

Article

« Myc et compétitions intercellulaires chez la drosophile »

Olivier Albagli et Hélène Pelczar

M/S : médecine sciences, vol. 22, n°6-7, 2006, p. 621-625.

Pour citer cet article, utiliser l'information suivante :

URI: <http://id.erudit.org/iderudit/013503ar>

DOI: 10.7202/013503ar

Note : les règles d'écriture des références bibliographiques peuvent varier selon les différents domaines du savoir.

Ce document est protégé par la loi sur le droit d'auteur. L'utilisation des services d'Érudit (y compris la reproduction) est assujettie à sa politique d'utilisation que vous pouvez consulter à l'URI <https://apropos.erudit.org/fr/usagers/politique-dutilisation/>

Érudit est un consortium interuniversitaire sans but lucratif composé de l'Université de Montréal, l'Université Laval et l'Université du Québec à Montréal. Il a pour mission la promotion et la valorisation de la recherche. Érudit offre des services d'édition numérique de documents scientifiques depuis 1998.

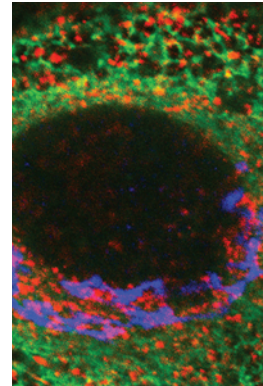
Pour communiquer avec les responsables d'Érudit : info@erudit.org

> La différenciation cellulaire repose en partie sur des mécanismes de sélection, notamment par compétition vis-à-vis de facteurs extrinsèques vitaux présents en quantité limitante ; mais quels sont les déterminants internes gouvernant l'aptitude des cellules dans ce type de compétition ? De récents travaux menés sur le disque imaginal de l'aile de drosophile en identifie un, la protéine d-Myc. En effet, le niveau relatif d'expression de d-Myc par les cellules de cet épithélium détermine l'issue de leur compétition, les cellules les mieux pourvues tendant à surcroître, au détriment de leur voisines qui disparaissent par apoptose. Un niveau relativement élevé de d-Myc confère donc un avantage compétitif décisif, probablement en stimulant la biogenèse des ribosomes, ce qui augmenterait la capacité des cellules à recevoir, voire à accaparer, des facteurs extrinsèques vitaux, en particulier Dpp (*decapentaplegic*). Ces résultats pourraient expliquer comment une surexpression des protéines Myc de vertébrés contribue à la tumorigenèse et, par conséquent, éclairer les liens unissant métabolisme et cancer. <

Il est probable que la combinaison de deux mécanismes soit à l'origine de la diversification cellulaire et tissulaire au sein d'un organisme. Selon le modèle instructif, les cellules sont intrinsèquement stables, et leur différenciation résulte d'une influence orientatrice de leur environnement, reçue et interprétée grâce à diverses voies de signalisation. Dans le modèle sélectif, les cellules sont intrinsèquement variables, et l'influence de l'environnement consiste à sélectionner, au sein d'une population spontanément hétérogène, les cellules les plus « aptes », par exemple les cellules les plus capables d'utiliser des facteurs de croissance. Mais quelles sont les hétérogénéités intrinsèques déterminant l'aptitude des cellules dans le modèle sélectif ? Parmi, sans doute, d'autres paramètres, le niveau d'expression de d-Myc apparaît prépondérant dans l'aile de drosophile en développement.

Myc et compétitions intercellulaires chez la drosophile

Olivier Albagli, Hélène Pelczar



O Albagli : Inserm U790, PR1, Institut Gustave Roussy, 39, rue Camille Desmoulins, 94805 Villejuif, France. H. Pelczar : CNRS/Université Paris VI, UMR 7622, 7, quai Saint Bernard, 75005 Paris, France. albagli@igr.fr

d-Myc et « supercompétitivité »

