligodendrocytes. Ce facteur pourrait donc jouer un

rôle dans la différenciation des précurseurs des oligodendrocytes en cellules mûres et dans le maintien de leur survie. Certaines maladies démyélinisantes semblent associées à l'hyperproduction locale de TNF, par exemple dans la sclérose en plaques ou dans les formes neurologiques du SIDA. Des études ultérieures indiqueront si l'utilisation de CNTF dans ce cas pourrait avoir un rôle protecteur.

[1. Louis JC, *et al. Science* 1993 259 : 689-92.]

■■■ **Interactions glucocorticoïdes-vasopressine.** Dans divers systèmes cellulaires, les glucocorticoïdes activent ou inhibent les activités adénylate cyclase sensibles aux hormones, en modifiant, soit les récepteurs hormonaux, soit les protéines G. Ainsi, la dexaméthasone augmente la densité des récepteurs V2 de la vasopressine (dont l'activation détermine l'effet d'antidiurétique) ; à l'inverse, le récepteur V1b, présent exclusivement dans l'hypophyse, est insensible à la dexaméthasone. Colson *et al.* (Montpellier, France et Bilbao, Espagne) [1] ont étudié des cellules WRK1 (une lignée de cellules de tumeur mammaire du rat) qui ont une forte densité de récepteurs V1a de la vasopressine (récepteurs normalement présents dans le foie et la surrénale, notamment). La dexaméthasone augmente le nombre de récepteurs V1a sans modifier leur affinité pour la vasopressine ou des analogues. A un moindre degré, la dexaméthasone favorise le couplage entre la phospholipase C et une protéine G spécifique. Cette potentialisation, bien que modérée, est retrouvée sur des hépatocytes de rat. Il reste à déterminer le mécanisme par lequel les glucocorticoïdes augmentent l'expression du récepteur V1a alors qu'ils n'affectent pas celle du récepteur V1b de la vasopressine.

[1. Colson P, *et al. Am J Physiol* 1992 ; 263 : E 1054-62.]

[1. Tan SS, *et al. Nature Genet* 1993 3 : 170-4.]

[2. Kay GF, *et al. Cell* 1993 ; 72 171-82.]