

M/S : médecine sciences



Brèves

Jean-Claude Ameisen, Raymond Ardaillou, Pascale Borensztein, Hervé Chneiweiss, Laure Coulombel, Alain Ehrenberg, Jacques Epelbaum, évelyne Ferrary, Antoine Flahault, Gérard Friedlander, Thierry Galli, Hélène Gilgenkrantz, Simone Gilgenkrantz, Richard Hamelin, Dominique Labie, Étienne Larger, Jean-Jacques Mercadier, Anne-Marie Moulin, Isabelle Tratner, Marc Davenne, Pierre-Marie Lledo, Christian de Rouffignac, Stéphane Haïk, Baptiste Faucheux, Jean-Jacques Hauw et Pierre Pontarotti

Volume 20, numéro 1, janvier 2004

URI : <https://id.erudit.org/iderudit/007518ar>

[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., Ardaillou, R., Borensztein, P., Chneiweiss, H., Coulombel, L., Ehrenberg, A., Epelbaum, J., Ferrary, é., Flahault, A., Friedlander, G., Galli, T., Gilgenkrantz, H., Gilgenkrantz, S., Hamelin, R., Labie, D., Larger, É., Mercadier, J., Moulin, A., Tratner, I., Davenne, M., Lledo, P., de Rouffignac, C., Haïk, S., Faucheux, B., Hauw, J. & Pontarotti, P. (2004). Brèves. *M/S : médecine sciences*, 20 (1), 25–35.



SOMMAIRE DES BRÈVES

- 25 • La liaison cannibale
- 26 • Un accroc au dogme de la spécificité des récepteurs
- 26 • Des petits ARN pour devenir grand
- 27 • Un pas en avant vers une loi de bioéthique... au Canada
- 27 • *ChIP on Chip*
- 28 • Chocolat noir médicament !
- 28 • À quoi servent les CNG ?
- 29 • Détournement viral
- 29 • Du gaz dans la sécrétion
- 30 • EBV, un baiser virulent
- 30 • L'ÉPO protège aussi les myocytes cardiaques !
- 31 • Lymphocytes désarmés dans le syndrome d'Hermansky-Pudlak
- 31 • Muscle et lysosome: une relation étroite
- 32 • Un gène de la puberté
- 32 • Des poux dans la fourrure
- 33 • Propagation des prions chez l'homme
- 33 • Lutte contre la rouille avec sulfirédoxine
- 34 • Le secret de la huitième protéine dans le syndrome de Bardet-Biedl
- 34 • La saga des cellules souches neuronales (suite...)

> Pour qu'il y ait répulsion entre deux cellules, il faut rompre le lien qui les unit. Dans le système nerveux, un des mécanismes utilisés est le clivage protéolytique du récepteur ou du ligand; ainsi, la protéase ADAM 10 clive l'ectodomaine du ligand éphrine A2, libérant la cellule qui était liée à sa voisine exprimant le récepteur Eph A [1] (→). Deux articles de *Nature Cell Biology* [2, 3] décrivent un mécanisme alternatif, l'endocytose du complexe

ligand-récepteur par l'un ou l'autre protagoniste. Le couple en cause est EphB4 et son ligand éphrine B2. L'approche expérimentale consiste à mettre en contact des cellules exprimant le récepteur EphB4 et des cellules exprimant le ligand éphrine B2, après micro-injection des vecteurs d'expression codant pour les deux protéines. La réorganisation membranaire, la cinétique de formation des complexes ligand-récepteur, et leur endocytose sont analysées par des techniques de microscopie et de fluorescence. Quelques heures après contact cellulaire, il y a formation d'extensions et de protrusions de la membrane cellulaire qui entourent progressivement les complexes ligand-récepteur, et les incluent dans des

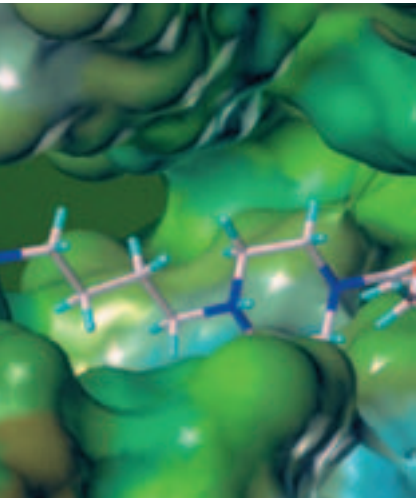
La liaison cannibale

1. Hattori M, et al. *Science* 2000; 289: 1360-5.
2. Marston DJ, et al. *Nat Cell Biol* 2003; 5: 879-88.
3. Zimmer M, et al. *Nat Cell Biol* 2003; 5: 869-78.

