

Non-disjonctions chromosomiques : les nouvelles hypothèses

Les femmes qui procréent tardivement (38 ans et plus) ont un risque accru d'avoir des accidents chromosomiques dans leur descendance. Le risque augmente avec l'âge pour la trisomie 21, cause la plus fréquente des déficiences mentales chez l'enfant, ainsi que pour d'autres trisomies autosomiques. Compte tenu des avortements spontanés qui surviennent fréquemment au premier trimestre de la grossesse quand l'embryon est trisomique, ce risque serait de 2 % à 25 ans, de 10 % à 36 ans et de 33 % à 42 ans [1]. Même si ces chiffres paraissent un peu excessifs, les suivis des grossesses attestent que 2 % au moins des fœtus des femmes de 40 ans sont trisomiques 21.

Quoique ces trisomies soient connues depuis plus de 60 ans [2], leur explication par la non-disjonction des chromosomes homologues durant la méiose maternelle (*m/s n° 5, vol. 7, p. 521*), n'est pas satisfaisante et le mécanisme étiopathogénique reste mal compris. A quel moment de la méiose et pourquoi cette non-disjonction se produit-elle ? Dans les conclusions de nombreuses études antérieures, surtout effectuées sur des trisomies 21, tous les stades de la méiose maternelle ont été envisagés pour la survenue de cet accident : (1) à la première division méiotique, au moment du processus d'appariement, quand se forment les recombinaisons sous la dépendance des complexes synaptonémaux, structures essentielles pour le maintien de l'appariement des chromosomes homologues (*m/s n° 6, vol. 8, p. 621*); (2) pendant la longue période du stade dictyotène de la prophase I où sont maintenus quiescents les ovocytes primaires de la naissance du

sujet féminin jusqu'au moment où se produit la ponte ovulaire ; (3) au moment de l'ovulation, quand repart et s'achève la division réductionnelle ou méiose I ; (4) à la deuxième division méiotique.

Des observations anciennes chez la souris âgée [3] et des études plus récentes chez la femme avaient montré que le nombre des chiasmas était diminué, voire absent, dans les chromosomes impliqués dans les trisomies dues à l'âge maternel [4, 5]. Mais les échanges chiasmatiques se produisent pendant la vie fœtale, vers le cinquième mois, donc bien avant que ne débute l'ovulation. Comment expliquer alors cette sorte de « prédestination », cette sélection en fin de vie génitale des ovocytes à faible fréquence de recombinaisons ?

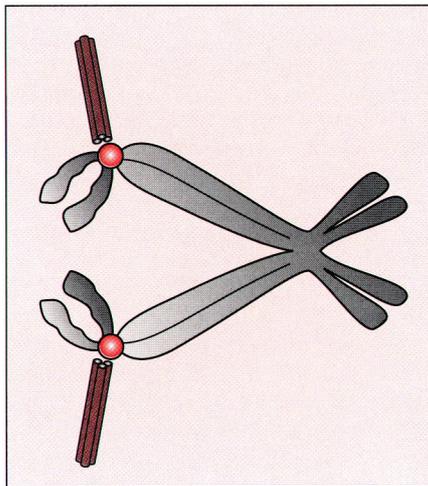


Figure 1. **Image d'un bivalent.** Le chiasma est le seul point d'ancrage pour une ségrégation opposée.

Seule, l'hypothèse d'une « chaîne de fabrication » pouvait répondre à cette interrogation : les ovocytes entrant les premiers en méiose seraient riches en chiasmas, les suivants en auraient de moins en moins et dans les ovocytes les plus tardifs, le nombre d'échanges chiasmatiques entre homologues serait réduit ou absent. Puis, dès que commencerait la ponte ovulaire, les ovocytes arriveraient à maturité dans un ordre identique : les premiers à être entrés en méiose seraient les premiers pondus. Cet ordre de préséance paraît peu conforme aux principes de biologie cellulaire. Bien que quelques études effectuées sur des ovaires de souris en culture fussent en faveur de cette hypothèse [6], elles n'avaient pas paru définitivement convaincantes.

Que la présence de chiasmas soit nécessaire à une ségrégation normale aux pôles opposés des chromosomes homologues ne fait aucun doute (*figure 1*). Dans les espèces dans lesquelles certaines paires chromosomiques sont dépourvues d'échange, les chromosomes homologues ne subissent plus les forces de répulsion les entraînant vers les pôles opposés, ils se séparent précocement, indépendamment l'un de l'autre, et une non-disjonction survient fréquemment.

