

## M/S : médecine sciences



### Brèves

Jean-Claude Ameisen, Mounira Amor-Gueret, Raymond Ardaillou, Jean Bastin, Pascale Borensztein, Hervé Chneiweiss, Laure Coulombel, Jean-Pierre de Villartray, Alain Ehrenberg, Jacques Epelbaum, Évelyne Ferrary, Antoine Flahault, Gérard Friedlander, Thierry Galli, Hélène Gilgenkrantz, Simone Gilgenkrantz, Gilles Grateau, Richard Hamelin, Dominique Labie, Étienne Larger, Jean-Jacques Mercadier, Anne-Marie Moulin, Monique Plantavid, Marc Sitbon et Isabelle Tratner

Volume 19, numéro 5, mai 2003

Neurosciences

URI : <https://id.erudit.org/iderudit/006624ar>

[Aller au sommaire du numéro](#)

#### Éditeur(s)

SRMS: Société de la revue médecine/sciences  
Éditions EDK

#### ISSN

0767-0974 (imprimé)  
1958-5381 (numérique)

[Découvrir la revue](#)

#### Citer cet article

Ameisen, J.-C., Amor-Gueret, M., Ardaillou, R., Bastin, J., Borensztein, P., Chneiweiss, H., Coulombel, L., Villartray, J.-P. d., Ehrenberg, A., Epelbaum, J., Ferrary, É., Flahault, A., Friedlander, G., Galli, T., Gilgenkrantz, H., Gilgenkrantz, S., Grateau, G., Hamelin, R., Labie, D., Larger, É., Mercadier, J.-J., Moulin, A.-M., Plantavid, M., Sitbon, M. & Tratner, I. (2003). Brèves. *M/S : médecine sciences*, 19(5), 545–558.

Tous droits réservés © M/S : médecine sciences, 2003

Cet 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 en ligne.

<https://apropos.erudit.org/fr/usagers/politique-dutilisation/>

**é**rudit

Cet article est diffusé et préservé par Érudit.

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.

<https://www.erudit.org/fr/>



## SOMMAIRE DES BRÈVES

- 545 • Artemis dévoile ses atours
- 546 • Les cellules de Schwann sont aussi atteintes dans le diabète de type 1
- 546 • Mutations de récepteur du PDGF ou de *c-kit*, il faut choisir
- 547 • Un mécanisme commun essentiel pour l'activation des intégrines  $\beta 1$ ,  $\beta 2$  et  $\beta 3$
- 547 • Se polariser sans indication avec Cdc42
- 548 • La vimentine est sécrétée
- 548 • Les hommes volent au secours des mouches
- 549 • Quand s'envolent les dinosaures
- 549 • De petites molécules inhibent *in vitro* la formation d'amylose de la transthyrétine
- 550 • Pourquoi faut-il que l'X se démasculinise ?
- 550 • Maladie de Refsum et *PEX7*
- 551 • On n'est jamais mieux... phosphorylé que par soi-même
- 552 • *Turning blood into brain...* Helen et Eva persistent et signent
- 552 • ... et embrassent une joue chimérique !
- 553 • Changement de programme : il était une fois, un foie qui se changea en... pancréas !
- 553 • Les gros bébés joufflus sont protégés de l'hypertension
- 554 • Deux lipases, c'est bien... Trois lipases, c'est mieux
- 554 • Syndrome de DiGeorge, del22q11 : enfin la clé de l'énigme ?
- 555 • De la mémoire épisodique à l'activité synaptique
- 555 • Le secret de la longévité ? Rester mince en mangeant autant !
- 556 • À quoi sert le glucagon ?
- 556 • Des virus adaptés aux contacts membranaires
- 557 • Le destin intestinal du précurseur pancréatique dépend de *Ptfla*
- 557 • *Tropheryma whipplei* : une bactérie parasite

> **Indépendamment de ses prérogatives au sein de l'Olympe**, Artemis joue un rôle fondamental, chez nous, mortels, dans le développement du système immunitaire. Au cours de la maturation des lymphocytes T et B, les gènes codant pour les immunoglobulines et les récepteurs T de l'antigène (TCR) sont réarrangés par le processus de recombinaison V(D)J, assurant ainsi une large diversité à ces récepteurs antigéniques. Artemis est un des facteurs de la machinerie de recombinaison, également impliquée dans les processus de réparation des lésions de l'ADN; son altération entraîne un arrêt de la maturation des lymphocytes conduisant à un déficit immunitaire combiné sévère (DICS) [1]. Quatre communications parues au cours des dix derniers mois ont révélé certaines particularités intéressantes d'Artemis. (1) Artemis exerce une activité endonucléase capable d'ouvrir les épingles à cheveux (*hairpins*) produites lors de la phase précoce de la recombinaison V(D)J par les facteurs RAG1 et RAG2 [2]. Cette faculté requiert l'association d'Artemis à la DNA-PKcs (dont la mutation est responsable du phénotype des souris *scid* [*severe combined immunodeficient*]), et sa phosphorylation par cette dernière. En l'absence de DNA-PKcs, Artemis possède une activité exonucléase intrinsèque, compatible avec son appartenance à la famille des métallo- $\beta$ -lactamases [3]. L'activité de résolution des *hairpins* par Artemis a par ailleurs été confirmée, *in vivo*, puisque ces structures

s'accumulent dans les thymocytes immatures des souris dont le gène *Artemis* a été invalidé [4]. (3) Les effecteurs de la recombinaison V(D)J et de la réparation de l'ADN représentent des gardiens de l'intégrité du génome (*caretaker*) et leur inactivation, dans des modèles murins particuliers, s'accompagne du développement systématique de lymphomes pro-B chez ces souris. Nous avons récemment identifié quatre patients présentant des mutations hypomorphes d'Artemis permettant le développement d'un faible nombre de lymphocytes T et B [5]. Chez deux patients, ces mutations étaient associées à une instabilité génétique et au développement de lymphomes B EBV (*Epstein-Barr virus*) très agressifs. Cette observation confère donc également à Artemis un rôle de *caretaker*. Fred Alt arrive à la même conclusion qui observe une instabilité génétique chez des souris dont le gène *Artemis* est invalidé [4]. Si Artemis nous dévoile quelques-uns de ses secrets, nous en savons encore bien peu sur sa fonction précise dans les processus de réparation des dommages de l'ADN, ou sur sa responsabilité dans le développement de certains cancers lorsqu'elle est altérée  $\diamond$

### Artemis dévoile ses atours

1. Moshous D, et al. *Cell* 2001; 105: 177-86.
2. Ma Y, et al. *Cell* 2002; 108: 781-94.
3. Callebaut I, et al. *Nucleic Acids Res* 2002; 30: 3592-601.
4. Rooney S, et al. *Mol Cell* 2002; 10: 1379-90.
5. Moshous D, et al. *J Clin Invest* 2003; 111: 381-7.

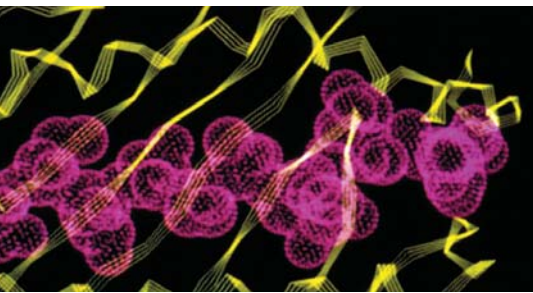
## Les cellules de Schwann sont aussi atteintes dans le diabète de type 1

1. Winer S, et al. *Nat Med* 2003; 9: 198-205.

hans sur la même ligne ne pas couper, mais que les autres populations présentes dans les îlots de Langerhans sont éparpillées. Ce paradigme vient d'être ébréché par un travail qui montre que les cellules de Schwann péri-insulaires, qui enveloppent les îlots et expriment des marqueurs neuronaux, sont une cible précoce de la maladie auto-immune [1]. Cette attaque des cellules de Schwann n'est ni nécessaire, ni suffisante pour l'activation de la réponse immune dirigée contre les cellules  $\beta$ , mais elle fait intervenir des antigènes communs aux cellules de Schwann péri-insulaires et aux cellules  $\beta$ , comme la décarboxylase de l'acide glutamique (GAD, *glutamic acid decarboxylase*), un antigène majeur de la maladie

> Il est communément admis que le diabète de type 1 résulte de la destruction par un mécanisme auto-immun des cellules  $\beta$  des îlots de Langer-

auto-immune conduisant au diabète. Une question cruciale, à laquelle ne répond pas ce travail, est donc de savoir si la réponse auto-immune dirigée contre les cellules de Schwann précède celle qui est dirigée contre les cellules  $\beta$  et lui sert de déclencheur, ou si c'est la situation inverse qui prévaut, ou si les deux événements sont indépendants. Les auteurs décrivent ce processus chez la souris NOD (*non obese diabetic*), mais il s'applique probablement aussi à la maladie humaine, puisqu'on peut détecter des auto-anticorps dirigés contre des déterminants antigéniques spécifiques de ces cellules de Schwann chez des patients diabétiques ou ayant un facteur de prédisposition à développer la maladie. La découverte d'autres cibles cellulaires au sein des îlots de Langerhans va certes entraîner une enquête approfondie à la recherche des coupables (et potentiellement à la recherche de cibles thérapeutiques), mais on ne comprend toujours pas pourquoi les autres cellules endocrines pancréatiques (cellules synthétisant le glucagon et la somatostatine) sont épargnées. ♦



> L'inactivation, par des antagonistes spécifiques dont le chef de file est le Glivec®, de l'activité tyrosine kinase (TK) excessive et dérégulée de récepteurs mutés est sûrement un

des progrès thérapeutiques majeurs de ces dernières années en cancérologie. Le Glivec® neutralise la fonction de deux protéines dont l'activité tyrosine kinase est à l'origine d'une prolifération inappropriée: la protéine chimérique Bcr-Abl, produit de la translocation t(9;22) qui caractérise la leucémie myéloïde chronique, et le récepteur c-kit (dont le ligand est le *stem cell factor*) dans les tumeurs mésoenchymateuses gastro-intestinales. Une mutation activatrice du gène *c-kit* est présente chez 85 % des patients atteints d'une tumeur mésoenchymateuse gastro-intestinale, mais, chez les 15 %