vésicules d'endocytose, qui migrent ensuite dans le cytoplasme. C'est le ligand complet, enchâssé dans la membrane cellulaire, et pas seulement l'ectodomaine, qui subit un processus de *trans*-endocytose dans la cellule exprimant le récepteur EphB4 (il peut être bidirectionnel); on est donc dans une situation différente du clivage protéolytique de l'éphrine A2 par ADAM 10 [1], enzyme inefficace pour rompre la liaison EphB4-éphrine B2. La clathrine et les cavéoles ne jouent aucun rôle dans cette endocytose, et les acteurs essentiels sont la polymérisation de l'actine et la voie Rac et Arp 2/3. Cela est surprenant car la littérature réfute une activation générale de Rac en réponse à la stimulation des récepteurs Eph. Sans doute s'agit-il ici d'une activation localisée et transitoire. Un processus de *trans*-endocytose a aussi été décrit, bidirectionnel dans le cas du ligand de Notch, Delta, unidirectionnel pour celui de patched, sonic hedgehog. Il aboutit en tout cas à une déstabilisation de la membrane nécessaire au processus de répulsion. Est-il généralisable à d'autres types cellulaires? Sans doute, car l'injection d'EphB4 et d'éphrine B2 dans des cellules endothéliales provoque les mêmes observations. ♦

Un accroc au dogme de la spécificité des récepteurs

1. Barki-Harrington L, et al. *Circulation* 2003; 108: 161-8.



> **Les récepteurs β -adrénergiques** et les récepteurs AT_1 de l'angiotensine II (Ang II) appartiennent à la superfamille des récepteurs couplés à une protéine G. Il est communément admis que ces récepteurs

fonctionnent comme des unités indépendantes activant ou inhibant des protéines cibles après liaison à une protéine G définie. L. Barki-Harrington et al. [1] apportent un démenti à ce dogme en prouvant que plus d'un récepteur peut se coupler à la même protéine G. Pour cela, ils ont d'abord montré que l'incubation de myocytes cardiaques en présence de propranolol, qui bloque des récepteurs β , abolit l'effet stimulateur de l'Ang II sur la contraction cellulaire. Il est à noter que la même concentration de propranolol inhibe 50% de la contraction maximale produite par l'Ang II ou l'isoprotérénol, un agoniste β . Le propranolol ne modifie pas la liaison de l'Ang II à son récepteur. En revanche, il empêche le couplage récepteur AT_1 -pro-

téine G comme le montre l'inhibition de la liaison du GTP marqué aux membranes de myocytes en présence d'Ang II. À l'inverse, le valsartan, un antagoniste AT_1 , inhibe la liaison de GTP produite par l'isoprotérénol. Dans les cellules COS-7, le valsartan inhibe la stimulation des ERK (*extracellularly regulated kinases*) produite par l'isoprotérénol, et le propranolol celle produite par l'Ang II. Le mécanisme de cette *trans*-inhibition réside dans une interaction directe entre les deux récepteurs qui forment des complexes stables. L'un des deux récepteurs (celui qui ne fixe pas le ligand) doit être libre pour permettre au ligand d'activer son récepteur propre. S'il est bloqué par un antagoniste, le couplage à la protéine G du second récepteur ne se fait plus. Ce phénomène observé *in vitro* opère également *in vivo* puisque l'administration de valsartan à des souris inhibe l'élévation de la fréquence cardiaque produite par l'isoprotérénol. Ces résultats devraient faire reconsidérer la pharmacologie de ces antagonistes très utilisés en thérapeutique cardiovasculaire: bloquer un des deux récepteurs, AT_1 ou β -adrénergique, reviendrait, en fait, à bloquer les deux. ♦

