

■■■■ **Enfin une piste pour l'origine du glaucome à angle ouvert.** Le glaucome est, selon les pays, le premier ou le second responsable des cécités répertoriées. Il est caractérisé par une dégénérescence progressive du nerf optique, habituellement accompagnée d'une élévation de la pression intra-oculaire. Le glaucome primaire à angle ouvert en est la forme la plus fréquente, mais on ne savait pas grand-chose de son étiologie : sans doute génétique dans les formes familiales, mais sûrement hétérogène génétiquement et liée aussi aux interactions avec l'environnement. Un premier gène vient d'être mis en cause par une étude collaborative américaine [1], après un travail classique aujourd'hui dans son déroulement : localisation sur le chromosome 1q d'un locus glaucome (*GLCIA*) à partir de l'analyse de liaison génétique dans des familles atteintes par cette affection autosomique dominante (*m/s n° 4, vol. 10, p. 477*); raccourcissement de l'intervalle génétique contenant le gène par analyse de nouvelles familles informatives; recherche, dans cet intervalle de gènes candidats; construction de *contigs* de YAC (*yeast artificial chromosomes*); recherche par SSCP (*single strand conformation polymorphism*) de mutations dans les gènes inclus et séquençage direct de l'ADN. Trois gènes étaient situés dans l'intervalle minimum de localisation : *APTILG1*, *TXGP1* et *TIGR*. Des mutations ont été trouvées chez 4% des malades dans ce dernier gène qui code pour une protéine intitulée *trabecular meshwork induced glucocorticoid response protein*, sécrétée par le corps ciliaire et le trabéculum. Ces deux organes sont impliqués dans la régulation de la pression oculaire, et c'est là une découverte intéressante car l'étude de cette protéine ne devrait pas manquer d'apporter des réponses quant à la pathogénie du glaucome. Il ne faut pas sous-estimer non plus l'intérêt que peut avoir un test génétique dans les familles à glaucomes car la prévention, chirurgicale ou pharmacolo-

gique, permet d'éviter le développement de cette maladie longtemps silencieuse.

[1. Stone EM, *et al. Science* 1997; 275: 668-70.]

■■■■ **Pour être fertiles, les hommes peuvent se passer de FSH.** On admettait jusqu'à présent que la FSH (*follicle-stimulating hormone*) était aussi importante pour la spermatogenèse que pour l'ovogenèse (*m/s n° 4, vol. 9, p. 481*). Or, deux publications récentes viennent de démontrer que cette hormone n'est pas indispensable à la fertilité masculine. La première étude, réalisée en Finlande, repose sur l'analyse de familles porteuses d'une mutation (566C → T) dans le gène codant pour le récepteur de la FSH (FSHR), récemment découverte dans la population de ce pays [1]. Cette mutation, entraînant la substitution d'une valine à une alanine dans le domaine extracellulaire de la protéine déduite, fait perdre à celle-ci sa capacité de lier la FSH et, par voie de conséquence, est responsable, chez les femmes homozygotes, d'une dysgénésie ovarienne hypergonadotrophique, avec stérilité. Mais, dans les régions de Finlande où cette mutation est fréquente, elle n'avait pas été retrouvée chez les hommes azoospermiques. Une étude des fratries de femmes atteintes de dysgénésie ovarienne fut alors entreprise, qui permit de retrouver des hommes homozygotes pour la mutation. Mais, bien que ceux-ci aient une hypotrophie testiculaire, ils sont normalement masculinisés, leur spermatogenèse n'est pas abolie, et les concentrations de testostérone dans leur sérum sont normales. La seconde étude, réalisée au Texas, a d'abord consisté à obtenir une lignée de souris déficientes en FSH, en produisant une mutation ciblée dans le gène *FSHb* (*Fshb^{m1}*) et en utilisant des cellules ES (*embryonic stem*) pour obtenir la première génération F1 de souris hétérozygotes *Fshb^{m1/+}*

[2]. Dans la génération F2, les souris homozygotes *Fshb^{m1}/Fshb^{m1}* furent examinées. Les souris femelles ont un utérus et des ovaires hypotrophiques, et surtout une absence complète de follicules due à un blocage de la maturation folliculaire. L'étude hormonale révéla une concentration sérique normale en œstradiol, et une concentration en progestérone diminuée de moitié. En revanche, les souris mâles homozygotes *Fshb^{m1}/Fshb^{m1}* sont fertiles, en dépit d'une diminution du nombre des spermatozoïdes et du volume testiculaire. Il est donc probable que FSH et testostérone agissent en synergie, et qu'en l'absence de FSH, la testostérone préserve, bien qu'imparfaitement et quantitativement, une spermatogenèse suffisante pour maintenir la fertilité.