## Mutations du récepteur du PDGF ou de *c-kit*, il faut choisir

restants, *c-kit* est normal et la concentration du récepteur est même anormalement basse. Une équipe américaine vient d'identifier, chez 30 % des patients ayant un gène *c-kit* normal, des mutations d'un autre récepteur à activité tyrosine kinase, le PDGF-R [1]. Les conséquences biologiques sont les mêmes qu'il s'agisse de mutations activatrices de *c-kit* ou du récepteur du PDGF. Plusieurs points sont intéressants dans cette étude: (1) les mutations sont situées dans la boucle activatrice du PDGFRA, une localisation également ciblée par les mutations activatrices non seulement du gène *c-kit*, mais aussi de *FLT3*, dont P. Dubreuil nous rappelait récemment l'importance dans la pathogénie des leucémies aiguës myéloblastiques (→), et qu'un article de *Cancer Cell* vient de confirmer dans les leucémies aiguës lymphoblastiques présentant une translocation de l'oncogène *MLL* [2]; (2) aucun patient atteint de tumeur mésoenchymateuse gastro-

intestinale ne présente d'altération simultanée des deux récepteurs, *c-kit* et PDGFRA; (3) les mutations de PDGFRA, comme celles de *c-kit*, représentent un événement précoce, les anomalies chromosomiques accompagnant secondairement la progression tumorale. La distribution tissulaire du PDGFRA est très large, ce qui stimule la recherche de mutations activatrices de ce récepteur dans d'autres cancers, puisqu'ils seraient accessibles à une thérapeutique efficace par le Glivec®. Cela renforce l'espoir mis dans la mise au point d'antagonistes puissants de ces récepteurs dont le dysfonctionnement est à l'origine de redoutables cancers. ♦

(→) m/s 2003, n° 2, p. 133

1. Heinrich M, et al. *Science* 2003; 299: 708-10.
2. Armstrong SA, et al. *Cancer Cell* 2003; 3: 173-83.



## Un mécanisme commun essentiel pour l'activation des intégrines $\beta 1$ , $\beta 2$ et $\beta 3$

1. Bunting M, et al. *Curr Opin Hematol* 2002; 9: 30-5.
2. Nurden AT, Nurden P. *Rev Clin Exp Hematol* 2001; 5: 314-34.
3. Shattil SJ, et al. *Blood* 1998; 91: 2645-57.
4. McDowall A, et al. *J Clin Invest* 2003; 111: 51-60.

> **Deux maladies se caractérisent** par un défaut d'expression des intégrines, dû à des mutations des gènes correspondants: dans le cas de l'immunodéficience LAD-1, la sous-unité  $\beta 2$  des intégrines

majeures des polynucléaires neutrophiles (PN), LFA-1 (*leukocyte function-associated antigen*), Mac-1 et p150,95, impliquées dans l'adhérence à l'endothélium, la migration et l'ingestion de micro-organismes est absente de la surface cellulaire, d'où un défaut important des fonctions des PN [1]. Cependant, l'absence d'infections virales sévères suggère une compensation fonctionnelle des  $\beta 2$ -intégrines par la sous-famille des  $\beta 1$ -intégrines dans les lymphocytes. Dans la thrombasthénie de Glanzmann (GT), maladie plaquettaire hémorragique, c'est le complexe  $\alpha IIb/\beta 3$  (intégrine majeure de la plaquette) qui ne s'exprime pas à la surface plaquettaire, entraînant un

défaut d'agrégation, mécanisme nécessitant la fixation du fibrinogène sur son récepteur, l'intégrine  $\alpha IIb/\beta 3$  activée [2]. Plus rarement, certaines mutations du gène  $\beta 3$ , entraînent, non pas un défaut d'expression, mais un défaut d'activation *inside-out* de l'intégrine ( $\rightarrow$ ) qui provoque les mêmes symptômes [3]. Récemment, McDowall et al. [4] rapportent le cas clinique d'une petite fille cumulant les caractéristiques des deux maladies, LAD et GT. Les intégrines des sous-familles  $\beta 1$ ,  $\beta 2$  et  $\beta 3$  sont normalement exprimées par les plaquettes, les PN et les lymphocytes, mais leur fonction est altérée. Les auteurs ont donc émis l'hypothèse d'un défaut moléculaire commun à ces trois types cellulaires et touchant la voie de signalisation *inside-out* d'activation de ces intégrines. Plus précisément, c'est une altération du mécanisme de regroupement latéral des intégrines dans la membrane plasmique qui pourrait être à l'origine du trouble fonctionnel. En effet, les complexes LFA-1 des lymphocytes du sujet sont constitutivement regroupés dans la membrane, alors que, normalement, ce n'est qu'au cours de l'activation de l'intégrine que cette étape se produit. Vraisemblablement, le dysfonctionnement résulte donc d'un problème de réorganisation du cytosquelette, commun aux trois types cellulaires, plaquettes, neutrophiles et lymphocytes. Compte tenu du rôle clé des intégrines et de la réorganisation du cytosquelette dans ces cellules, l'identification précise du mécanisme sera un grand pas de plus dans la connaissance de la physiopathologie plaquettaire et leucocytaire.  $\diamond$

( $\rightarrow$ ) m/s  
2001, n° 2,  
p. 155

> **La polarité cellulaire est une propriété fascinante et toujours aussi mal comprise.** Comment un domaine de la cellule acquiert-il des propriétés morphologiques et biochimiques différentes du reste? Cette question est au cœur de la biologie cellulaire et de la biologie du développement parce que l'organogenèse est intimement liée à l'acquisition, par certains types cellulaires, notamment les cellules épithéliales, d'une polarité. Il est clair que des indications émanant de l'extérieur de la cellule jouent un rôle dans la polarité: c'est le cas des gradients de molécules chemoattractantes qui orientent la polarité des neutrophiles. Cependant, la polarité cellulaire est aussi observée dans une direction aléatoire en l'absence d'indications ou de signaux extracellulaires ou dans un environnement sans gradients moléculaires. Cela pose la question de l'organisation autonome de la cellule et des organismes. La levure haploïde *Saccharomyces cerevisiae* est un bon modèle de cellule polarisée. Pour qu'il y ait polarisation cellulaire, il faut que se crée un site de polarisation vers lequel la croissance cellulaire est orientée sous la forme de l'apparition d'un bourgeon. Le trafic membranaire s'organise de telle manière que l'exocytose a lieu à la pointe du bourgeon et le fait croître. L'organisation du cytosquelette d'actine vers ce site implique la GTPase Cdc42p. L'équipe de Rong Li (*Harvard Medical School*, Boston, MA, USA) présente de nouvelles données et un modèle mathématique qui lui permettent de proposer une explication à la capacité des cellules de se polariser en l'absence d'indicateur [1]. L'expression d'une forme constituti-

## Se polariser sans indication avec Cdc42

vement active de Cdc42 est en effet suffisante pour induire la polarisation des cellules avec la formation d'une calotte de Cdc42. La localisation de cette calotte est indépendante de toute indication évidente au niveau de l'organisation des microtubules ou des lipides, mais elle dépend du transport le long des filaments d'actine utilisant une myosine de type V et de l'exocytose. Les auteurs suggèrent, sur la base d'un modèle mathématique, qu'un enrichissement aléatoire en Cdc42 en un site de la membrane plasmique stimule la formation de câbles d'actine et le transport de vésicules contribuant à l'ajout supplémentaire de Cdc42. Cela induirait une boucle de rétroaction positive entraînant la polarité de la cellule. Ce mécanisme intervient certainement dans la polarité répondant à une indication extracellulaire, cette dernière envoyant le signal initial qui induit la concentration de Cdc42.  $\diamond$

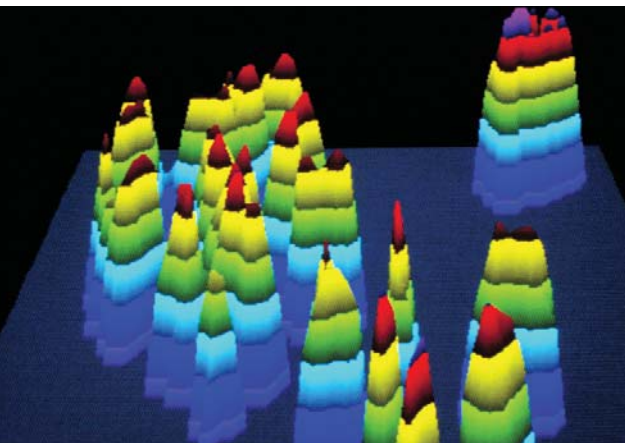
1. Wedlich-Soldner R, et al. *Science* 2003; 299: 1231-5.