Nous allons voir que les quelques progrès obtenus grâce au microscope confocal et aux analyses moléculaires permettent d'entrevoir des explications complémentaires. Tout a commencé avec les travaux de deux drosophilistes [7]. Chez la drosophile, le gène *nod* code pour une protéine analogue à la kinésine nécessaire à la ségrégation méiotique normale. La mutation *nod^{DTW}* entraîne une perte de contact entre les homologues

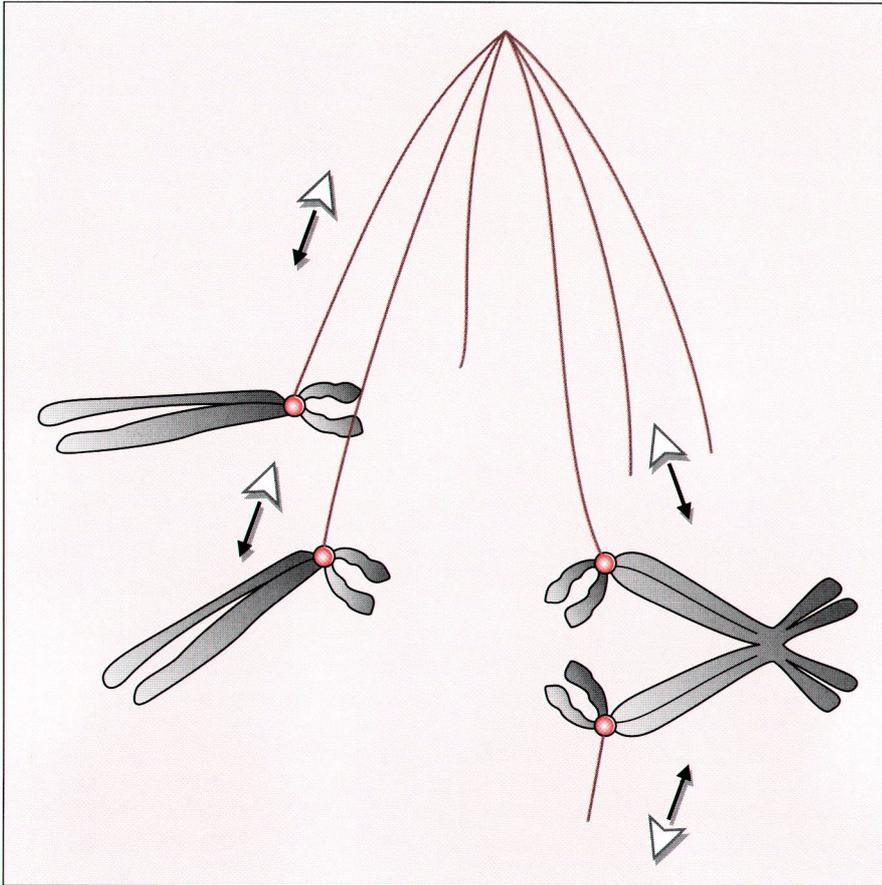


Figure 2. **Ségrégation anormale par réassociation au hasard d'un chromosome au fuseau qui aboutira à une apparente non-disjonction.** (D'après [11].)

et avec le fuseau. Une ségrégation normale peut se produire à condition qu'il existe un échange proximal. Pour les paires chromosomiques normalement dépourvues de chiasma ou celles dont les échanges sont distaux, éloignés du centromère, des accidents de non-disjonction se produisent avec une grande fréquence.

Des études récentes viennent de montrer des résultats analogues chez l'homme. Des analyses moléculaires des chromosomes 21 des trisomiques et de leurs parents confirment que l'accident est survenu à la première division méiotique maternelle [8]. Mais si l'on compare le nombre et la position des échanges par rapport à ceux qui surviennent dans les chromosomes 21 de sujets normaux, on

constate une diminution de fréquence statistiquement significative. Les échanges observés, lorsqu'ils se produisent, surviennent essentiellement dans la région distale du bras long. Une équipe américaine a effectué une étude analogue sur les trisomies 16 [9].