[1. Tapanainen JS, *et al. Nature Genet* 1997; 15: 205-7.]

[2. Kumar TR, *et al. Nature Genet* 1997; 15: 201-4.]

■■■■ **Une cause possible de survie dans la trisomie 21.** La trisomie 21 est la seule qui soit fréquente chez l'homme; toutes les autres sont létales pendant la vie intra-utérine ou dans les mois qui suivent la naissance. Le même phénomène de létalité est observé chez la souris, traduisant l'extrême sensibilité des autosomes à un déséquilibre d'expression génique qui interfère avec un développement normal. Les sujets trisomiques présentent, avec une intensité variable, un phénotype clinique qui reflète le dosage des gènes portés par le chromosome supplémentaire. Cette surexpression a été vérifiée pour une majorité des gènes du chromosome 21. Dans un travail récent, des auteurs japonais ont, chez des sujets trisomiques choisis comme modèles d'aneuploidie, exploré la régulation génique sur le chromosome trisomique [1]. En partant du fait que la méthylation de l'ADN des îlots CpG

est un indice de la non-expression des gènes adjacents, ils ont exploré de façon globale cette méthylation sur des chromosomes 21 isolés par cytométrie de flux chez des sujets trisomiques et leurs parents. La méthode repose sur l'utilisation d'une enzyme sensible à la méthylation, *Bss*HII, et une technique spécifique d'électrophorèse (*restriction landmark genomic scanning*, ou RLGS). Alors que le profil de RLGS révèle, en effet, une augmentation (x1,5) des îlots CpG déméthylés de tous les gènes (294 spots), ils ont observé une méthylation spécifique du gène de la h2-calponine, située en 21q11.1, dont l'expression est donc probablement ramenée au niveau diploïde normal. Le rôle biologique de la h2-calponine, sa relation avec le syndrome mongoloïde ne sont pas connus, mais l'hypothèse est formulée que cette régulation négative apparemment obligatoire pourrait expliquer la survie embryonnaire et néonatale de cette espèce unique de trisomiques.

[1. Kuromitsu J, *et al. Mol Cell Biol* 1997; 17: 707-12.]

■■■■ **Pourquoi les télomères ne sont ni trop longs, ni trop courts?** Les structures télomériques des chromosomes sont constituées d'éléments de séquences répétées dont le nombre est réglé par l'action d'une enzyme, la télomérase, qui comporte une partie protéique et une molécule d'ARN servant de matrice aux éléments répétés (*m/s n° 4, vol. 5, p. 267*). La taille des télomères est maintenue constante, pour une espèce, dans les cellules en renouvellement continu. Cela signifie que la réduction du nombre des répétitions télomériques, conséquence inéluctable des mécanismes de la réplication de l'ADN, est précisément compensée par l'action de la télomérase. Comment cette action est-elle contrôlée? Plusieurs résultats concordants

impliquent le rôle de protéines se fixant spécifiquement aux répétitions télomériques, Rap1p chez *Saccharomyces cerevisiae*, TRF1 chez l'homme et, plus récemment isolé, Taz1p chez *Schizosaccharomyces pombe* [1]. L'importance de ces protéines était déjà suggérée par les conséquences de mutations avec perte de fonction de Rap1p chez la levure *Kluyveromyces lactus*: une importante augmentation de la taille des télomères. Le mécanisme de l'action de ces protéines apparaît maintenant plus clairement: il semble exister un système de comptage du nombre de ces protéines fixées au niveau des télomères, aboutissant à une inhibition de l'activité de la télomérase. Toute diminution des télomères s'accompagne donc d'une diminution de la fixation de ces protéines, et donc d'une désinhibition de la télomérase. En revanche, une augmentation de la taille des télomères a exactement le résultat inverse. Les arguments expérimentaux principaux en faveur de cette hypothèse sont les suivants: chez la levure *S. cerevisiae*, la taille des télomères apparaît clairement dépendre du nombre de sites de fixation pour Rap1p. Il est possible de remplacer les séquences répétées télomériques par des sites de fixation différents, à condition de faire synthétiser par la levure une protéine hybride comportant la partie carboxy-terminale de Rap1p et le domaine protéique de fixation aux sites d'ARN rajoutés. Cette fonction de Rap1p semble d'ailleurs nécessiter l'interaction avec d'autres protéines, notamment Rif-1 et Rif-2. Rap1p pourrait également être impliqué dans une autre fonction, indépendante de la régulation des télomères: l'inhibition de la transcription de gènes située à proximité de la télomérase. Pour ce type d'action, Rap1p pourrait interagir avec d'autres protéines que Rif-1 et Rif-2, appartenant à la famille des protéines Sirp [2]. Des résultats conduisant à un modèle du même type ont été obtenus dans des cellules humaines. La synthèse augmentée du facteur TRF1 par des cel-