> **La fonction des petits ARN, ARN interférents ou microARN**, dans le développement a été bien démontrée chez *C. elegans*, dans la plante *Arabidopsis thaliana* et chez la drosophile. Chez les vertébrés, si l'existence des petits ARN ne fait plus de doute, leur fonction reste à définir. L'inactivation, chez la souris [1] et chez le poisson zèbre [2], du gène codant pour la ribonucléase responsable de la maturation des petits ARN, *Dicer 1*, indique que chez les vertébrés aussi, ces espèces moléculaires sont impliquées dans le développement. Chez la souris, aucun animal homozygote pour la mutation de *Dicer 1* ne dépasse 8,5 jours de développement embryonnaire alors que les animaux hétérozygotes sont viables. Les embryons mutants sont petits et présentent des anomalies morphologiques et des zones nécrosées. L'analyse, par hybridation *in situ*, d'Oct 4, un facteur de transcription spécifiquement exprimé dans les cellules souches embryonnaires pluripotentes chez les mammifères, indique une diminution importante de ce compartiment cellulaire chez les embryons homo-

zygotes. Comment l'absence d'activité de la protéine Dicer 1 module-t-elle l'expression d'Oct 4 reste à déterminer. Chez le poisson zèbre également, l'inactivation de *Dicer 1* induit systématiquement une létalité embryonnaire entre 15 et 21 jours de développement. Les premiers huit jours de développement normal s'expliqueraient par la production de Dicer 1 à partir des ARNm maternels. La mortalité embryonnaire est directement corrélée à une diminution de la quantité des microARN let-7 et mir-26a. On savait déjà que les petits ARN et les mécanismes et protéines qui les produisent étaient conservés, des plantes aux vertébrés, on observe donc également une conservation de leur fonction. La dissection moléculaire du mécanisme d'action des petits ARN sur le programme ontogénique de la souris promet encore de beaux jours aux biologistes du développement. ♦

Des petits ARN pour devenir grand

1. Bernstein E, et al. *Nat Genet* 2003; 35: 215-7.
2. Wienholds E, et al. *Nat Genet* 2003; 35: 217-8.

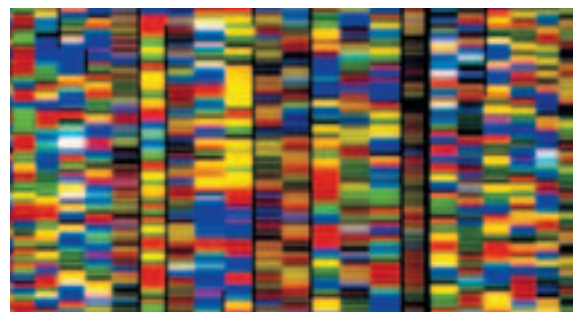


Un pas en avant vers une loi de bioéthique... au Canada

> Une législation globale concernant la bioéthique, correspondant aux lois votées en France en 1994 ou en Grande-Bretagne en 1990 (*embryo and fertility act*), est en discussion depuis près de 15 ans au Canada et avait abouti au dépôt d'une proposition de loi (*bill C13 on assisted reproduction technologies*) au Parlement en mai 2002. Comme ses homologues européennes, cette législation propose d'encadrer les techniques médicales d'assistance à la procréation ainsi que les recherches sur ces techniques et sur l'embryon en général. Une haute autorité inspirée du modèle de la HFEA (*health, fertility and embryology authority*) baptisée Agence canadienne de la reproduction assistée humaine (ACRAH ou *assisted human reproduction agency of Canada*, AHRAC) serait chargée d'accorder les autorisations et d'approuver les nouveaux protocoles de recherche. La loi propose d'interdire toute forme de clonage, qu'il s'agisse de reproduction humaine mais aussi de transfert de noyau de cellule somatique (clonage thérapeutique). Elle interdit également toute

sélection du sexe en dehors de maladies graves liées à l'X, la pratique rémunérée des mères de substitution (mères porteuses), le paiement des dons de gamètes, le commerce des embryons. La création d'embryons à des fins de recherche est interdite, de même que la création d'embryons hybrides mixant cellules humaines et animales, mais la recherche sur les cellules souches embryonnaires sera autorisée, à partir d'embryons surnuméraires ne faisant plus l'objet d'un projet parental et avec le consentement éclairé des parents. Une loi finalement très classique, et très restrictive. Pas encore assez sans doute pour les activistes «Pro-life». Votée par 149 voix pour et 109 contre, cette loi est maintenant sur le bureau du Sénat. L'opposition se focalise sur l'autorisation donnée aux recherches sur les cellules souches embryonnaires, et toutes les techniques de procédure seront mises en œuvre pour empêcher ou retarder la discussion au Sénat ont annoncé les opposants. Toutefois, le gouvernement canadien a récemment réaffirmé que l'adoption de cette loi était une priorité et le prochain Premier ministre, Paul Martin, soutient ce texte. ♦

.....



