

cents et sur la mécanique de la réaction V(D)J permettrait un contrôle d'autant plus rigoureux de ces réactions, tout en représentant une solution économique pour les cellules lymphoïdes.

F.W.  
G.B.  
P.F.

1. Sigaux F. Physiologie et pathologie de la recombinaison V(D)J. *Med Sci* 1994 ; 10 : 995-1005.
2. Lewis SM. The mechanism of V(D)J joining : lessons from molecular, immunological, and comparative analyses. *Adv Immunol* 1994 ; 56 : 29-150.
3. Sleckman B, Gorman JR, Alt FW. Accessibility control of antigen-receptor variable-region gene assembly: role of cis-acting elements. *Annu Rev Immunol* 1996 ; 14 : 459-81.
4. Watrin F, Fernex C, Capone M, Horvat B, Caillol D, Ferrier P. Transgenic mouse models to study VDJ recombination. In: Bluethmann Horst, Ohashi Pam, eds. *Analysis of the immune system of mice utilizing transgenesis and targeted mutagenesis*. Florida: Academic Press, 1994 : 1-14.
5. Bories JC, Demengeot J, Davidson L, Alt FW. Gene-targeted deletion and replacement mutations of the T-cell receptor  $\beta$ -chain enhancer: the role of enhancer elements in controlling V(D)J recombinational accessibility. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996 ; 93 : 7871-6.
6. Bouvier G, Watrin F, Naspetti M, Verthuy C, Naquet P, Ferrier P. Deletion of the mouse T-cell receptor  $\beta$  gene enhancer blocks  $\alpha\beta$  T-cell development. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996 ; 93 : 7877-81.
7. Viville S. Recombinaison homologue: nouveaux vecteurs, nouvelles perspectives. *Med Sci* 1995 ; 11 : 735-46.
8. Babinet C. Un nouveau pas dans l'utilisation du système Cre-LoxP chez les cellules souches embryonnaires de souris : la création de remaniements chromosomiques. *Med Sci* 1995 ; 11 : 1154-7.
9. Chen J, Lansford R, Stewart V, Young F, Alt FW. RAG-2-deficient blastocyst complementation: an assay of gene function in lymphocyte development. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993 ; 90 : 4528-32.
10. Serwe M, Sablitzky F. V(D)J recombination in B cells is impaired but not blocked by targeted deletion of the immunoglobulin heavy chain intron enhancer. *EMBO J* 1993 ; 12 : 2321-7.
11. Xu Y, Davidson L, Alt FW, Baltimore D. Deletion of the Igk light chain intronic enhancer/matrix attachment region impairs but does not abolish V $\kappa$ J $\kappa$  rearrangement. *Immunity* 1996 ; 4 : 377-85.
12. Gorman JR, van der Stoep N, Monroe R, Cogné M, Davidson L, Alt FW. The Igk 3' enhancer influences the ratio of Igk versus Ig $\lambda$  B lymphocytes. *Immunity* 1996 ; 5 : 241-52.

■■■ **Expression du ligand de Fas dans la thyroïde et maladie de Hashimoto.** La thyroïdite de Hashimoto est considérée comme une maladie auto-immune entraînant une destruction progressive de la thyroïde avec insuffisance hormonale. Cependant, l'infiltration lymphocytaire est pratiquement inexistante dans ces thyroïdes, si bien que les mécanismes de la destruction du tissu endocrine restent mystérieux. Plusieurs équipes italiennes associées de Palerme, Rome et Gênes (Italie) viennent de montrer que les cellules endocrines de la thyroïde expriment à leur surface, de manière constitutive, le ligand de Fas (Fas-L), mais pas ou peu le récepteur Fas. En revanche, ce récepteur Fas est retrouvé à la surface des cellules des malades atteints de thyroïdite de Hashimoto et les auteurs supposent que la synthèse par les mêmes cellules ou par des cellules adjacentes du récepteur pro-apoptotique Fas et de son ligand Fas-L est responsable de l'induction d'une apoptose, entraînant progressivement une destruction du tissu glandulaire [1]. Expérimentalement, il est possible d'induire la synthèse du récepteur Fas dans des thyrocytes en culture par un traitement à l'aide d'interleukine -1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ). Les auteurs supposent, par conséquent, que de l'IL-1 $\beta$  produit par une légère infiltration macrophagique, voire par des cellules endothéliales activées, entraîne l'apparition du récepteur Fas à la surface des thyrocytes qui possèdent déjà le Fas-L, ce qui induit la cascade apoptotique et entraîne la perte cellulaire. Cependant, l'apoptose relayée par Fas est habituellement un processus explosif et la destruction des thyrocytes par activation du récepteur Fas est, *ex vivo*, un phénomène rapide, ce qui contraste avec la très lente évolution de la thyroïdite de Hashimoto. Tout n'est donc pas dit dans la physiopathologie de cette maladie. Cependant, ces travaux ont le mérite d'attirer l'attention sur le fait que des processus auto-immuns

peuvent ne pas être le résultat d'une attaque tissulaire directe par des lymphocytes T cytotoxiques. Dans le cas présent, des lymphocytes T activés seraient d'ailleurs vraisemblablement éliminés, le Fas-L des thyrocytes activant le récepteur Fas lymphocytaire (*m/s n° 11, vol. 9, p. 1279 ; n° 2, vol. 10, p. 234 ; n° 12, vol. 11, p. 1756*).

[1. Giordano C, *et al. Science* 1997 ; 275 : 960-3.]

■■■ **Le succès de la greffe de corne: encore le ligand de Fas!** La greffe de corne est non seulement la transplantation d'organe la plus fréquente [1] mais aussi la plus riche en succès. Les explications n'ont pas manqué: le greffon n'est pas vascularisé, le tissu comporte peu de cellules présentatrices de l'antigène, la corneé élabore des molécules immunosuppressives... Mais la mise en avant du rôle du système Fas-ligand de Fas dans la tolérance immune a fait rechercher l'implication du système dans la tolérance à la greffe de corneé. La corneé humaine synthétise le ligand de Fas, et permettrait ainsi l'apoptose des lymphocytes T cytotoxiques exprimant Fas à leur membrane. Une étude de greffe de corneé allogénique chez la souris transgénique dépourvue, soit de gène *Fas*, soit du gène codant pour le ligand de Fas a permis de vérifier tout à fait cette hypothèse [2]. Les greffons *FasL*<sup>+</sup> sont acceptés pour 45 %, alors que les greffons *FasL*<sup>-</sup> ou les greffons normaux transplantés sur des souris *Fas*<sup>-</sup> sont rejetés à 100 %. Ces faits ne sont pas sans rappeler les défenses du testicule greffé (*m/s n° 12, vol. 11, p. 1756*)

[1. Houssin D. *Med Sci* 1997 ; 13 : 364-5.]

[2. Stuart PM, *et al. J Clin Invest* 1997 ; 99 : 396-402.]