Il convient de noter en effet qu'il est de beaucoup préférable d'étudier la trisomie 16 plutôt que la trisomie 21 pour analyser confortablement la fréquence des recombinaisons méiotiques. La trisomie 16 est plus dépendante encore de l'âge maternel que la trisomie 21; la taille du chromosome 16 est plus grande et sa carte génétique chez la femme est de 180 cM [10] (contre 70 à 80 cM pour le chromosome 21 où il peut arriver qu'aucun échange ne se produise); il existe

un polymorphisme centromérique du chromosome 16 qui aide à reconnaître les chromosomes; on dispose d'un nombre suffisant de marqueurs polymorphiques pour déterminer l'origine parentale et déceler les recombinaisons; enfin, il est facile de recueillir des produits d'avortement de trisomie 16 puisqu'il sont fréquents et dépistés en diagnostic prénatal.

Là encore, l'origine parentale de la non-disjonction a été retrouvée: elle est toujours maternelle et la preuve que l'accident était survenu à la première division méiotique dans la totalité des cas informatifs a pu être apportée. La fréquence des échanges observés entre les chromosomes 16 d'origine maternelle des trisomies a été comparée aux échanges méiotiques des chromosomes 16 de familles du CEPH. Une diminution globale est observée dans les chromosomes 16 des trisomies et les recombinaisons, quand elles se produisent, sont situées presque uniquement dans les régions distales.

C'est un début d'explication qui ramènerait au placard la théorie de la « chaîne de fabrication ». L'hypothèse est séduisante: en l'absence d'échanges proximaux (utiles pour garder les centromères indivis), une ségrégation normale pourrait être assurée malgré tout dans l'ovocyte « jeune ». Avec l'âge, un des composants essentiels pour la formation ou le fonctionnement du fuseau deviendrait défectueux [11]. Par analogie avec ce qui se produit chez la drosophile sous l'influence de la mutation *nod^{DTW}*, les chromosomes homologues sans chiasma ou avec des chiasmata distaux perdraient leurs liens avec le fuseau et se réassocieraient au hasard (figure 2). Le trouble serait donc dû à des facteurs cytoplasmiques intervenant au moment du redémarrage de la méiose, ce qui paraît beaucoup plus logique.

Pas facile d'en faire la preuve! Si cette hypothèse est vraie, on devrait découvrir au moins certains indices: cette modification ne devrait atteindre que les paires chromosomiques concernées par les accidents de trisomie liée à l'âge maternel (tri-

somies 16, 21, 22). Chez les enfants normaux nés de mères âgées de 40 ans ou plus, la fréquence des recombinaisons proximales de ces paires chromosomiques, en particulier des paires 21 et 16 devrait être plus élevée.

De toute façon, cette hypothèse, si elle est confirmée, n'expliquera pas la totalité des accidents de non-disjonction. Des études récentes sur les accidents des gonosomes, dont la plupart sont indépendants de l'âge maternel, montrent que de nombreux autres mécanismes survenant aux stades I et II des méioses paternelles aussi bien que maternelles entrent en jeu [12].

Il n'en reste pas moins que la mise en évidence d'un trouble dans la formation ou le fonctionnement du fuseau permettrait peut-être de rechercher dans l'environnement les causes qui le favorisent au cours du temps chez la femme. Une prophylaxie des

accidents chromosomiques, totalement impossible actuellement puisque nous en ignorons le mécanisme, pourrait alors être instaurée afin de diminuer les accidents chromosomiques liés à l'âge maternel.

S.G.

- Hassold T, Chiu D, Yamane JA. Parental origin of autosomal trisomies. *Ann Hum Genet* 1984; 48: 129-44.
- Penrose LS. The relative effects of paternal and maternal age in mongolism. *J Genet* 1933; 27: 219-24.
- Henderson SA, Edwards RG. Chiasma frequency and maternal age in mammals. *Nature* 1968; 217: 22-8.
- Warren AC, Chakravarti A, Wrong C, Slaugenhaupt SA, Halloran SL, Watkins PC, Metazotou C. Evidence for reduced recombination on the non-disjoined chromosome 21 in Down syndrome. *Science* 1987; 237: 652-4.
- Sherman SL, Takaesu N, Freeman SB, Grantham M, Phillips C, Blackston RD, Jacobs PA, Cockwell AE, Freeman V, Uchida I, Mikkelsen M, Kurmit DM, Buraczynska M, Keats BJB, Hassold TJ. Trisomy 21: association between reduced

recombination and non-disjonction. *Am J Hum Genet* 1991; 49: 608-20.

