

■■■■ À l'enterrement d'une cellule morte humaine, WAS s'en allait...

Dans le processus d'apoptose, l'enterrement, autrement dit la phagocytose, est aussi importante que l'exécution de la sentence de mort. Elle permet de réduire la réaction inflammatoire que provoque le relargage de cytokines pro-inflammatoires par les cellules apoptotiques, et représente la première phase de la réponse immunitaire puisque la présentation des peptides est nécessairement précédée d'une étape de phagocytose et de digestion protéique. Qui dit phagocytose dit reconnaissance par le macrophage de la cellule apoptotique (*m/s* 2001, n° 3, p. 385), adhérence, puis ingestion. Cette dernière phase requiert la réorganisation du cytosquelette d'actine, et donc la mise en jeu des GTPases de la famille Rho, en particulier Cdc42 et Rac 1, et du complexe Arp2/3, qui collabore avec WASp pour induire une polymérisation efficace de l'actine. La protéine WAS (pour *Wiskott-Aldrich syndrome*) est spécifiquement exprimée par les cellules hématopoïétiques, et les mutations du gène responsables de la maladie (*X-linked Wiskott Aldrich syndrome*) entraînent une perte de la fonction de la protéine, associée à la triade classique thrombopénie, déficit immunitaire et eczéma. On savait que la fixation d'immunoglobulines au récepteur FcR $\gamma$  des macrophages de patients atteints du syndrome de Wiskott-Aldrich activait peu efficacement leur activité phagocytaire [1]. Un article de *The Journal of Immunology* décrit aujourd'hui que les macrophages de souris WASp<sup>-/-</sup> sont incapables de phagocyter normalement des cellules Baf3 apoptotiques injectées aux souris *in vivo*. Les cellules apoptotiques adhèrent normalement aux macrophages mais elles ne sont pas ingérées. L'étude immunohistochimique des phagocytes WASp<sup>-/-</sup> révèle l'absence de réorganisation de l'actine en un anneau délimitant les corps apoptotiques, et où se localise normalement WASp. On peut penser, même si l'article

ne le démontre pas, que WASp et le complexe Arp2/3 sont requis pour cette réorganisation du cytosquelette d'actine comme ils le sont lorsque la phagocytose est stimulée par l'activation du récepteur FcR $\gamma$ . Une diminution d'activité phagocytaire a pour conséquence la diminution de la présentation des peptides antigéniques et en particulier d'antigènes du soi, ce qui peut avoir des conséquences cliniques non négligeables, et notamment faciliter le développement de pathologies autoimmunes. Il est intéressant de mentionner que sort, dans *Nature Genetics*, pratiquement simultanément, un article décrivant une famille dont plusieurs membres sont atteints d'une neutropénie sévère centrale, liée à l'X, qui est associée à une mutation du gène WAS [2]: cette mutation (substitution d'un T par un C) est très particulière parce que, contrairement aux mutations connues dans le syndrome classique, qui inhibent la fonction de la protéine, celle-ci survient dans le domaine de liaison aux GTPases, et est activatrice, par perte du rétrocontrôle inhibiteur caractéristique de WASp. L'histoire ne dit pas, pour l'instant, ce qu'il en est du cytosquelette dans ces cellules.

- [1. Leverrier Y, *et al. J Immunol* 2001; 166: 4831-4.]  
 [2. Devriendt K, *et al. Nat Genet* 2001; 27: 313-7.]

■■■■ ced-1 met des corps apoptotiques au menu. Comme chez l'homme, *C. elegans* doit se débarrasser des cellules apoptotiques qu'il produit lors de son développement. A la différence de l'homme ou de la drosophile, il n'existe pas chez le nématode de fossoyeur professionnel, autrement dit pas de macrophages, et ce sont les cellules au voisinage des cellules mortes qui se chargent de les enterrer. Ce processus est contrôlé par les produits des gènes *ced*, relais des voies de transduction organisant le cytosquelette

