

M/S : médecine sciences



Hypervariabilité génotypique des mélanomes Un défi thérapeutique

Genotypic variability of melanoma A therapeutic challenge

Stéphane Dalle, Tanguy Martin-Denavit et Luc Thomas

Volume 22, numéro 2, février 2006

La peau

URI : <https://id.erudit.org/iderudit/012388ar>

[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

Dalle, S., Martin-Denavit, T. & Thomas, L. (2006). Hypervariabilité génotypique des mélanomes : un défi thérapeutique. *M/S : médecine sciences*, 22(2), 178–182.

Résumé de l'article

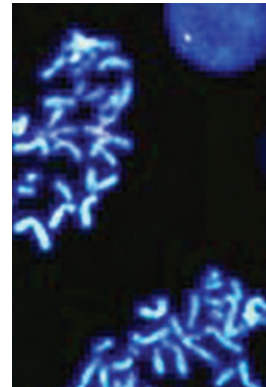
On estime à environ 5 000 le nombre annuel de nouveaux cas de mélanome en France. La proportion des formes familiales est évaluée, selon les séries, entre 5 % et 10 %. Les aspects cliniques, histologiques et biologiques de progression du mélanome sont actuellement mieux connus ; les développements technologiques récents ont, quant à eux, permis d'aborder les mécanismes moléculaires de la progression tumorale et de mettre en lumière des gènes impliqués dans cette évolution. Toutefois, des difficultés importantes persistent : il existe une grande variabilité dans l'expression de ces gènes, non seulement d'un patient à l'autre, mais aussi selon les stades de la maladie, locaux ou métastatiques ; par ailleurs, certaines des mutations retrouvées au cours du mélanome peuvent également être présentes dans des lésions bénignes (naevus). La variabilité génotypique associée au mélanome rend le ciblage thérapeutique complexe, et constitue actuellement un défi majeur en termes de traitement. Cet article, volontairement non exhaustif, insistera surtout sur les anomalies génomiques les plus étudiées, desquelles semblent naître des perspectives thérapeutiques intéressantes.

> On estime à environ 5 000 le nombre annuel de nouveaux cas de mélanome en France. La proportion des formes familiales est évaluée, selon les séries, entre 5 % et 10 %. Les aspects cliniques, histologiques et biologiques de progression du mélanome sont actuellement mieux connus ; les développements technologiques récents ont, quant à eux, permis d'aborder les mécanismes moléculaires de la progression tumorale et de mettre en lumière des gènes impliqués dans cette évolution. Toutefois, des difficultés importantes persistent : il existe une grande variabilité dans l'expression de ces gènes, non seulement d'un patient à l'autre, mais aussi selon les stades de la maladie, locaux ou métastatiques ; par ailleurs, certaines des mutations retrouvées au cours du mélanome peuvent également être présentes dans des lésions bénignes (nævus). La variabilité génotypique associée au mélanome rend le ciblage thérapeutique complexe, et constitue actuellement un défi majeur en termes de traitement. Cet article, volontairement non exhaustif, insistera surtout sur les anomalies génomiques les plus étudiées, desquelles semblent naître des perspectives thérapeutiques intéressantes. <

Hypervariabilité génotypique des mélanomes

Un défi thérapeutique

Stéphane Dalle, Tanguy Martin-Denavit, Luc Thomas



S. Dalle, L. Thomas :
Service de Dermatologie.
T. Martin-Denavit :
Services de Dermatologie
et de Génétique clinique,
Hôpital de l'Hôtel-Dieu,
1, place de l'Hôpital,
69288 Lyon Cedex 02, France.
stephane.dalle@chu-lyon.fr

protéines, produits de ces gènes, ainsi que de leurs ligands permet d'améliorer les connaissances sur les mécanismes de prolifération cellulaire en général, et de la tumorigenèse en particulier. La découverte de mutations familiales autorise l'identification des individus à risque, permettant ainsi de mettre en place une stratégie thérapeutique ou préventive éventuelle, mais aussi de rassurer les patients indemnes de mutation.

