

■■■■ **L'horloge interne des hépatocytes.** Les hépatocytes ont la capacité fabuleuse de réparer complètement et rapidement (en deux semaines) un foie réduit des deux tiers par chirurgie. Après hépatectomie, les hépatocytes, normalement en G0, déclenchent de façon synchrone leur synthèse d'ADN, le délai étant de 22 heures chez le rat et 32-36 heures chez la souris. Les expériences d'hépatectomie partielle pratiquées chez des animaux dépourvus de récepteur du TNF (*tumor necrosis factor*) ou de l'IL-6 (*interleukin*) ont montré que ces deux cytokines intervenaient dans le passage de la phase G0 à la phase G1 du cycle. Quant au contrôle de la transition G1 → S des hépatocytes, rapidement irréversible, on ne sait pas si elle est sensible aux signaux extérieurs ou purement sous le contrôle d'une « horloge interne ». Pour aborder cette question, une équipe de l'université du Wisconsin [1] a astucieusement tiré parti du caractère asynchrone de l'induction de la synthèse d'ADN après hépatectomie dans des hépatocytes de rat et de souris. Si l'environnement contrôle la transition G1 → S, l'incorporation de BrdU devrait se faire simultanément dans les hépatocytes greffés, quelle qu'en soit l'origine. Or il n'en est rien : un modèle de repopulation hépatique a été établi en croisant des souris transgéniques pour un gène hépatotoxique (*uPA, urokinase-type plasminogen activator*) avec des souris immunodéficientes *nude/nude*, afin de les rendre tolérantes à la greffe d'hépatocytes normaux xénogéniques de rat. Des souris *uPA* ont aussi été greffées avec des hépatocytes de souris. Dans ce modèle, à distance de la reconstitution du foie détruit par des hépatocytes sains, murins ou de rat, une hépatectomie est pratiquée, et le délai d'incorporation de BrdU mesuré dans les hépatocytes endogènes et greffés. Or, ce délai reste caractéristique de l'espèce d'où proviennent les hépatocytes greffés : s'il s'agit d'hépatocytes de rat, deux pics d'incorpora-

tion de BrdU sont observés, à 24 et 36 heures, et un pic à 40 heures si les souris *tg-uPA* ont été reconstituées avec des hépatocytes de souris. Dans ce dernier cas, le comportement des hépatocytes endogènes et transplantés était identique. Il est donc fort probable que le passage G1 → S soit sous le contrôle de facteurs intrinsèques, et ne dépende que peu de signaux externes. Argument supplémentaire, chez les souris ayant un excès de TGF α ou d'HGF (*hepatocyte growth factor*), il n'y a pas de raccourcissement du délai d'induction mitotique. Un autre exemple où le contrôle de la réponse proliférative maintient sa spécificité d'espèce est observé lorsque des spermatogonies de rat sont greffées chez la souris. Peut-être en est-il de même chez des souris immunodéficientes NOD-SCID reconstituées avec des cellules humaines, mais ceci est beaucoup moins facilement mesurable.

[1. Weglarz TC, Sandgren EP. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000 ; 97 : 12595-600.]

■■■■ **La bonne Id de Myc!** Les protéines Id (*inhibitors of DNA binding*), facteurs de transcription à motif hélice-boucle-hélice, se comportent comme des régulateurs dominants négatifs d'autres facteurs de transcription bHLH en les séquestrant et en empêchant leur activité transcriptionnelle [1]. L'expression d'*Id1* et d'*Id3* est très courante dans les tissus adultes, alors que celle d'*Id4* et d'*Id2* est plus restreinte, cette dernière notamment au système nerveux. Initialement impliquées dans l'inhibition de programmes de différenciation, l'action des protéines Id est en fait très pléiotropique, et on leur reconnaît un rôle activateur de la prolifération dans de nombreux types cellulaires *in vitro*, intervenant notamment dans la transition G1/S du cycle cellulaire. Ainsi, la protéine Id2 est capable de se lier *in vitro* aux protéines de la famille du rétinoblas-

tome pRb, p107 et p130 et se comporte comme un antagoniste de protéines suppressives de tumeurs (pRb, p16 et p21). Rappelons que les souris *knock-out* pour Id2 avaient surtout des anomalies de l'organogenèse des organes lymphoïdes périphériques (*m/s 1999, n° 6-7, p. 694*). Aujourd'hui, des chercheurs du *Albert Einstein College of Medicine* ont créé des souris invalidées simultanément pour les gènes codant pour Id2 et pour Rb, et montrent que Id2 se comporte, au cours de la neurogenèse et de l'érythropoïèse embryonnaire, comme un partenaire de pRb [2]. La même étude définit qu'en amont, l'oncogène N-myc cible Id2 en activant son promoteur, tandis qu'en aval, Id2 est capable de titrer directement pRb, ce qui fait de Id2 le chaînon manquant entre myc et pRb. On comprend ainsi pourquoi, dans les neuroblastomes dans lesquels N-myc est très souvent amplifié, Id2 est surexprimé et la fonction de pRb annihilée.

[1. Benezra R, *et al. Cell* 1990 ; 61 : 49-59.]

[2. Lasorella A, *et al. Nature* 2000 ; 407 : 592-8.]

CONGRÈS INTERNATIONAL D'IMMUNOLOGIE

22-28 juillet 2001
Stockholm, Suède

Date limite de soumission des abstracts :
1^{er} février 2001

Renseignements :

Stockholm Convention Bureau,
ICI 2001,
PO BOX 6911, SE-102 39,
Stockholm, Suède

Tél. : 46 5 736 1500
Fax : 46 8 34 8441
E-mail : ici2001@stocon.se
<http://ici2001.utu.fi>