

■■■■ **La saga des télomères (suite, sans fin).** Tout s'use, surtout les télomères, dont le raccourcissement progressif mène la cellule à l'état de sénescence. Les lecteurs de *médecine/sciences* ne l'ignorent pas; ils savent que la longueur des télomères est sous la dépendance d'une transcriptase inverse, la télomérase, qui synthétise les séquences TTAGGG, séquences répétitives qui, associées à un complexe de protéines spécifiques, sont les éléments constitutifs de ces structures terminales des chromosomes [1]. Chez la levure, ces protéines sont connues: elles se lient aux séquences simple-brin et participent à la biogenèse des télomères. Une équipe canadienne vient de montrer qu'une protéine analogue, la ribonucléoprotéine hétérogène A1 (hnRNPA1) existait chez les vertébrés [2]. Dans les lignées cellulaires de souris déficientes en hnRNPA1, l'apport d'un rétrovirus porteur de l'ADNc de hnRNPA1 restaure l'élongation des télomères. Le fragment protéolytique de hnRNPA1 contenant les domaines de liaisons à l'ADN mais dépourvu de la partie carboxy-terminale est, lui aussi, capable de restaurer cette élongation, peut-être en protégeant les extrémités simple-brin de la dégradation nucléolytique, en tout cas indépendamment de la télomérase. Quant à cette enzyme, des données récentes éclairent son comportement *in vitro* et *in vivo*. Chez l'homme, on connaît sa composante ARN (appelée hTER, ou TERC) et la sous-unité catalytique TERT. Des Japonais viennent de démontrer que, dans des cellules ES de souris déficientes en Terc, les télomères raccourcissent progressivement, la prolifération cellulaire se ralentit après 300 divisions, puis les cellules entrent en sénescence après environ 400 divisions [3]. Par ailleurs, un groupe américain, en étudiant l'expression de TERT à l'échelon cellulaire en hybridation *in situ* sur coupe de tissus normaux et en cours de tumorigenèse, a montré l'augmentation précoce de cette composante de la télomérase

dans le cancer du sein, comme dans le cancer colorectal [4]. Fait encore plus intéressant, alors que les cellules de l'épithélium intestinal normal ne montrent aucune augmentation de cette protéine, dans l'épithélium adénomateux elle est déjà présente en quantité élevée dans certaines cellules normales, ce qui pourrait correspondre à un stade initial de la transformation néoplasique. *In vivo*, l'activation de la télomérase et son expression pourraient donc dépendre de divers mécanismes de régulation, différents de ceux que l'on observe dans les processus d'immortalisation cellulaire *in vitro*.

- [1. Koering CE, Gilson E. *Med Sci* 1998; 14: 748-83.]
- [2. LaBranche H, et al. *Nat Genet* 1998; 19: 199-202.]
- [3. Niida H, et al. *Nat Genet* 1998; 19: 203-6.]
- [4. Kolquist KA, et al. *Nat Genet* 1998; 19: 182-6.]

■■■■ **L'ARN XIST n'est plus le seul élément responsable de l'inactivation du chromosome X.** L'inactivation du chromosome X chez la femelle des mammifères résulte de l'expression d'un ARN XIST sans trame de lecture. Un ensemble de résultats largement rapportés dans ces colonnes (*m/s* 1998, n° 8-9, p. 976) ont permis d'établir que l'ARN XIST inactive le chromosome X à partir duquel il est exprimé, peut inactiver un autosome lorsque la séquence XIST y est transférée, est produit initialement en faible quantité à partir de chacun des deux X puis cesse d'être exprimé sur l'un et se trouve stabilisé sur l'autre ce qui en augmente localement la concentration et en produit l'effet. Des résultats apportés par l'équipe de S.M. Gartner (Université de Washington, Seattle, USA) viennent apporter un élément supplémentaire à la connaissance de ce système