Le mélanome est devenu un enjeu de santé publique majeur dans de nombreux pays : depuis le milieu des années 60, son incidence a en effet augmenté de 3 % à 8 % par an selon les pays. Malgré cette incidence accrue et une mortalité également en hausse, le taux de survie augmente : en 1960, 60 % des patients atteints de mélanome décédaient de leur maladie, contre 11 % actuellement. Cette amélioration est essentiellement due au progrès réalisés en termes de diagnostic précoce [1].

Mutations somatiques et mélanome

Différents types d'anomalies chromosomiques ou de niveaux d'expression génique ont été mis en évidence sur des échantillons de tumeur primitive de mélanome, notamment par hybridation génomique comparative (CGH) ou évaluation comparative du nombre de copies

Le cancer représente l'une des principales causes de mortalité dans les pays industrialisés. La cancérogenèse est due au dérèglement de l'expression des gènes impliqués dans la prolifération, la survie ou la mort cellulaire, une dérégulation secondaire à la survenue de mutations de ces gènes. La plupart des cancers sont sporadiques, c'est-à-dire que les mutations sont apparues de façon somatique et n'existent qu'au niveau de la tumeur. Cependant, environ 5 % des cancers sont secondaires à une mutation initiale présente de façon constitutive chez l'individu : on parle alors de prédisposition génétique au cancer. Les gènes impliqués dans ces cancers familiaux peuvent également être à l'origine de cancers sporadiques, la mutation n'étant alors pas germinale, mais apparue au niveau de certains tissus, c'est-à-dire somatique. L'étude des fonctions des

d'ADN par *micro-arrays*. Les anomalies les plus fréquemment retrouvées sont les délétions des chromosomes 1, 6, 9 et 10, et des translocations réciproques ou complexes entre les chromosomes 6, 7 et 8, dans plus de 95 % des cas [1-3]. Des corrélations génotype-phénotype existent, reliant le type anatomo-clinique du mélanome (acral, superficiel, nodulaire, lentigineux) aux remaniements chromosomiques qui leur sont associés [4].

Le mélanome acral, qui intéresse essentiellement les zones non photo-exposées, est fréquemment porteur d'un nombre supérieur de remaniements en gain, c'est-à-dire de trisomies, lorsqu'il est comparé au mélanome d'extension superficielle [5]. Les mélanomes survenant en zones photo-exposées, quant à eux, présentent le plus souvent des aberrations sur les régions chromosomiques 13q et 17p [6]. De leur côté, les mélanomes atteignant les muqueuses sont surtout porteurs de translocations concernant les gènes régions 1q, 6p et 8q [7]. Les régions chromosomiques amplifiées contiennent le plus souvent des oncogènes connus (*HRAS*, *CDK4*, *BRAF*, *cyclin D1*) [8], mais également des gènes non identifiés [9]. Plusieurs études concordantes ont donc démontré que la nature des aberrations chromosomiques et le niveau d'expression de ces oncogènes sont corrélés au type anatomo-clinique de mélanome et à sa survenue en zone photo-exposée ou non [4].

La séquence des modifications caryotypiques survenant au cours de l'évolution du mélanome est peu connue. Il semble toutefois que deux phénomènes initiaux, délétion du chromosome 3 ou translocation impliquant le chromosome 6p, sont essentiels avant que surviennent les autres altérations concernant les chromosomes 1, 8, 9, 10, 11 et 15 [10].

Le nombre d'aberrations chromosomiques, quant à lui, augmente avec l'évolution métastatique, traduisant une grande instabilité génétique. La comparaison génomique entre tumeur primitive et métastases révèle un grand nombre d'altérations accompagnant la progression de la maladie [11].

