

■■■■ **Sur la voie des mécanismes d'action de PTEN.**

Il s'agit là d'un suppresseur de tumeurs (*m/s* 1997, n° 6-7, p. 878; 1998, n° 11, p. 1267) bien particulier. Par étude des analogies structurales, on lui a décrit deux domaines fonctionnels: un domaine homologue de la tensine, protéine des plaques d'adhérence cellulaire, et des domaines de phosphatase à double spécificité pour les tyrosines et les sérines/thréonines phosphorylées. La protéine PTEN pourrait donc agir, d'une part, sur l'adhérence focale et la migration cellulaire, d'autre part, sur la transmission intracellulaire du signal de croissance. La surexpression de PTEN inhibe la migration cellulaire, son inhibition par des antisens l'augmente. Il a été bien montré que cette action nécessite la présence d'un domaine phosphatase fonctionnel: un de ses substrats semble être la kinase FAK (*focal adhesion kinase*) [1]. C'est bien par son activité phosphatase que PTEN agirait: elle inhibe toute la voie des MAP kinases en déphosphorylant la protéine Shc qui relie en amont les récepteurs des facteurs de croissance et en aval la voie de Ras (*m/s* 1993, n° 3, p. 334) [2]. Une particularité originale de cette phosphatase est son activité sur certains phospholipides membranaires [3]. Elle règle à la baisse les concentrations de phosphatidylinositol (3,4,5) trisphosphate dans les cellules et *in vitro* [4]. Enfin, tout récemment, une équipe d'Amgen et de l'Université de Toronto (Canada) a montré que les fibroblastes embryonnaires issus d'embryons PTEN^{-/-} (condition létale à 7,5 jours) étaient résistants à nombre de stimulus apoptotiques et rapporté cette propriété à l'élévation constitutive dans ces cellules de la phosphorylation de la protéine-kinase B ou AKT, un régulateur crucial de la survie cellulaire activé justement par le phosphatidylinositol (3,4,5) trisphosphate (*m/s* 1997, n° 8-9, p. 1076) [5]. Au-delà de ses spécificités, la protéine PTEN appartient, au même titre que p53, pRb ou APC, à la même famille des

« gardiens du génome » dont l'inactivation conduit irrémédiablement à la transformation cellulaire.

- [1. Tamura M, et al. *Science* 1998; 280: 1614-7.]
- [2. Tamura M, Yamada KM. *J Cell Biol* 1998; 143: 1375-83.]
- [3. Maehama T, Dixon JE. *J Biol Chem* 1998; 273: 13375-8.]
- [4. Myers MP, et al. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998; 95: 12513-8.]
- [5. Stambolic V, et al. *Cell* 1998; 95: 29-39.]

■■■■ **L'hémoglobinurie paroxystique nocturne menace chacun d'entre nous.**

L'hémoglobinurie paroxystique nocturne (HPN), maladie clonale acquise, est caractérisée par un ensemble de défauts atteignant toutes les lignées hématopoïétiques, et dont la base moléculaire a été bien précisée (*m/s* 1994, n° 4, p. 482) [1]. L'absence d'une protéine, PIG-A, codée par un gène lié à l'X, explique le défaut de toutes les protéines de membrane fixées par cette ancre glycosylphosphatidylinositol (GPI). On sait aussi que la majorité des mutations du gène PIG-A, au cours de la maladie, sont des mutations nulles, entraînant donc un défaut total de l'ancre protéique. Des questions restent cependant posées par le développement pathogénique de la maladie. Pourquoi cette maladie, le plus souvent fatale en quelques années dans un tableau d'aplasie médullaire, évolue-t-elle quelquefois, de façon paradoxale, vers une guérison spontanée? Comment expliquer aussi la relative fréquence de cas d'HPN (6/40) au cours desquels plusieurs clones pathologiques sont identifiés, porteurs de mutations différentes? Un cas a aussi été décrit récemment de rechute 20 ans après un premier épisode, traité par greffe de moelle allogénique: la mutation trouvée en 1995 a pu être recherchée sur un ancien frottis de moelle; elle n'existait pas, mais on en trouvait d'autres, responsables du premier épisode [2]. L'hypothèse a été for-

mulée qu'un mécanisme d'environnement, indépendant de la mutation de la cellule souche hématopoïétique, devait permettre l'expansion sélective du clone déficient et donc le développement pathologique. En l'absence de cet autre mécanisme, potentiellement autoimmunitaire, responsable d'une aplasie médullaire progressive, un clone HPN pourrait exister sans expansion ultérieure. Une présentation récente conforte cette hypothèse [3]. Un enrichissement par cytométrie en flux des granulocytes et des érythrocytes déficients en CD55 et CD59 chez huit sujets normaux a, en effet, permis d'isoler chez tous des clones qu'on a vérifiés être des clones HPN, porteurs de mutations variées. Ces clones silencieux existaient dans une proportion de 17 (2,5 à 60) pour 1 000 000, et n'avaient donc subi aucune expansion. Les uns persistaient quelques mois plus tard, d'autres avaient spontanément régressé, justifiant ainsi l'hypothèse d'un mécanisme d'environnement nécessaire pour le développement de la maladie HPN.

- [1. Luzzatto L. *Hématologie* 1997; 3: 61-72.]
- [2. Nafa K, et al. *Blood* 1998; 92: 3422-7.]
- [3. Araten D, et al. *Blood* 1998; 92 (suppl 1): 471a.]