Chez les vertébrés, les proto-oncogènes codant pour les facteurs de transcription bHLH/LZ (*basic helix-loop-helix/leucine zipper*) de la famille Myc influencent les trois paramètres de la croissance cellulaire : prolifération, taille des cellules et apoptose [1, 2]. Dans le disque imaginal de l'aile de la drosophile, où l'on peut induire l'expression d'un gène dans une cellule et en observer les conséquences sur le clone formant sa descendance, la surexpression de *d-myc* (unique gène *myc* chez cet animal) augmente la taille du clone formé en raison, principalement, d'une augmentation de la taille des cellules (hypertrophie) [2, 3] (Figure 1). La surexpression d'autres protéines régulatrices, comme la phospho-inositide-3-OH kinase (PI3K) ou le couple cycline D/Cdk4 (*cyclin-dependent kinase*), accroît également la taille des clones correspondants (Figure 1A). Toutefois, une différence essentielle apparaît : alors que la surexpression localisée de PI3K ou de cycline D/Cdk4 entraîne une augmentation de la taille de l'aile, celle de d-Myc n'a pas cet effet. L'explication est que dans le cas de d-Myc, l'augmentation de la taille du clone surexprimeur s'exerce au détriment de son « voisinage », c'est-à-dire des cellules situées dans sa périphérie sur plusieurs rangs cellulaires [5] : ces cellules

Article reçu le 3 novembre 2005, accepté le 4 janvier 2006.

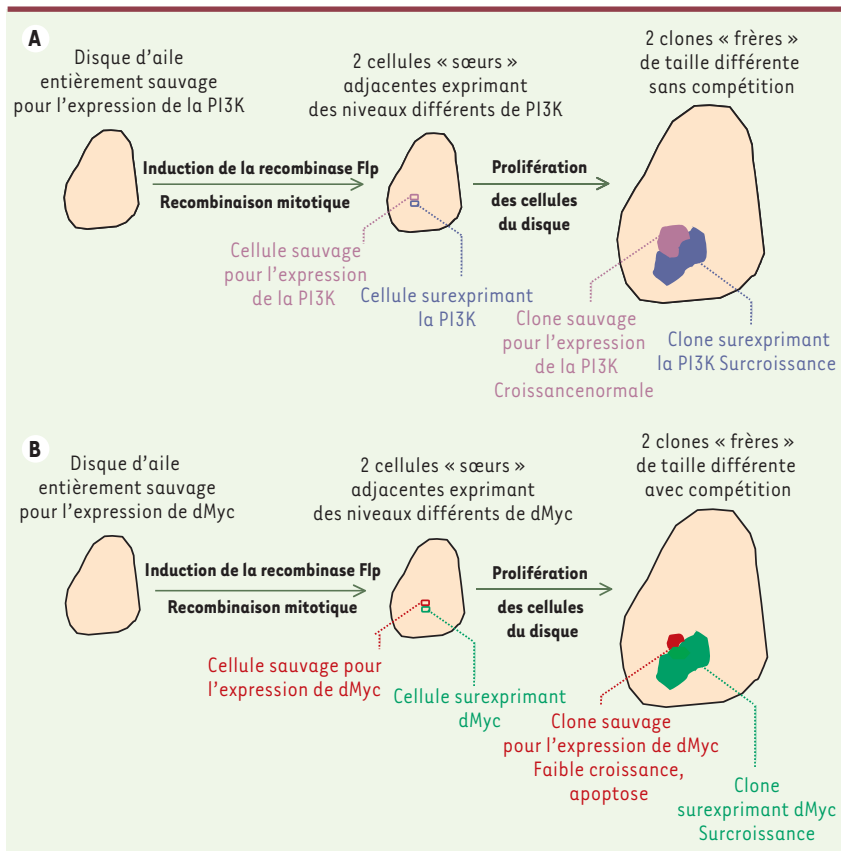


Figure 1. Une hétérogénéité spatiale d'expression de d-Myc, mais pas celle d'autres protéines régulatrices, induit le phénomène de compétition cellulaire.