> Chez les eucaryotes, l'ARN polymérase II (Pol II) est responsable de la synthèse de tous les ARN messagers traduits en protéines; la Pol I synthétise des ARN constitutifs des ribosomes et la Pol III transcrit les gènes des ARN de transfert indispensables à la traduction ainsi que d'autres gènes codant pour des ARN stables mais non traduits (→). Une

(→) m/s
2004, n° 1,
p. 37

vision d'ensemble des gènes transcrits par la Pol III faisait défaut car ces gènes sont difficilement reconnaissables à partir de leur seule séquence génomique, plusieurs codant pour une même molécule. On ne pouvait donc pas savoir si ces gènes sont tous utilisés pour synthétiser les ARN nécessaires à la traduction. Une méthodologie, mise au point par deux équipes du CEA (France) [1], permet de détecter des liaisons qui s'établissent *in vivo* entre des protéines et des régions chromosomiques spécifiques. L'étude a été réalisée chez la levure. Pour identifier les fragments génomiques liés à une

ARN polymérase ou à un facteur protéique, les protéines cellulaires ont été pontées à l'ADN, puis la chromatine a été fragmentée par sonication et les com-

plexes ADN-protéines ont été immunoprécipités à l'aide d'anticorps spécifiques (*chromatin immunoprecipitation, ChIP*). L'ADN ainsi enrichi a été ensuite hybridé à des puces à ADN (*ChIP on Chip*). Il s'avère que tous les gènes d'ARN de transfert, et tous les autres gènes de classe III connus à ce jour, peuvent être liés à la Pol III et à ses facteurs de transcription. Ils sont donc tous vraisemblablement transcrits. Cette étude a mis en évidence une régulation du recrutement de la Pol III sur l'ADN et de l'un de ses facteurs de transcription. Cette nouvelle méthodologie, dite du *ChIP on Chip*, ouvre de nouvelles perspectives en matière d'études génomiques globales, portant notamment sur l'occupation *in vivo* de l'ensemble des sites du génome par des régulateurs de la transcription, enclenchée par chacune des trois ARN polymérases. ♦

ChIP on Chip

1. Harismendy O, et al. *EMBO J* 2003; 22: 4738-47.

.....

> On aurait observé une amélioration de l'état cardio-vasculaire, en particulier dans les complications secondaires du diabète, par les flavonoïdes du chocolat, spécifiquement par l'(-)épicatéchine. Deux hypothèses étaient possibles, une action anti-oxydante directe ou un mécanisme anti-thrombotique. Un essai *in vivo*, effectué par une équipe de Rome (Italie), apporte des arguments en faveur de la première hypothèse et souligne l'interférence négative potentielle du lait [1]. Du chocolat noir et du chocolat au lait ont été préparés à partir du même lot de fèves de cacao, puis dégraissés de façon identique. Leur capacité anti-oxydante totale a été vérifiée *in vitro* par le potentiel de réduction du Fe³⁺ (*ferric reducing anti-oxydant potential*, FRAP): celle du chocolat noir est le double de celle du chocolat au lait. L'expérience *in vivo* a ensuite été menée sur une douzaine de volontaires, hommes et femmes,

1. Serafini M. et al. *Nature* 2003; 424: 1013.

Chocolat noir médicament !

jours différents 100 g de chocolat noir, 100 g de chocolat noir et 200 ml de lait entier, ou 200 g de chocolat au lait (équivalent à 40 ml de lait). Une heure plus tard, le pouvoir anti-oxydant de leur plasma a été dosé par FRAP. L'augmentation (de 100 ± 3,5% à 118 ± 3,5%) était significative après absorption de chocolat noir, avec retour à la valeur de base après 4 heures; cette augmentation était insignifiante si le sujet avait absorbé du chocolat au lait ou du chocolat et du lait. L'ajout de lait, soit dans la fabrication, soit au moment de l'ingestion inhiberait donc le pouvoir anti-oxydant de l'(-)épicatéchine, peut-être par la formation de liaisons secondaires entravant l'accès biologique aux flavonoïdes. Cette action anti-oxydante du chocolat noir pourrait-elle être gênée par d'autres produits alimentaires? Qui se porte volontaire pour l'étude? ♦