Gène BRAF

Une forte association entre des mutations du gène *BRAF* et le mélanome a été rapportée en 2002 par Davies et ses

collaborateurs [12]. Il existe chez l'homme 3 gènes *RAF* (*A-RAF*, *B-RAF* et *C-RAF*) et 3 gènes *RAS* (*H-RAS*, *K-RAS* et *N-RAS*). Le gène *BRAF* code pour une sérine/thréonine kinase intervenant dans la voie de signalisation des MAP (*mitogen-activated protein*)-kinases (Figure 1). L'activation de cette voie conduit à des événements cytoplasmiques et transcriptionnels communs au développement de multiples cancers. Les gènes *N-RAS* et *BRAF*, impliqués dans la voie de signalisation des MAP-kinases, sont fréquemment mutés aux cours des stades locaux et métastatiques du mélanome. Les mutations de *N-RAS* sont présentes dans 5 % à 20 % des mélanomes. Quant aux mutations du gène *BRAF*, la plus commune est la mutation substitutive V600E (anciennement V599E), présente dans près de 66 % des cas de mélanome. Les mutations du gène *BRAF* semblent constituer un élément précoce dans l'évolution du mélanome, la progression métastatique de la maladie [13] et la prolifération vasculaire associée au développement tumoral [14] ; elles sont détectables dès la phase de croissance horizontale de ce cancer. Le transfert *in vitro* du gène *BRAF* muté conduit à des modifications du phénotype des mélanocytes, avec augmentation de leur prolifération et formation de tumeurs [15]. Des mutations du gène *BRAF* sont cependant également présentes au sein de nævus bénins. Les mutations germinales de ce gène semblent rares [16].

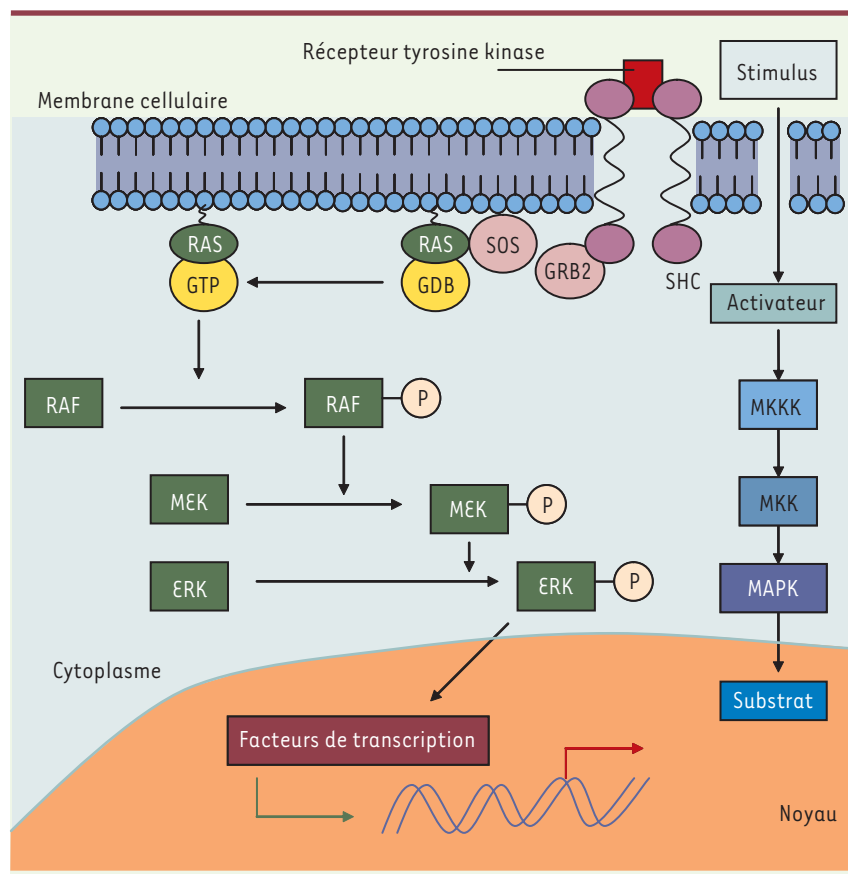


Figure 1. Voie de signalisation des MAP-kinases, avec les voies RAS-RAF-MEK-ERK. MAPK : mitogen-activated protein kinases ; MKK(K) : mitogen-activated protein kinase (kinase) ; RTK : receptor tyrosine kinase ; SH2 : sequence homology 2.