Le disque imaginal de l'aile de drosophile est un épithélium monocouche en prolifération intense pendant la vie larvaire [16]. On peut y créer artificiellement une différence d'expression stable d'un transgène entre deux cellules voisines, et visualiser comment évolue la descendance de chacune d'elles. **A.** Au départ, dans l'exemple choisi [5], toutes les cellules du disque sont sauvages pour l'expression de la phospho-inositide-3-OH kinase (PI3K). L'induction de la recombinase Flp (*flip-flop*) produit une recombinaison mitotique engendrant deux cellules filles, l'une demeurant sauvage, l'autre surexprimant la PI3K. Des marqueurs spécifiquement (ou préférentiellement) exprimés dans l'une ou l'autre cellule fille (protéines de surface ou fluorescentes) permettent de suivre la descendance de chacune d'elles. Au terme d'une période de prolifération, on observe que le clone surexprimant PI3K est plus gros que son voisin sauvage qui a, lui, poussé tout à fait normalement. Il y a donc une croissance différentielle sans compétition, puisque les cellules sauvages sont « indifférentes » à la surcroissance de leur voisines surexprimant PI3K. La taille finale de l'aile sera accrue par la dilatation de sa portion surexprimant PI3K. Le même résultat est obtenu si le couple cycline D/Cdk4 (*cyclin-dependent kinase*) est exprimé à la place de PI3K. **B.** Dans le même type d'expérience, d-Myc induit également une surcroissance du clone surexprimeur. Cependant, il se produit dans ce cas un phénomène de compétition : la croissance du clone sauvage adjacent est nettement affectée, il présente de nombreuses cellules apoptotiques et l'on peut montrer que sa taille est réduite par rapport à celle d'un clone sauvage poussant « loin » (à plus de 10 rangs cellulaires) du clone surexprimant d-Myc [5]. Comme la surcroissance du clone surexprimeur est compensée par la perte des cellules sauvages voisines, la taille finale de l'aile sera normale. Plusieurs autres confrontations ont été réalisées : clones de cellules sauvages dans un disque surexprimant d-Myc, clones de cellules sous-exprimant d-Myc dans un disque sauvage, cellules contenant un nombre distinct de copies de *d-myc* (deux ou quatre) [4], cellules sauvages confrontées à des cellules surexprimant d-Myc dans la « bande Dpp » [5] (voir Figure 2). Les observations sont les mêmes, ce qui indique que le moteur du phénomène de compétition est une différence d'expression de d-Myc entre cellules voisines, et non le niveau absolu de cette expression.

meurent, ou poussent très faiblement, compensant ainsi la dilatation de la portion du disque surexprimant d-Myc [4, 5] (Figure 1B). C'est la confrontation de populations hétérogènes quant à l'expression de d-Myc, et non le niveau absolu de cette expression, qui produit le phénomène : en effet, il n'y a aucune élimination particulière si toutes les cellules du disque sous-expriment (lorsqu'elles contiennent les allèles hypomorphes *d-myc^{p0}* ou *d-myc^{p1}*) ou surexpriment d-Myc au même niveau [4, 5]. En revanche, une différence même faible suffit, puisque la juxtaposition de deux populations contenant l'une 4 copies et l'autre 2 copies de *d-myc* entraîne l'extension de la première et l'élimination de la seconde. Le phénotype associé à une expression relativement élevée de d-Myc est baptisé « supercompétitif » [6], par opposition au phénotype simplement « compétitif » (surcroissance sans élimination des cellules voisines) conféré par la surexpression de PI3K ou du couple cycline D/CDK4.

Apoptose et compétition

La juxtaposition, au sein du disque de l'aile, de deux populations de cellules exprimant des niveaux distincts de d-Myc conduit donc à la « surcroissance » des cellules (supercompétitives), qui expriment le plus de protéine, et à la mort de celles qui en expriment le moins : nous appellerons respectivement D-MYC et d-myc ces deux populations. Les cellules d-myc présentent des symptômes apoptotiques, comme l'expression de la forme activée de la caspase 3 [4, 5] ; de plus, leur élimination est nettement diminuée lorsqu'elles expriment un transgène codant pour p35, un inhibiteur baculoviral des caspases [4]. Ces cellules présentent également une induction du gène *hid* (*head involution defective*), un médiateur de processus apoptotiques, et ne subissent plus d'apoptose lorsqu'elles sont privées d'une copie de ce gène [5]. Toutefois, la signalisation conduisant à l'apoptose des cellules d-myc n'est pas

