

normale ou modérément abaissée du WF mais la proportion des multimères est diminuée. On a décrit également d'autres formes, moins bien étudiées jusqu'à présent.

Par quels mécanismes pourrait être empêchée la formation de multimères stables dans la forme II A de la maladie de Willebrand ? On peut faire l'hypothèse soit d'anomalies de la formation des multimères, soit d'une trop grande rapidité de leur dégradation. Plusieurs publications récentes illustrent ces deux possibilités. Un travail de Gralnick *et al.* de 1985 [5], confirmé par d'autres auteurs, suggérerait le rôle vraisemblable d'une protéolyse trop rapide chez plusieurs malades atteints du type II A : le prélèvement du plasma en présence de leupeptine, inhibiteur d'une protéase activée par le calcium, permet de diminuer nettement la perte des multimères. Tout récemment Levene *et al.* [6] ont étudié la biosynthèse du WF dans une culture de veine ombilicale après césarienne chez l'enfant d'une femme présentant des saignements abondants. Au cours des deux premières heures suivant la mise en culture, la taille de la sous-unité synthétisée et l'assemblage des multimères sont normaux. Mais après six heures les multimères diminuent, et il s'accumule un polypeptide de 170 kDa témoignant d'une protéolyse accélérée. Cet excès de protéolyse est dû à une anomalie de la molécule du WF, non encore identifiée, comme le montrent des expériences croisées, mettant en présence du WF normal et des cellules du malade et réciproquement.

Particulièrement intéressantes sont les expériences de Verweij *et al.* [7] qui utilisent un système d'expression pour la protéine WF en transfectant une lignée cellulaire de rein de singe (COS) avec un ADNc complet de WF [2, 7]. Ce système produit la protéine et assemble correctement les dimères et multimères. Les auteurs

ont ensuite pratiqué dans l'ADNc une délétion de 2 220 paires de base, éliminant le propeptide mais conservant la séquence signal. Cette protéine mutée est exprimée par les cellules COS mais ne dépasse pas le stade de dimère. On en conclut que la présence du propeptide est inutile à la formation du dimère, mais indispensable à celle du multimère. Les proprotéines ne sont donc pas seulement des intermédiaires obligatoires de la biosynthèse de nombreuses protéines, mais leur présence peut être exigée pour l'assemblage correct des sous-unités entre elles. Des mutations du propeptide ou de la partie N-terminale du WF pourraient ainsi être cause d'une élimination trop rapide du propeptide, à l'origine peut-être de certaines formes de type IIA.

Jean-Claude Dreyfus

#### RÉFÉRENCES

1. Titani K, Kumar S, Takio K, *et al.* Amino acid sequence of human von Willebrand factor. *Biochemistry* 1986 ; 25 : 3171-84.
2. Bonthron DT, Handrin RI, Kaufman RJ, *et al.* Structure of pre-pro-von Willebrand factor and its expression in heterologous cells. *Nature* 1986 ; 324 : 270-3.
3. Fretto LJ, Fowler WO, McCaslin DR, Erickson HP, McKee PA. Substructure of human von Willebrand factor. *J Biol Chem* 1986 ; 261 : 15679-89.
4. Ruggeri ZM, Zimmerman TS. Variant von Willebrand disease. *J Clin Invest* 1980 ; 65 : 1318-25.
5. Gralnick HR, Williams SB, McKeown LP, *et al.* In vitro correction of the abnormal multimeric structure of von Willebrand factor in type IIA von Willebrand disease. *Proc Natl Acad Sci USA* 1985 ; 82 : 5968-72.
6. Levene RB, Booyse FM, Chediak J, *et al.* Expression of abnormal von Willebrand factor by endothelial cells from a patient with type IIA von Willebrand disease. *Proc Natl Acad Sci USA* 1987 ; 84 : 6550-4.
7. Verweij CL, Hart M, Pannekoek H. Expression of variant von Willebrand factor cDNA in heterologous cells : requirement of the pro-polypeptide in vWF multimer formation. *EMBO J* 1987 ; 6 : 2885-90.

#### ■■■ BRÈVES ■■■

■■■ L'existence de « *enhancers* » localisés dans un intron ou en aval de gènes vient d'être démontrée dans quatre nouveaux exemples. Dans les gènes de collagène de souris et de troponine I (une protéine myofibrillaire) de caille, le *enhancer* est localisé dans le premier intron [1, 2] ; il est en revanche en aval du gène, à quelques centaines de bases du site de polyadénylation, pour les gènes  $\beta$ -globine de poulet et d'homme et pour le gène de l'histone H5 de poulet [3, 5]. On connaissait déjà les exemples de l'hormone de croissance et des gènes d'immunoglobuline qui possèdent un *enhancer* intronique. Dans tous ces cas, les *enhancers* sont spécifiquement actifs dans certains types seulement de cellules différenciées.

[1. Rossi P, Crombrughe B. *Proc Natl Acad Sci USA* 1987 ; 84 : 5590-4.]

[2. Konieczny SF, Emerson CP. *Mol Cell Biol* 1987 ; 7 : 3065-75.]

[3. Emerson BM, *et al.* *Proc Natl Acad Sci USA* 1987 ; 84 : 4786-90.]

[4. Koliadis G, *et al.* *Nucleic Acids Res* 1987 ; 15 : 5739-47.]

[5. Trainor CD, *et al.* *Nature* 1987 ; 326 : 827-9.]

■■■ Il existe, dans les 9 observations de cancer pulmonaire à petites cellules analysées de cette manière, une perte d'allèles du bras court du chromosome 3. Cette anomalie est associée à de nombreuses aberrations cytogénétiques. Le bras court du chromosome 3 a déjà été impliqué dans d'autres cancers humains : le cancer rénal et le mélanome. Cette observation confirme que le phénomène de perte de matériel génétique, associé à l'activation d'oncogènes, pourrait être constant dans les cancers.

[Naylor SL, *et al.* *Nature* 1987 ; 329 : 451-4.]