

Guérison par la télomérase d'un chromosome amputé, cause d'une thalassémie

En 1990, une *nouvelle* de D. Labie (*m/s* n° 9, vol. 6, p. 918) montrait qu'il existait, sur le bras court du chromosome 16, en 16p13.3, une zone de contrôle du gène de l' α -globine à plusieurs dizaines de kilobases en amont. Or ce gène se situe chez l'homme à environ 200 kb de l'extrémité télomérique du chromosome.

On pouvait donc se demander si une amputation de cette extrémité ne pouvait pas provoquer des troubles de la synthèse de l'hémoglobine. L'équipe responsable de l'observation ci-dessus (Wilkie *et al.*, Oxford, GB ; et Higgs *et al.*, Cleveland, OH, USA), a découvert un malade britannique [1] porteur d'hémoglobine H. On sait que cette Hb H, constituée de quatre sous-unités β , signe habituellement une α -thalassémie due à une délétion de trois des quatre gènes α (génotype $-\alpha/-$). Or le malade portait un génotype $-\alpha/\alpha$. L'haplotype $\alpha\alpha$, hérité de la mère, portait donc un inhibiteur puissant de la synthèse d' α et non une délétion, inhibiteur appelé TI. La mère elle-même ($\alpha\alpha/\alpha\alpha$ TI) avait un phénotype compatible avec la présence de deux gènes α actifs sur quatre. L'analyse en 5' montra, chez la mère et le fils, une délétion partant d'un site à 50 kb du gène de la globine. Les auteurs ont identifié le point de

cassure et montré qu'au-delà de ce point on trouvait des séquences (TTAGGG) $_n$, caractéristiques des télomères. La question se posait donc du mécanisme permettant la cicatrisation du chromosome par des télomères.

Les télomères se trouvent aux extrémités de tous les chromosomes, dans la stabilité desquels ils jouent un rôle primordial. Ils sont formés par des répétitions (500 à 2 000) d'un hexamère qui, selon les espèces, est TTGGGG ou TTAGGG. Ils ont été détectés dans le génome humain en 1988 (*m/s* n° 9, vol. 4, p. 592). Ils sont particulièrement abondants dans le *macronucleus* de protozoaires (*Tetrahymena*, paramécies), et c'est chez eux qu'on a d'abord découvert l'enzyme capable de les répliquer ou télomérase. Une télomérase humaine a été trouvée dans les cellules HeLa par Morin en 1989 (New Haven, CT, USA) [2]. La télomérase est une ribonucléoprotéine qui utilise une matrice interne d'ARN pour l'addition de nouveaux télomères *in vivo* et *in vitro*, et ne reconnaît donc pas en principe de substrat exogène. Le problème est donc de comprendre, en cas d'amputation d'un chromosome, comment la télomérase peut utiliser comme amorcé une séquence différente de la sienne propre.

Harrington et Greider (Cold Spring

Harbor, NY, USA) ont tenté [3] de préciser la réaction de la télomérase en rapport avec la « guérison du chromosome », ce qui implique l'addition de télomères à des sites non télomériques. Ils ont constaté que la télomérase de *Tetrahymena* peut allonger des oligonucléotides simple brin d'ADN qui ne sont pas strictement complémentaires de la séquence canonique de l'ADN télomérique. Parmi ces séquences figure celle qui se trouve à l'extrémité du chromosome 16 du malade décrit ci-dessus, et qui est riche en G. Surtout, un travail de G. Morin montre que la télomérase humaine reconnaît le point de cassure et ajoute à ce niveau des répétitions (TTAGGG) $_n$ [4]. Dans ce travail, les auteurs ont fait agir un extrait purifié contenant de la télomérase de cellules HeLa sur le point de cassure (*figure 1*) en présence d'oligonucléotides qui variaient en taille et en séquence. Ils constatèrent que, contrairement à ce que l'on avait prévu, la séquence de l'amorce ne possède que des exigences minimales, et en particulier ne réclame pas nécessairement des répétitions de G. La longueur de l'amorce semble plus importante que sa séquence.

