

■■■ **Le programme génétique d'une cellule virtuelle...** Les cellules souches hématopoïétiques font couler beaucoup d'encre, et pourtant, elles n'ont jamais été purifiées et la nature moléculaire des contrôles mis en jeu lors de la restriction de leur potentiel est inconnue. Est-ce la fin de cette partie de cache-cache ? Le groupe d'Igor Lemischka s'attaque à cette question en analysant à grande échelle le phénotype moléculaire de cellules dont une proportion importante correspond fonctionnellement à des cellules souches hématopoïétiques [1]. La stratégie a consisté à associer hybridation moléculaire sur puces à ADN et analyse bioinformatique. Pour accroître la proportion de transcrits spécifiques des cellules souches, le groupe de Lemischka a, dans un premier temps, réalisé une banque soustractive entre deux populations de cellules de foie fœtal de souris, dont l'une est débarrassée et l'autre enrichie en cellules souches (20 de ces cellules de phénotype $\text{Sca1}^+\text{AA4.1}^+\text{c-kit}^+\text{Lin}^-$ suffisent à reconstituer à long terme l'ensemble des lignées hématopoïétiques d'un animal irradié). Les clones (18000) les plus spécifiques des populations $\text{Sca1}^+\text{AA4.1}^+\text{c-kit}^+\text{Lin}^-$ ont ensuite été caractérisés et ces informations ont servi à créer une base de données [SCB ou *stem cell base* [<http://stemcell.princeton.edu/>], base qui a été comparée à 6 bases de données publiques. Au total, 42 % des séquences avaient une homologie avec des séquences connues, 39 % avec des EST, et 19 % ne correspondaient à aucune séquence connue. Les séquences informatives ont été classées selon la fonction présumée de la protéine : 32 % codent pour des molécules impliquées dans la transduction du signal, 24 % dans le métabolisme de l'ARN, 13 % dans la synthèse protéique, et 18 % dans le métabolisme cellulaire. Un travail de longue haleine commence, avec l'analyse post-génomique : analyse de la localisation intra-cellulaire (par expression de l'ADNc couplé à un traceur

fluorescent), de l'expression différentielle des transcrits selon le stade ontogénique ou selon la lignée de différenciation hématopoïétique. Parmi les protéines sur lesquelles insistent les auteurs, on trouve des membres de la famille Notch, de la famille des sémaphorines (*m/s 1998*, n° 6-7, p. 811), ou encore des méthyltransférases (*m/s 2000*, n° 1, p. 105). Reste à savoir si, parmi ces gènes, certains sont réellement spécifiques des cellules souches... rien n'est moins sûr !

[1. Phillips RL, et al. *Science* 2000; 288 : 1635-40.]

■■■ **Ostéoporose et ostéonectine...** La succession de phases de production de la matrice osseuse par les ostéoblastes et sa résorption par les ostéoclastes permet le renouvellement constant du tissu osseux. Tout déséquilibre entre ces deux processus peut entraîner soit une ostéoporose, soit plus rarement une ostéopétrose. Une étude récente suggère un rôle pour l'ostéonectine dans ce remodelage osseux [1]. L'ostéonectine (ou SPARC pour *secreted protein acid and rich in cysteine*), glycoprotéine de la matrice extracellulaire, est fortement exprimée dans l'os, en particulier dans les zones de remodelage osseux. Sa synthèse est diminuée dans certaines formes d'ostéoporose ou certains modèles animaux de fragilité osseuse, sans que l'on sache si cette diminution est cause ou conséquence de cette production osseuse anormale. L'étude récente du squelette de souris invalidées pour le gène codant l'ostéonectine montre que cette protéine est nécessaire au maintien de la masse osseuse [1]. Ces souris se développent normalement et seule une pathologie oculaire sévère associant une cataracte et la rupture de la capsule du cristallin a été associée à l'absence de ce gène [2]. L'analyse radiographique et histomorphométrique révèle maintenant que ces souris

développent progressivement une ostéoporose sévère à faible remodelage osseux touchant principalement l'ostéoblastaire [1]. On observe en effet une diminution à la fois du nombre d'ostéoblastes et d'ostéoclastes, mais la diminution de la formation osseuse étant plus importante que celle de la résorption, le bilan osseux est négatif et entraîne l'apparition d'une ostéoporose sévère. Reste à découvrir si, chez l'homme aussi, un défaut d'ostéonectine est associé à certaines formes d'ostéoporose.