> **La vimentine est un composant des filaments intermédiaires**, une famille de constituants du cytosquelette dont la taille est comprise entre celles de l'actine et de la tubuline. La fonction des filaments intermédiaires est bien moins connue que ne l'est celle de l'actine et de la tubuline. On a supposé que les filaments intermédiaires stabilisent l'architecture cellulaire, mais cela n'est pas clairement établi. Les résultats de l'équipe de D.M. Markovitz (*University of Michigan Medical Center, Ann Harbor, MI, USA*) ne font qu'accroître le mystère en montrant que la vimentine est sécrétée par les macrophages. Une quantité importante de vimentine radioactive est récupérée dans le surnageant de cellules après marquage métabolique, ce qui n'est pas le cas de l'actine. La sécrétion de vimentine est augmentée par l'acide okadaïque, un inhibiteur de phosphatases, et le TNF $\alpha$  (*tumor necrosis factor  $\alpha$* ) et bloquée par un inhibiteur de

### La vimentine est sécrétée

la protéine kinase C (PKC), ainsi que par l'interleukine-10, qui inhibe la PKC. Enfin, des anticorps anti-vimentine diminuent la capacité des macrophages à tuer des bactéries *in vitro*. On reste un peu sur sa faim car on ne comprend pas à ce stade comment la vimentine, dépourvue de peptide signal ou de domaine membranaire, peut être à la fois dans le cytosol et dans la voie de biosynthèse des protéines sécrétées. Les auteurs n'ont pas exploré la possibilité que la vimentine soit libérée *via* des exosomes, des petites vésicules créées dans les endosomes tardifs et qui incorporent des protéines cytosoliques. Cette observation intéressante et originale ouvre néanmoins la voie à de nouvelles hypothèses sur la biologie de la vimentine. ♦

1. Mor-Vaknin N, et al. *Nat Cell Biol* 2003; 5: 59-63.



> **Au commencement, les gènes DAZ** étaient portés par des autosomes. C'est au cours de l'évolution des primates qu'ils ont migré sur l'Y. Comme leur nom l'indique (délétés dans les azoospermies), ils sont responsables de troubles de la spermatogénèse chez l'homme (dans 10 à 15 % des cas environ). Ils codent pour des protéines de liaison à l'ARN synthétisées spécifiquement dans le testicule [1]. Mais il reste des vestiges du passé sur les autosomes: un gène *DAZ-like* a été trouvé sur le chromosome 3, et, récemment, un autre homologue des *DAZ* a été identifié en 3q24. L'étude des homologies de séquence a montré que ce gène était très proche du gène *boule* de la drosophile, uniquement exprimé dans le testicule. Ce dernier

### Les hommes volent au secours des mouches

1. Bourgeron T, et al. *Med Sci* 1996; 12 (suppl 11): I-IX.
2. Xu EY, et al. *Hum Mol Genet* 2003; 12: 169-75.

contient un motif de séquence de reconnaissance de l'ARN qui conditionnerait l'entrée en méiose des cellules germinales. L'évolution moléculaire de ces homologues, très conservés dans l'évolution (*Saccharomyces cerevisiae*, *Caenorhabditis elegans*, souris, macaque, chimpanzé, homme) vient d'être étudiée par une équipe de San Francisco (USA) [2]. Elle suggère qu'à partir de *boule*, gène unique chez les invertébrés, *DAZL* serait apparu par duplication chez les vertébrés, pour se dupliquer encore en formant *DAZ* chez les primates. Chez la drosophile, les mutants *boule* mâles sont stériles par blocage de la méiose. Pour démontrer à la fois la conservation et le caractère fonctionnel du gène *BOULE* humain, des mouches transgéniques ont été créées. Une étude comparative de la spermatogénèse des mouches transgéniques (mutées pour *boule* et ayant reçu les transgènes *boule* ou *BOULE*) avec des mouches normales et des mouches mutantes donne les résultats suivants: dans les testicules des drosophiles normales, tous les stades de la spermatogénèse sont représentés et la

production de sperme est continue; les mutants *boule* n'ont pas de spermatozoïdes, ni de spermatides. Leurs testicules ne contiennent que des cellules somatiques et des cellules souches arrêtées au stade de spermatocytes pré-

méiotiques; quant aux mutants ayant reçu un transgène, la spermatogénèse est restaurée, et il n'existe aucune différence entre la restauration produite par le gène

*boule* de la drosophile ou celle produite par le gène *BOULE* humain. Le gène *BOULE* est donc bien l'orthologue de *boule*. Cette remarquable conservation est exceptionnelle, elle ne s'observe pas pour les gènes pré- et post-méiotiques. La machinerie méiotique ressemblerait plutôt à la machinerie de réparation de l'ADN dont les gènes sont eux aussi fort bien conservés. Le recours à des mouches transgéniques pour étudier le mécanisme d'action de *BOULE* et pour rechercher d'autres gènes « méiotiques » se justifie donc pleinement. ♦



> **Bien que le premier dinosaure ait été découvert à Maas-** tricht (Pays-bas), c'est en Chine, dans la province de Leao-ning où se trouvent de très riches gisements de fossiles, que de nombreuses espèces de l'époque du crétacé sont mises à jour et vont sans doute résoudre d'importantes interroga- tions sur l'origine des oiseaux et les mécanismes qui leur ont permis de voler. Parmi ces fossiles, des dinosaures à plumes, appartenant aux thérapodes, avaient déjà été décrits (→). La découverte récente de spécimens très bien conservés d'une nouvelle espèce de *Microraptors*, appelées *Microraptor gui*, en l'honneur du paléontologiste chinois Gu Xhiwei, fournit de précieux indices sur l'origine des oiseaux et sur le passage de la locomotion terrestre au déplace- ment aérien [1]. Ce « chaînon manquant », intermédiaire entre la marche et le vol, était attendu, puisqu'en 1915, William Beebe avait déjà imaginé un animal pourvu de quatre ailes et capable de planer d'arbres en arbres, qu'il avait appelé *Tetrapteryx* [2]. *Microraptor gui* est un petit droméosaure (environ 77 cm de long) datant de 128 mil- lions d'années, couvert de plumes et possédant effective- ment quatre ailes. Comme les membres supérieurs, les membres inférieurs sont équipés de plumes implantées de façon asymétrique, sur plusieurs rangées, et capables de s'éployer pour former de grandes ailes. La queue, très

longue, porte aussi des plumes disposées en éventail. Pour l'équipe chinoise qui a découvert *Microraptor gui*, les droméo- saures et les ancêtres des oiseaux les plus

(→) m/s  
2001, n° 10,  
p. 1093

anciens possédaient quatre ailes et pouvaient planer. Puis, le déplacement dans les airs évoluant, les batte- ments des ailes antérieures devenant plus puissants ainsi que la capa- cité d'envol plus facile, les ailes inférieures auraient disparu, et ce avant l'avènement du plus ancien oiseau reconnu comme tel, *Archeopteryx* [3]. Pourtant, il ne semble pas que des vestiges d'ailes aient été observées aux membres inférieurs de cet oiseau préhistorique. Comment *Microraptor gui* se déplaçait-il? Comme l'albatros de Beaudelaire, ses ailes inférieures, avec leurs plumes beaucoup plus longues que ne l'avait prévu W. Beebe, devaient l'empêcher de marcher. Des études plus détaillées seront néces- saires pour comprendre comment les membres inférieurs étaient disposés pendant le vol et quels types de battements ce droméosaure était capable de faire. La cinématique de leur vol risque d'être plus complexe encore que celle des oiseaux d'aujourd'hui comme les pies et les colombes qui font l'objet d'intéressantes études fondées sur la taille des ailes, l'amplitude et la rapidité des battements [4]. Mais jusqu'à présent, pour le vol à quatre ailes, nous ne connaissions que... les papillons. ♦

## Quand s'envolent les dinosaures

1. Xu X, et al. *Nature* 2003; 421: 335-40.
2. Beebe WH. *Zoologica* 1915; 2: 38-52.
3. Prum RO. *Nature* 2003; 421: 323-4.
4. Tobalske BW, et al. *Nature* 2003; 421: 363-6.

> **L'amylose de la transthyréline est la** principale forme d'amylose héréditaire autosomique dominante. Dans cette variété, les dépôts amyloïdes sont for- més d'agrégats de monomères de transthyréline (TTR), une protéine qui circule dans le plasma sous forme d'homo- tétramère. Le mécanisme de l'agrégation passe par une déstabilisation du tétramère, favorisée par une mutation ponctuelle (le plus souvent V30M) dans un monomère. Cette déstabilisation conduit à la formation d'un intermédiaire monomérique amylogène, prélude à l'auto-agrégation. La stabilisation du tétramère de TTR pourrait donc être un objectif thérapeutique prioritaire dans cette variété d'amylose. Les médecins portugais avaient remarqué que les malades hétérozygotes composites V30M/T119M avaient une forme modérée de la maladie, voire étaient asymptomatiques, suggérant un effet protecteur du monomère T119M. En effet, Hammarstrom et al. ont ultérieurement démon- tré *in vitro* l'effet stabilisateur de l'incorporation d'un monomère T119M dans le

tétramère V30M [1] (→). La même équipe vient de montrer que de petites molécules, dont certaines sont déjà utilisées comme médicament, ont aussi un effet stabilisateur

1. Hammarstrom P, et al. *Science* 2001; 293: 2459-62.
2. Hammarstrom P, et al. *Science* 2003; 299: 713-6.

## De petites molécules inhibent *in vitro* la formation d'amylose de la transthyréline

sur le tétramère. On savait que la fixation d'un des ligands naturels de la TTR, la thy- roxine, sur un site délimité par le tétra- mère, stabilise cette protéine. Hammar- strom et al. viennent maintenant de montrer que de petites molécules qui se fixent sur le site de la thyroxine, augmen- tent la stabilisation du tétramère en élevant l'énergie d'acti- vation associée à sa dissociation [2]. Ce type de traitement « thermodynamique » pourrait s'appliquer à d'autres formes de maladies associées à une anomalie de la conformation des protéines, notamment à d'autres formes d'amylose. Il offre l'avantage d'agir en amont du processus d'agrégation et de ne pas comporter le risque d'entraîner l'apparition d'oligomères potentiellement toxiques, comme le font les molécules qui visent à dissoudre les agrégats amyloïdes déjà formés. L'amy- lose de la transthyréline apparaît cependant d'emblée comme une forme très originale et privilégiée, car la protéine en cause est un tétramère et parce que ses ligands physiologiques sont connus. ♦

♦

(→) m/s  
2001, n° 12,  
p. 1352

> **Le dimorphisme sexuel, dont les manifestations** sont parfois somptueuses comme la queue du paon, ou parfois encombrantes, comme les bois des cerfs, ne peut être le fait de l'Y puisque ce petit chromosome ne contient que très peu de gènes fonctionnels. En fait, ces dimorphismes résultent de l'expression différentielle de certains gènes en fonction du sexe, les uns à expression préférentielle mâle, les autres à expression préférentielle femelle. L'étude des gonades est particulièrement instructive car ces gènes sont souvent spécifiques de tissus, mais pas uniquement. Chez *Drosophila melanogaster*, dont le génome est désormais connu, il est donc possible, par analyse génomique comparative, de repérer les gènes à expression sexuelle préférentielle dans divers tissus. C'est ainsi qu'une équipe de Bethesda (USA), qui a analysé par hybridation compétitive 14 142 transcrits, apporte la confirmation que de nombreux gènes ont une expression biaisée en fonction du sexe chez la mouche du vinaigre [1]. Les gènes à expression préférentielle femelle sont également répartis entre l'X et les deux autres chromosomes. En revanche, les gènes à expression préférentielle mâle sont nettement sous-représentés sur l'X. Comment expliquer cette sous-représentation? Pour tenter de l'évaluer à l'échelle de l'évolution, les auteurs ont fait la com-

