

■■■ Une molécule de reconnaissance du soi sur les globules rouges ?

On sait que les cellules *natural killer* (NK) épargnent des cellules cibles exprimant les molécules du CMH de classe I. Dans ce cas, la reconnaissance de ces molécules par les récepteurs KIR (*killer immunoglobulin-like receptors*) inhibe l'activation et donc la cytotoxicité des cellules NK [1]. Un article de *Science* du 16 juin nous révèle qu'un mécanisme très similaire contrôle la phagocytose des globules rouges (GR) par les macrophages de la rate [2]. Dans ce cas, la molécule protectrice sur le GR est l'antigène ubiquitaire CD47, aussi appelée IAP (*integrin associated protein*), et le récepteur inhibiteur exprimé par le macrophage est SIRP $\alpha$  (*signal inhibitory regulatory protein  $\alpha$* ). La liaison de CD47 à SIRP $\alpha$  bloque la phagocytose des GR. SIRP $\alpha$  est exprimé par les polynucléaires et les monocytes et, comme les KIR, contient des motifs ITIM (*intracellular tyrosine based inhibitory motifs*) (*m/s 1998 n° 8-9, p. 962 et 2000, n° 8-9, p. 1001*). Ceux-ci recrutent des tyrosines phosphatases (SHP1) inhibant les voies de signalisation impliquant des tyrosine-kinases, qui permettent l'activation cellulaire et donc la phagocytose [3]. Effectivement, des GR CD47<sup>-/-</sup> injectés à des souris CD47<sup>+/+</sup> sont rapidement éliminés dans la rate, et ce tout à fait indépendamment de l'action des effecteurs lymphocytaires T et B et du système du complément. Le responsable de l'élimination des GR est le macrophage de la pulpe rouge splénique, puisque la destruction sélective de cette population, de même que la splénectomie, s'oppose à l'élimination des GR CD47<sup>-/-</sup>. Les macrophages de la moelle osseuse sont en revanche inoffensifs. Le rôle de SIRP $\alpha$  a été confirmé *in vitro* : l'incubation des macrophages spléniques avec un anticorps neutralisant SIRP1 $\alpha$  bloque la phagocytose des GR CD47<sup>-/-</sup>. Reste à comprendre comment se fait la régulation de l'expression de CD47 à la surface des GR, et si son taux contrôle la durée de vie des GR. Les auteurs rappellent que CD47 forme un complexe avec les polypeptides du complexe Rhésus et que les sujets Rh<sub>null</sub>, dont les GR n'expriment pas CD47, ont une anémie hémolytique corrigée par la splénectomie. L'étude est loin d'être finie, et pourrait avoir d'autres

implications en pathologie... Ainsi, certains pathogènes, et certaines cellules tumorales, si prompts à tromper notre vigilance et qui n'en sont plus à un leurre près, expriment CD47, ce qui contribuerait à leur survie dans notre organisme.

[1. Vely F, *et al. Med Sci* 1996; 12: 458-64.]

[2. Oldenborg PA, *et al. Science* 2000; 288: 2051-4.]

[3. Giuriato S, *et al. Med Sci* 1998; 14: 698-703.]

■■■ La nature peut être cruelle...

Parmi les leucémies aiguës de l'enfant, celles qui surviennent au cours de la première année de vie sont très particulières par la présence, dans 65 % à 80 % des cas, d'un remaniement du chromosome 11, le point de cassure étant constamment situé dans le gène *MLL*, qui est fusionné avec de multiples partenaires. Beaucoup d'arguments, provenant notamment du groupe de Mel Greaves, suggèrent que l'événement leucémique survient *in utero* ([1] et *m/s 1998, n° 4, p. 524*). Curieusement, le même point de cassure dans le gène *MLL* caractérise un groupe de leucémies adultes, dites secondaires parce qu'elles surviennent chez des patients traités antérieurement pour un cancer par des médicaments qui inhibent la topoisomérase II, ceux du groupe des épipodophyllotoxines en particulier (étoposide) et à un moindre degré les anthracyclines comme la doxorubicine. Quel lien peut-on faire entre ces deux types de patients? On discutait depuis plusieurs années [2] le rôle possible dans la survenue des leucémies des tout-petits, d'inhibiteurs naturels de topoisomérase II, que l'on trouve dans des produits alimentaires (flavonoïdes, catéchines, caféine, quinolones...) et auxquels la mère aurait pu être exposée pendant sa grossesse. La prudence s'imposait néanmoins : un effet direct de ces composés sur le gène *MLL* n'était pas démontré, et leur capacité à traverser la barrière placentaire était inconnue (elle est maintenant prouvée chez le rat). Le

groupe de Janet Rowley vient d'apporter de l'eau au moulin de la toxicité de ces inhibiteurs naturels de la topoisomérase II. Sur 20 composés flavonoïdes naturels testés *in vitro*, 10 induisent des cassures du gène *MLL* dans des lignées cellulaires ou des cellules primaires humaines, exactement au niveau du point de cassure caractérisant les cellules des patients [3]. Les auteurs apportent en plus la démonstration que ce remaniement implique l'inhibition de l'enzyme topoisomérase II. Un complexe covalent se forme entre l'ADN et la topoisomérase II; ce complexe est initialement réversible mais, en présence d'un poison de la topoisomérase II, il est stabilisé pour empêcher la religation de l'ADN. L'accumulation des complexes ternaires ADN-topoisomérase II-inhibiteur entraîne l'apparition de clivages double-brins de l'ADN, à l'origine de la mort cellulaire. Ce serait pendant la phase de cassure dans l'ADN *MLL* qu'il y aurait risque de translocations illégitimes à l'origine du processus leucémique. Des études épidémiologiques antérieures avaient déjà souligné l'incidence plus élevée de ces pathologies dans les pays à forte consommation de flavonoïdes, comme les pays asiatiques. Selon toute vraisemblance, l'absorption d'inhibiteurs de topoisomérase II d'origine naturelle n'est pas seule en cause, compte tenu de la rareté de ces leucémies précoces. De plus, en dehors des leucémies secondaires à l'administration thérapeutique d'inhibiteurs de topoisomérase II, ce facteur favorisant n'est pas soupçonné chez l'adulte. La vulnérabilité particulière des cellules foetales par rapport aux cellules adultes, qui peut être liée à leur prolifération active à cet âge qu'accompagne un taux élevé de topoisomérase II, peut être un facteur favorisant. Enfin, rappelons ce paradoxe de beaucoup d'études épidémiologiques qui ont relié, chez l'adulte, une diminution du risque cancérogène à une consommation importante de flavonoïdes...

[1. Gale KB, *et al. Proc Natl Acad Sci USA* 1998; 94: 13950-4.]

[2. Ross J, *et al. J Natl Cancer Inst* 1994; 86: 1678-80.]

[3. Strick R, *et al. Proc Natl Acad Sci USA* 2000; 97: 4790-95.]