

oncogène (comme *myc*). (4) Les effets de l'inactivation de *bmi-1* sur le développement cérébelleux et thymique sont très largement supprimés lorsque des croisements entre des souris de génotype *bmi-1^{-/-}* et *MTS1^{-/-}* sont réalisés suggérant que les produits de *MTS1* sont activement réprimés dans ces tissus. Ces résultats montrent que le développement embryonnaire nécessite un contrôle étroit des gènes impliqués dans la sénescence replica-

tive. Ils éclairent également le rôle de Bmi-1 dans l'oncogénèse : l'expression inappropriée de Bmi-1 peut être considérée comme un équivalent fonctionnel de l'inactivation d'Ink4a-ARF/*MTS1* dont les produits sont impliqués dans les deux voies majeures de suppression des tumeurs.

F.S.

1. Van der Lugt N, Domen S, Linders K, et al. Posterior transformation, neurological abnormalities and severe hematopoietic defects in mice with a

targeted deletion of the Bmi-1 proto-oncogene. *Genes Dev* 1994; 8: 757-69.

2. Alkema MJ, Jacobs H, van Lohuizen M, Berns A. Perturbation of B and T development and predisposition to lymphomagenesis in Eμ-Bmi1 transgenic mice require the Bmi RING finger. *Oncogene* 1997; 15: 899-910.

3. Jacobs JJ, Kieboom K, Marino S, De Pinho RA, Van Hohnuizen M. The oncogene and Polycomb group gene *bmi-1* regulates cell proliferation and senescence through the ink4a locus. *Nature* 1999; 397: 164-8.

4. Serrano M, Lee H, Chin L, Cordon Cardo C, Beach D, De Pinho RA. Role of the ink4a locus in tumor suppression and cell mortality. *Cell* 1996; 85: 27-37.

5. Weber JD, Taylor LJ, Roussel MF, Stern CJ, Barsagi D. Nucleolar Arf sequesters Mdm2 and activates p53. *Nat Cell Biol* 1999; 1: 20-8.

■■■■ BRÈVES ■■■■

■■■■ **L'adaptateur SH2/SH3 Grb2 est indispensable dès le stade blastocyste du développement embryonnaire.** La protéine Grb2 joue un rôle essentiel d'adaptateur moléculaire par ses domaines SH2 (qui se lie à de nombreuses protéines phosphorylées comme shc, bcr-abl, FAK...) et SH3 (qui permettent la fixation de domaines protéiques riches en proline, comme sos) [1]. Le complexe moléculaire ainsi formé entre Grb2, Sos lié au GTP, et Shc phosphorylé active en aval la voie de ras. L'inactivation du gène *Grb2* (délétion des domaines SH2 et SH3) décrite par Cheng et al. dans *Cell* [2] bloque le développement embryonnaire très tôt après l'implantation de l'œuf. La transition morula-blastocyste se produit normalement dans les mutants *Grb2^{-/-}*, mais il n'y a pas formation, à partir du blastocyste, des cellules de la masse interne (*inner cell mass*), ni des feuillettes endodermiques pariétal et viscéral qui en dérivent. En revanche, la production de cellules trophoblastiques, issues aussi du blastocyste, est intacte. Cette altération de la différenciation de l'endoderme dans les mutants *Grb2^{-/-}* est mimée dans le système des cellules ES (*embryonic stem cells*). Lorsque des cellules ES *Grb2^{-/-}* sont agrégées, *in vitro*, à des morula issues de souris transgéniques pour le gène *lacZ*, et que les agrégats sont implantés dans des femelles pseudogestantes, aucune participation des cellules ES *Grb2^{-/-}* aux tissus embryonnaires n'est détectable. De même, *in vitro*, les cellules ES *Grb2^{-/-}* sevrées de LIF (*leukemia inhibiting factor*) ne forment pas d'endoderme, alors que, curieusement, leur prolifération n'est

pas affectée par la mutation. La différenciation des cellules ES *Grb2^{-/-}* en endoderme est restaurée par la transfection du gène normal *Grb2*, ou d'un mutant de *H-ras* codant pour une protéine activée, ou encore d'une construction codant pour une protéine hybride où le domaine C terminal de Sos est remplacé par le domaine SH2 de Grb2, reconstituant ainsi le complexe moléculaire physiologiquement actif. On note aussi un retard dans l'apparition de carcinomes mammaires chez les animaux transgéniques pour l'oncogène MT (*middle T antigen*) et hétérozygote *Grb2^{-/-}*, suggérant que la mutation *Grb2^{-/-}* interrompt la voie de signalisation utilisée par MT. Les facteurs extracellulaires qui, au cours de l'embryogenèse précoce, activent les voies de signalisation utilisant Grb2 sont inconnus. Les auteurs soulignent que les anomalies du développement des embryons *Grb2^{-/-}* rappellent celles des embryons dans lesquels les gènes codant pour l'intégrine $\beta 1$, ou pour les récepteurs de l'EGF (*epidermal growth factor*) et du FGF (*fibroblast growth factor*) ont été inactivés. Ces molécules partageant beaucoup d'effecteurs des voies de transmission du signal, on peut penser que la voie Grb2-ras serait essentielle dans la transmission des signaux induits par les molécules d'adhérence et les cytokines au cours du développement embryonnaire et particulièrement au stade du blastocyste.

[1. Chardin P. *Med Sci* 1994; 10: 709-12.]

[2. Cheng AM, et al. *Cell* 1998; 95: 793-803.]

■■■■ **Dégranulation des signaux de mort.** Les lymphocytes T et les cellules NK (*natural killer*) ont deux moyens de tuer des cellules infectées ou tumorales : l'expression du ligand de Fas (FasL) qui induit l'apoptose des cellules exprimant Fas, et le relarguage de perforine et des granzymes à partir de granules lytiques [1]. En aval, ces deux voies ont en commun d'activer rapidement la cascade des caspases dans les cellules cibles, ce qui conduit à leur mort. On sait maintenant que les lymphocytes activés et les cellules NK peuvent aussi accumuler FasL dans des granules lytiques qui éventuellement contiennent de la perforine et des granzymes [2]. En réponse à une stimulation antigénique, un processus de dégranulation interviendrait qui libérerait FasL qui pourrait s'exprimer à la surface des cellules et provoquer l'apoptose des cellules présentatrices de l'antigène. Un mécanisme similaire explique la libération du TNF α , accumulé dans les mastocytes, et relargué lors de la dégranulation des mastocytes en réponse à l'activation du récepteur des IgE [3]. Le stockage de ces signaux mortels dans des granules permettrait une réaction très rapide à une restimulation antigénique puisqu'une synthèse *de novo* des protéines effectrices n'est pas nécessaire.

[1. Golstein P. *Med Sci* 1995; 11: 99-104.]

[2. Bossi G, et al. *Nat Med* 1999; 5: 90-6.]

[3. Hahne M. *FEBS Lett* 1995; 373: 265-8.]