

L'interruption du signal de l'érythropoïétine nécessite l'action d'une phosphotyrosine protéine phosphatase

L'érythropoïétine est une hormone stimulant la croissance et la différenciation des progéniteurs érythroïdes. Elle se fixe à un récepteur de la famille des récepteurs des cytokines, couplé à une protéine tyrosine kinase de la famille Jak (Jak2) [1]. L'association de l'hormone au récepteur induit l'activation de Jak2 qui s'auto-phosphoryle et phosphoryle également des sites de la portion carboxy-terminale intracellulaire du récepteur (figure 1). Ces sites deviennent des points d'ancrage pour d'autres constituants de la cascade de signalisation dépendant de l'érythropoïétine. L'équipe de Lodish démontre, dans un récent article de la revue *Cell*, que la tyrosine 429, spécifiquement phosphorylée par Jak2, est le point d'ancrage de la phosphotyrosine protéine phosphatase SH-PTP1 qui se fixe au motif contenant une phosphotyrosine par son domaine SH2 [2]. De ce fait, cette protéine phosphatase s'associe au récepteur de l'érythropoïétine après qu'il a été activé par la liaison de l'hormone. Une mutation de cette tyrosine 429 empêche la liaison de SH-PTP1 et empêche également la déphosphorylation de Jak2 qui est contemporaine de l'interruption de la transmission du signal initialement déclenché par la reconnaissance du récepteur par l'érythropoïétine (figure 1) [3]. Ces résultats permettent de réinterpréter ceux de l'équipe d'Albert de la Chapelle (Helsinki, Finlande) concernant une famille souffrant d'une polycythémie bénigne, encore appelée érythrocytose familiale. On désigne sous ce nom une augmentation isolée des globules rouges, sans atteinte des autres lignées, et sans les complications de la polyglobulie de

Vaquez qui est un syndrome myéloprolifératif relativement fréquent chez l'homme. Cette équipe étudiait en effet en 1993 une famille finlandaise souffrant de cette affection et dont au moins un membre était célèbre : il avait gagné trois médailles d'or en ski de fond aux jeux Olympiques d'hiver d'Innsbruck, en Autriche (1964). Cet athlète avait

une polycythémie qui contribuait probablement à l'amélioration de ses performances dans les épreuves de fond puisqu'elle était de nature à améliorer le transport d'oxygène à ses tissus. Dans cette famille, le récepteur de l'érythropoïétine se révéla muté à la position 6002 du gène de l'érythropoïétine [4]. Cette mutation non-sens, faisant apparaître un

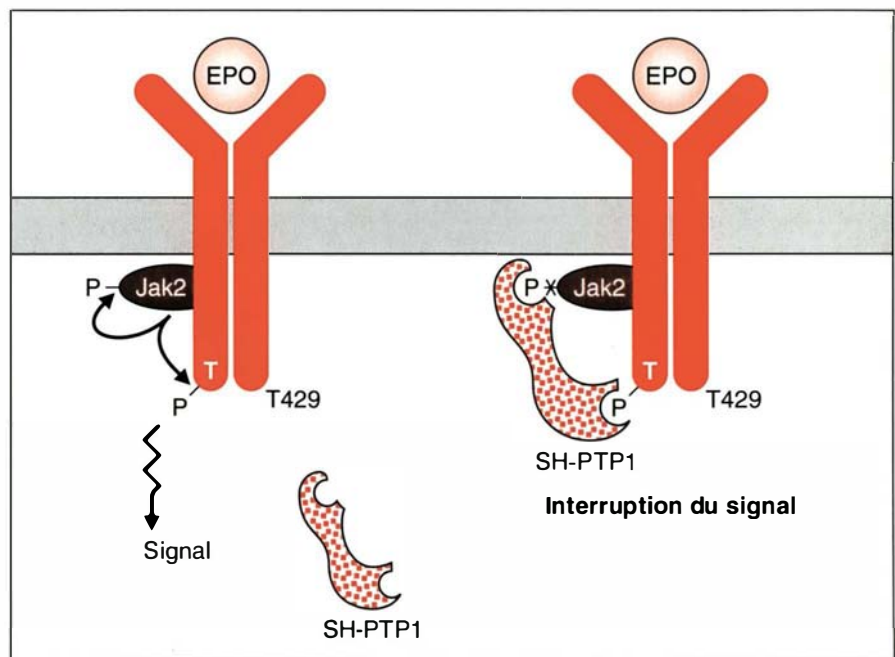


Figure 1. **Transmission du signal relayé par le récepteur de l'érythropoïétine.** La protéine Jak2 est probablement associée en permanence au récepteur de l'érythropoïétine. La liaison de l'hormone sur son récepteur l'active, provoquant une phosphorylation de Jak2 elle-même et de l'extrémité carboxy-terminale du récepteur de l'érythropoïétine. A ce niveau, la tyrosine 429 phosphorylée est indispensable à la fixation de la protéine phosphatase SH-PTP1 qui, ainsi associée au récepteur phosphorylé, est activée et peut déphosphoryler la kinase Jak2, ce qui aboutit à l'interruption du signal érythropoïétine. EPO : érythropoïétine ; T429 : tyrosine 429 ; P : site de phosphorylation.

codon-stop prématuré, aboutissait à une molécule de récepteur tronqué des 70 acides aminés carboxy-terminaux. Dans cette extrémité manquante, se trouve le site d'ancrage de la SH-PTP1. Par conséquent, l'érythrocytose familiale est ici liée à une hypersensibilité du récepteur de l'érythropoïétine à l'hormone, en l'absence de fixation de la protéine phosphatase au récepteur, et ainsi de l'interruption du signal par l'intermédiaire d'une déphosphorylation de Jak2. En effet, expérimentalement, les mutations du site d'ancrage de la protéine phosphatase aboutissent à la transmission prolongée du signal, et par conséquent à une hypersensibilité à l'érythropoïétine [3].