d'actine par le biais de GTPases Rho-rac (*ced* -2, -5, -10), ou récepteurs impliqués dans la formation du phagosome (*ced*-6, -7). Une équipe du MIT a récemment caractérisé le produit de *ced-1* comme une protéine transmembranaire indispensable à l'ingestion des corps apoptotiques [1]. Exprimée uniquement par les cellules ayant une activité de phagocytose et non par celles qui sont mortes, la protéine produite par *ced-1* se localise dans les prolongements tentaculaires qui enserrant les corps apoptotiques avant qu'ils ne soient ingérés (comme c'est le cas pour WAS (voir brève ci-après). Il s'agit d'une protéine à multiples (16) répétitions de type EGF (*epidermal growth factor*), ayant 25 % d'homologie de séquence avec les récepteurs dits *scavenger* humains, en particulier SREC (*scavenger receptor from endothelial cells*). Le domaine intracellulaire, qui comprend un motif NPXY de liaison potentielle d'un domaine PTB, et un motif YXXL de liaison à une protéine adaptatrice SH2, tous deux témoins d'une activation de voies de transduction en aval, est indispensable à l'internalisation des débris cellulaires. Le domaine transmembranaire assure la concentration des molécules dans les prolongements cytoplasmiques délimitant les débris cellulaires. Signalons que la partie intracytoplasmique du récepteur Fc $\gamma$ R (internalisant les immunoglobulines) contient aussi deux motifs YXXL. Reste à trouver maintenant quel signal, à la surface des cellules mortes, se lie à *ced-1* et déclenche le regroupement des molécules sur les bras cytoplasmiques et le processus de phagocytose. Compte tenu de la similitude entre *ced-1* et SREC, qui, lui, reconnaît la phosphatidyl-sérine, marqueur spécifiquement exprimé à la surface des cellules mortes (*m/s* 2001, n° 3, p. 385), peut-être ce lipide est-il aussi le ligand de *ced-1*? La présentation de ce ligand serait facilitée par l'action du produit d'un autre gène, *ced-7*. En effet, chez le nématode, CED-7 (proche

d'un transporteur de la famille ABC impliqué chez les mammifères dans la redistribution des lipides de la membrane), est exprimée à la fois par les corps apoptotiques et les cellules phagocytaires et est nécessaire à la fonction de *ced-1*. Il est très tentant, une fois de plus, d'appliquer ce modèle hypothétique à la phagocytose des corps apoptotiques chez l'homme.

[1. Zhou Z, *et al. Cell* 2001 ; 104 : 43-56.]

■■■■ **Piwi, miwi et hiwi.** JR Huyhn nous raconte dans une minisynthèse récente le rôle du gène *piwi* récente de l'autorenouvellement des cellules souches germinales de la drosophile (*m/s* 2001, n° 5, p. 628) et, en écho, le groupe de R Hoffman décrit dans *Blood* l'expression de

l'homologue humain de *piwi*, *hiwi*, dans les cellules immatures CD34<sup>+</sup> de la moelle osseuse humaine [1]. Chez l'homme, le gène est localisé sur le chromosome 12q24, mais n'est pour l'instant associé à aucune pathologie connue. Comme pour *miwi* chez la souris, les transcrits *hiwi* chez l'homme sont très abondants dans le rein et le testicule, et présents dans d'autres tissus, mais chez les mammifères, contrairement à la drosophile, la fonction de la protéine (HIWI est 52 % homologue à la protéine de la drosophile) est encore inconnue. Dans la moelle osseuse humaine, les cellules stromales n'expriment pas *hiwi*, et si les transcrits sont détectés dans les cellules CD34<sup>+</sup> (quel que soit leur degré d'immaturité défini par l'expression de l'antigène CD38), cette expression est perdue très rapidement *in vitro* en présence de cytokines, ce qui est corroboré par l'absence de transcrits *hiwi* en RT-

PCR dans les cellules CD34<sup>+</sup>. On ne détecte pas *hiwi* dans les lignées cellulaires leucémiques classiques (Jurkat, KG1, K562). Les auteurs ont surexprimé *hiwi* dans la lignée leucémique KG1 ce qui entraîne un arrêt de prolifération de ces cellules et leur apoptose, mais la signification de ces résultats est peu claire. L'intérêt de l'article vaut surtout parce qu'il confirme l'existence chez l'homme de molécules régulatrices essentielles chez la drosophile, ce qui peut aussi suggérer une similitude dans le contrôle de certaines fonctions cellulaires dans ces deux espèces. Le gène *Piwi* des cellules somatiques contrôle l'autorenouvellement des cellules germinales chez la drosophile. Que fait-il dans les cellules souches hématopoïétiques humaines? Vivent les mouches...

[1. Sharma AK, *et al. Blood* 2001 ; 97 : 426-34.]