Associées à un mélanome, les mutations du gène *BRAF* sont plus fréquentes chez les sujets jeunes, lorsque le mélanome survient sur des zones d'exposition au soleil intense et intermittente (dos, jambes) [17]. Ces mutations sont rares, en revanche, sur les zones exposées de manière chronique aux radiations solaires (visage, extrémités des membres) [18], et absentes au cours des mélanomes oculaire [19] et desmoplastique [20].

In vitro, la suppression des produits d'expression du gène *BRAF* par interférence par l'ARN limite la prolifération cellulaire [21]. Les mutations du gène *BRAF* représentant une cible thérapeutique privilégiée, des agents interférant avec le gène *BRAF* sont en cours de développement clinique dans des essais thérapeutiques de phase III [22].

Gène *MC1R*

Le MC1-R, récepteur de l' α -MSH (mélancortine) présent sur les mélanocytes, permet de stimuler la production de mélanines foncées (eumélanines) (Figure 2), qui sont photoprotectrices. Les mutations du gène *MC1R* entraînent une diminution de la production des eumélanines au profit de celle des phéomélanines, peu photoprotectrices [1], facilitant en cela la survenue de dommages photo-induits. Il existe un grand polymorphisme du gène *MC1R* dans la population caucasienne : environ 30 variants ont été rapportés, parmi lesquels 9 sont associés à des pertes fonctionnelles [23, 24].

Des variants de *MC1R* ont été retrouvés en France chez 68 % des patients atteints de mélanome, contre 31 % dans un groupe contrôle. Les variants les plus significativement corrélés au risque de mélanome sont Val60Leu, Arg151Cys et Arg160Trp [25].

Gène *TP53*

Le gène suppresseur de tumeur *TP53*, situé sur le bras court du chromosome 17, code pour une protéine nucléaire de 53 kDa (p53), un facteur de transcription intervenant à l'état normal dans le contrôle négatif du cycle cellulaire, la réparation et la division cellulaires, le contrôle de la stabilité génétique et l'apoptose. Quand le gène *TP53* est muté, et la protéine inactive, les promoteurs de la croissance cellulaire s'expriment et déclenchent un développement anarchique de la cellule et, à terme, une tumeur cancéreuse.

Le rôle de p53 dans le mélanome n'est que partiellement compris. La protéine p53 est indétectable dans de nombreux tissus, y compris la peau, du fait de sa courte durée de vie. Cependant, l'étude en immuno-histochimie de tumeurs exprimant des variants mutés de p53 montre que cette protéine est stable dans le temps, et détectable. Il ne semble en revanche pas y avoir d'expression de p53 dans les nævus. Le niveau d'expression de la protéine p53, qui croît avec l'épaisseur de la lésion, est aussi plus élevé dans les métastases. Lorsque le mélanome survient sur un nævus, seules les cellules malignes expriment la

