

7. Eglhoff MP, Johnson DJ, Moorhead G, Cohen PTW, Cohen P, Barford D. Structural basis for the recognition of regulatory subunits by the catalytic subunit of protein phosphatase 1. *EMBO J* 1997; 16: 1876-87.
8. Romero F, Martinez CM, Camonis J, Rebollo A. Aiolos transcription factor controls cell death in T cells by regulating Bcl-2 expression and its cellular localisation. *EMBO J* 1999; 18: 3419-30.
9. Millward TA, Zolnierowicz S, Hemmings BA. Regulation of protein kinase cascades by protein phosphatase 2A. *Trends Biochem Sci* 1999; 24: 186-91.
10. May WS, Tyler PG, Ito T, Armstrong DK, Qastsha A, Davidson NE. Interleukin-3 and bryostatins mediate hyperphosphorylation of Bcl-2 α in association with suppression of apoptosis. *J Biol Chem* 1994; 269: 26865-70.
11. Ito T, Deng X, Carr B, May WS. Bcl-2 phosphorylation required for anti-apoptosis function. *J Biol Chem* 1997; 272: 11671-3.
12. Deng X, Ito T, Carr B, Mumby M, May. Reversible phosphorylation of Bcl-2 following IL-3 or Bryostatins 1 is mediated by direct interaction with protein phosphatase 2A. *J Biol Chem* 1998; 273: 34157-63.
13. Dohadwala M, Cruz e Silva EF, Hall FL, et al. Phosphorylation and inactivation of protein phosphatase 1 by cyclin-dependent kinases. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994; 91: 6408-12.

Alphonse Garcia

Laboratoire de signalisation immunoparasitaire, Institut Pasteur URA Cnrs 1960 Département d'immunologie, 25, rue du Dr-Roux, 75015 Paris, France.
email: agarcia@pasteur.fr

Xavier Cayla

Laboratoire de physiologie de la reproduction Cnrs/Inra, 9, quai Saint-Bernard 75005 Paris France.

Gordon Langsley

Laboratoire de signalisation immunoparasitaire, Institut Pasteur URA Cnrs 1960 Département d'immunologie, 25, rue du Dr-Roux, 75015 Paris, France.

Angelita Rebollo

Centro Nacional de Biotecnología, Department of Immunology and Oncology, Campus de Cantoblanco, UAM, 28049 Madrid, Espagne.

■■■ BRÈVES ■■■

■■■ **Le transporteur ABC qui expulse le Hoechst, un nouveau marqueur de cellule souche?** Le colorant vital de l'ADN Hoechst 33342, excitable par un rayonnement UV (348 nm) est classiquement utilisé pour mesurer la ploïdie des noyaux. Or, le groupe de R. Mulligan a fait il y a quelques années, fortuitement (erreur de manipulation ?), une observation fort intéressante. Lorsqu'on examine l'émission de fluorescence de cellules marquées par le Ho à deux longueurs d'onde, 424 nm et 660 nm, habituellement utilisées pour détecter l'isothiocyanate de fluorescéine (FITC) et la phycoérythrine (PE), on détecte une population négative, très rare, dite *side population* ou SP. La disparition de cette SP après traitement des cellules par le vérapamil, qui bloque l'efflux par des transporteurs de type mdr (*multi-drug resistance*), prouve que ces cellules expulsent le colorant de façon très active. Tout l'intérêt de cette observation vient de ce que ces cellules, isolées de la moelle osseuse chez la souris, étaient très enrichies en cellules souches capables de reconstituer l'ensemble des populations hématopoïétiques à long terme après transplantation à un animal irradié alors même qu'elles sont CD34⁻ [1]. Or, on s'est aperçu que d'autres tissus contiennent également une fraction SP, et que celle-ci aurait aussi des caractéristiques de cellules souches. Ainsi, la fraction SP du muscle squelettique contient non seulement des cellules souches musculaires mais également des cellules capables de se différencier en cellules hématopoïétiques après leur greffe à un animal irradié [3]. Chez l'homme, il y a très peu de données : un article publié en octobre 2001 dans *The Journal of Clinical Investigation* confirme que les cellules CD34⁺SP du foie fœtal humain peuvent aussi être qualifiées de cellules souches hématopoïétiques [2], mais il n'en est pas de même de celles du sang de cordon. Si la P-glycopro-

téine (Pgp) codée par le gène *MDR1* (*multidrug resistance*) est exprimée par les progéniteurs hématopoïétiques immatures, sa responsabilité dans l'efflux du Hoechst n'était pas démontrée. Une équipe de Memphis associée à des Japonais nous révèle dans *Nature Medicine* que Pgp n'est pas responsable de l'expulsion du Ho [4], puisque la population SP de la moelle osseuse de souris *Mdr1^{-/-}* est intacte. C'est un autre transporteur de la famille ABC, BCRP1 (ou ABCG2) qui expulse le Ho. La démonstration vient de la transcription du gène *bcrp1* dans les cellules de moelle osseuse de souris déplétée de cellules matures, et dans les populations CD34⁻c-Kit⁺SP, contenant les cellules souches dans le muscle. *bcrp1* paraît spécifique de la population SP. La transduction du cDNA codant pour BCRP1 confère aux cellules médullaires la propriété d'expulser le Hoechst, confirmant son activité fonctionnelle. Curieusement, la surexpression de *bcrp1* inhibe la différenciation hématopoïétique. Une hypothèse séduisante serait la possible déplétion, par l'intermédiaire de BCRP1, de molécules essentielles à la différenciation cellulaire ; un tel mécanisme a été décrit chez *Dictyostelium*. On se demande aujourd'hui si cette propriété d'expulser le colorant Ho ne serait pas un marqueur « universel » de cellule souche, indépendamment de toute spécificité tissulaire, et d'un point de vue pratique, les anticorps reconnaissant le transporteur BCRP1 pourront s'avérer fort utiles. Restons prudents cependant, car les cellules PNA-HSA⁻ identifiées comme cellules souches neurales (*m/s* 2001, n° 10, p. 1089) sont Ho (+).

[1. Goodell MA, et al. *J Exp Med* 1996; 183: 1797-806.]

[2. Jackson KA, et al. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999; 96: 14482-6.]

[3. Uchida N, et al. *J Clin Inv* 2001; 108: 1071-7.]

[4. Zhou S, et al. *Nat Med* 2001; 7: 1028-34.]