[1. Delany AM, et al. *J Clin Invest* 2000; 105 : 915-23.]

[2. Gilmour DT, et al. *EMBO J* 1998; 17 : 1860-70.]

■■■■ **PTEN, syndrome Protéus, et Elephant Man.** *The Elephant man*, film de David Lynch, relate l'histoire d'un malade anglais, Joseph Merrick, porteur de déformations monstrueuses de la région céphalique. Était-il atteint d'une maladie de Von Recklinhausen sévère ou d'un syndrome Protéus? On penche à présent pour la deuxième hypothèse [1]. Cette maladie génétique, heureusement rare, sporadique ou transmise en dominance (qui doit son nom au dieu grec Protée capable de changer de forme pour échapper à ses ennemis), est caractérisée par une macrocéphalie avec hémihypertrophie, lymphangiomes et lipomes. Indiscutablement, elle présente des symptômes communs avec le syndrome de Bannayan-Riley-Rucavalba (*m/s 1998, n° 4, p. 523*) ou BRR (macrocéphalie, lipomes) ainsi qu'avec la maladie de Cowden (*m/s 1997, n° 8-9, p. 1078*) dans laquelle il existe de nombreux hamartomes*, avec risque élevé d'apparition de divers cancers. Ces deux syndromes relevant de muta-

tions du même gène, *PTEN (phosphatase and tensin homolog)*, un important suppresseur de tumeurs, il avait été proposé de les regrouper sous une seule entité: *PTEN-hamartoma tumour syndrome* [2]. Il était donc tentant de supposer que le syndrome Protéus faisait partie, lui aussi, de cette redoutable entité. Il n'en est rien. Aucun des cinq cas de syndrome Protéus qui viennent d'être étudiés par une équipe anglo-américaine n'a montré de mutations de *PTEN* [3]. Toutefois, chez un malade atteint de Protéus-like, avec hémihypertrophie du membre inférieur droit accompagnée d'anomalies artérioveineuses sévères (ayant fini par conduire à une amputation) et d'une lipomatose, une mutation de *PTEN* fut trouvée. Il s'agissait d'une transversion dans l'exon 8, R355X, déjà observée chez des patients atteints de maladie de Cowden et dans des cancers [4]. Dans les tissus provenant de lipomes, il existait une perte d'hétérozygotie, avec une deuxième mutation, somatique celle-ci, qui se trouvait sur l'autre allèle: R130X (exon 5). Ces deux mutations touchent l'activité phosphatase de la protéine *PTEN* qui,

on le sait (*m/s 1999, n° 1, p. 111*), se fixe sur des phospholipides membranaires. Il est possible que la première mutation soit responsable des anomalies proches du syndrome de BRR, et que la deuxième mutation, survenue peut-être assez tôt dans la période embryonnaire, soit la cause de l'hypertrophie progressive avec atteinte vasculaire de type tumoral. En dehors de cet important gardien du génome qu'est *PTEN*, dont les mutations sont retrouvées aussi dans des cancers sporadiques et dans la polypose juvénile [5], il reste encore à trouver la cause du syndrome Protéus.

[1. Cohen MM. *Am J Med Genet* 1987; 29: 777-82.]

[2. Marsh DJ, et al. *Hum Mol Genet* 1999; 8: 1461-72.]

[3. Zhou X-P, et al. *Hum Mol Genet* 2000; 9: 765-8.]

[4. Marsh DJ, et al. *Hum Mol Genet* 1998; 7: 507-15.]

[5. Oschwang S, et al. *Nat Genet* 1998; 18: 12-4.]

* Masses d'apparence humorale constituées à partir du développement anarchique d'un tissu ou d'un organe pendant la période embryonnaire.