## Pourquoi faut-il que l'X se démasculinise ?

1. Parisi M, et al. *Science* 2003; 299: 697-700.
2. Betrán E, et al. *Genome Res* 2002; 12: 1854-9.
3. Schlotterer C. *Science* 2003; 299: 670-1.
4. Kurz CL, Pujol N. *Med Sci* 2002; 18: 97-9.

parison avec les gènes à expression mâle de l'anophèle (*Anopheles gambiae*), dont le génome est lui aussi connu dans sa totalité. Si de nombreux gènes portés par l'X sont bien les mêmes chez la drosophile et chez l'anophèle, ce n'est pas le cas des gènes à expression préférentielle mâle: ceux qui étaient présents sur l'X de la drosophile ont quasiment tous disparu chez l'anophèle (< 5 %). C'est uniquement l'X qui est en cause puisque les gènes à expression préférentielle mâle portés par les autosomes sont assez bien conservés (> 40 %). Pour expliquer cette « démasculinisation » de l'X, trois hypothèses sont proposées: (1) les gènes « mâles » seraient plus fréquents sur les autosomes car ils proviendraient de rétrotransposons, eux-mêmes étant des insertions d'ARNm qui se font plus volontiers sur les autosomes, comme cela a été démontré récemment chez la drosophile [2]; (2) un déplacement des gènes « mâles » à partir de l'X vers les autosomes se produirait dans l'évolution; (3) enfin, les gènes mâles portés par l'X auraient tendance à disparaître. Ce dernier présupposé semble peu probable car les mâles n'ayant qu'un seul X, les gènes portés par le chromosome X et utiles pour les mâles devraient au contraire être conservés [3]. Pour pouvoir trancher, l'étude de la localisation des gènes « mâles » d'autres espèces à génome connu (*Caenorhabditis elegans* par exemple [4]) sera nécessaire. Mais dès à présent, il est clair que ce nouveau chapitre de génomique fonctionnelle nous réserve de nombreuses et passionnantes surprises. ♦

.....

> **La maladie de Refsum se caractérise par une rétinite pigmentaire, une neuropathie périphérique et une ataxie cérébelleuse.** Surdité, dysplasie squelettique, ichthyose, cataracte et arythmie font aussi partie du tableau clinique. Ces anomalies apparaissent vers l'adolescence et sont dues à une déficience enzymatique entraînant une accumulation progressive d'acide phytanique. Le gène déficient, codant pour l'enzyme peroxysomale phytanol-CoA hydroxylase (PhyH) a été identifié sur le chromosome 10 en 10pter-p11.2. Des mutations ont été retrouvées chez la plupart des malades [1]. Mais, chez quelques familles atteintes de cette maladie récessive autosomique, un autre locus avait été pressenti en 6q22-24. Le gène en cause vient d'être isolé. Il s'agit de *PEX7*, déjà connu pour être impliqué dans la chondrodysplasie rhizomélique ponctuelle de type I ou RCDP, une autre maladie récessive avec anomalie du squelette portant surtout sur la racine des membres, avec images radiologiques caractéristiques [2]. Dans cette affection, un certain nombre de fonctions peroxysomales sont déficientes, en particulier l'activité PhyH, mais la biogenèse des peroxysomes est normale. Le gène *PEX7* code pour la peroxine 7 qui intervient dans l'importation dans

le peroxisome de protéines ayant un signal cible de type 2 (PST2). La déficience en peroxine 7 aboutit à une accumulation cytosolique de PhyH, d'alkyl-dihydroxy-acéto- phosphate synthase et de thiolase. Alors que chez les sujets atteints de RCDP, les mutations doivent entraî-

(→) m/s  
2001, n° 3,  
p. 377

## Maladie de Refsum et *PEX7*

ner une absence de peroxine 7, chez les malades atteints de maladie de Refsum, une activité résiduelle est conservée, comme l'attestent les études biochimiques effectuées sur les fibroblastes des malades. Ainsi, les mutations de *PEX7* pourraient couvrir un large éventail de manifestations cliniques allant des formes sévères de RCDP de type 1, diagnostiquées très précocement, jusqu'à des formes de maladies de Refsum dont les premières manifestations apparaissent dans la deuxième décennie de la vie. De même, les autres maladies peroxysomales vont des formes sévères de syndrome de Zellweger à des formes moins graves de syndrome de Refsum infantile (→). C'est pourquoi, devant tout malade ayant une rétinite pigmentaire, avec ataxie et neuropathie, une étude soignée des fonctions peroxysomales est recommandée. ♦

.....

1. Mukherji M, et al. *Hum Mol Genet* 2001; 10: 1971-82.
2. Braverman N, et al. *Genomics* 2000; 63: 181-92.



### > Le chef d'orchestre de la réponse

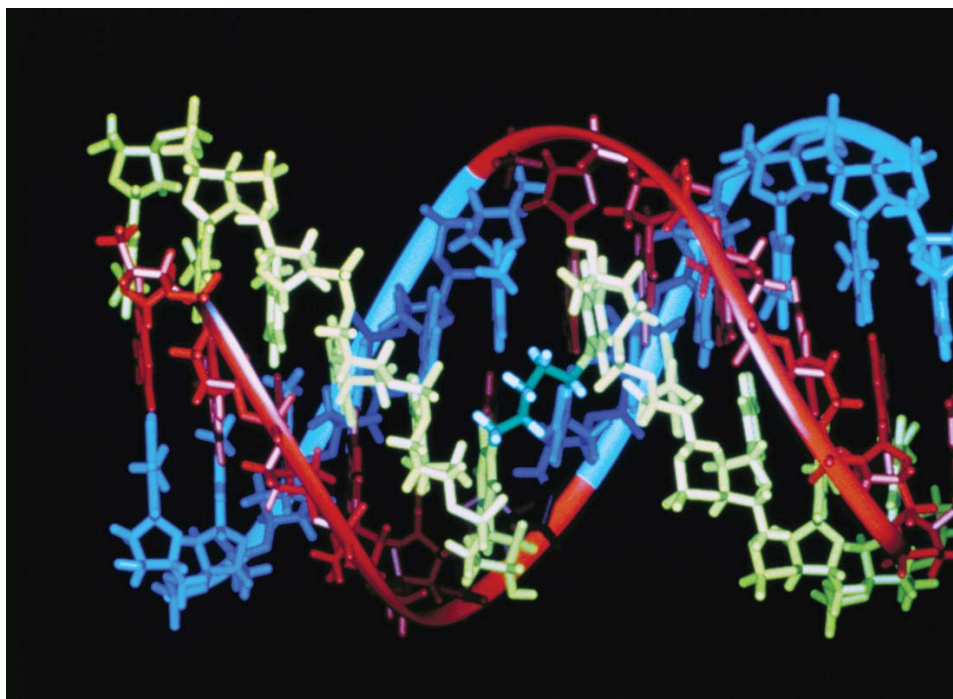
cellulaire à des cassures double-brin de l'ADN (CDB) est la kinase ATM qui, lorsqu'elle n'est pas fonctionnelle, est à l'origine d'une maladie génétique autosomique récessive, l'ataxie-télangiectasie (AT). L'activité kinase d'ATM est induite très rapidement par des radiations ionisantes (RI), et résulte en une cascade d'événements moléculaires et cellulaires permettant la réparation des CDB. Les résultats publiés très récemment par Bakkenist et Kastan [1] constituent une réelle avancée dans la compréhension du mécanisme d'activation de la kinase ATM. Ainsi, ces chercheurs ont observé que la kinase ATM était phosphorylée *in vivo* et *in vitro* en réponse à un traitement des cellules par des RI et que, *in vitro*, cette phosphorylation était strictement dépendante de la présence d'une kinase ATM active et de conditions expérimentales compatibles avec une auto-phosphorylation de la kinase ATM. Encore fallait-il le démontrer et identifier le(s) site(s) de phosphorylation. Un peptide contenant une sérine phosphorylée *de novo* avait été repéré par analyse en électrophorèse à deux dimensions des produits de digestion à la trypsine de la protéine ATM radiomarquée, mais les tentatives d'identification de ce peptide à l'aide de plusieurs approches classiques (séquençage automatique, spectrométrie de masse, mutagenèse de toutes les sérines du domaine kinase d'ATM...) avaient échoué. Les auteurs ont alors soumis le phosphopeptide tryptique à divers traitements (protéase V8, bromure de cyanogène, dégradation d'Edman) et déterminé que ce peptide contenait un acide glutamique, ne contenait pas de méthionine, et que la sérine phosphorylée se trouvait à 8 ou 9 acides aminés en carboxy-terminal d'une lysine ou d'une arginine. Seul un peptide localisé en position 1974-1992 correspondait à ces critères, ce qui a permis de suspecter la sérine 1981 comme étant le site majeur d'auto-phosphorylation de la kinase ATM. La confection et l'utilisation d'anticorps spécifiques de cette sérine phosphorylée ont permis de confirmer que la sérine 1981 était bien phosphorylée par la kinase ATM elle-même. Le remplacement de la sérine 1981 par une alanine a montré que, bien que l'ac-

## On n'est jamais mieux... phosphorylé que par soi-même

tivité kinase d'ATM ne soit pas abolie *in vitro*, cette construction n'était plus capable de compléter *in vivo* des cellules AT déficientes en protéine ATM, et inhibait toutes les activités cellulaires d'une protéine ATM endogène par effet dominant-négatif. Les auteurs ont alors montré que le domaine kinase et le domaine de phosphorylation d'ATM interagissaient de manière stable, que cette interaction était inhibée par le remplacement de la sérine 1981 par un acide aminé mimant une sérine phosphorylée, et que, dans des cellules non « stressées », ATM existait sous forme de dimères voire de multimères qui sont dissociés par une faible dose de RI. Enfin, ils ont observé que l'activation par autophosphorylation de la kinase ATM était induite par un très faible nombre de CDB, mais également par des drogues modifiant la structure de la chromatine. Sur la base de l'ensemble de ces résultats, Bakkenist et Kastan proposent un modèle selon lequel la kinase ATM serait sequestrée dans les cellules sous forme de dimères ou de multimères. Sous cette forme complexée, la protéine ATM ne serait pas capable de phosphoryler ses substrats. La production de quelques CDB induirait des modifications de structure de la chromatine qui déclencheraient l'activation de la kinase ATM par autophosphorylation en *trans*, et libèrerait des monomères d'ATM capables de phosphoryler leurs différents substrats. ♦

.....