complètement élucidée : si une étude suggère que l'affaiblissement de la cascade JNK (*c-Jun N-terminal kinases*) par surexpression des protéines inhibitrices dIAP1 (*Drosophila inhibitor of apoptosis protein 1*) ou Puc (*puckered*) bloque l'apoptose [4], une autre ne décèle qu'une protection très partielle quand les cellules du disque sont déficientes pour le gène *hep* (*hemipterous*) codant pour le facteur JNKK (*Jun kinase kinase*)/MKK7 (*MAP-kinase kinase 7*), un activateur de JNK [5]. Notons enfin que la surexpression de d-Myc augmente également le taux d'apoptose à l'intérieur même du clone : cette apoptose intrinsèque, qui rappelle celle décrite chez les vertébrés [1], est également associée à une induction de *hid* [5].

Myc, synthèse protéique et compétition

À plusieurs égards, une faible expression de d-Myc produit un phénotype comparable à celui associé à une série de mutations dominantes appelées Minute. En effet, la confrontation, dans un disque d'aile, de cellules sauvages et de cellules hétérozygotes pour une mutation Minute conduit simultanément à l'élimination de ces dernières et à la surcroissance compensatrice des cellules sauvages adjacentes, supercompétitives dans ce contexte. En outre, comme les mouches *d-myc^{po}* ou *d-myc^{pl}*, les mouches Minute, bien que petites et lentes à se développer, sont viables et bien proportionnées [2-5, 7]. Cela indique que les cellules Minute, comme les cellules *d-myc^{po}* ou *d-myc^{pl}*, poussent tant bien que mal quand toutes les cellules sont mutantes. Ces ressemblances ne sont sans doute pas fortuites : en effet, les mutations Minute affectent des gènes codant pour différentes protéines ribosomiques [7, 8]. Or, la transcription des ARNr, l'expression de protéines nucléolaires et la taille des nucléoles (sites d'assemblage des ribosomes) sont augmentées par d-Myc lors du développement de la drosophile [8-10], notamment dans le disque d'aile [8]. De plus, des résultats étayent le lien entre cette activité de d-Myc et le phénotype supercompétitif : le phénotype supercompétitif disparaît si les cellules *D-MYC* perdent une copie du gène de la protéine ribosomique RpL19 (*ribosomal protein*) [4] ; l'exagération du signal PI3K, qui ne confère qu'un avantage compétitif [5] et ne protège pas les cellules *d-myc* [4], n'augmente ni la quantité d'ARNr, ni la taille des nucléoles (même si elle entraîne une hypertrophie cellulaire) [8]. L'avantage supercompétitif apparaît donc, en partie au moins, dû à la capacité de d-Myc d'amplifier de façon globale et coordonnée la synthèse et l'assemblage des constituants ribosomiques. Cette capacité explique sans doute aussi le gigantisme des mouches, notamment de leurs ailes, quand toutes leurs cellules surexpriment d-Myc [5, 8].

Une lutte à mort pour Dpp ?

L'apoptose des cellules *d-myc* pourrait résulter d'un signal de mort, peut-être diffusible et encore mystérieux, émis par les cellules *D-MYC*. Toutefois, le lien entre synthèse protéique et phénotype supercompétitif suggère une explication trophique à ce phénomène.

