

de maladies héréditaires dans la caractérisation de grandes voies physiologiques. D'un point de vue médical, la caractérisation moléculaire de cette nouvelle forme de LHF permettra de mieux distinguer, face à un cas familial unique, les formes héréditaires des formes acquises de syndrome hémophagocytaire. Le conseil génétique et l'attitude thérapeutique pourront être ainsi adaptés. ♦

### **Munc13-4 is essential for cytolytic granule fusion**

#### **REMERCIEMENTS**

Nous tenons à remercier l'Inserm, l'Association Française contre le Cancer, La Fondation pour la recherche Médicale et Vaincre les Maladies Lysosomales qui soutiennent généreusement nos travaux.

#### **RÉFÉRENCES**

1. Stinchcombe JC, Bossi G, Booth S, Griffiths GM. The immunological synapse of CTL contains a secretory domain and membrane bridges. *Immunity* 2001 ; 15 : 751-61.
2. De Saint Basile G. Implication du trafic intracellulaire dans trois maladies héréditaires du système hématopoïétique. *Med Sci (Paris)* 2000 ; 16 : 745-50.
3. de Saint Basile G, Fischer A. The role of cytotoxicity in lymphocyte homeostasis. *Curr Opin Immunol* 2001 ; 13 : 549-54.
4. Ménasché G, Pastural E, Feldmann J, et al. Mutations in RAB27A cause Griscelli syndrome associated with hemophagocytic syndrome. *Nat Genet* 2000 ; 25 : 173-6.
5. Nagle DL, Karim AM, Woolf EA, et al. Identification and mutation analysis of the complete gene for Chediak-Higashi syndrome. *Nat Genet* 1996 ; 14 : 307-11.
6. Barbosa MDFS, Nguyen QA, Tchernev VT, et al. Identification of the homologous beige and Chediak-Higashi syndrome genes. *Nature* 1996 ; 382 : 262-5.
7. Dufourcq Lagelouse R, Le Deist F, Fischer A, de Saint Basile G. Altération du gène codant pour la perforine dans la lymphohistiocytose familiale. *Med Sci (Paris)* 1999 ; 15 : 1479-81.
8. Stepp S, Dufourcq-Lagelouse R, Le Deist F, et al. Perforin Gene Defects in Familial Hemophagocytic Lymphohistiocytosis. *Science* 1999 ; 286 : 1957-9.
9. Feldmann J, Callebaut I, Raposo G, et al. Munc13-4 is essential for cytolytic granules fusion and is mutated in a form of familial hemophagocytic lymphohistiocytosis (FHL3). *Cell* 2003 ; 115 : 461-73.
10. Koch H, Hofmann K, Brose N. Definition of Munc13-homology-domains and characterization of a novel ubiquitously expressed Munc13 isoform. *Biochem J* 2000 ; 349 : 247-53.
11. Betz A, Thakur P, Junge HJ, et al. Functional interaction of the active zone proteins Munc13-1 and RIM1 in synaptic vesicle priming. *Neuron* 2001 ; 30 : 183-96.
12. Rizo J, Sudhof TC. Snares and Munc18 in synaptic vesicle fusion. *Nat Rev Neurosci* 2002 ; 3 : 641-53.
13. Rosenmund C, Sigler A, Augustin I, Reim K, Brose N, Rhee JS. Differential control of vesicle priming and short-term plasticity by Munc13 isoforms. *Neuron* 2002 ; 33 : 411-24.

## **NOUVELLE**



**Du rythme dans le foie en régénération**

Michèle Teboul, Béatrice Rayet, Franck Delaunay

Université de Nice-Sophia Antipolis, CNRS UMR6078, 284, chemin du Lazaret, 06230 Villefranche-sur-Mer, France. [teboulm@unice.fr](mailto:teboulm@unice.fr)

> L'hypothèse d'une influence de l'horloge circadienne sur le cycle cellulaire reste controversée depuis de nombreuses années en dépit de nombreuses observations en faveur d'un tel lien. Ainsi, chez certaines algues unicellulaires et cyanobactéries, les cellules ne peuvent se diviser que pendant une fenêtre de temps au cours du cycle de 24h [1]. Chez la souris,

la destruction de l'horloge circadienne centrale située dans les noyaux supra-chiasmatisques de l'hypothalamus accélère la croissance de tumeurs implantées et la mutation du gène de l'horloge *Per2* augmente la fréquence de tumeurs spontanées ou induites par irradiation [2, 3]. Enfin, chez l'homme, des variations circadiennes de l'expression de protéines du

cycle cellulaire ont été décrites dans l'épithélium intestinal et la peau [4]. L'équipe d'Hitoshi Okamura à l'Université de Kobe (Japon) vient d'apporter un élément décisif en faveur de ce lien en démontrant que, lors de la régénération hépatique, l'horloge circadienne contrôle l'expression de gènes du cycle cellulaire et finalement la mitose [5].



