

Ostéopétrose par défaut en PU.1, un facteur de transcription actif sur le premier précurseur hématopoïétique

L'origine myéloïde des ostéoclastes est un fait connu [1]. Le rôle des facteurs de transcription hématopoïétiques dans leur genèse reste cependant à préciser. On sait que le facteur PU.1 (ou Spi-1) est un facteur de transcription leucocytaire à domaine ETS, essentiel au développement aussi bien des cellules myéloïdes que des lymphocytes B [2, 3]. Il induirait la différenciation des ostéoclastes en réglant la transcription de *c-fms* et la synthèse des chaînes β des intégrines leucocytaires [4]. Il semblait donc logique de penser qu'une carence en PU.1 pouvait empêcher le développement des ostéoclastes et, de ce fait, provoquer un arrêt de la résorption osseuse et un syndrome d'ostéopétrose. Le problème a été récemment abordé par la même équipe américaine qui avait initialement cloné PU.1 et mis en évidence son rôle régulateur dans la différenciation leucocytaire (St-Louis, MO, USA) [4]. Dans un premier temps, les auteurs ont démontré *in vitro* qu'il y a une synchronisation entre l'apparition d'ostéoclastes dans une culture de cellules mononucléées de la moelle osseuse et l'expression de *PU.1* en utilisant l'ADNc de *PU.1* comme sonde; cette expression s'étale sur toute la durée de l'ostéoclastogénèse. On sait que la formation d'ostéoclastes en culture requiert des doses minimales ($\geq 10^{-9}$ M) de 1,25-dihydroxyvitamine D_3 (D_3) et de dexaméthasone. Ces mêmes concentrations de D_3 et de dexaméthasone ont été trouvées nécessaires à l'expression de l'ARNm de *PU.1* et à celle de l'ARNm de la sous-unité β_3 de l'intégrine qui est considérée comme un marqueur de la différenciation de l'ostéoclaste.

Aujourd'hui, la démonstration *in vivo* du rôle de PU.1 dans l'ostéoclastogé-

nèse est apportée après invalidation de son gène par recombinaison homologue chez la souris. Les souris *PU.1^{-/-}* naissent à terme, mais meurent de septicémie dans les 24 à 48 heures qui suivent la naissance, quelques-unes pouvant être maintenues en vie pendant une à deux semaines par un traitement antibiotique; elles sont, en effet, totalement dépourvues de macrophages. Leurs squelettes présentent les signes histologiques typiques de l'ostéopétrose, alors que le développement osseux des souris hétérozygotes *PU.1^{+/-}* est normal. On observe, en particulier, une absence de délimitation de la métaphyse et la persistance en profondeur d'éléments cartilagineux non résorbés; les ostéoclastes, nombreux chez l'hétérozygote, sont absents chez l'homozygote. Chez les quelques animaux qu'on a fait survivre, la radiographie du crâne peut aussi mettre en évidence un autre signe caractéristique d'ostéopétrose: les incisives n'apparaissent pas. Un

dernier argument, enfin, a pu confirmer le rôle de PU.1 dans l'expression phénotypique: la greffe, par injection intrapéritonéale, de cellules médullaires d'une souris *PU.1^{+/-}* ou *PU.1^{-/-}* au nouveau-né *PU.1^{-/-}* permet le plus souvent une survie de l'animal pendant six mois et son apparence sensiblement normale, incluant la percée des incisives, malgré la persistance de quelques anomalies histologiques sans doute préexistantes. Il y avait donc bien chez les mutants *PU.1^{-/-}* défaut autonome d'une cellule hématopoïétique progénitrice incapable de se différencier en macrophages et ostéoclastes, et non action d'un environnement déficieux.