1. Bakkenist CJ, Kastan MB. *Nature* 2003; 421: 499-506.





> **En 2002 la revue *Science* publiait deux articles des groupes de E. Mezey et H. Blau** révélant la contribution, après une transplantation de moelle osseuse à des souris irradiées, de cellules du donneur aux populations neuronales et gliales du cerveau du receveur. Cette affirmation se fondait sur l'expression, en immunohistochimie, de marqueurs spécifiques de neurones ou de cellules gliales par des cellules identifiées comme provenant du donneur (chromosome Y, produits des transgènes *GFP*, ou *lacZ*) [1, 2]. Ces deux observations ont été depuis abondamment (et violemment) discutées (voir *Science* du 21 février 2003), parfois infirmées, mais, il faut bien le dire, rarement confirmées. Surtout, beaucoup plus qu'une hypothétique « transdifférenciation », c'est la possibilité d'une fusion cellulaire entre une cellule d'origine hématopoïétique (macrophage ou microglie) et un neurone ou une cellule gliale (ou un hépatocyte ou une cellule musculaire si on étudie la contribution de cellules médullaires à la réparation hépatique) qui hante maintenant les esprits de tout chercheur dans ce domaine. Après leur étude chez la souris, les groupes d'E. Mezey et H. Blau publient quasi simultanément dans *Proc Natl Acad Sci USA* les résultats de l'analyse histologique *post-mortem* du cerveau de patientes femmes ayant reçu une greffe de moelle osseuse d'un donneur de sexe masculin pour une indication hématologique et qui étaient décédées quelques mois après la greffe [3, 4]. Dans la première étude [3], de très rares cellules exprimant un antigène spécifique des neurones (neuN) et le chromosome Y ont été identifiées dans l'hippocampe et le cortex. Pour être plus précis, chez deux patientes, sur 182 000 et 196 700 cellules analysées, 519 et 1 842 étaient positives pour le chromosome Y et respectivement 19 et 5 doublement marquées, ce qui suggère que 1/2-4 000 neurones provenaient des cellules médullaires greffées. La seconde étude [4]

**Turning blood into brain...  
Helen et Eva  
persistent et signent**

1. Mezey E, et al. *Science* 2000; 290: 1779-82.
2. Brazelton TR, et al. *Science* 2000; 290: 1775-9.
3. Mezey E, et al. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003; 100: 1364-9.
4. Weimann JM, et al. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003; 100: 2088-93.

s'est limitée à l'analyse des neurones de Purkinje dans le cervelet, parce que ceux-ci ont le double avantage d'être de grande taille et organisés en une couche régulière aisément identifiable dans le cortex du cervelet. Sur 5860 cellules de Purkinje analysées, 4 se révèlent positives pour le chromosome Y, dont 2 contiennent plusieurs chromosomes sexuels X et Y. Cette image de fusion est peut-être sous-estimée car le contenu de seulement 20 % des noyaux peut être rigoureusement et complètement analysé sur coupe histologique. S'il existe donc bien chez l'homme, comme chez la souris, de très rares neurones

exprimant des marqueurs du donneur de moelle osseuse dans le cerveau de patients ayant reçu une transplantation de moelle osseuse, le mécanisme est encore bien obscur, il est probable qu'une fusion cellulaire entre un macrophage d'origine hématopoïétique, provenant donc très logiquement du donneur chez ces patientes irradiées, explique certaines de ces images. Existe-t-il, en dehors de cette explication, une réelle différenciation de certaines cellules médullaires en neurones? Rien ne peut être affirmé et la prudence est, maintenant, de mise, ce d'autant que la genèse des neurones de Purkinje est terminée à la naissance, et qu'aucune prolifération de ces cellules n'a été démontrée. Il sera intéressant d'un point de vue fondamental, de déterminer dans quelle mesure une fusion avec une cellule totalement différente peut corriger un dysfonctionnement neuronal, mais il est maintenant très probable qu'aucune perspective thérapeutique ne naîtra de ces données. ♦

> **Mais bon sang mais c'est bien sûr**, comment n'avait-on pas pensé plus tôt à analyser le potentiel épithélial de cellules souches issues de la moelle

**... et embrassent  
une joue chimérique !**

osseuse, ou de cellules CD34<sup>+</sup> circulantes, en examinant le chimérisme des cellules de la muqueuse buccale! Encore Eva Mezey! Qui démontre que 2 à 12 % des cellules épithéliales de la muqueuse buccale de femmes ayant été greffées comme précédemment pour une indication hématologique avec des cellules d'un donneur mâle - cellules médullaires ou cellules CD34<sup>+</sup> de cytophèreses - ont un génotype mâle [1]. La

1. Tran SD, et al. *Lancet* 2003; 361: 1084-8.
2. Krause DS, et al. *Cell* 2001; 105: 369-77.

microchimérisme persistant des femmes ayant accouché d'un garçon est éliminé, une fusion cellulaire est exceptionnelle (2 sur 9700 cellules examinées). Il faut se rendre à l'évidence, les cellules CD34<sup>+</sup> circulantes peuvent se différencier en cellules épithéliales. Il y a quand même une question non résolue, est-ce la même cellule qui produit les cellules hématopoïétiques et les cellules épithéliales? Une troisième larone(ne), Diane Krause, avait répondu par l'affirmative dans une étude de transplantation chez la souris en situation clonale [2] (→). On finit par y croire. ♦

proportion est étonnamment élevée: peut-être parce que ce tissu a un renouvellement particulièrement rapide (tous les 8 jours)? Toutes les critiques sont balayées sans appel: le

(→) m/s  
2000, n° 8-9,  
p. 936



► **Foie et pancréas proviennent de régions adjacentes de l'endoderme antérieur embryonnaire.** Des études d'explants ont démontré qu'en l'absence de mésoderme cardiaque ou de FGF (*fibroblast growth factor*), les cellules précurseurs de cette région expriment un programme pancréatique alors qu'en sa présence, on observe une différenciation hépatique. Par ailleurs, seul un petit nombre de gènes est impliqué dans cette détermination vers l'une ou l'autre voie, suggérant que l'interconversion entre les deux tissus est possible. De fait, la conversion pancréas-foie a été obtenue dans différentes conditions expérimentales comme la déplétion en cuivre ou l'ajout de glucocorticoïdes au milieu de culture. Un seul gène suffit à induire cette conversion: le facteur de transcription C/EBP $\beta$ . En revanche, le tour de magie

inverse a été beaucoup plus difficile à réaliser. Seule une équipe israélienne avait montré, il y a environ 2 ans, que le transfert *in vivo* du gène *pdx-1* dans le foie de souris entraînait la production de pro-insuline par une petite proportion d'hépatocytes permettant de corriger partiellement un diabète induit [1] (→). Une réelle transdifférenciation n'était cependant pas démontrée et aucun résultat semblable n'était obtenu en culture. PDX-1 est une homéoprotéine dont le déficit entraîne une agénésie du pancréas. Il semble qu'une interaction avec d'autres protéines comme PBX, dont l'absence entraîne également une hypoplasie du pancréas, soit nécessaire pour la détermination vers un destin pancréatique. L'équipe de Jonathan Slack (Bath, UK) démontre dans *Current Biology* [2] que le changement de phénotype d'une cellule hépatique en une cellule pancréatique est possible par l'expression du seul facteur PDX-1 mais à la condition *sine qua non* qu'un domaine d'activation constitutif lui soit adjoint. Dans ce cas, le transgène utilisé, sous la dépendance du promoteur hépato-spécifique de la transthyré-

(→) m/s  
2002, n° 4,  
p. 467

**Changement de programme :  
il était une fois, un foie qui  
se changea en... pancréas !**

tine, consistait en la fusion du domaine d'activation de VP16 à l'extrémité carboxy-terminale de l'homologue de xénope du facteur Pdx-1, le rendant constitutivement actif. Ce même transgène porte par ailleurs le marqueur fluorescent GFP (*green fluorescent protein*) sous la dépendance du promoteur de l'élastase, spécifiquement actif dans le pancréas. Plus de

60 % des xénopes transgéniques obtenus présentent une région fluorescente à l'emplacement habituel du foie. Ce pancréas ectopique apparaît alors que le foie des embryons exprime déjà des produits de différenciation, suggérant, mais sans le

démontrer formellement, qu'il s'agit d'un changement phénotypique et non d'une différenciation de quelques cellules indifférenciées. Des prélèvements de cette région révèlent une expression d'insuline et de glucagon, produits respectivement par les cellules endocrines  $\beta$  et  $\alpha$  du pancréas et d'amylase, produite normalement par le pancréas exocrine. Observation plus pertinente encore, une expression transitoire de *pdx-1* suffit à induire cette modification puisque les marqueurs hépatiques, dont notamment la transthyré-tine, sont rapidement réprimés dans ce pancréas ectopique. Les auteurs ont confirmé cette observation dans une espèce plus... évoluée que le xénope, la lignée d'hépatome humain HepG2, et ce avec le même transgène. Nul doute en tout cas que cette voie continuera d'être explorée dans le cadre d'une thérapie cellulaire du diabète! ♦

.....