d'inactivation [1]. Utilisant des fibroblastes humains XX ou XY, ou un hybride cellulaire hamster/homme portant un chromosome X actif, les auteurs ont réactivé l'expression de XIST par déméthylation après traitement par la 5-aza-2'-déoxycytidine. Par la technique de FISH, ils ont alors constaté que la tache fluorescente signalant l'ARN XIST, si elle était très localisée et bien délimitée sous forme d'un spot dans les fibroblastes XX humains normaux ou XY réactivés, présentait une allure lâche et diffuse dans les hybrides hamster/homme dont le XIST humain avait été réactivé. Les auteurs concluent que l'ARN XIST, pour être efficace, doit être reconnu et s'associer à des protéines humaines encore indéterminées. Ces protéines ne sont pas présentes dans l'hybride hamster/humain et l'ARN XIST est alors supposé n'être pas actif. Effectivement, deux gènes humains connus pour être inactivés sur l'X, *PGK1* et *SLC16A2*, ne sont pas inactivés dans l'hybride dont le XIST est pourtant exprimé. L'étude des protéines qui stabilisent l'ARN XIST et celles qui lui permettent de jouer son rôle inactivant devient donc urgente.

- [1. Hansen RS, et al. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998; 95: 5133-8.]

**10<sup>e</sup> Cours Francophone  
de Biologie de la Peau (COBIP)  
Structure et fonctions  
Acquisitions récentes**

**24-25-26 mars 1999  
Lyon, France**

Le COBIP est un cours francophone de biologie de la peau visant à diffuser régulièrement les acquisitions récentes sur les structures et fonctions de la peau humaine. Il s'adresse aux médecins, pharmaciens, biologistes de toutes spécialités, du secteur public ou privé, aux étudiants.

**Contact :**

Madame Nathalie Jacquet  
Inserm Unité 346, Clinique Dermatologique, Pavillon R,  
Hôpital Edouard-Herriot, 69437 Lyon Cedex 03, France.  
Tél. : 04 72 11 02 92 - Fax : 04 72 11 02 90

■■■■ **Plasticité de la transcription des gènes du locus  $\beta$ -globine.** Au cours de l'ontogenèse humaine, les gènes  $\epsilon$ ,  $\gamma$  et  $\beta$  du locus  $\beta$ -globine sont transcrits séquentiellement dans un ordre précis, et les chaînes  $\beta$  de la globine s'associent aux chaînes  $\alpha$  pour former des tétramères qui, en fixant des noyaux hémiques, constituent les hémoglobines. La transcription de ces différents gènes  $\beta$  est activée dans un environnement tissulaire très spécifique, suivant le développement de l'activité hématopoïétique qui est localisée successivement dans la vésicule vitelline, le foie fœtal et enfin la moelle osseuse, mais aussi dans des sites intra-embryonnaires récemment identifiés [1]. La chaîne  $\epsilon$  est transcrite surtout dans la vésicule vitelline, la chaîne  $\gamma$  représente la majorité des chaînes produites dans le foie fœtal, et la chaîne  $\beta$  la majorité de celles produites dans la moelle osseuse adulte. Classiquement, ce profil d'expression transcriptionnel est activé « à sens unique » suivant la progression du développement et on le pensait peu réversible. Geiger *et al.* démontrent à présent [2] que des érythroblastes adultes, au contact d'un environnement embryonnaire, peuvent réactiver des gènes  $\beta$  embryonnaires, et que l'inverse est vrai aussi. La stratégie des auteurs a consisté à injecter dans des blastocystes murins un petit nombre (10-40) de cellules de moelle osseuse adulte définies par un phénotype  $\text{Lin}^-$ ,  $\text{c-kit}^+$ ,  $\text{Sca-1}^+$ ,