Le facteur diffusible Dpp est sécrété par une étroite bande cellulaire du disque (Figure 2) [5, 11, 12]. Vital, il est produit en quantité

limitante, car sa surexpression accroît la taille de l'aile [4, 13]. Le phénotype supercompétitif proviendrait d'un « accaparement » de Dpp par les cellules *D-MYC*, la synthèse protéique accrue stimulant leur capacité à capter et internaliser Dpp [4, 6]. Cette internalisation augmenterait l'efficacité de Dpp en optimisant la transduction de son signal [4] ou, peut-être, en lui permettant de servir de source d'acides aminés bien ré-utilisés par les cellules *D-MYC* riches en ribosomes [14]. Le partage de Dpp entre cellules *D-MYC* et *d-myc* deviendrait alors de plus en plus inéquitable (jusqu'à la mort des cellules *d-myc*) puisque, en retour, le signal Dpp induirait d-Myc (selon des travaux cités mais non publiés [5, 15, 16]) (Figure 2B). En accord avec ce scénario, les cellules *d-myc* survivent quand elles surexpriment une protéine capable d'y accroître le signal Dpp, c'est-à-dire Dpp lui-même, ou une version

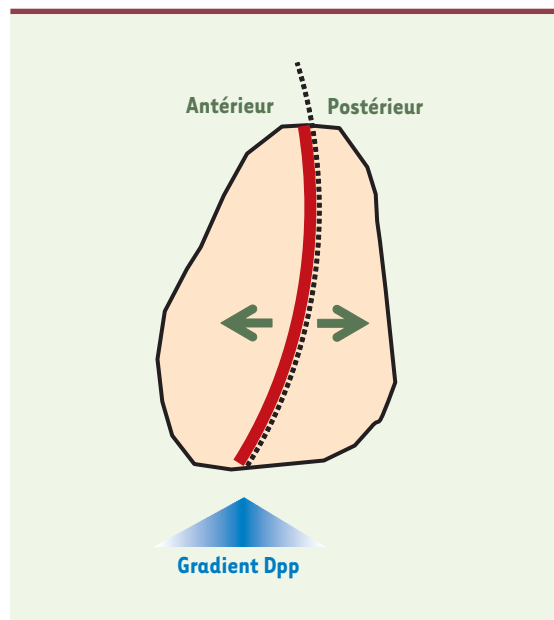


Figure 2. Dpp, un morphogène vital dans le disque d'aile. Dpp (*decapentaplegic*), un facteur de croissance de la famille du TGF β (*transforming growth factor β*) est sécrété par une étroite « bande » de cellules productrices (ligne continue épaisse) situées près de la frontière (ligne discontinue) séparant les compartiments antérieur et postérieur du disque. Dpp diffuse bidirectionnellement, formant un gradient de concentration de part et d'autre de la « bande » productrice, et agit, dans chaque compartiment du disque, comme un morphogène [11, 12] indispensable à la prolifération des cellules [13]. Sa surexpression, ou celle d'une version activée d'un de ses récepteurs, Tkv (*thick veins*), entraîne une surcroissance des cellules, ce qui indique que Dpp est normalement produit en quantités limitantes [13].

constitutive d'un de ses récepteurs, Tkv* (*thick veins*), ou bien encore Rab5, un stimulateur de l'activité endocytique [4]. Reste cependant à comprendre précisément comment d-Myc faciliterait la capture de Dpp ou la transduction de son signal [8]. Par ailleurs, il n'est pas sûr que les cellules *d-myc* souffrent d'un affaiblissement du signal Dpp

