

■■■■ **Les cellules qui transgressent les contrôles courent à la catastrophe mitotique.**

On sait depuis longtemps que le cycle cellulaire est sévèrement réglementé (*m/s 1998 n° 12, p. 1435*). Pour passer d'un stade à l'autre, il existe en quelque sorte des postes de contrôle où le feu vert n'est accordé que si les étapes préalables ont été réalisées sans faute. Le passage de la phase G2 à la phase M (mitose), par exemple, se fait normalement par activation de Cdc2 (*cell division cycle 2*). Chez la levure, en cas de lésion ou de non-réplication de l'ADN, la kinase de contrôle Chk1 entraîne la phosphorylation de Cdc25. Cet activateur de Cdc2 se lie alors aux protéines 14-3-3, une famille de protéines qui séquestrent les protéines phosphorylées [1]. Il en va de même chez le xénope où les protéines 14-3-3 contrôlent la localisation intracellulaire de Cdc25 en inhibant son passage vers le noyau [2]. Pour étudier, chez l'homme, ce phénomène de blocage en G2, très conservé au cours de l'évolution, une équipe de Baltimore (MD, USA) utilise depuis quelques années des cellules de cancer colo-rectal (CRC). En cas d'exposition à des radiations ionisantes, ou en présence d'agents clastogènes, il se produit une induction de *14-3-3 sigma* (une des 7 protéines 14-3-3), contrôlée par le gène suppresseur de tumeurs *p53*, qui coïncide avec l'arrêt en G2 [3]. Cette équipe vient de créer une lignée cellulaire CRC dans laquelle les deux allèles *14-3-3 sigma* sont inactivés. L'étude comparative de cellules CRC<sup>+/+</sup>, CRC<sup>+/-</sup> et CRC<sup>-/-</sup> montre qu'après irradiation ionisante (ou adjonction d'adriamycine), le blocage en G2 est efficace et persistant pour les deux premières lignées mais pas pour les cellules CRC<sup>-/-</sup>. Après un blocage transitoire en G2, les cellules CRC<sup>-/-</sup> entrent en mitose et meurent par « catastrophe mitotique » [4]. Le phénomène commence à la prophase, après disparition de la membrane nucléaire et entrée dans le noyau de Cdc2 et de la cycline B1. La catastrophe « mito-

tique » est différente des formes habituelles de l'apoptose car la condensation de la chromatine et la micronucléation ne s'accompagnent pas d'une dégradation importante de l'ADN. Dans la catastrophe mitotique interviennent donc non seulement les activités enzymatiques des complexes de kinases dépendantes des cyclines, mais aussi la transgression de la compartimentalisation spatiale contrôlée par *14-3-3 sigma* qui joue ainsi un rôle majeur dans le contrôle du passage G2/M.

- [1. Zeng Y, *et al. Nature* 1998; 395: 507-10.]
- [2. Kumagai A, Dunphy WG. *Genes Dev* 1999; 13: 1067-72.]
- [3. Hermeking H, *et al. Mol Cell* 1997; 1: 3-11.]
- [4. Chan TA, *et al. Nature* 1999; 401: 616-20.]

■■■■ **Protéolyse de GATA-1 par les caspases : un nouveau mode de contrôle négatif de l'érythropoïèse.**

On connaît l'importance, dans le processus d'érythropoïèse, de l'érythropoïétine (Epo) et du facteur de transcription GATA-1 (*m/s 1996, n° 1, p. 107*), qui assurent la survie et la maturation des précurseurs érythroblastiques en agissant notamment sur l'expression de la protéine anti-apoptotique Bcl-xL [1]. Pendant longtemps, on ne s'est intéressé qu'aux seuls mécanismes contrôlant de façon positive l'érythropoïèse, mais une équipe italienne identifie aujourd'hui un mécanisme de rétrocontrôle négatif impliquant Fas/Fas-L, qui permettrait l'arrêt de la production des érythrocytes lorsque le nombre d'érythroblastes différenciés formés est suffisant [2, 3]. Dans l'îlot érythroblastique, le ligand de Fas (Fas-L) est exprimé à la surface des érythroblastes les plus mûrs (acidophiles, stade précédant l'énucléation). Fas-L, en se liant à Fas (CD95) qui, lui, est exprimé par les précurseurs érythroblastiques plus immatures, provoque l'apoptose de ces derniers et l'arrêt de la maturation érythroïde. A l'échelon moléculaire,

la liaison de Fas-L à Fas induit l'activation des caspases. Or, des chercheurs américains et italiens démontrent que l'activation des caspases par Fas/Fas-L induit, dans les précurseurs érythroblastiques, le clivage de GATA-1 expliquant ainsi l'arrêt de la maturation érythroblastique au stade d'érythroblastes immatures (basophiles) [3]. Le traitement d'érythroblastes immatures Fas<sup>+</sup>/CD95<sup>+</sup> par un anticorps anti-CD95 mimant le rôle de Fas-L, entraîne l'activation des caspases 3, 7 et 8 et le clivage de GATA-1. *In vitro*, GATA-1 peut être protéolysée par la majorité des caspases. Comme on pouvait s'y attendre, l'introduction, dans les précurseurs érythroblastiques, d'un mutant de GATA-1 résistant à l'action des caspases abolit le blocage de la maturation érythroïde induit par Fas-L. L'équilibre entre la quantité de Fas-L et la concentration en Epo serait ainsi déterminant dans la survenue ou non d'une apoptose. Selon les auteurs, l'arrêt de l'érythropoïèse qui survient lorsque la quantité d'Epo circulante est insuffisante serait aussi imputable à un clivage de GATA-1 par les caspases. Cette protéolyse de GATA-1 serait donc utilisée par plusieurs des voies de signalisation négative de l'érythropoïèse.

- [1. Gregory T, *et al. Blood* 1999; 94: 87-96.]
- [2. De Maria R, *et al. Blood* 1999; 93: 796-803.]
- [3. De Maria R, *et al. Nature* 1999; 401: 489-93.]