► **La pression artérielle croît avec l'âge chez l'enfant.** Deux articles récents démontrent qu'à l'âge adulte, la pression artérielle est inversement proportionnelle au poids et à la taille de naissance [1] et que l'impact d'un faible poids à la naissance est potentialisé par une rapide prise de poids à l'adolescence [2]. Le premier travail se fonde sur l'analyse de 500 sujets issus d'une cohorte de 7 086 individus nés à Helsinki (Finlande) de 1924 à 1933 et dont le poids et la taille à la naissance furent enregistrés. Chez les 213 sujets considérés comme hypertendus, la taille à la naissance des hypertendus et le poids du placenta étaient significativement plus petits que ceux des sujets à pression artérielle normale. Un accroissement d'un kilo du poids de naissance s'accompagnait d'une diminution significative de la pression artérielle systolique. La seconde étude concerne 2 026 adolescents des Philippines, de 14 à

**Les gros bébé joufflus  
sont protégés  
de l'hypertension**

1. Ylihärsilä H, et al. *Hypertension* 2003; 41: 446-50.
2. Adair LS, et al. *Hypertension* 2003; 41: 451-6.

16 ans, et confirme que les risques de pression artérielle élevée diminuent significativement avec l'augmentation du poids de naissance, mais seulement chez les garçons. Les risques les plus grands d'hypertension artérielle dans les deux sexes se rencontrent chez les sujets qui étaient maigres à la naissance et gros à l'adolescence. La période la plus critique est celle de 8 à 16 ans: un adolescent ayant un poids important a un risque accru d'hypertension artérielle, qui s'accroît encore s'il était maigre à la naissance. Ces deux études suggèrent que la pression artérielle à l'âge adulte est conditionnée par la croissance *in utero* et le rattrapage d'un poids de naissance faible par une croissance rapide, même sans obésité, à partir de 8 ans. Une conclusion supplémentaire découlant de l'étude finlandaise est que la pression artérielle des sujets dont le poids de naissance était faible est relativement difficile à contrôler sur le plan thérapeutique. ♦

.....

## Deux lipases, c'est bien... Trois lipases, c'est mieux

> **L'équilibre des différentes fractions lipidiques dans le sang** est un élément déterminant dans le développement de l'athérosclérose. En particulier, le risque d'athérome est d'autant plus élevé que la concentration plasmatique d'HDL est basse. Les concentrations de lipides circulants sont contrôlées en partie par une famille d'enzymes qui comprend la lipase hépatique et la lipoprotéine lipase, et qui s'est récemment enrichie d'un nouveau membre, la lipase endothéliale. Des données obtenues *in vitro* suggéraient que cette dernière pourrait jouer un rôle déterminant dans le métabolisme du HDL-cholestérol. Trois équipes indépendantes viennent de confirmer cette hypothèse *in vivo* chez la souris, deux par invalidation du gène *Lipg* codant pour la lipase endothéliale [1, 2], la troisième par inhibition de l'activité de cette enzyme par des anticorps spécifiques injectés par voie intraveineuse [3]. Dans tous les cas, la perte d'activité de la lipase provoque une augmentation plasmatique significative des concentrations de cholestérol total, de HDL-cholestérol et de phospholipides, la concentration de triglycérides étant peu modifiée. L'augmentation de HDL-cholestérol est

1. Ishida T, et al. *J Clin Invest* 2003; 111: 347-55.
2. Ma K, et al. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003; 100: 2748-53.
3. Jin W, et al. *J Clin Invest* 2003; 111: 357-62.

directement corrélée au nombre de gènes invalidés: de 42 à 57 % d'augmentation chez les souris *Lipg*<sup>-/-</sup> contre 22 à 28 % chez les animaux *Lipg*<sup>+/-</sup>, selon l'étude et le type de régime imposé aux animaux. À l'inverse, chez des souris transgéniques qui expriment la lipase endothéliale humaine, la concentration de HDL-cholestérol est diminuée de 19 % par rapport aux souris de type sauvage [1]. Selon les études, la variation concentration de HDL-cholestérol a été associée à une augmentation du nombre de particules lipoprotéiques [1], de leur taille [2, 3], de leur structure [2], et à un ralentissement de leur clairance de la circulation [2]. Ces observations font de la lipase endothéliale un déterminant majeur de la concentration, de la structure et du métabolisme des HDL, mais ne préjugent pas pour autant de son rôle dans l'athérogenèse, qui reste à démontrer. Ces résultats doivent de plus être confirmés chez l'homme, dont le métabolisme lipidique est différent de celui de la souris. L'identification, dans une population humaine bien caractérisée, d'une concentration élevée de HDL-cholestérol circulant et d'une mutation ponctuelle polymorphique dans le gène *Lipg* [2] constitue un résultat encourageant dans cette direction. ♦

\*\*\*\*\*

> **Parmi les syndromes microdélétionnels** observés chez l'homme, celui qui touche la région 22q11 est l'un des plus fréquents (1/4 000 nouveau-nés) et des plus énigmatiques. La plupart des malades atteints de syndrome de DiGeorge (hypoplasie du thymus et des parathyroïdes, malformations cardiaques, dysmorphie faciale) sont porteurs de cette délétion, entraînant un trouble du développement embryonnaire de la région des poches pharyngées. Toutefois, cette del22q11 se traduit par un éventail phénotypique extrêmement large: simples malformations cardiaques, syndrome cardio-vélo-facial (avec fente palatine), syndromes de Shprintzen, de Takao, ou de DiGeorge... Pendant plus de dix ans, les nombreux gènes candidats proposés furent tour à tour éliminés, jusqu'en 2001 où l'énigme parut alors résolue: le gène *TBX1* (codant pour un facteur de transcription à boîte T) fortement exprimé à proximité des artères des arcs pharyngés, pouvait, en cas d'haplo-insuffisance, rendre compte des anomalies cono-troncales observées chez les malades [1, 2]. Toutefois, comme Marc Lipinski l'avait suggéré dans son excellente nouvelle faisant le point sur le sujet (→), il subsistait des interrogations. D'une part, la variabilité des phénotypes

## Syndrome de DiGeorge, del22q11 : enfin la clé de l'énigme ?

1. Lindsay E, et al. *Nature* 2001; 410: 97-101.
2. Jerome LA, Papaioannou VE. *Nat Genet* 2001; 27: 286-91.
3. Stalmans I, et al. *Nat Med* 2003; 9: 173-82.

observés chez les souris dont le gène *Tbx1* est invalidé suggérait que d'autres facteurs devaient intervenir et, d'autre part, chez les malades cliniquement typiques mais dépourvus de délétion chromosomique, aucune mutation ponctuelle de *TBX1* n'avait pu être retrouvée. Un important travail publié par une équipe internationale apporte peut-être enfin la clé de l'énigme [3]. Le VEGF (*vascular endothelial growth factor*) interviendrait comme modificateur, de façon différente selon ses isoformes. Chez la souris, il existe au moins trois isoformes: *Vegf*<sup>120</sup>, *Vegf*<sup>164</sup> et *Vegf*<sup>188</sup>. Or, les souris *Vegf*<sup>120/120</sup> et *Vegf*<sup>188/188</sup> présentent des anomalies tout à fait comparables aux symptômes du syndrome de DiGeorge. Chez les souris *Vegf*<sup>120/120</sup>, l'expression de *Tbx1* est réduite dans les arcs branchiaux. Chez le poisson zèbre, une diminution de la quantité de VEGF aggrave les malformations artérielles induites par l'invalidation de *tbx1*. Chez l'homme, enfin, une analyse préliminaire (316 témoins et 91 sujets del22q11) semble montrer qu'un des allèles de VEGF (-1154G→A) est préférentiellement lié aux cas de del22q11 ayant les anomalies cardiovasculaires les plus sévères. Ce travail est exemplaire: c'était ailleurs - en l'occurrence en 6p12, dans ce régulateur majeur de l'angiogenèse qu'est VEGF -, qu'il fallait chercher l'explication de la grande variabilité phénotypique des syndromes del22q11. Certes, il faut encore rester prudent car les recherches moléculaires ont été jusqu'alors bien décevantes, mais tout semble indiquer qu'on soit cette fois sur la bonne piste. ♦

\*\*\*\*\*

(→) m/s  
2002, n° 8-9,  
p. 904



## De la mémoire épisodique à l'activité synaptique

> Le BDNF (*brain-derived neurotrophic factor*) est une neurotrophine qui a la particularité d'être adressée dans la voie réglée et d'être sécrétée en fonction de l'activité synaptique dans les neurones de l'hippocampe. Cette propriété en fait une des molécules dont le rôle dans la plasticité synaptique, l'apprentissage et la mémoire ont été le plus étudié chez l'animal. Cependant, il existait peu d'arguments pour une implication directe du BDNF sur la mémoire et le fonctionnement de l'hippocampe dans l'espèce humaine. Une publication récente du groupe de Weinberger comble ce manque [1]. Dans ce travail emblématique de ce que sont les neurosciences (de la neuropsychologie à la neuro-anatomie en passant par la clinique, la génétique et l'imagerie), les auteurs démontrent que le polymorphisme val66met dans la partie 5'pro-peptide du BDNF interfère avec trois indices de l'activité fonctionnelle de l'hippocampe chez l'homme: un test de mémoire épisodique verbale (version révisée de l'échelle de Wechsler), une mesure de l'activation hippocampique par imagerie de résonance magnétique fonctionnelle (IRMf) dans une tâche de mémoire de travail, et une mesure de N-acétyl-aspartate (NAA) en imagerie spectroscopique de résonance magnétique du proton, qui évalue l'intégrité de l'hippocampe et la quantité de synapses. Dans le test de mémoire épisodique, le score des sujets sains porteurs de l'allèle Met du gène *pro-BDNF* est inférieur à celui des sujets porteurs de l'allèle Val, l'effet étant plus net pour les homozygotes. En revanche, dans un autre test de mémoire verbale