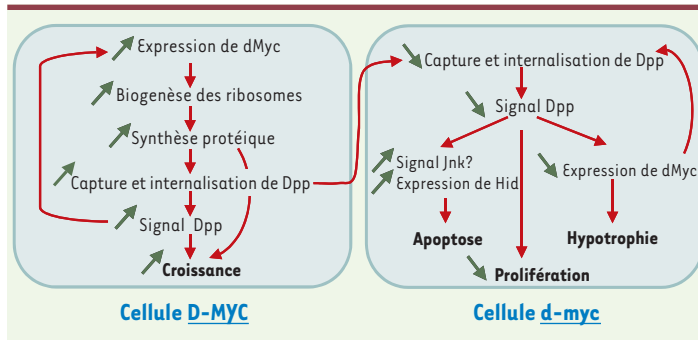


Figure 3. Liens possibles entre expression de d-Myc, biogenèse des ribosomes, capture de Dpp et compétitions intercellulaires. Entre deux cellules voisines, une disparité de quantité de d-Myc peut naître artificiellement (voir Figure 1), ou peut-être spontanément, par exemple à cause d'une fluctuation aléatoire de la transcription du gène. Une expression relativement élevée de d-Myc dans l'une d'elles (cellule *D-MYC*) stimule la biogenèse des ribosomes, et par conséquent la synthèse protéique, ce qui conduit à une hypertrophie cellulaire. Cette amplification de la synthèse protéique favoriserait la capture de Dpp (*decapentaplegic*) et la transduction de son signal [4], ce qui stimulerait la croissance de la cellule [13] et augmenterait la quantité de d-Myc, vraisemblablement par une régulation post-transcriptionnelle [4, 5, 15, 16]. Selon une interprétation trophique des facteurs de croissance [14], on peut imaginer qu'une augmentation du stock intracellulaire d'acides aminés, consécutive à l'internalisation de Dpp, ralentirait la dégradation de d-Myc, permettant ainsi un couplage entre capture d'une source azotée et biogenèse des ribosomes. Notons que même si Dpp stimule la prolifération [13], d-Myc modifie la taille, mais pas le temps de doublement, des cellules [3]. Parallèlement, la « surcapture » de Dpp par la cellule *D-MYC* raréfierait cette ressource vitale pour sa voisine, la cellule *d-myc*, affaiblissant sa croissance et sa viabilité par l'induction de gènes pro-apoptotiques tels que *hid* (*head involution defective*) et, peut-être, par l'activation du signal Jnk [4, 5]. Une seule cellule *d-myc* directement adjacente est montrée ici, mais la compétition s'exerce en réalité sur plusieurs rangs cellulaires autour de la cellule *D-MYC* [5] (voir texte). Si l'affaiblissement du signal Dpp diminue l'expression de *d-Myc* [15], la compétition pourrait s'auto-entretenir jusqu'à l'élimination des cellules *d-myc*. Il est probable que cette correction contribue à la fidélité de l'organogenèse [5] : des irrégularités locales du gradient de concentrations de Dpp pourraient par exemple être « tamponnées » si elles créent une disparité spatiale d'expression de d-Myc. Notons, pour la cellule *D-MYC*, qu'une augmentation (non représentée) de l'expression de *hid* et de l'apoptose « intrinsèque » accompagne également la surexpression de d-Myc [5]. Par ailleurs, il est arbitraire de démarrer le scénario par une augmentation de l'expression de d-Myc dans une cellule, plutôt que par sa diminution. Enfin, ce scénario n'est qu'une possibilité dont plusieurs aspects restent hypothétiques, voire contredits par certaines données expérimentales (voir texte).

[5], et d'autres facteurs extrinsèques pourraient être âprement disputés [4] : dans ce cas, le « sauvetage » obtenu par la surexpression de Dpp (ou de Tkv*) [5] ne refléterait que sa probable capacité à induire d-Myc dans les cellules *d-myc*. Enfin, ce modèle n'explique pas l'absence de compétition lorsque les cellules *D-MYC* et les cellules *d-myc* sont séparées par la « frontière » limitant les compartiments antérieur et postérieur du disque [5, 16].