Différentes mutations ont été décrites chez la souris à l'origine du même phénotype d'ostéopétrose qu'il est intéressant de situer aux étapes successives de différenciation de la cellule progénitrice (figure 1). La mutation *op/op*, mutation nonsense de l'ARNm du M-CSF (*macro-*

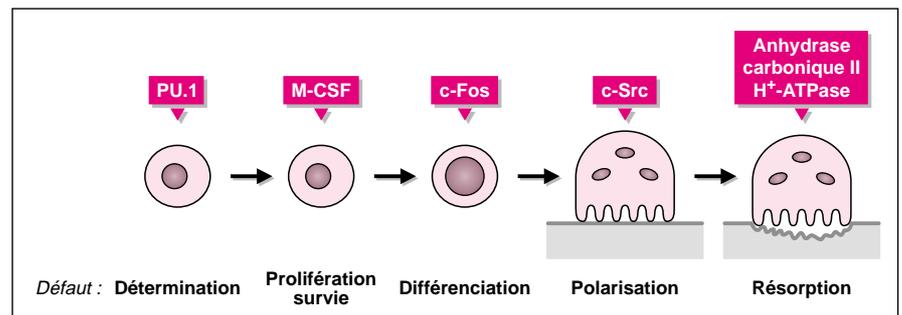


Figure 1. **Ostéopétrose et développement des ostéoclastes.** L'expression phénotypique d'un syndrome d'ostéopétrose peut traduire un défaut à toutes les étapes de l'engagement, de la différenciation ou de l'activité fonctionnelle des ostéoclastes, depuis le progéniteur commun aux macrophages jusqu'aux activités enzymatiques de la fonction ostéoclastique dans l'os. La mutation *PU.1^{-/-}* est la plus précoce au cours du développement, et affecte directement la genèse des ostéoclastes.

phage colony-stimulating factor), entraîne un défaut de prolifération du précurseur myéloïde et l'ostéopétrose [1, 6]. A l'étape suivante, la mutation *c-fos*^{-/-} entraînerait un défaut de la différenciation ostéoclastique d'un précurseur bipotentiel pour les macrophages et les ostéoclastes avec excès des premiers [7, 8]. La mutation *c-src*^{-/-}, également décrite, semble s'opposer à la fonction de résorption de l'ostéoclaste à maturité et au remodelage de l'os (*m/s* n° 5, vol. 7, p. 509) [9]. Des observations cliniques, enfin, suggèrent qu'un dysfonctionnement des ostéoclastes, sans aucune de ces mutations, peut s'expliquer par des mutations de l'anhydrase carbonique II ou de la pompe à protons H⁺-ATPase [1, 10]. Dans cette hiérarchie

de causes, la mutation *PU.1*^{-/-}, au cours de laquelle manquent totalement ostéoclastes et macrophages, est la première dans l'ordre du développement actuellement connue.

D.L.

1. Vernejoul M, Marie P. Cellules osseuses et remodelage osseux. *Med Sci* 1993; 9: 1192-203.
2. Klemsz MJ, McKercher SR, Celada A, Van Beveren C, Maki RA. The macrophage and B-cell specific transcription factor PU.1 is related to the *ets* oncogene. *Cell* 1990; 61: 113-24.
3. McKercher SR, Torbett BE, Anderson KL, Henkel GW, Vestal DJ, Baribault H, Klemsz M, Feeney AJ, Wu GE, Paige CJ, Maki RA. Targeted disruption of the *PU.1* gene results in multiple hematopoietic abnormalities. *EMBO J* 1996; 15: 5647-58.
4. Rosmarin AG, Caprio D, Levy R, Simkevich C. CD18 (β₂ leukocyte integrin) promoter requires PU.1 transcription factor for myeloid activity. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995; 92: 801-5.