caractérisant des progéniteurs très immatures. Dans un premier temps, les auteurs ont montré que ces cellules adultes, transgéniques pour *lacZ*, ou de sexe opposé à celui des blastocystes, participaient à la formation des tissus hématopoïétiques des embryons issus de ces blastocystes (vésicule vitelline, foie fœtal, et moelle osseuse), après leur réimplantation *in utero*. Toutefois, ce chimérisme, présent dans 90 % des embryons de 11,5 jours, ne persiste que pour 2/9 animaux adultes. L'existence de ce chimérisme a permis d'analyser, dans un second temps, l'expression des transcrits des gènes du locus  $\beta$  humain dans les tissus hématopoïétiques de ces embryons. Pour ces études, les blastocystes ont été greffés avec des cellules souches provenant de la moelle osseuse d'animaux transgéniques pour le locus  $\beta$  de la globine humaine [3], transgène dont la régulation est conforme au *switch* physiologique. L'analyse par RT-PCR révèle que les gènes  $\epsilon$  et  $\gamma$ , mais pas  $\beta$ , sont transcrits dans les tissus hématopoïétiques de 30 % des embryons. Rappelons qu'*in vivo*, les érythroblastes issus de ces mêmes cellules souches adultes transcrivent le gène adulte  $\beta$  alors que les gènes  $\epsilon$  et  $\gamma$  sont silencieux (incomplètement pour  $\gamma$ ). Geiger *et al.* ont également fait l'expérience inverse : ils ont greffé à des animaux adultes des cellules souches (CFU-S) provenant de tissus hématopoïétiques embryonnaires (vésicule vitelline,

région aorte-gonade-mésonephros et foie fœtal) de souris porteuses du transgène  $\beta$  humain. Dans les tissus embryonnaires, seules les chaînes  $\epsilon$  et  $\gamma$  sont produites. Au contraire, les érythroblastes se développant dans la rate des receveurs adultes transcrivaient la chaîne  $\beta$  adulte, et les gènes  $\epsilon$  et  $\gamma$  étaient silencieux. On peut donc conclure de ces expériences que l'évolution ontogénique ne fixe pas irréversiblement le programme d'expression des gènes du locus  $\beta$ -globine et que ce programme peut être modulé par la nature embryonnaire ou adulte de l'environnement hématopoïétique. Les cellules cibles de cette régulation, cellules souches ou, plus probablement, progéniteurs érythroïdes en aval, sont actuellement inconnues, de même que les signaux extérieurs impliqués. Peut-être cette approche expérimentale permettrait-elle aussi de disséquer les mécanismes à l'origine des différences ontogéniques observées dans les propriétés des cellules souches hématopoïétiques. Redonner une nouvelle jeunesse à des cellules souches hématopoïétiques adultes dont le potentiel se restreint avec l'âge serait alors autre chose que de la pure science-fiction ?

- [1. Dieterlen-Lièvre F. *Med Sci* 1997; 13: 225-8.]  
 [2. Geiger H, *et al.* *Cell* 1998; 93: 1055-65.]  
 [3. Strouboulis J, *et al.* *Genes Dev* 1992; 6: 1857-64.]

## CONFÉRENCES JACQUES MONOD 1998

### LA THÉORIE SYNTHÉTIQUE DE L'ÉVOLUTION : Bilan et perspectives pour le XXI<sup>e</sup> siècle

ROSCOFF (France) - 26-30 octobre 1998

**Président :** PERIQUET Georges

Université François-Rabelais, Institut de Recherche sur la Biologie de l'Insecte (IRBI), Parc Grandmont, F-37200 Tours, France  
 Phone - Téléphone : + 33 2 47 36 69 67 - Fax - Télécopie : + 33 2 47 36 69 66. E-mail - Courrier électronique : periquet@univ-tours.fr

**Conférenciers :** Akam M., Ayala F., Bachmann L., Benton M., Boesch C., Bonhomme F., Brakefield P., Cariou M.-L., Carroll S., Cezilly F., Charlesworth D., Coyne J., Eldredge N., Ferrière R., Gautier C., Gayon J., Gingerich P., Gouyon P.-H., Harvey P., Hurst L., Keller L., Kidwell M., Maynard-Smith J., Pasteur N., Périquet G., Philippe H., Radman., Sharp P., Steams S., Thaler L.