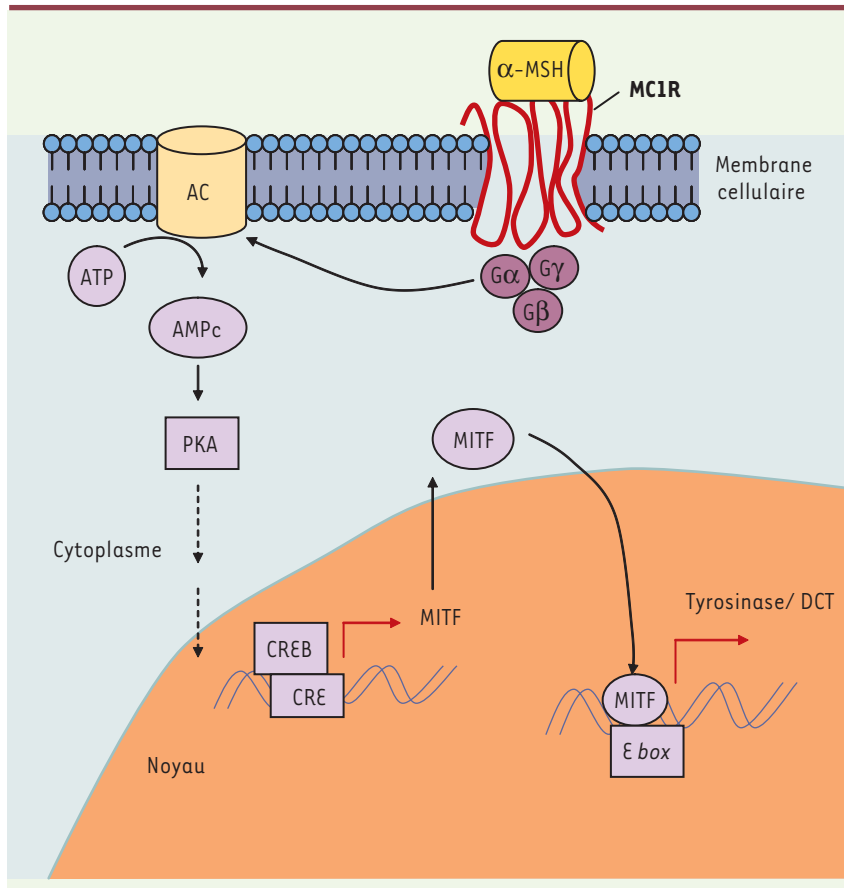


Figure 2. Régulation des gènes de la pigmentation de la peau par α -MSH /MC1R. Les effets de l' α -MSH sur la mélanogénèse passent par l'activation de la voie de l'AMPc. L' α -MSH se fixe sur son récepteur MC1R. Les protéines G transmettent le signal à l'AC, qui catalyse l'ATP en AMPc. L'augmentation de la concentration intracellulaire en AMPc provoque alors l'activation de la PKA, alors transloquée vers le noyau où elle phosphoryle le CREB. La présence d'un domaine CRE dans le promoteur de MTF explique son rôle central dans la régulation de l'expression des gènes de la pigmentation *TRP1* et *TRP2*. α -MSH : α -melanocyte-stimulating hormone (mélancortine) ; MC1R : melanocortin-1 receptor ; GPCR : G-protein-coupled receptor ; AC : adenylyl cyclase ; PKA : protein-kinase A ; CRE(B) : cAMP-responsive-element (binding protein) ; MTF : microphthalmia-associated transcription factor ; DCT : dopachrome tautomerase (ou TRP2) ; TRP1 : tyrosinase-related protein 1.

protéine p53 [26]. Lors de l'analyse de la tumeur primitive, des pertes d'hétérozygotie (LOH) de *TP53* ont été retrouvées dans environ 20 % des cas [27].

Gène *PTEN*

Le gène suppresseur de tumeur *PTEN* (*phosphatase and tensin homolog deleted on chromosome TEN*) est localisé sur le bras long du chromosome 10, en 10q23. Les mutations somatiques de ce gène ont pour conséquences la survenue de tumeurs cérébrales, de glioblastomes et de cancers de l'endomètre. Les mutations du gène *PTEN* sont fréquemment retrouvées dans les lignées cellulaires *in vitro* de mélanome. Une étude récente a retrouvé, sur des lésions primitives de mélanomes, jusqu'à 43 % de mutations de *PTEN*, sans que la présence ou l'absence de ces mutations soit liée au pronostic [28]. Lorsque la mutation du gène *PTEN* est germinale, les patients développent préférentiellement des cancers du sein et de la thyroïde, mais peu de mélanomes [29].