Conclusions et perspectives

L'étude de *d-myc* confirme l'importance des compétitions intercellulaires dans l'organogenèse. En effet, de petites différences spontanées et aléatoires d'expression de d-Myc ou, plus généralement, du contenu en ribosomes entre cellules voisines expliqueraient en partie l'apoptose naturelle du disque d'aile. Cette apoptose assure probablement au développement sa fidélité qualitative, en éliminant les cellules « faibles » [16], mais aussi quantitative, car son inhibition entraîne une plus grande variabilité de la taille des ailes [5]. Les protéines Myc de vertébrés stimulent également la biogenèse des ribosomes [9, 17]. De plus, d-Myc compense l'absence de c-Myc pour la prolifération de fibroblastes de souris immortalisés [18], et transforme des cellules primaires de rat, en coopération avec une version activée de H-Ras [19]. Les données obtenues pour d-Myc peuvent donc éclairer l'oncogenèse chez les vertébrés : elles suggèrent ainsi que la seule surexpression d'une protéine Myc confère un avantage compétitif en augmentant la synthèse protéique, et peut engendrer une excroissance précancéreuse invisible, car formée au détriment des cellules voisines [4, 6] ; la progression tumorale dépendrait alors de la survenue d'autres mutations, réduisant notamment l'apoptose intrinsèque [20]. Il faut néanmoins se garder de considérer comme évidentes les extrapolations phylogénétiques : l'identité de séquence entre d-Myc et les protéines Myc de vertébrés est, en effet, limitée [19] ; de plus, alors que le nanisme des mouches *d-myc*^{P0} ou *d-myc*^{P1} s'explique par une hypotrophie cellulaire (cellules petites), celui de leurs équivalents vertébrés, des souris exprimant des niveaux réduits de c-Myc, correspond à une hypoplasie (cellules moins nombreuses) généralisée [18]. Les résultats d'expériences d'inactivation des gènes codant pour les protéines à domaine bHLH Tal (*T-cell acute leukemia*, également baptisé *Scl*, *stem cell leukemia*) et Lyl (*lymphoblastic leukemia*) rappellent certaines données concernant d-Myc. Ainsi, certains phénotypes sont exacerbés, voire révélés, quand des cellules *tal*^{-/-} ou *lyl*^{-/-} sont mélangées à des cellules

sauvages : injectées seules à des souris irradiées, des cellules médullaires sauvages fournissent une descendance érythroïde, alors qu'injectées avec un nombre pourtant très minoritaire de cellules *tal*⁺, elles ne contribuent plus du tout à l'érythropoïèse à long terme [21]; de même, le défaut lymphopoïétique des cellules *lyl*^{-/-} est bien plus sévère lorsqu'elles sont confrontées à des cellules sauvages *in vivo* [22]. Ces deux gènes *tal* et *lyl* semblent donc contrôler la compétitivité des cellules, ce qui pourrait expliquer que leur dérégulation contribue à engendrer certaines leucémies T [21, 22]. Enfin, ces résultats confirment que la synthèse protéique, en raison peut-être de la rareté des sources d'acides aminés, est une difficulté importante pour les cellules et, par conséquent, une étape souvent limitante de leur croissance [4, 9, 14]. ♦

SUMMARY

Myc and cell competition in *Drosophila*

Cell differentiation and organ shaping proceed not only upon instructive but also upon competitive cell-cell interactions. In the proliferating epithelium forming the larval *Drosophila* wing disc, cell competition contributes to the fidelity of the organogenesis. Several recent studies show how *d-myc*, encoding a bHLH/LZ transcription factor homologous to vertebrate Myc proteins, controls cell competition during wing development. In this model, any experiment leading to the confrontation of two populations differing by their levels of d-Myc expression, even in a two-fold ratio, gives rise to a competition characterized both by an overgrowth of the population having the highest level and an apoptotic elimination of the neighbouring « weakly » expressing cells. As a consequence of the mutually compensating nature of these two processes, the final size of the wing remains unchanged. Importantly, lowering or elevating d-Myc expression to the same extent in all cells of the disc does not trigger competition. This indicates that competition is linked to a spatial heterogeneity in, and not to the absolute level of, d-Myc expression. Both vertebrate and *Drosophila* Myc proteins stimulate ribosome biogenesis, and genetic evidence in *Drosophila* suggests that this property underlies the strong competitive advantage imparted by its relatively high expression. Accordingly, it is proposed, although not proved, that the more the wing cells express d-Myc and amplify their protein synthesis apparatus, the more they bind, internalize, and transduce the vital and limiting growth factor Dpp, which in turn is presumed to increase d-Myc protein level. These findings suggest that wing organogenesis is a self-corrected process whereby d-Myc induction in overgrowing cells ensures the compensatory elimination

of their neighbours. Moreover, they have important implications for the oncogenic role of vertebrate Myc proteins and possibly of related transcription factors. ♦

REMERCIEMENTS

Les auteurs tiennent à remercier vivement le Dr Laura Johnston pour ses nombreux conseils et explications.

