

Le gène TEL, impliqué dans de nombreuses leucémies, joue-t-il un rôle dans l'hématopoïèse normale ?

Le locus *TEL* (*translocation-Ets-leukemia* ou *ETV6*) code pour un facteur de transcription de la famille Ets. C'est à l'occasion de translocations fréquentes au cours de leucémies humaines d'origine myéloïde ou lymphoïde qu'il a été mis en évidence. Parmi les divers partenaires de fusion observés, le plus fréquent dans les leucémies lymphoblastiques de l'enfant est le gène *AML1* [1], le plus récemment décrit le gène *JAK2*, responsable, par formation d'une protéine chimère TEL-JAK2, d'une activité tyrosine kinase constitutive et d'une prolifération cellulaire non contrôlée (*m/s* 1998, n° 3, p. 328). D'autres protéines de fusion ont également été décrites, ainsi que des observations de perte d'hétérozygotie au détriment de l'allèle *TEL* normal. L'ensemble des observations suggérait que la protéine TEL normale était susceptible de retarder ou de bloquer le développement d'un processus leucémique. Joue-t-elle un rôle dans la formation des cellules sanguines ? Cette recherche a été effectuée par l'équipe de SH Orkin (Boston, MA, USA). Les auteurs ont, dans un premier temps, étudié l'expression du gène *TEL* chez la souris au cours du développement [2]. Ils ont constaté un large spectre d'expression du gène dans les tissus hématopoïétiques, mais aussi dans des tissus et organes multiples dès le 7^e jour de la vie embryonnaire (E7). La fonction essentielle de la protéine a été démontrée par une létalité embryonnaire des homozygotes pour une mutation nulle du gène aux environs de E11,5. Les embryons étaient normaux jusqu'à E8,5. On pouvait dans les deux jours suivants observer un défaut dans le réseau vasculaire du sac vitellin, qui se formait, mais ne se

maintenait pas. Ce défaut dans l'angiogenèse était accompagné d'une apoptose cellulaire atteignant d'autres tissus, mésenchymateux et nerveux. L'hématopoïèse au niveau du sac vitellin était normale, permettant à E9,5 de prélever des cellules capables de former des colonies érythroïdes et myéloïdes *in vitro*. Cette méthode révèle des progéniteurs des lignées sanguines [3]. La protéine TEL n'est donc pas d'un régulateur essentiel de la différenciation hématopoïétique intrinsèque à ce stade du développement. La létalité précoce ne permettait cependant pas de connaître le rôle éventuel de TEL dans l'hématopoïèse adulte *in vivo*. Cette exploration a fait l'objet d'un second travail de la même équipe [4]. L'abord technique a été la création de chimères par l'injection dans des blastocystes de souris C57BL/6 de cellules ES *TEL*^{+/+} et *TEL*^{-/-}. Les colonies cellulaires ont été étudiées dans les différents sites

hématopoïétiques successivement actifs au cours du développement (*figure 1*). Aucune anomalie n'est observée au niveau de l'hématopoïèse hépatique chez les animaux chimères: les colonies formées à partir de cellules *TEL*^{-/-} sont normales. Une fois l'hématopoïèse localisée dans la moelle osseuse, en revanche, la perte de la fonction TEL entraîne un déficit complet de formation de colonies myéloïdes, érythroïdes, mastocytaires et mégacaryocytaires. La différenciation est normale à partir de cellules *TEL*^{+/+}. La lymphopoïèse a été étudiée en introduisant les mêmes gènes dans des blastocystes murins *RAG-2*^{-/-}, les souris *RAG-2*^{-/-}, en effet ne produisent aucun lymphocyte B ou T mûr. Malgré une réduction majeure en nombre des progéniteurs lymphoïdes dans la moelle et le thymus, la présence de cellules lymphoïdes fonctionnelles dans le thymus et la rate suggère que TEL n'est pas indispensable à la différenciation lymphocy-

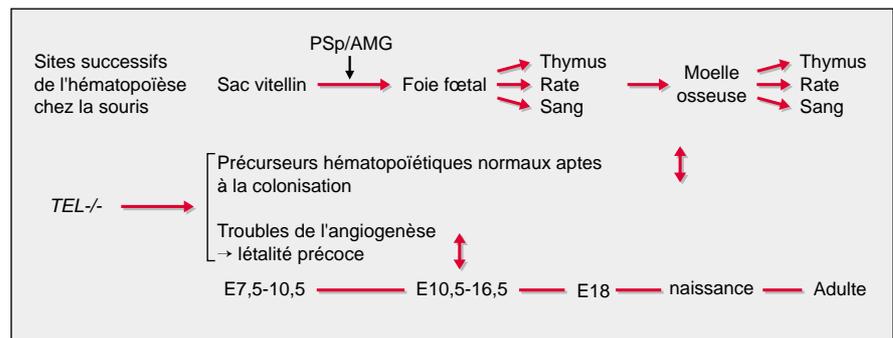


Figure 1. **Le développement du système hématopoïétique chez la souris, ainsi que les organes colonisés.** Au-dessous ont été indiqués les troubles observés au cours du développement en l'absence du gène TEL. PSp/AMG : Paraaortic spanchnopleure/aorte-gonades-mésonephros: région du mésoderme intra-embryonnaire, responsable exclusive de la production de cellules souches hématopoïétiques à E10.

taire terminale, mais, comme pour les autres lignées, est requis pour le maintien du compartiment des progéniteurs lymphoïdes médullaires.