Gènes de prédisposition et mélanomes familiaux

Les formes familiales de cancer ont souvent permis de mettre en évidence des anomalies génétiques qui gouvernent à la fois les formes familiales et les formes sporadiques de la maladie. Les formes familiales représentent 8 % à 12 % des mélanomes. La proportion exacte des mélanomes associée à des gènes connus est mal évaluée, mais serait inférieure à 2 % [30]. Deux gènes majeurs de susceptibilité ont été identifiés en association avec les mélanomes familiaux : le gène suppresseur de tumeur *CDKN2A* et l'oncogène *CDK4*.

Le gène *CDKN2A* a été localisé en 9p21 grâce à des délétions homozygotes retrouvées fréquemment portées par des lignées tumorales [31, 32]. Ce locus, désigné ensuite comme associé aux mélanomes familiaux [33], code pour deux protéines, p16^{INK4a} et p14^{ARF}. La protéine p16^{INK4a} est un inhibiteur de la phosphorylation de la pRB (produit du gène suppresseur de tumeur RB-1, pour rétinoblastome-1) par le complexe cycline D1-cdk4, inhibition qui entraîne un arrêt du cycle cellulaire en G1. La protéine p14^{ARF} intervient, quant à elle, en inhibant la dégradation de la protéine p53 [34]. Une mutation du gène *CDKN2A* est présente dans 25 % à 40 % des formes familiales de mélanome, tandis qu'elle n'est que de 0,2 % à 2 % dans les formes sporadiques [35].

D'autres gènes sont en cours d'études ; ainsi, un gène candidat est localisé sur le bras court du chromosome 1, en 1p22 [36].

Conclusions et perspectives

À la suite du succès remarquable de l'inhibiteur sélectif de tyrosine-kinase (imatinib) dans le traitement de la leucémie myéloïde chronique, la cancérologie est entrée dans l'ère des traitements « de ciblage moléculaire ». Les anomalies chromosomiques et moléculaires au sein des tumeurs sont multiples et souvent variables pour une même tumeur, notamment au cours de son évolution métastatique. Il n'a pas encore été dégagé pour le mélanome de cible moléculaire essentielle au développement des mélanocytes tumoraux, spécifique du contingent cellulaire malin et persistant au cours de l'évolution métastatique. Il est probable que la solution émanera d'une thérapeutique ciblée, utilisée en monothérapie ou, plus probablement, en association, une thérapeutique visant non seulement les mélanocytes tumoraux, mais aussi l'environnement immédiat (en termes de vascularisation, de réponse immunitaire...) des cellules malignes, nécessaire à leur prolifération. La compréhension des anomalies génétiques et des mécanismes moléculaires impliqués dans le mélanome aux stades initiaux et disséminés progresse actuellement de manière spectaculaire. Les hypothèses de développements thérapeutiques sont aussi très nombreuses, même si le traitement du mélanome métastatique constitue encore un défi thérapeutique majeur pour les chercheurs et médecins impliqués dans la prise en charge de cette maladie. ♦

SUMMARY

Genotypic variability of melanoma : a therapeutic challenge

Cutaneous melanoma remains a management challenge. Melanoma is the leading cause of death from skin tumors worldwide. Melanoma progression is well defined in its clinical, histopathological and biological aspects, but the molecular mechanism involved and the genetic markers associated to metastatic dissemination are only beginning to be defined. The recent development of high-throughput technologies aimed at global molecular profiling of cancer is switching on the spotlight at previously unknown candidate genes involved in melanoma. Among those genes, *BRAF* is one of the most supposed to be of interest and targeted therapies are ongoing in clinical trials. In familial melanoma, germline mutations in two genes, *CDKN2A* and *CDK4*, that play a pivotal role in controlling cell cycle and division. It is hope that this better understanding of the biologic features of melanoma and the mechanisms underlying tumor-induced immunosuppression will lead to efficacious targeted therapy. ♦

