

■■■■ **AML1/Evi-1 se lie à Smad3 et inhibe la voie de transduction du TGF- β ... une contribution possible à la transformation leucémique.** Beaucoup de régulateurs transcriptionnels ont été identifiés grâce à leur activation lors de translocations chromosomiques associées à des hémopathies ou des tumeurs solides. Il en est ainsi de la translocation t(3;21)(q26;q22) qui juxtapose *Evi-1* et *AML1*, le gène de fusion étant sous le contrôle du promoteur *AML1* et codant pour une protéine de fusion AML1/Evi-1 dont on soupçonne le rôle dans la transformation leucémique [1]. *AML1* (chromosome 21) est une cible fréquente de translocations en pathologie humaine. La protéine se lie à CBF β (ou PEBP2 β) et l'hétérodimère se fixe à l'ADN (par AML1) sur des séquences fréquemment représentées dans les promoteurs myéloïdes et *enhancers* lymphoïdes. Quant à *Evi-1*, il n'est pas transcrit dans les cellules normales, mais se comporte comme un oncogène dominant quand son expression est activée. *Evi-1* code pour une protéine à doigts de zinc dont les rôles biologiques sont encore obscurs. En juillet 1998, des auteurs japonais révélaient que *Evi-1* interférait avec la voie de transduction du TGF- β en se liant à Smad 3 et en bloquant son action transcriptionnelle (*m/s* 1997, n° 10, p. 1197; 1998, n° 1, p. 101) [2]. L'action de *Evi-1* est probablement exclusivement intranucléaire, puisque aucune des étapes en amont impliquant Smad 3 n'est bloquée: la phosphorylation de Smad 3 en réponse à la fixation du TGF- β sur son récepteur n'est pas affectée, ni l'association de Smad3 à Smad2 puis Smad4, ni la translocation nucléaire du complexe des Smad. Le premier domaine à doigts de zinc de *Evi-1* fixe Smad3, mais n'est pas suffisant pour inhiber la cascade de transmission du signal TGF- β et doit être associé au second domaine à doigt de zinc qui agit comme domaine de répression. L'intérêt de l'article que ces mêmes auteurs publient dans *Blood* [3] vient de la démonstration que la protéine de fusion AML1/Evi-1 a exactement les mêmes effets d'inactivation de Smad3 que la protéine *Evi-1* seule.

AML1/Evi-1, comme *Evi-1* seul, se fixe directement à Smad3, ce qui suffit à inhiber l'activité transactivatrice du complexe des Smad, et à bloquer l'action inhibitrice du TGF- β sur la prolifération cellulaire après surexpression de *Evi-1* ou de AML1/Evi-1 dans des cellules myéloïdes. Ce mécanisme peut donc être déterminant dans la transformation leucémique, le TGF- β étant un des régulateurs négatifs les plus importants de l'hématopoïèse. Ce n'est pas la première fois que les composants de la cascade du TGF- β sont impliqués dans un processus oncogénique, certains cancers coliques étant associés à des formes délétées ou inactives de Smad2 et Smad4 (*m/s* 1999, n° 1, p. 110). En revanche, une dérégulation de la voie du TGF- β par le produit d'une translocation chromosomique associée à une hémopathie myéloïde n'avait pas été incriminée jusqu'à présent dans un processus leucémique.

- [1. Mitani K, *et al.* *EMBO J* 1994; 13: 504-10.]
 [2. Kurokawa M, *et al.* *Nature* 1998; 394: 92-6.]
 [3. Kurokawa M, *et al.* *Blood* 1998; 92: 4003-12.]

■■■■ **Les erreurs d'aiguillage sont dangereuses.** La maladie de Willebrand (vWD) est la plus commune des affections hémorragiques héréditaires. Le déficit quantitatif (type 1) à transmission autosomique dominante en représente 70 % des cas avec pénétrance variable. L'identification des défauts moléculaires n'a été rapportée au gène du facteur Willebrand (vWF) que dans un faible nombre des vWD type 1 et la contribution d'autres locus génétiques a été évoquée. Le groupe de D. Ginsburg vient d'identifier, dans un modèle murin de vWD de type 1, un gène, différent du gène du vWF, responsable de modifications post-transcriptionnelles qui contribuent à l'instabilité du vWF produit et à son élimination accélérée [1]. La particularité du gène incriminé est d'avoir une expression ectopique dans les cellules endothéliales qui représentent, avec les mégacaryocytes, un des sites de synthèse du vWF

(*m/s* 1994, n° 5, p. 604). Ces travaux sont l'aboutissement d'une recherche originale dont les premiers éléments, publiés en 1994 [2], comportaient l'identification d'une souche de souris RIIS/J présentant un phénotype similaire au type 1 de vWD. L'anomalie génique ségrégeait avec un locus différent de celui du vWF qui fut appelé *Mvwf* (*modifier vWF*). La carte de restriction génétique a permis de situer le gène candidat sur le chromosome 11 dans une région de 0,3 cM distincte du locus du vWF murin porté par le chromosome 6 [3]. Il s'agit du gène *Galgt2*, qui code pour une N-acétylgalactosaminyltransférase dont l'activité enzymatique produit un antigène de différenciation des lymphocytes T de nature oligosaccharidique; son équivalent humain serait associé au groupe sanguin Sd^a. Cependant, l'intérêt essentiel du travail réside dans le fait que le produit du gène *Galgt2* exerce son activité délétère par une expression ectopique. En effet, dans la souche de souris de référence qui ne présente pas l'anomalie associée au locus *Mvwf*, le gène *Galgt2* est essentiellement exprimé dans les cellules épithéliales intestinales. En revanche, dans la souche RIIS/J, l'expression intestinale est absente, pour devenir exclusivement endothéliale vasculaire. L'accumulation de ces glycanes dans la cellule endothéliale serait responsable d'anomalie de la glycosylation qui rend le vWF instable et conduit à la diminution de sa concentration plasmatique. Reste à démontrer qu'un même mécanisme peut être à l'œuvre dans la maladie humaine, ce qui peut être suggéré par le fait que l'un des paramètres génétiques influençant le taux de vWF humain est le polymorphisme des glycosyltransférases du locus ABO, qui détermine le groupe sanguin.

- [1. Mohlke K, *et al.* *Cell* 1999; 96: 111-20.]
 [2. Nichols, *et al.* *Blood* 1994; 83: 3225-31.]
 [3. Mohlke K, *et al.* *Proc Natl Acad Sci USA* 1996; 93: 1532-7.]