

■■■■ **Le signal érythropoïétine n'est essentiel qu'au niveau de la différenciation terminale.** L'érythropoïétine (EPO) est la principale cytokine impliquée dans la différenciation érythroïde, son récepteur (EPOR) présente une spécificité d'expression tissulaire stricte. On sait cependant que les besoins en EPO varient au cours du développement et selon les étapes de la différenciation cellulaire. Le stade où intervient l'EPO a été étudié récemment dans le laboratoire de HF Lodish (Cambridge, MA, USA) en observant chez la souris l'effet de mutations nulles des gènes *Epo* et *EpoR* obtenues par recombinaison homologue [1]. Aucune anomalie n'a été observée chez les animaux hétérozygotes des deux séries; les animaux homozygotes *Epo*^{-/-} ou *EpoR*^{-/-}, en revanche, sont morts aux environs du 13^e jour de la vie embryonnaire dans le même tableau phénotypique avec une inhibition complète de l'érythropoïèse définitive. Une supplémentation de la mère *Epo*^{+/-} en EPO pendant la gestation a été sans effet, prouvant par là que la cytokine maternelle ne franchit pas la barrière placentaire. La fonction pivot du système EPO/EPOR est prouvée par le blocage complet de l'érythropoïèse définitive au niveau du foie, alors que l'érythropoïèse primitive du sac vitellin n'est que partiellement entravée. Des proérythroblastes originaires du sac vitellin et en voie d'apoptose se démontrent, en effet, l'existence d'une population primitive indépendante du système EPO. La présence dans le foie de cellules progénitrices BFU-E et CFU-E a, par ailleurs, pu être mise en évidence en cultivant les cellules hépatiques de souris *Epo*^{-/-} en pré-

sence d'EPO exogène ou cellules de souris *EpoR*^{-/-} avec un mélange de facteurs de croissance dont l'EPO. Ce n'est donc pas au niveau de l'engagement des cellules précurseurs qu'agit l'EPO mais, de façon irremplaçable pour leur survie, à celui de la prolifération et de la différenciation terminal. Le même laboratoire avait montré récemment le rôle du SCF (*stem cell factor*) et de son récepteur Kit qui, par interaction avec EPOR, serait susceptible d'activer la voie de signalisation EPO/EPOR (*m/s n°12, vol. 11, p. 1759*). C'est sans doute aux environs du stade CFU-E que l'interaction Kit et EPOR est essentielle dans le déclenchement des étapes de différenciation terminale.

[1. Wu H *et al. Cell* 1995; 83: 59-67.]

■■■■ **GATA-1, facteur de transcription des lignées érythroïdes, s'oppose aussi à l'apoptose.** Le facteur GATA-1 a été le premier décrit d'une famille de facteurs de transcription qui ont en commun une structure en doigts de zinc et la reconnaissance d'une séquence consensus (T/A)GATA(A/G) (*m/s n°4, vol. 7, p. 385*). Sa spécificité tissulaire est majoritairement érythroïde, et son inhibition empêche les étapes terminales de la différenciation érythrocytaire. Le stade de ce blocage a été exploré par l'étude de blocage a été exploré par l'étude de différenciation *in vitro* de cellules embryonnaires ES GATA-1^{-/-} [1]. Cette étude a montré un arrêt de développement au stade proérythroblaste suivi d'une mort cellulaire évoquant l'apoptose. GATA-1

aurait un rôle de survie au moment de la différenciation terminale, alors que les premières étapes du processus sont probablement activées grâce à une action vicariante du facteur GATA-2 (*m/s n° 11, vol. 10, p. 1174*). De fait, on constate que les gènes cibles connus du facteur GATA-1 sont normalement exprimés. Le récepteur de l'érythropoïétine (Epo) en particulier, et donc le circuit de signalisation par l'Epo, n'est pas affecté. D'autres gènes susceptibles d'intervenir dans le processus de la mort cellulaire des cellules érythroïdes, ont été explorés : gènes *SLC/Tal-1* glutathion peroxydase, gènes de la synthèse de l'hème... ; les ARN messagers de tous ces gènes sont présents; l'hémine, susceptible de prévenir l'apoptose liée à la déficience des gènes de la synthèse de l'hème, est ici sans effet. Aucune accumulation spéciale de la protéine p53, inducteur connu de l'apoptose, n'a pu être retrouvée chez les souris *GATA 1*^{-/-}. On est donc en présence d'une action spécifique de GATA-1 sur la survie des cellules érythroïdes au moment de leur différenciation terminale, et d'une inhibition de l'apoptose par un circuit non encore identifié. Les auteurs formulent l'hypothèse selon laquelle la propriété pléiotropique d'un facteur de transcription hématopoïétique pourrait s'avérer un mode d'action commun à d'autres facteurs et expliquerait le développement orchestré de lignées spécifiques par une régulation de l'apoptose.

[1. Weiss MJ, Orkin SH. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995; 92 : 9623-7.