1. Egan MF, et al. *Cell* 2003; 112: 257-69

dans lequel l'intervention du cortex préfrontal prédomine sur celle de l'hippocampe, l'effet n'est pas significatif. L'analyse en IRMf pendant une tâche de mémoire de travail indique une activation bilatérale hippocampique plus marquée chez les individus sains val/met par rapport aux sujets homozygotes val/val. Enfin, une diminution (modeste) des taux de NAA dans l'hippocampe est également observée, qui est fonction du nombre d'allèles met (à condition toutefois d'ajouter aux groupes de sujets sains un groupe de schizophrènes et leurs apparentés). L'article serait déjà remarquable s'il s'arrêtait là. Mais ce qui le rend exceptionnel est la suite de ce travail. En effet, les auteurs ne se sont pas contentés d'observer les effets chez l'homme mais ils en ont recherché les causes dans un modèle expérimental simplifié. Ils ont analysé (microscopie confocale couplée à l'utilisation de marqueurs des différents compartiments cellulaires) le devenir intracytoplasmique de protéines val-BDNF et met-BDNF, étiquetées par la *green fluorescent protein*, après transfection des ADNc correspondants dans des neurones hippocampiques d'embryons de rat en culture. Les formes moléculaires met-BDNF restent essentiellement concentrées au niveau des corps cellulaires et du réseau transgolgien, alors que les formes val-BDNF se localisent dans les neurites et des vésicules sécrétoires. Enfin, si le polymorphisme n'influence pas la sécrétion constitutive de BDNF, en revanche, la dépolarisation neuronale induit une sécrétion plus importante de val-BDNF que de met-BDNF. L'hypothèse la plus simple est que ce défaut d'adressage lors du transit intracytoplasmique, à l'origine de la diminution de la sécrétion dite « réglée », par opposition à la sécrétion constitutive, serait associé au polymorphisme val66met du pro-BDNF. Cette étude prouve qu'il est possible d'étudier *in vivo* chez l'homme l'effet de gènes spécifiques sur la mémoire et le fonctionnement de l'hippocampe, même si cet effet à une faible amplitude, Elle confirme l'importance des modèles animaux simplifiés sur lesquels étaient fondées les hypothèses testées dans l'étude. Elle permet d'envisager l'impact du polymorphisme du gène du BDNF sur le déclenchement des maladies qui font intervenir l'hippocampe et la mémoire. En ce sens, il est intéressant de noter que l'hypothèse de départ des auteurs était l'association d'un génotype BDNF avec la schizophrénie, hypothèse qu'ils ont pu infirmer dans leur étude... ♦

> On sait que les voies de signalisation de l'insuline et/ou de l'IGF-1 (*insulin growth factor-1*) sont associées à une augmentation de la longévité chez les invertébrés. Récemment, l'équipe parisienne de Martin Holzenberger a découvert que les souris femelles, porteuses d'une seule copie du gène du récepteur de l'IGF-1, présentaient une augmentation de l'espérance de vie très marquée (33%) [1] (→). Cette fois-ci, c'est après invalidation sélective du récepteur de l'insuline dans le tissu adipeux que des résultats comparables sont décrits par le groupe de Ron Kahn, à Harvard

(USA) [2]. Ces souris présentent une réduction marquée de la masse grasse, sans diminution de la prise alimentaire. Elles sont protégées de la survenue d'une obésité avec l'âge et des anomalies métaboliques ultérieures comme l'intolérance au glucose. Contrairement aux souris parisiennes, l'augmentation moyenne de la durée de vie des souris bostonniennes est la même dans les deux sexes. Elle est de 134 jours (+18%, de 753 à 887 jours) avec une augmentation parallèle des durées de vie médiane et maximale. En résumé, c'est donc la minceur, et non la restriction calorique, qui apparaît comme la clé de la longévité chez la souris invalidée pour la signalisation du récepteur de l'insuline dans le tissu adipeux. On aurait aimé savoir ce que devient l'IGF-1 chez ces animaux... ♦

## Le secret de la longévité ? Rester mince en mangeant autant !

1. Holzenberger M, et al. *Nature* 2003; 421: 182-7.
2. Blüher M, et al. *Science* 2003; 299: 572-4.

(→) m/s  
2003, n° 3,  
p. 295

> **Le glucagon est produit par les cellules  $\alpha$**  des îlots de Langerhans du pancréas. Ses fonctions physiologiques principales s'expriment pendant le jeûne et s'opposent à celles de l'insuline. Le glucagon est produit à partir d'un pro-peptide qui, dans les cellules L de l'intestin, donne naissance au *glucagon-like peptide 1* (GLP-1) et au GLP-1 amide. Le GLP-1 stimule la sécrétion d'insuline et inhibe celle de glucagon.

Des souris dépourvues de récepteur du glucagon viennent de voir le jour et expriment un phénotype très discret mais surprenant [1]. Contrairement à ce que l'on pouvait attendre, la glycorégulation de ces animaux n'est que peu modifiée. Leur glycémie moyenne est plus basse que celle des animaux témoins, mais sans que les souris mutantes ne fassent d'hypoglycémie, d'une part, ou ne soient plus sensibles à l'action de l'insuline, d'autre part. Cela suggère que le taux basal de glucagon participe au maintien de la glycémie, mais que les mécanismes de protection de l'hypo-

## À quoi sert le glucagon ?

1. Gelling RW, et al. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003; 100: 1438-43.

remarquable de ces animaux est observé au niveau du pancréas sous la forme d'une hyperplasie considérable des cellules  $\alpha$ , productrices de glucagon. La responsabilité dans ce phénotype de l'absence du récepteur du glucagon, et celle de l'expression accrue du gène du glucagon, et donc du GLP-1, n'est pas claire et est en grande partie similaire à celui qui est observé chez les souris déficientes en pro-hormone convertase 2 (PC2), l'enzyme majeure de la maturation du glucagon. Il est enfin notable qu'un phénotype similaire a été observé chez un homme ayant une mutation du récepteur du glucagon. ♦

\*\*\*\*\*



reste cependant posée des modalités précises de leur transmission en l'absence de dissémination explosive. L'importance de la transmission directe de certains virus de cellules infectées à cellules non infectées avait déjà été soulignée [2]. Dans l'article d'Igakura, nous pouvons véritablement contempler les images, réalisées dans le laboratoire de Gillian Griffiths, des effets de la rencontre entre des lymphocytes T primaires isolés à partir de patients infectés par HTLV et des lymphocytes non infectés. Le contact entre les deux types cellulaires entraîne une polarisation du cytosquelette de la cellule infectée au point de contact, suivie de l'accumulation en ce point des protéines de la capsid et de l'enveloppe du virus, rassemblées autour de son acide nucléique. Les produits viraux semblent se rassembler à proximité, sans juxtaposition, de zones riches en protéines d'adhérence et en taline. De façon tout aussi spectaculaire, les auteurs sont arrivés à rassembler des images de la transmission d'une cellule à l'autre de l'ensemble des composants du virion, ARN viral et protéines viraux de capsid et d'enveloppe. La transmission naturelle des rétrovirus de mammifères emprunte des voies (sang, sperme, voire allaitement) qui impliquent le transfert de cellules infectées plutôt que de virions libres. Les images présentées dans cet article donnent du poids à ce type de transfert et remettent en question l'image d'épinal que nous avons encore de la transmission rétrovirale, sous la forme d'un virion isolé atterrissant sur une cellule cible. On peut tout aussi légitimement se demander, avec les auteurs, si ces images de transmission

du HTLV ne seraient pas l'apanage du seul HTLV, ou si ce mode de transmission peut survenir dans toute infection naturelle de lymphocytes par les rétrovirus, dont le VIH. ♦

\*\*\*\*\*

## Des virus adaptés aux contacts membranaires

> **Le premier rétrovirus** endémique humain identifié est le virus de la leucémie lymphocytaire T de l'adulte, ou HTLV-1 (*human T lymphoma/leukemia virus*

*type 1*). Le mode de propagation de HTLV, qui paraît produire peu de particules infectieuses extracellulaires, reste mal connu. Les images associées aux infections virales restaient le plus souvent celles des virus lytiques à dissémination dite « explosive ». L'infection par ces virus passe généralement par les voies respiratoires ou par transmission oro-fécale et est assurée par des particules virales produites sans aucune autre attache avec la cellule hôte que des débris issus de la lyse cellulaire. De telles particules virales, dites « libres », sont propulsées à l'assaut de nouveaux hôtes dans les excréments biologiques dans lesquelles elles s'accumulent en grand nombre jusqu'à constituer des amas aisément détectables de virions en cristaux. Ces virus lytiques non enveloppés (adénovirus, picornavirus, rotavirus, etc.) ou enveloppés (paramyxovirus, orthomyxovirus, coronavirus, etc.) sont typiquement responsables des grandes endémies virales humaines. Notre perception de la virulence reste donc souvent associée aux images de ces virus qui envahissent en grand nombre de nouvelles cellules cibles. Dans un article récent, Igakura et al. [1] présentent des images de l'infection par le rétrovirus HTLV-1, dont la transmission semble s'accommoder d'une quasi-absence de virions infectieux libres. HTLV, comme tous les rétrovirus, est un virus enveloppé à ARN dont des copies ADN vont s'intégrer dans le génome de la cellule hôte. Cette propriété, qui fait du rétrovirus un résident permanent du génome cellulaire, permet une production chronique de virions dans l'organisme et compenserait l'absence de production massive de virions. La question

1. Igakura T, et al. *Science* 2003; 299: 13.

2. Johnson DC, et al. *J Virol* 2002; 76: 1-8.



> **La protéine Ptf1a, ou p48, est l'une des trois sous-unités** du facteur de transcription Ptf1. Elle est exprimée spécifiquement dans des lignées cellulaires pancréatiques de type exocrine. Les animaux *Ptf1*<sup>-/-</sup> présentent bien des cellules endocrines pancréatiques mais pas de développement acinaire. Ces observations ont attribué à Ptf1a un rôle dans la détermination du pancréas vers le lignage exocrine. Néanmoins, certaines zones d'ombre subsistaient quant à l'expression et la fonction de ce facteur, notamment au cours de la formation précoce du pancréas. En effet, dans l'endoderme pré-pancréatique, seule l'expression de deux facteurs de transcription à homéoboîtes, *Hlxb9* et *Pdx1*, précède la formation du bourgeon. Pourtant, aucun des deux ne semble indispensable au développement du pancréas. En l'absence d'*Hlxb9*, seul le bourgeon pancréatique ventral se forme. *Pdx1*, quant à lui, est requis pour la morphogenèse et la croissance du bourgeon pancréatique mais pas pour sa formation. Afin de mieux comprendre le rôle de Ptf1a, l'équipe de Wright (Nashville, Tennessee, USA) a créé des souris transgéniques *knock-in* pour *ptf1a*, *ptf1a-Cre* et les a croisés avec les animaux R26R, dans lesquels l'expression du gène *lacZ* est inhibée par une cassette stop flanquée de sites *Lox*, qui seront excisés par la recombinaison *cre* [1]. C'est une approche désormais classique pour suivre