RÉFÉRENCES

1. Thompson JF, Scolyer RA, Kefford RF. Cutaneous melanoma. *Lancet* 2005 ; 365 : 687-701.
2. Bastian BC. Understanding the progression of melanocytic neoplasia using genomic analysis : from fields to cancer. *Oncogene* 2003 ; 22 : 3081-6.
3. Nelson MA, Radmacher MD, Simon R, et al. Chromosome abnormalities in malignant melanoma : clinical significance of nonrandom chromosome abnormalities in 206 cases. *Cancer Genet Cytogenet* 2000 ; 122 : 101-9.
4. Curtin JA, Fridlyand J, Kageshita T, et al. Distinct sets of genetic alterations in melanoma. *N Engl J Med* 2005 ; 353 : 2135-47.
5. Bastian BC, Kashani-Sabet M, Hamm H, et al. Gene amplifications characterize acral melanoma and permit the detection of occult tumor cells in the surrounding skin. *Cancer Res* 2000 ; 60 : 1968-73.

6. Bastian BC, Olshen AB, LeBoit PE, Pinkel D. Classifying melanocytic tumors based on DNA copy number changes. *Am J Pathol* 2003 ; 163 : 1765-70.
7. Van Dijk M, Sprenger S, Rombout P, et al. Distinct chromosomal aberrations in sinonasal mucosal melanoma as detected by comparative genomic hybridization. *Genes Chromosomes Cancer* 2003 ; 36 : 151-8.
8. Chudnovsky Y, Adams AE, Robbins PB, et al. Use of human tissue to assess the oncogenic activity of melanoma-associated mutations. *Nat Genet* 2005 ; 37 : 745-9.
9. Sauter ER, Yeo UC, von Stemm A, et al. Cyclin D1 is a candidate oncogene in cutaneous melanoma. *Cancer Res* 2002 ; 62 : 3200-6.
10. Hoglund M, Gisselsson D, Hansen GB, et al. Dissecting karyotypic patterns in malignant melanomas : temporal clustering of losses and gains in melanoma karyotypic evolution. *Int J Cancer* 2004 ; 108 : 57-65.
11. Balazs M, Adam Z, Treszl A, et al. Chromosomal imbalances in primary and metastatic melanomas revealed by comparative genomic hybridization. *Cytometry* 2001 ; 46 : 222-32.
12. Davies H, Bignell GR, Cox C, et al. Mutations of the BRAF gene in human cancer. *Nature* 2002 ; 417 : 949-54.
13. Shinozaki M, Fujimoto A, Morton DL, Hoon DS. Incidence of BRAF oncogene mutation and clinical relevance for primary cutaneous melanomas. *Clin Cancer Res* 2004 ; 10 : 1753-7.
14. Sharma A, Trivedi NR, Zimmerman MA, et al. Mutant V599E-Braf regulates growth and vascular development of malignant melanoma tumors. *Cancer Res* 2005 ; 65 : 2412-21.
15. Wellbrock C, Ogilvie L, Hedley D, et al. V599E-BRAF is an oncogene in melanocytes. *Cancer Res* 2004 ; 64 : 2338-42.
16. Laud K, Kannengiesser C, Avril MF, et al. BRAF as a melanoma susceptibility candidate gene ? *Cancer Res* 2003 ; 63 : 3061-5.
17. Kumar R, Angelini S, Czene K, et al. BRAF mutations in metastatic melanoma : a possible association with clinical outcome. *Clin Cancer Res* 2003 ; 9 : 3362-8.
18. Maldonado JL, Fridlyand J, Patel H, et al. Determinants of BRAF mutations in primary melanomas. *J Natl Cancer Inst* 2003 ; 95 : 1878-90.
20. Davison JM, Rosenbaum E, Barrett TL, et al. Absence of V599E BRAF mutations in desmoplastic melanomas. *Cancer* 2005 ; 103 : 788-92.