Chez l'adulte, la grande majorité des hépatocytes sont arrêtés en phase G<sub>0</sub> du cycle cellulaire. Après l'ablation chirurgicale des deux tiers du foie, la plupart des hépatocytes entrent simultanément en mitose pour reconstituer la masse hépatique en quelques jours [6]. C'est en utilisant ce modèle de régénération hépatique chez la souris que cette équipe démontre que la transition G<sub>2</sub>/M est contrôlée par l'horloge circadienne. Quand l'hépatectomie est pratiquée 8 heures après le début de la phase lumineuse, une entrée massive des hépatocytes en phase M est observée dans les 40 heures suivant l'opération. En revanche, si elle est pratiquée au début de la phase lumineuse, seuls quelques hépatocytes entrent en phase M après 44 heures et le pic mitotique est atteint seulement après 48 heures. Le moment de l'opération a donc un impact important sur la première vague de mitose. L'activité de la kinase CDC2, un régulateur crucial pour l'entrée en mitose est elle aussi dépendante du moment de l'hépatectomie. Les auteurs de cette étude ont alors examiné l'expression temporelle de 68 gènes du cycle cellulaire et identifié un profil d'expression rythmique pour les gènes *Cyclin B1*, *Cdc2* et *Wee1*, suggérant qu'ils sont des cibles de l'horloge circadienne. La protéine WEE1 phosphoryle et inactive la kinase CDC2 qui, avec la cycline B1, forme un complexe nécessaire à la transition G<sub>2</sub>/M. Quand WEE1 est exprimée à des niveaux élevés, l'activité du complexe CDC2-cycline B1 est inhibée et la progression G<sub>2</sub>/M des hépatocytes est différée jusqu'à ce que les niveaux de WEE1

diminuent. À ce moment, la phosphatase CDC25 déphosphoryle CDC2 permettant ainsi au complexe CDC2-Cycline B1 d'être actif (Figure 1).

Dans les organes périphériques ainsi que dans les noyaux suprachiasmatiques, le cœur de l'horloge circadienne est un oscillateur moléculaire constitué d'une boucle de rétroaction négative. Ce mécanisme fait principalement intervenir deux facteurs de transcription, CLOCK et BMAL1 qui stimulent la transcription des gènes codant pour les protéines PER1, PER2, CRY1, et CRY2, qui elles, agissent comme des inhibiteurs de l'hétérodimère CLOCK:BMAL1, réprimant ainsi leur propre expression; la précision et la robustesse de cet oscillateur moléculaire étant assurées par le récepteur nucléaire orphelin REV-ERB $\alpha$  [7, 8]. Les auteurs montrent que les souris invalidées pour les gènes *Cry1* et *Cry2* qui n'ont plus d'horloge circadienne fonctionnelle, présentent des niveaux d'expression de WEE1 constitutivement élevés. Des expériences réalisées *in vitro* montrent de plus que le promoteur du gène *Wee1* est activé par l'hétérodimère CLOCK:BMAL1 et réprimé par CRY1. Cela suggère donc fortement que *Wee1* est une cible directe de l'horloge circadienne. Lorsque l'hépatectomie est réalisée chez les souris mutantes *Cry1/Cry2*, le niveau élevé et constant de WEE1 se traduit par une inhibition de l'activité CDC2, un ralentissement des mitoses et par conséquent de la régénération. Cependant les souris mutantes parviennent finalement à reconstituer leur masse hépatique comme les souris normales. La régulation circadienne des mitoses est donc nécessaire à

une cinétique normale de la régénération hépatique, mais n'est pas totalement indispensable à cette fonction.

Ces travaux apportent pour la première fois des bases moléculaires expliquant comment certains aspects du cycle cellulaire peuvent être contrôlés par l'horloge circadienne. L'enjeu va maintenant être de déterminer dans quelle mesure l'existence d'un tel lien peut jouer un rôle dans le contexte d'un processus prolifératif malin.  $\diamond$

### Liver regeneration and the clock

#### RÉFÉRENCES

1. Mori T, Binder B, Johnson CH. Circadian gating of cell division in cyanobacteria growing with average doubling times of less than 24 hours. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996; 93: 10183-8.
2. Filipinski E, King VM, Li X-M, et al. Host circadian clock as a control point in tumor progression. *J Natl Cancer Inst* 2002; 94: 690-7.
3. Fu L, Pelicano H, Liu J, Huang P, Lee CC. The circadian gene *Period2* plays an important role in tumor suppression and DNA damage response *in vivo*. *Cell* 2002; 111: 41-50.
4. Bjarnason GA, Jordan R. Rhythms in human gastrointestinal mucosa and skin. *Chronobiol Int* 2002; 19: 129-40.
5. Matsuo T, Yamaguchi S, Mitsui S, Emi A, Shimoda F, Okamura H. Control mechanism of the circadian clock for timing of cell division *in vivo*. *Science* 2003; 302: 255-9.
6. Fausto N, Campbell JS. The role of hepatocytes and oval cells in liver regeneration and repopulation. *Mech Dev* 2003; 120: 117-30.
7. Reppert SM, Weaver DR. Coordination of circadian timing in mammals. *Nature* 2002; 418: 935-41.
8. Teboul M, Delaunay F. Le récepteur nucléaire orphelin Rev-erba oscille entre répression et activation. *Med Sci (Paris)* 2003; 19: 411-3.

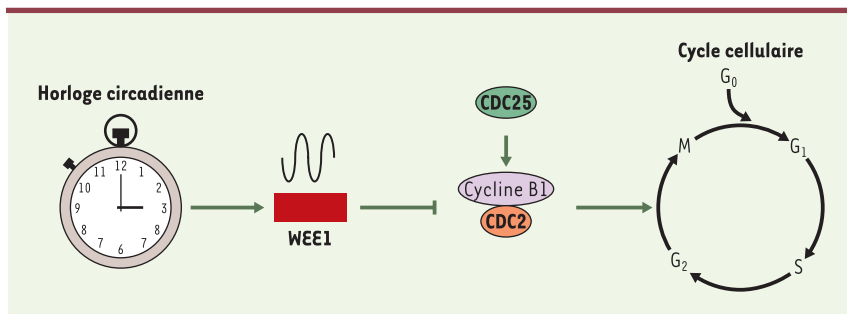


Figure 1. Liens entre l'horloge circadienne et le cycle cellulaire dans le foie en régénération.