lules en culture s'accompagne d'une diminution de la taille des télomères alors que la synthèse d'un mutant inhibiteur de cette protéine (mutant transdominant négatif) aboutit, au contraire, à une augmentation de la taille des télomères [3]. De même, chez la levure *S. pombe* l'inactivation par recombinaison homologue du gène *Taz1* entraîne une très importante augmentation de la taille des télomères [4]. Il faut, cependant, reconnaître que si tout ces résultats démontrent bien le rôle des protéines se liant aux répétitions télomériques dans la régulation de leur taille, ils ne prouvent pas formellement que l'activité de la télomérase soit elle-même la cible de ce contrôle, si bien que l'implication de mécanismes qui seraient indépendants de la télomérase ne peuvent pas être formellement exclus.

[1. Cooper JP, *et al. Nature* 1997; 385: 744-7.]

[2. McEachern MJ, *et al. Nature* 1995; 376: 403-6.]

[3. Marcand S, *et al. Science* 1997; 275: 986-90.]

[4. Van Steesel B, de Lange T. *Nature* 1997; 385: 740-3.]

■■■■ **Peut-on explorer de façon globale la variabilité somatique des minisatellites?** Les minisatellites, répétitions en nombre variable de courtes séquences, sont un système instable et, de ce fait, extrêmement informatif de l'évolution du génome [1]. Une variabilité est classique au niveau de la génétique des populations, elle est recherchée aussi au niveau individuel dans l'apparition et la progression des cancers. Une variabilité observée entre les populations est la conséquence directe d'une instabilité au niveau des cellules germinales, qu'on peut étudier en confrontant analyse de pedigree et cartographie par PCR de gamètes du sperme. Ce travail, mené par le groupe de A.J. Jeffreys (Leicester, UK) avait permis

de préciser la nature des mutations impliquées dans ce processus évolutif [2]. Il s'agit majoritairement d'un transfert interallélique sans échange de matériel, à type de conversion génique; on observe presque toujours un élément de polarité, les mutations étant groupées à une extrémité de la batterie de répétitions; ces mutations, enfin, seraient contrôlées par l'ADN adjacent, ce que vérifie l'inégalité retrouvée entre les allèles quand on peut les distinguer par un polymorphisme; la transversion d'une seule base C/G à proximité du minisatellite semble, en effet, inhiber la mutation [3]. On est peu documenté, en revanche, sur les taux et le mécanisme des mutations de minisatellites dans les cellules somatiques; la surveillance en serait cependant d'un grand intérêt pour déceler l'action d'agents génotoxiques ou de radiations ionisantes, tout en sachant que l'exploration des gamètes chez 64 nouveau-nés de la région d'Hiroshima n'a pas révélé d'instabilité des minisatellites supérieure à celle du groupe témoin (*m/s n° 5, vol. 12, p. 655*). Ces mutations somatiques existent cependant: on en a observé épisodiquement dans des lignées lymphoblastoïdes, des plaques d'athérosclérose, des embryons avortés spontanément, et surtout dans des populations cellulaires clonales d'origine tumorale. Les premiers essais, effectués sur l'ADN

extrait des cellules du sang, mais toujours sur une quantité limitée d'ADN, avaient montré que les mutations y sont beaucoup moins fréquentes que dans les cellules du sperme; ces « mutants », rares et mal caractérisés, pouvaient aussi être des artefacts de PCR. Un travail récent du même groupe de Jeffreys permet de parer à cet inconvénient [4]. Un fractionnement préalable, selon la taille, de la zone incluant le minisatellite a permis le criblage de 900 000 génomes diploïdes en éliminant les artefacts; les auteurs ont évalué le taux de mutations dans les cellules somatiques, 250 fois inférieur à ce qui est observé dans le sperme, et précisé le mécanisme en cause, gain ou perte d'éléments répétés, mais qui semblent toujours le résultat d'erreurs de réplication au cours de la mitose, alors que les conversions géniques des cellules germinales sont des événements de la méiose. La méthode mise au point serait d'application simple et devrait permettre, dans tous les tissus, d'explorer ainsi des effets génétiques, d'environnement ou de vieillissement.