Une constatation remarquable est que, dans la famille du malade, il ne semble exister aucun trouble en dehors de la thalassémie. Or la par-



Figure 1. **Séquence du malade $\alpha\alpha$ TI comparée à la séquence normale.** Jusqu'à -1, les séquences sont identiques. Au-delà, le malade possède des répétitions télomériques. La troisième ligne montre ces répétitions et leur point de départ ; on voit que les trois derniers nucléotides normaux sont les mêmes que ceux des télomères.

tie amputée devrait contenir des gènes, puisqu'on y trouve des « sites hypersensibles à la DNase 1 » correspondant à des transcrits détectables par hybridation avec les messagers cellulaires. La perte d'un allèle de ces gènes putatifs n'entraîne donc pas de conséquences pathologiques.

Il apparaît probable aux auteurs [2, 4] que cet exemple de « guérison téléomérique de chromosomes » ne devrait pas être unique.

Deux maladies dont les gènes sont, comme celui de la globine α , localisés au voisinage des extrémités du bras court d'un chromosome, sont particulièrement évocatrices.

(1) Le syndrome de Wolf-Hirschhorn est une affection congénitale entraînant un retard mental profond accompagné d'anomalies crânio-faciales, liée à une délétion du bras court du chromosome 4. Gusella *et al.* [5], au cours de leur recherche du *locus* de la maladie de Huntington, ont localisé cette délétion en 4p16 et montré que, bien que de taille variable selon les malades, elle englobe la partie terminale.

(2) Le syndrome de Miller-Dieker, affection neurologique incluant une lissencéphalie par défaut de migration des neurones (*m/s* n° 5, vol. 7, p. 509), s'accompagne d'une délétion de la bande p 13.3 du chromosome 17. Ledbetter *et al.* (Houston, TX, USA ; et Ann Arbor, MI, USA) ont montré [6] que cette délétion, chez certains malades mais non tous, s'étend jusqu'à l'extrémité du bras court.

Il est donc probable, bien que la démonstration n'en ait pas encore été fournie, que le processus de cicatrization par télomères s'applique aussi dans ces cas. Un examen systématique des maladies comportant des délétions au voisinage des extrémités des chromosomes serait probablement fructueux.

1. Wilkie AOM, Lamb J, Harris PC, Finney RD, Higgs DR. A truncated human chromosome 16 with thalassemia is stabilized by addition of telomeric repeat (TTAGGG). *Nature* 1990 ; 346 : 868-71.
2. Morin GB. The human telomera terminal transferase enzyme is a ribonucleoprotein that synthesizes TTAGGG repeats. *Cell* 1989 ; 59 : 521-9.
3. Harrington LA, Greider CW. Telomerase primer specificity and chromosome healing. *Nature* 1991 ; 353 : 451-4.
4. Morin GB. Recognition of a chromosome truncation site associated with α thalassemia by human telomerase. *Nature* 1991 ; 353 : 454-6.
5. Gusella JF, Tanzi RE, Bader PL, *et al.* Deletion of Huntington's disease-linked G8 (\rightarrow) (D4S10) locus in Wolf-Hirschhorn syndrome. *Nature* 1985 ; 318 : 75-8.
6. Ledbetter SA, Wallace MR, Collins FS, Ledbetter DH. Human chromosome 17 NotI linking clones and their use in long-range restriction mapping of the Miller-Dieker chromosome region (MDCR) in 17p13.3. *Genomics* 1990 ; 7 : 264-9.

AVIS AUX AUTEURS DE TRAVAUX IMPORTANTS

m/s propose aux auteurs de travaux importants, publiés dans des revues d'audience internationale et de premier niveau, de présenter leurs résultats sous forme de *brève*, de *nouvelle*, voire de *mini-synthèse*, au mieux publiés dans *médecine/sciences* parallèlement à l'article princeps.

LA RÉDACTION

Les manuscrits doivent être adressés à :
médecine/sciences, 6, rue Blanche,
92120 Montrouge, France.
Tél : (1) 47.35.85.52
Fax : 46.57.10.09

J.C.D.