5. Tondravi MM, McKercher SR, Anderson K, Erdmann JM, Quiroz M, Maki R, Teitelbaum SL. Osteopetrosis in mice lacking haematopoietic transcription factor PU.1. *Nature* 1997; 386: 81-4.
6. Yoshida H, Hayashi SI, Kunisada T, Ogawa M, Nishikawa S, Okamura H, Sudo T, Shultz LD, Nishikawa SI. The murine mutation osteopetrosis is in the coding region of the macrophage colony stimulating factor gene. *Nature* 1990; 345: 442-4.
7. Saint-Arnaud R. Fonction osseuse: *fos* et les autres. *Med Sci* 1993; 9: 1243-6.
8. Grigoriadis AE, Wang ZQ, Cecchini MG, Hofstetter W, Felix R, Fleisch HA, Wagner EF. *c-Fos*: a key regulator of osteoclast-macrophage lineage determination and bone remodeling. *Science* 1994; 286: 443-8.
9. Soriano P, Montgomery C, Geske R, Bradley A. Targeted disruption of the *c-src* proto-oncogene leads to osteopetrosis in mice. *Cell* 1991; 64: 693-702.
10. Yamamoto T, Kurihara N, Yamaoka K, Ozono K, Okada M, Yamamoto K, Matsumoto S, Mishigami T, Ono J, Okada S. Bone marrow-derived osteoclast-like cells from a patient with craniometaphyseal dysplasia lack expression of osteoclast-reactive vacuolar proton pump. *J Clin Invest* 1993; 91: 362-7.

■■■ BRÈVES ■■■

■■■ **La main, le cœur, et... l'utérus.** Avec la découverte de l'implication du gène *TBX5*, un gène à boîte T, dans le syndrome de Holt-Oram, on pouvait supposer que les anomalies préaxiales de la main, celles qui entraînent des anomalies des pouces, avaient trouvé leur cause (*m/s* n° 4, vol. 13, p. 576). Il n'en est rien. Les indispensables gènes *HOX* ont, une fois de plus, aussi leur mot à dire [1]. Si le gène *HOXD13* est impliqué dans la polysyndactylie [2], son proche parent, le gène *HOXA13* intervient dans le développement des pouces et des orteils. Une mutation vient en effet d'être trouvée dans une maladie autosomique dominante, le syndrome HFG (pour *hand-foot-genital*) [3]. Dans cette maladie, décrite dans quelques familles seulement, se trouvent associées des anomalies des extrémités (pouces et orteils hypoplasiques par raccourcissement des premiers métacarpiens et des premiers métatarsiens ainsi que des phalanges distales) et une malformation utérine: utérus bicorne (partiellement cloisonné) ou didelphe (cloisonnement complet pouvant s'étendre au vagin) par défaut d'accrolement des canaux de

Müller. L'approche par gène candidat était élémentaire, la même équipe ayant récemment isolé le gène murin *Hoxa13* dans une mutation semi-dominante de la souris, l'hypodactylie (Hp) où les anomalies des extrémités ressemblent beaucoup à celles du syndrome HFG [4]. Mais la mutation Hd du gène murin (qui supprime pourtant la production de la protéine), laisse intact l'utérus de la souris. Sans doute chez ce rongeur, comme chez beaucoup d'autres mammifères, les cornes utérines étant très vastes pour permettre la gestation de multiples embryons, la partie de l'utérus dérivée de l'extrémité des canaux de Müller est-elle nettement

plus limitée et donc moins exposée à ce type de malformation. Cette phase ultime du développement des extrémités – et de l'utérus humain (et peut-être des primates ?) –, sous la dépendance du gène *HOXA13*, est-elle, comme celles qui précèdent dans cette harmonieuse succession de gènes *HOX* au cours du développement embryonnaire, sous le contrôle du gène *Sonic Hedgehog*? Nous ne le savons pas encore, mais on aurait tort de négliger cet éponyme d'un personnage de jeu vidéo dont les lecteurs de *médecine/sciences* ne pratiquant pas ce genre de sport aimeraient bien, un jour, voir la figure dans ce journal. Eh bien, la voilà.



- [1. Jacob F. *Med Sci* 1994; 10: 145-8.]
- [2. Muragaki Y, et al. *Science* 1996; 272: 548-51.]
- [3. Mortlock DP, Innis JW. *Nature Genet* 1997; 15: 179-80.]
- [4. Mortlock DP, et al. *Nature Genet* 1996; 13: 284-9.]
- [5. Scott MP. *Nature Genet* 1997; 15: 117-8.]