6. Polani PE, Crolla JA. A test of the production line hypothesis of mammalian oogenesis. *Hum Genet* 1991; 88: 64-70.

7. Hawley RS, Theurkauf WE. Requiem for the distributive segregation: achiasmatic segregation in *Drosophila* females. *Trends Genet* 1993; 9: 310-6.

8. Sherman SL, Peterson LB, Freeman SB, Hershey J, Pettay D, Taft L, Fantzen M *et al.* Non-disjonction of chromosome 21 in maternal meiosis: evidence for a maternal age dependent mechanism involving reduced recombination. *Hum Mol Genet* 1994; 3: 1529-35.

9. Hassold T, Merrill M, Adkins K, Freeman S, Sherman S. Recombination and maternal age-dependent non-disjonction: molecular studies of trisomy 16. *Am J Hum Genet* 1995; 57: 867-74.

10. Shen Y, Kozman HM, Thompson A, Phillips H, Holman K, Nancarrow J, Lane S, Chen LZ, *et al.* A PCR-based genetic linkage map of human chromosome 16. *Genomics* 1994; 22: 68-76.

11. Hawley RS, Frazier JA, Rasooly R. Separation anxiety: the etiology of non-disjonction in flies and people. *Hum Mol Genet* 1994; 3: 1521-8.

12. Mac Donald M, Hassold T, Harvey J, Wang LH, Morton NE, Jacobs P. The origin of 47,XXY and 47,XXX aneuploidy: heterogeneous mechanisms and role of aberrant recombination. *Hum Mol Genet* 1994; 3: 1365-71.

■■■ BRÈVES ■■■

■■■ **Activité télomérase dans des cellules hématopoïétiques normales ou malignes.** Situés aux extrémités des chromosomes, les télomères sont des structures qui jouent un rôle fondamental dans la protection, le positionnement et la répliation chromosomiques [1]. En l'absence d'activité télomérase, l'enzyme qui synthétise l'ADN télomérique, les télomères raccourcissent à chaque division cellulaire, menaçant à terme les cellules par le phénomène de sénescence (*m/s n° 7, vol. 8, p. 738*). La voie biochimique de la sénescence, qui déclenche des signaux bloquant le cycle cellulaire, reste peu connue, bien qu'un rôle de la protéine p53 ait été suggéré (*m/s n° 8/9, vol. 10, p. 912*). A la différence des cellules germinales, une activité télomérase n'avait pas été détectée dans des

cellules somatiques, à l'exception des cellules embryonnaires ou tumorales [2]. Deux articles récents rapportent cependant la mise en évidence d'une activité télomérase dans des cellules hématopoïétiques malignes mais aussi normales. L'activité enzymatique, mesurée par un test appelé TRAP (*telomeric repeat amplification protocol*) [1], a été détectée dans les cellules normales du sang périphérique, du sang de cordon ombilical et de la moelle osseuse [3, 4]. Les activités mesurées sont toutefois inférieures à celles de lignées témoins tumorales. Ces résultats indiquent que la télomérase humaine n'est pas strictement restreinte aux tissus germinaux, embryonnaires ou néoplasiques. Cette particularité des tissus hématopoïétiques devra être étudiée en regard de la variété

et des spécificités fonctionnelles de leurs populations cellulaires. Dans différentes hémopathies (leucémie lymphoïde chronique, leucémie aiguë, leucémie myéloïde chronique, myélodysplasie), l'activité télomérase et la taille des télomères sont très variables [3, 4]. Les mécanismes de contrôle de la taille des télomères apparaissant complexes [1], d'autres mécanismes que l'activation de la télomérase pourraient également entrer en jeu dans les cellules hématopoïétiques.

[1. Zakian VZ. *Science* 1995; 270: 1601-7.]

[2. Kim NW, *et al.* *Science* 1994; 266: 2011-5.]

[3. Counter CM, *et al.* *Blood* 1995; 8: 2315-20.]

[4. Broccoli D, *et al.* *Proc Natl Acad Sci USA* 1995; 92: 9082-6.]