- [1. Kahn A. *Med Sci* 1994; 10: 1152-3.]
- [2. Jeffreys AJ, *et al. Nature Genet* 1994; 6: 136-45.]
- [3. Monckton DG, *et al. Nature Genet* 1994; 8: 162-70.]
- [4. Jeffreys AJ, *et al. Hum Mol Genet* 1997; 6: 129-36.]

Société française de biologie du développement (SFBD)

Membre de l'European Developmental Biology Organization (EDBO)

Colloque annuel 1997:
Développement et évolution

Dourdan (France) 29-31 mai 1997

Thèmes évoqués: Évolution des systèmes géniques et morphogenèse. Développement et voies de signalisation. Origine des lignages cellulaires. Morphogenèse des végétaux. Développement et stratégies adaptatives. Développement en apesanteur.

Conférenciers invités: André Adoutte; Michael Akam; Jo van den Biggelaar; Jean-Claude Boucault; Herman Denis; Denis Duboule; Claudie Lamour-Isnard; Manuel Mark; Nipam Patel; Armand de Ricqlès; Pat Simpson et la spationaute Claudie André-Deshays (Centre National d'Études Spatiales).

Comité scientifique: André Adoutte; Pierre Chambon; Jean Deutsch; Denis Duboule; Anne-Marie Duprat; François Jacob; Axel Kahn; Nicole Le Douarin; Jean-Antoine Lepesant; Armand de Ricqlès; Maurice Wegnez.

Comité d'organisation: Yannick Adéol; Christophe Chanoine; Jean Foucrier; Jacqueline Géraudie; Jean-Pierre Muller; May Penrad-Mobayed; Benoît Robert, Maurice Wegnez.

Date limite d'inscription et d'envoi des résumés:
15 mars 1997

Contacts: Pr Maurice Wegnez, Colloque SFBD 97, Laboratoire d'Embryologie Moléculaire, Université Paris XI, Bât. 445, 91405 Orsay. Tél: 01 69 15 72 87; Fax: 01 69 15 68 02; e-mail: wegnez@popu.u-psud.fr.

LE COMITÉ CONSULTATIF NATIONAL D'ÉTHIQUE POUR LES SCIENCES DE LA VIE ET DE LA SANTÉ

a été créé en 1983 par le président de la République et est désormais inscrit dans la loi. Il rassemble une quarantaine de membres venant d'horizons très variés, qui réfléchissent aux dangers que les avancées de la science peuvent susciter. Organisme purement consultatif, sa mission est de « donner des avis sur les problèmes éthiques soulevés par les progrès de la connaissance dans les domaines de la biologie, de la médecine et de la santé et de publier des recommandations sur ces sujets ».

- Le Comité souhaitant participer à l'information du public et de toutes les professions intéressées publie, chaque trimestre, « **Les Cahiers du Comité consultatif national d'éthique** ».
- Chaque numéro des « **Cahiers du Comité** » est centré sur un thème ayant fait l'objet d'un avis récent du Comité. Il diffuse le texte intégral de l'avis accompagné de son rapport. Il présente une bibliographie, une étude de la situation à l'étranger et de libres propos d'intervenants extérieurs au Comité. Cette présentation des travaux du Comité faisant place à des données internationales, à de libres opinions permet d'avoir une appréciation plus globale des problèmes abordés.

L'abonnement aux « Cahiers du Comité consultatif national d'éthique » (4 numéros par an) est de 185 F.

Pour tout renseignement, s'adresser à madame Anne Bernard au Comité consultatif national d'éthique pour les sciences de la vie et de la santé, 71, rue Saint-Dominique, 75007 Paris. Tél.: 01 44 42 48 52/53 - Fax: 01 44 42 48 48.