

■■■ BRÈVES ■■■

gnages. Comme les propriétés de GATA-1, sans être identiques, sont très comparables, la question se pose des relations entre les deux facteurs. Les cellules GATA-2^{-/-} expriment une quantité normale de messenger GATA-1, l'action de GATA-2 ne passe donc pas par GATA-1. Réciproquement, GATA-1 réprime l'expression de GATA-2 lors de la maturation érythroïde [2].

Le phénotype des embryons GATA-2^{-/-} peut être comparé à celui d'autres mutants de souris affectant l'hématopoïèse, qui sont en général létaux plus tardivement dans la vie embryonnaire, aux 15^e-16^e jE, tels que *c-myb*^{-/-} ou *Rb*^{-/-}. La situation la plus comparable semble être celle du système W-Steel, qui montre des mutations dans le récepteur ou le ligand kit (*m/s n° 10, vol. 6, p. 1016*). Cependant l'effet de ces mutations est plus tardif et n'affecte pas tous les lignages.

Le blocage de l'hématopoïèse par l'absence de GATA-2 n'est pas absolument total car il peut être partiellement levé *in vitro* par l'addition d'un ensemble de facteurs de croissance. Enfin, il ne semble pas y avoir d'effet sur les autres tissus, même ceux dans lesquels GATA-2 est fortement exprimé.

Pour l'avenir, l'étude plus fine des régulations des réactions où intervient GATA-2 aux divers stades de la différenciation devrait à bref délai fournir des renseignements importants.

J.C.D

1. Yamamoto M, Ko LJ, Leonard MW, Beug H, Orkin S, Engel JD. Activity and tissue-specific expression of the transcription factor NF-E1 multigene family. *Genes Dev* 1990 ; 4 : 1650-62.

2. Weiss MJ, Keller G, Orkin S. Novel insights into erythroid development revealed through *in vitro* differentiation of GATA-1 embryonic stem cells. *Genes Dev* 1994 ; 8 : 1184-97.

3. Dorfman DM, Wilson DB, Bruns GAP, Orkins. Human transcription factor GATA-2. *J Biol Chem* 1992 ; 267 : 1279-85.

4. Tsai FY, Keller G, Kuo FC, Weiss MJ, Chen J, Rosenblatt M, Alt FW, Orkin S. An early haematopoietic defect in mice lacking the transcription factor GATA-2. *Nature* 1994 ; 371 : 221-6.

■■■ Les récepteurs des immunoglobulines dans l'inflammation. La réaction d'Arthus est un cas d'hyper-sensibilité provoquée par des complexes immuns. Expérimentalement, une réaction d'Arthus passive indirecte est déclenchée par injection de l'anticorps sous la peau et de l'antigène par voie intraveineuse. Les complexes immuns activent ainsi la voie classique du complément qui attire les polynucléaires vers les sites d'injection où ils relarguent les médiateurs de l'inflammation. La contribution des récepteurs des régions constantes d'immunoglobuline (FcR) dans la réponse inflammatoire a pu être évaluée grâce à une lignée de souris ayant une délétion génétique de la sous-unité γ des FcR. Ces souris n'expriment plus les FcR à forte et faible affinité des IgG (Fc γ RI et Fc γ RIII) ni le récepteur à forte affinité des IgE (Fc ϵ RI). La réaction d'Arthus est induite avec de l'ovalbumine d'œuf de poule et des IgG spécifiques. Les estimations histologiques des œdèmes, des hémorragies et des infiltrations de neutrophiles montrent clairement que la réaction inflammatoire est quasiment absente chez les animaux déficients. L'absence de réaction inflammatoire est à rapprocher de l'absence de récepteur d'IgG car les souris uniquement déficientes pour les récepteurs d'IgE, Fc ϵ RI, se comportent comme les animaux normaux. Le rôle des récepteurs d'IgG n'étant plus à démontrer, il reste à identifier les cellules impliquées dans la réaction d'Arthus. Parmi les cellules intervenant dans l'inflammation et exprimant les récepteurs d'IgG, les mastocytes font figure de favoris. Inhiber l'interaction des complexes immuns avec les FcR devient donc une nouvelle stratégie pour contrôler les réactions inflammatoires, notamment dans les maladies auto-immunes.

[Sylvestre DL, *et al. Science* 1994 ; 26 : 1095-8.]

■■■ Invalidation du gène *c-mpl* chez la souris. Maintenant que les gènes du récepteur de la thrombopoïétine, *c-mpl*, et de la thrombo-

poïétine, *TPO*, ont été clonés [1, 2], le système de régulation de la production de plaquettes peut être étudié en détail. Deux équipes de Genentech (San Francisco, CA, USA) rapportent les résultats de l'inactivation du gène *c-mpl* par insertion dans le troisième exon d'une cassette *neo* dans des cellules embryonnaires de souris, puis injection de ces cellules dans des blastocystes murins [3]. La transmission par la lignée germinale a permis d'obtenir par croisement des souris homozygotes *c-mpl*^{-/-}. Celles-ci sont viables et d'apparence normale, leur seule anomalie apparente est une diminution de 85 % du compte des plaquettes qui ont, de plus, un volume augmenté de 30 %. La moelle et la rate sont fortement déplétées de mégacaryocytes. Les animaux hétérozygotes n'ont pas d'anomalie plaquettaire. Les autres lignées hématopoïétiques sont normales, qualitativement et quantitativement. Enfin, l'activité TPO est très élevée chez les souris *c-mpl*^{-/-} alors qu'aucun autre facteur de croissance hématopoïétique n'est altéré. La raison pour laquelle 15 % des plaquettes et des mégacaryocytes sont encore présents n'est pas claire : un récepteur tronqué s'insère-t-il en partie dans la membrane, ou la différenciation mégacaryocytaire peut-elle être partiellement activée par d'autres cytokines ? Ces résultats confirment cependant que *c-mpl* règle directement la prolifération et la maturation des mégacaryocytes, comme l'annonçaient la présence et l'expression de *c-mpl* dans les cellules souches médullaires primitives [4]. L'altération phénotypique chez les souris *c-mpl*^{-/-} est spécifique puisque seuls les mégacaryocytes et les plaquettes sont touchés ; l'effet thérapeutique de TPO ne devrait donc s'exercer que sur ces cellules.

[1. Wendling F, Tambourin P. *médecine/sciences* 1991 ; 7 : 569-77.]

[2. Wendling F, *et al. médecine/sciences* 1994 ; 10 : 874-6.]

[3. Gurney AL, *et al. Science* 1994 ; 265 : 1445-7.]

[4. Méthia N, *et al. Blood* 1993 ; 82 : 1395-401.]