### Le destin intestinal du précurseur pancréatique dépend de Ptf1a

1. Kawaguchi T, et al. *Nat Genet* 2003; 32: 128-34.

des cellules, notamment au cours du développement embryonnaire, puisque la levée de l'inhibition de l'expression *LacZ* dans une cellule est définitive et persiste dans sa descendance. Chez les animaux double-transgéniques (*ptf1a-Cre* x *R26R*), le marquage n'est pas limité aux cellules acinaires, mais s'étend à la plupart des cellules des îlots de Langerhans et des cellules ductulaires. De plus, l'expression de *Pdx1* sous la dépendance du promoteur Ptf1a peut compléter le phénotype des animaux *Pdx1*<sup>-/-</sup>, ce qui confirme la co-expression de Ptf1a et de *pdx1* dans la plupart des progéniteurs pancréatiques. Ptf1a serait donc un marqueur précoce de ce lignage. Quant aux cellules exprimant *LacZ* des animaux dépourvus de Ptf1a, elles sont intégrées à l'épithélium

intestinal dans les cryptes en développement et le long de la muqueuse des villosités. Les animaux hétérozygotes *ptf1a*<sup>+/-</sup> ne présentent pas ce marquage. On peut donc, à partir d'un précurseur endodermique commun, retracer les trois destins possibles: en présence d'une co-expression de *pdx1* et de *ptf1a*, les cellules suivront un destin pancréatique alors que l'absence de *ptf1* orientera la cellule vers un destin intestinal. Enfin, ce précurseur endodermique acquiert une détermination hépatique en cas d'influence positive du mésoderme cardiaque avoisinant. Ces travaux démontrent une fois de plus que les études de lignage cellulaire vont devenir incontournables pour compléter les études d'inactivation génétique dans la compréhension de la fonction des gènes au cours du développement. ♦

> **La maladie de Whipple est une** maladie infectieuse rare, caractérisée par l'infiltration, par des macrophages infectés, de certains tissus de l'organisme, en particulier la muqueuse duodénale. Elle touche majoritairement les hommes vers la quarantaine et peut être létale en l'absence de traitement. Elle semble favorisée par un terrain génétique encore inconnu associé à un déficit du système immunitaire. Le diagnostic est difficile en raison du tableau clinique hétérogène: arthralgies, diarrhées, perte de poids, fièvre, parfois atteintes du système nerveux central et cardiopathies. Bien que la maladie ait été décrite il y a presque un siècle, c'est seulement en 1991 que la bactérie pathogène *Tropheryma whipplei* a été identifiée. Il fallut encore dix années pour mettre au point des conditions de culture de cette bactérie à Gram positif dont le temps de doublement est de... 18 jours! Aujourd'hui, une nouvelle avancée importante est réalisée avec le séquençage complet de son génome, qui présente plusieurs caractéristiques

### *Tropheryma whipplei*: une bactérie parasite

inhabituelles [1]. Avec seulement 0,9 Mb et 784 séquences codantes, *T. whipplei* est le plus petit génome bactérien séquencé à ce jour. Cette petite taille est due à l'absence de nombreux gènes impliqués dans le métabolisme énergétique et la biosynthèse des acides aminés, mais on trouve 47 gènes codant pour des transporteurs, un ensemble de propriétés caractéristiques des micro-organismes strictement adaptés à leur hôte. Parmi les séquences codantes, 74 % peuvent être identifiées par homologie avec des séquences connues et 11 % sont hypothétiques. Parmi les 15 % restant, les trois quarts ont des caractéristiques de protéines de l'enveloppe ou de protéines sécrétées. Cette étonnante proportion de protéines localisées à la surface de la bactérie pourrait refléter l'importance des interactions avec l'hôte. De plus, plusieurs de ces protéines de surface montrent des variations de séquences qui résulteraient de mécanismes spécifiques d'adaptation de la bactérie à son hôte, ce qui pourrait expliquer la résistance de la maladie de Whipple à certains traitements antibiotiques. Ces données moléculaires devraient permettre la mise au point de nouveaux tests de détection de cette maladie dont l'incidence est sans doute sous-estimée et le diagnostic souvent trop tardif, en moyenne huit ans après l'apparition des premiers symptômes. ♦

1. Bentley DS, et al. *Lancet* 2003; 361: 637-44.

Quand la science rejoint l'art  
Collection photographique de l'Inserm  
(© Photothèque Inserm, Michel Depardieu)

Page 546: Harmonies (structure 3D d'une molécule HLA) (photo Jean-Michel Claverie).

Page 548: Stalagmites (chromosomes marqués par un colorant fluorescent) (photo Philippe Metzereu).

Page 551: L'horloge du temps (triple hélice d'ADN) (photo Sheng Sun-Jian).

Pavillon Kirmisson, 149, rue de Sèvres, 75015 Paris, France. **Alain Ehrenberg** Cesames (Centre de recherche psychotropes, santé mentale, société), FRE 2321, Cnrs-Université René Descartes Paris V, Iresco, 59-61, rue Pouchet, 75849 Paris Cedex 17, France. **Jacques Epelbaum** IFR Broca-Sainte Anne sur les affections du système nerveux central, Inserm U.549, 2ter, rue d'Alésia, 75014 Paris, France. **Évelyne Ferrary** Inserm EMI-U.0112, Faculté Xavier Bichat, 16, rue Henri Huchard, 75870 Paris Cedex 18, France. **Antoine Flahault** Inserm U.444, Faculté de Médecine Saint-Antoine, 27, rue de Chaligny, 75571 Paris Cedex 12, France. **Gérard Friedlander** Inserm U.426, Faculté Xavier Bichat, 16, rue Henri Huchard, 75870 Paris Cedex 18, France. **Thierry Galli** Inserm U.536, Centre de recherche Inserm, 17, rue du Fer à Moulin, 75005 Paris, France. **Hélène Gilgenkrantz** Institut Cochin, Département de génétique, développement et pathologie moléculaires, Inserm U.567 - UMR 8104 Cnrs, 24, rue du Faubourg Saint-Jacques, 75014 Paris, France. **Simone Gilgenkrantz** 9, rue Basse, 54330 Clerey-sur-Brenon, France. **Gilles Grateau** Service de Médecine Interne, Hôtel-Dieu, 1, place du Parvis Notre-Dame, 75181 Paris Cedex 04, France. **Richard Hamelin** CEPH-Inserm U.434, 27, rue Juliette Dodu, 75010 Paris, France. **Dominique Labie** Institut Cochin, Département de génétique, développement et pathologie moléculaires, Inserm U.567, 24, rue du Faubourg Saint-Jacques, 75014 Paris, France. **Étienne Larger** Inserm U.36, Collège de France, 11, place Marcellin Berthelot, 75005 Paris, France. **Jean-Jacques Mercadier** Inserm U.460, Faculté Xavier Bichat, 16, rue Henri Huchard, BP 416, 75870 Paris Cedex 18, France. **Anne-Marie Moulin** IRD, Département société et santé, 213, rue Lafayette, 75010 Paris, France. **Monique Plantavid** Inserm U.326, CHU Purpan, place du Dr Baylac, 31059 Toulouse Cedex 03, France. **Marc Sitbon** IGMM, Cnrs UMR 5535, 1919, route de Mende, 34293 Montpellier Cedex France. **Isabelle Tratner** médecine/sciences, Faculté Xavier Bichat, 16, rue Henri Huchard, 75870 Paris Cedex 18, France.

Les brèves de ce numéro ont été préparées par :

**Jean-Claude Ameisen** EMI-U.9922, Hôpital Bichat, Inserm-Université Paris VII, 46, rue Henri Huchard, 75877 Paris Cedex 18, France. **Mounira Amor-Gueret** Cnrs UMR 8126, Institut Gustave Roussy, 39, rue Camille Desmoulins, 94805 Villejuif Cedex, France. **Raymond Ardaillou** Inserm U.489, Hôpital Tenon, 4, rue de la Chine, 75970 Paris Cedex 20, France. **Jean Bastin** Inserm U.393, Hôpital Necker-Enfants Malades, 149, rue de Sèvres, 75015 Paris, France. **Pascale Borensztein** GIS-Institut des Maladies rares, Hôpital Broussais, 102, rue Didot, 75014 Paris, France. **Hervé Chneiweiss** Inserm U.114, Collège de France, 11, place Marcellin Berthelot, 75231 Paris Cedex 05, France. **Laure Coulombel** Inserm U.421, Faculté de médecine, 8, rue du Général Sarrail, 94010 Créteil, France. **Jean-Pierre de Villartray** Inserm U.429, Hôpital Necker,



## CNRSFormation

au service de l'Entreprise

du 17 au 19 septembre 2003  
à GIF SUR YVETTE (91)

**Initiation à l'analyse informatique des séquences nucléiques et protéiques**

du 8 au 10 octobre 2003  
à ORSAY (91)

**Atelier signalisation**

du 13 au 16 octobre 2003  
à GIF SUR YVETTE (91)

**Atelier de microscopie confocale**

du 17 au 21 novembre 2003  
à ORSAY (91)

**Spectrométrie de masse en chimie et en biologie**

du 17 au 21 novembre 2003  
à ORSAY (91)

**La PCR : théorie et applications**

du 15 au 18 décembre 2003  
à ORSAY (91)

**La spectrométrie de masse en tant que mode de détection chromatographique : GC-MS et LC-MS**

du 16 au 17 décembre 2003  
à GIF SUR YVETTE (91)

**Recherche de similitudes entre séquences.  
Identification de caractéristiques biologiques dans les séquences**

Catalogue, programmes et inscriptions :

**CNRSFormation** Avenue de la Terrasse Bât. 31 - 91198 Gif-sur-Yvette Cedex - FRANCE  
Tél. : 01 69 82 44 55 - Fax : 01 69 82 44 89 **Internet : <http://cnrsformation.cnrs-gif.fr>**