A.K.

1. Kahn A. De la membrane au noyau, un couplage direct entre les récepteurs de cytokines et la machinerie transcriptionnelle. *médecine/sciences* 1994; 10: 202-5.

2. Chardin P. Domaines SH2 etSH3 : un nouveau paradigme pour la transmission du signal. *médecine/sciences* 1994; 10: 709-12.

3. Klingmüller U, Lorentz U, Cantley LC, Neel BG, Lodish HF. Specific recruitment of SH-PTP1 to the erythropoietin receptor causes inactivation of Jak2 and termination of proliferative signals. *Cell* 1995; 80: 729-38.

4. De la Chapelle A, Traskelin AL, Juvonen E. Truncated erythropoietin receptor causes dominantly inherited benign human erythrocytosis. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993; 90: 4495-9.

■■■ BRÈVES ■■■

■■■ **Un parfum d'amour.** Chez les amphibiens, les mâles émettent des phéromones qui attirent les femelles et contribuent à la rencontre des animaux en période de reproduction. Ainsi, chez le triton *Cynops pyrrhogaster*, l'eau dans laquelle ont séjourné des mâles sexuellement actifs attire les femelles de la même espèce. Le facteur responsable de l'attraction est sécrété par la glande abdominale du cloaque, puisque l'ablation de cette glande supprime l'effet. Des chercheurs japonais ont réussi à purifier cette phéromone et à déterminer sa structure: il s'agit d'un décapeptide, SIPSKDALLK*, auquel les chercheurs ont donné le nom de sodéfrine (du japonais ancien *sodefuri* qui signifie « qui sollicite ») [1]. La réplique synthétique de la sodéfrine est active à des doses infimes (10^{-14} M) chez *C. pyrrhogaster*, mais est totalement dépourvue d'effet chez une espèce voisine, *C. ensicauda*. A l'inverse, un extrait de glande abdominale de cette dernière espèce, qui attire les femelles congénères, est sans effet sur les femelles de l'espèce *C. pyrrhogaster*. Ce travail est original à plus d'un titre. La sodéfrine est la toute première phéromone identifiée chez un amphibien. Par ailleurs, la sodéfrine est la première phéromone de nature peptidique identifiée chez les vertébrés. Contrairement aux animaux terrestres qui libèrent des phéromones volatiles, les amphibiens aquatiques semblent avoir développé une stratégie peptidique pour attirer sélectivement leurs congénères à la saison des amours.

[1. Kikuyama S, et al. *Science* 1995; 267: 1643-5.]

* S : Ser ; I : Ileu ; P : Pro ; K : Lys ; D : Asp ; A : Ala ; L : Leu.

■■■ **Une greffe de moelle osseuse protégée de l'athérosclérose des souris déficientes en apolipoprotéine E.** L'apolipoprotéine E est le ligand des récepteurs chargés de l'élimination de plusieurs types de lipoprotéines : les chylomicrons, les VLDL (*very low density lipoproteins*) et les lipoprotéines résiduelles (*remnants lipoproteins*). Le déficit en apoE entraîne, chez l'homme comme chez la souris créée par recombinaison homologue, une hyperlipémie sévère conduisant au développement d'un athérome. L'apoE est surtout synthétisée par le foie, mais également par d'autres cellules, notamment les macrophages. De ce fait, une équipe de Nashville (TN, USA) a testé l'efficacité d'une greffe de moelle, organe à l'origine des macrophages, chez des souris apoE^{-/-}. Les souris greffées se sont révélées presque complètement protégées contre le développement de l'athérosclérose [1]. Ces résultats confirment le rôle essentiel de l'apoE dans la clairance des lipoprotéines. Cette efficacité est d'ailleurs observée dans d'autres formes d'athérosclérose qui ne sont pas liées à un déficit en apoE : régime riche en cholestérol [2], hypercholestérolémie du lapin *watanabe* déficient en récepteurs en LDL [3, 4]. L'apoE pourrait être produite par thérapie génique, notamment, lorsqu'auront été surmontées les difficultés existant encore, dans les cellules souches hématopoïétiques humaines par autogreffe de moelle génétiquement modifiée à l'aide de vecteurs véhiculant le gène de cette apolipoprotéine.

[1. Linton MRF, et al. *Science* 1995; 267: 1034-7.]

[2. Shimano H, et al. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992; 89: 1750-6.]

[3. Yamada N, et al. *Proc Natl Acad Sci USA* 1989; 86: 665-70.]

[4. Yamada N, et al. *J Clin Invest* 1992; 89: 706-13.]