Il existerait donc un rôle spécifique de TEL dans le développement hématopoïétique au niveau de la moelle osseuse. En effet, chez les animaux chimères adultes, les cellules *TEL*^{-/-} contribuent normalement à la formation d'organes non hématopoïétiques ou d'autres organes hématopoïétiques. Alors que la différenciation intrinsèque des différentes lignées est possible en l'absence de TEL en période embryonnaire, on l'a vu, elle ne se fait pas *in vivo* dans la

moelle. Quel pourrait être le mécanisme à l'origine d'une telle sélectivité d'action? Une hypothèse invoquée serait qu'il existe un défaut d'interaction entre cellules souches hématopoïétiques *TEL*^{-/-} et micro-environnement médullaire [4]. Même si les cellules *TEL*^{-/-} adhèrent normalement à la fibronectine et à VCAM, cela n'exclut pas que d'autres ligands/récepteurs d'adhérence (ou leurs signaux intracellulaires) soient des cibles potentielles de TEL. Cela pourrait avoir une certaine cohérence avec le phénotype leucémique qu'entraîne la translocation de *TEL*, compte tenu des altérations des

interactions entre les cellules leucémiques et leur environnement.

D.L.

1. Ford AM, Bennett CA, Price CM, *et al.* Fetal origins of the *TEL-AML1* fusion gene in identical twins with leukemia. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998; 95: 4584-8.
2. Wang LC, Kuo F, Fujiwara Y, *et al.* Yolk sac angiogenic defect and intra-embryonic apoptosis in mice lacking the Ets-related factor TEL. *EMBO J* 1997; 16: 4374-83.
3. Kennedy M, Firpo M, Choi K, *et al.* A common precursor for primitive erythropoiesis and definitive haematopoiesis. *Nature* 1997; 386: 488-93.
4. Wang LC, Swat W, Fujiwara Y, *et al.* The *TEL/ETV6* gene is required specifically for haematopoiesis in the bone marrow. *Genes Dev* 1998; 12: 2392-402.

■■■■ BRÈVES ■■■■

■■■■ **Invalidation chez la souris du gène *WASP*, le gène responsable du syndrome de Wiskott-Aldrich chez l'homme.** Les caractéristiques du syndrome de Wiskott-Aldrich sont un déficit immunitaire sévère accompagné de thrombocytopenie avec des plaquettes de petite taille, d'eczéma et de lymphoproliférations malignes. Localisé en Xp11.22, le gène en cause a été isolé. La fonction précise de la protéine WASP est inconnue mais l'analyse des différents domaines identifiés nous apprend que WASP interviendrait dans la transduction du signal en interagissant avec les protéines SH3 et dans la régulation de la réorganisation du cytosquelette en interagissant notamment avec la protéine cdc42. L'étude des lignées lymphocytaires des patients a montré dans les lignées T un défaut de polymérisation de l'actine après stimulation par anti-CD3. En revanche, l'implication des lignées B dans les troubles n'était pas claire. L'invalidation chez la souris du gène *WASP* apporte des réponses aux questions posées... et en soulève quelques autres (comme toujours !) [4]. Les souris *WASP*^{-/-} sont viables, fertiles, et ont un déve-

loppement lymphocytaire normal dans les organes lymphoïdes périphériques, des concentrations d'immunoglobulines sériques normales de même que la capacité de répondre à des stimulations antigéniques; seules anomalies à première vue, une thrombopénie et une lymphopénie mais les plaquettes sont de taille normale. De plus, les souris développent une colite chronique (jamais de lymphoprolifération maligne mais peut-être faut-il attendre que les souris vieillissent). Il a fallu étudier les lignées B et T isolées de ces souris pour mettre en évidence une réponse proliférative normale des lymphocytes B stimulés par des anti-immunoglobulines, le LPS (lipopolysaccharides bactériens), des anti-CD40, contrastant avec un défaut de prolifération des cellules T en réponse à l'antigène anti-CD3ε. Mais la co-stimulation par anti-CD28 ou IL2 restaure une prolifération T normale. Après stimulation par anti-CD3ε, l'anomalie est localisée, chez la souris comme chez l'homme, à la formation de la coiffe pour le récepteur de l'antigène TcR: celle-ci semble nécessiter l'intégrité du processus de polymérisation de l'actine.

La corrélation étroite entre prolifération, polarisation et « capping » suggère que les deux phénomènes pourraient être liés. Pourquoi la maladie est-elle beaucoup moins sévère chez la souris que chez l'homme? Les auteurs suggèrent que la co-stimulation par les anti-CD28 court-circuiterait le blocage du signal au niveau du TcR, mais il est plus probable que les souris *WASP*^{-/-} élevées en milieu stérile n'ont pas encore développé complètement leur immunocompétence. Enfin, contrairement aux hommes, les souris présentent toutes une colite chronique avec hyperplasie des cryptes et infiltration mixte de la lamina propria par des lymphocytes et des neutrophiles; mais, il faut dire que l'altération de la fonction des lymphocytes T s'accompagne régulièrement, chez la souris, de colite chronique.

- [1. Gallego M, *et al.* *Blood* 1997; 90: 3089-97.]
- [2. Reid T, *et al.* *Med Sci* 1996; 12: 1235-40.]
- [3. Lamarche N, Hall A. *Med Sci* 1996; 12: 1421-3.]
- [4. Snapper SB, *et al.* *Immunity* 1998; 9: 81-91.]