RÉFÉRENCES

1. Pelengaris S, Rudolph B, Littlewood T. Action of Myc *in vivo* : proliferation and apoptosis. *Curr Opin Genet Dev* 2000 ; 10 : 100-5.
2. Johnston LA, Gallant P. Control of growth and organ size in *Drosophila*. *BioEssays* 2002 ; 24 : 54-64.
3. Johnston LA, Prober DA, Edgar BA, et al. *Drosophila* Myc regulates cellular growth during development. *Cell* 1999 ; 98 : 779-90.
4. Moreno E, Basler K. dMyc transforms cells into super-competitors. *Cell* 2004 ; 117 : 117-29.
5. de la Cova C, Abril M, Bellosta P, et al. *Drosophila* Myc regulates organ size by inducing cell competition. *Cell* 2004 ; 117 : 107-16.
6. Secombe J, Pierce SB, Eisenman RN. Myc : a weapon of mass destruction. *Cell* 2004 ; 117 : 153-6.
7. Moreno E, Basler K, Morata G. Cell compete for decapentaplegic survival factor to prevent apoptosis in *Drosophila* wing development. *Nature* 2002 ; 416 : 755-9.
8. Grewal SS, Li L, Orian A, et al. Myc-dependent regulation of ribosomal RNA synthesis during *Drosophila* development. *Nat Cell Biol* 2005 ; 7 : 295-302.
9. Oskarsson T, Trumpp A. The Myc trilogy : lord of RNA polymerases. *Nat Cell Biol* 2005 ; 7 : 215-7.
10. Zaffran S, Chartier A, Gallant P, et al. A *Drosophila* DNA helicase gene, pitchoune, is required for cell growth and proliferation and is a potential target of d-Myc. *Development* 1998 ; 125 : 3571-84.
11. Albagli O. Conférence, rumeur ou leçon : comment agissent les morphogènes ? *Med Sci (Paris)* 1997 ; 13 : 1347-52.
12. Lecuit T. Histoire d'un morphogène nommé *decapentaplegic* (*dpp*). *Med Sci (Paris)* 1999 ; 15 : 1279-83.
13. Martin-Castellanos C, Edgar BA. A characterization of the effects of Dpp signaling on cell growth and proliferation in the *Drosophila* wing. *Development* 2002 ; 129 : 1003-13.
14. Kupiec JJ, Sonigo P. Ni Dieu ni gène. Pour une autre théorie de l'hérédité. Paris : Seuil, 2000 : 230 p.
15. Prober DA, Edgar BA. Interactions between Ras1, dMyc and PI3K signaling in the developing *Drosophila* wing. *Genes Dev* 2002 ; 16 : 2286-99.
16. Gallant P. Myc, cell competition and compensatory proliferation. *Cancer Res* 2005 ; 65 : 6485-8.
17. Eisenman RN. Deconstructing Myc. *Genes Dev* 2001 ; 15 : 2023-30.
18. Trumpp A, Rafeali Y, Oskarsson T, et al. c-Myc regulates mammalian body size by controlling cell number but not cell size. *Nature* 2001 ; 414 : 768-73.
19. Schreiber-Agus N, Stein D, Chen K, et al. *Drosophila* Myc is oncogenic in mammalian cells and plays a role in the *diminutive* phenotype. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997 ; 94 : 1235-40.
20. Hemann MT, Bric A, Teruya-Feldstein J, et al. Evasion of the p53 tumor surveillance network by tumour-derived Myc mutants. *Nature* 2005 ; 436 : 807-11.
21. Hall MA, Slater NJ, Begley G, et al. Functional but abnormal adult erythropoiesis in the absence of the stem cell leukemia gene. *Mol Cell Biol* 2005 ; 25 : 6355-62.
22. Capron C, Lecluse Y, Kaushik AL, et al. The Scl relative Lyl-1 is required for fetal and adult hematopoietic stem cell functions and B cell differentiation. *Blood* 2006 (sous presse).

TIRÉS À PART

O. Albagli