21. Hingorani SR, Jacobetz MA, Robertson GP, et al. Suppression of BRAF(V599E) in human melanoma abrogates transformation. *Cancer Res* 2003 ; 63 : 5198-202.
22. Bollag G, Freeman S, Lyons JF, Post LE. Raf pathway inhibitors in oncology. *Curr Opin Investig Drugs* 2003 ; 4 : 1436-41.
23. Cruz F, Rubin BP, Wilson D, et al. Absence of BRAF and NRAS mutations in uveal melanoma. *Cancer Res* 2003 ; 63 : 5761-6.
24. Schaffer JV, Bologna JL. The melanocortin-1 receptor : red hair and beyond. *Arch Dermatol* 2001 ; 137 : 1477-1485.
25. Sturm RA, Teasdale RD, Box NF. Human pigmentation genes : identification, structure and consequences of polymorphic variation. *Gene* 2001 ; 277 : 49-62.
26. Matichard E, Verpillat P, Meziani R, et al. Melanocortin 1 receptor (MC1R) gene variants may increase the risk of melanoma in France independently of clinical risk factors and UV exposure. *J Med Genet* 2004 ; 41 : e13.
27. Radhi JM. Malignant melanoma arising from nevi, p53, p16, and Bcl-2 : expression in benign versus malignant components. *J Cutan Med Surg* 1999 ; 3 : 293-7.
28. Soto JL, Cabrera CM, Serrano S, Lopez-Nevot MA. Mutation analysis of genes that control the G1/S cell cycle in melanoma : TP53, CDKN1A, CDKN2A, and CDKN2B. *BMC Cancer* 2005 ; 5 : 36.
29. Mikhail M, Velazquez E, Shapiro R, et al. PTEN expression in melanoma : relationship with patient survival, Bcl-2 expression, and proliferation. *Clin Cancer Res* 2005 ; 11 : 5153-7.
30. Liaw D, Marsh DJ, Li J, et al. Germline mutations of the PTEN gene in Cowden disease, an inherited breast and thyroid cancer syndrome. *Nat Genet* 1997 ; 16 : 64-7.
31. Goldstein AM, Tucker MA. Genetic epidemiology of cutaneous melanoma : a global perspective. *Arch Dermatol* 2001 ; 137 : 1493-6.
32. Kamb A, Gruis NA, Weaver-Feldhaus J, et al. A cell cycle regulator potentially involved in genesis of many tumor types. *Science* 1994 ; 264 : 436-40.
33. Nobori T, Miura K, Wu DJ, et al. Deletions of the cyclin-dependent kinase-4 inhibitor gene in multiple human cancers. *Nature* 1994 ; 368 : 753-6.
34. Hussussian CJ, Struwing JP, Goldstein AM, et al. Germline p16 mutations in familial melanoma. *Nat Genet* 1994 ; 8 : 15-21.
35. Chin L. The genetics of malignant melanoma : lessons from mouse and man. *Nat Rev Cancer* 2003 ; 3 : 559-70.
36. Tsao H, Zhang X, Kwitkiwski K, et al. Low prevalence of germline CDKN2A and CDK4 mutations in patients with early-onset melanoma. *Arch Dermatol* 2000 ; 136 : 1118-22.
37. Gillanders E, Joo SH, Holland EA, et al. Localization of a novel melanoma susceptibility locus to 1p22. *Am J Hum Genet* 2003 ; 73 : 301-13.

TIRÉS À PART

S. Dalle



Tarifs d'abonnement M/S - 2006

**Abonnez-vous
à Médecine/Sciences**

> Depuis 20 ans, grâce à m/s, vous vivez
en direct les progrès
des sciences biologiques et médicales

**Bulletin d'abonnement
page 130 dans ce numéro de m/s**