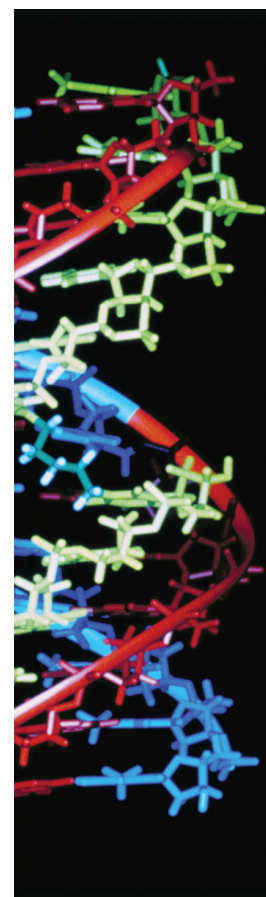
d'âge voisin, non-fumeurs, dont la concentration sanguine de lipides était normale, et qui ne recevaient aucun traitement. Ces sujets ont absorbé à des

À quoi servent les CNG ?

> Le génome est constitué de gènes codant pour des protéines, structurés en exons, introns et munis de leur promoteur, et de gènes codant pour des ARN nécessaires au fonctionnement de la cellule, par exemple les ARN de transfert. Ce type de séquence est conservé à travers l'histoire des espèces, témoignant de l'importance fonctionnelle de ces séquences. Par exemple, une mutation dans une région d'un gène codant pour le site catalytique d'une enzyme, qui perturberait l'activité de cette enzyme, ne pourra pas se perpétuer dans les populations dans lesquelles elle survient, car l'individu concerné par cette mutation sera désavantagé par rapport à ses congénères. Ce type de séquence a donc tendance à rester stable. Certains auteurs ont utilisé la conservation des séquences de manière interspécifique pour mettre en exergue des séquences non codantes mais importantes fonctionnellement. C'est le cas par exemple de la région activatrice du locus de la β-globine [1]. En comparant le chromosome 21 humain et les régions correspondantes chez la souris, E.T. Dermitzakis et al. avaient identifié fin 2002 [2] l'existence de 2 262 séquences conservées mais non codantes ou CNG (*conserved non genic sequences*) de plusieurs centaines de paires de bases. Dans un article publié dans *Science* [3], ces mêmes auteurs analysent 220 de ces CNG et démontrent leur

1. Li QL, et al. *Proc Natl Acad Sci USA* 1990; 87: 8207-1.
 2. Dermitzakis ET, et al. *Nature* 2002; 420: 578-82.
 3. Dermitzakis ET, et al. *Science* 2003; 302: 1033-5.
 4. Kirkness EF, et al. *Science* 2003; 301: 1898-903.
 5. Glazko GV, et al. *Trends Genet* 2003; 19: 119-24.

conservation dans tout l'arbre des mammifères, prouvant que nous avons vraiment affaire à des régions homologues, c'est-à-dire similaires par descendance, et donc que la similitude provient bien de l'action de la sélection conservatrice comme on l'observe pour les séquences codant pour des protéines par exemple. De plus, la plupart des CNG humaines et de souris se retrouvent aussi chez le chien dont un brouillon de séquence vient d'être publié [4]. En première approximation, en appliquant une règle de trois pour évaluer le nombre de CNG dans le génome, en prenant en compte le nombre de CNG identifiées sur le chromosome 21 et la taille de ce chromosome par rapport au génome complet, on arrive au chiffre de 65 000 CNG, soit 2 fois plus que le nombre prédit de gènes. Le jeu est maintenant de comprendre la fonction de ces CNG, même si la piste la plus évidente est celle d'un rôle dans la régulation génique et/ou dans l'attachement de la chromatine à la matrice nucléaire [5]. ♦





> Comprendre, pour mieux

le contrôler, le mode d'entrée des virus dans les cellules constitue un enjeu thérapeutique important non seulement dans la lutte contre les infections mais aussi dans la mise au point de protocoles de thérapie génique. Deux publications récentes montrent comment certains virus, en l'occurrence l'*adeno-associated virus* de type 5 (AAV-5) et le cytomégalovirus humain (HCMV), utilisent les récepteurs de facteurs de croissance comme point d'ancrage pour s'infiltrer dans la cellule. Les caractéristiques des virus de la famille AAV en ont fait de bons vecteurs de transfert de gènes: ils sont déficients pour la réplication, considérés comme non pathogènes, capables d'infecter divers types de cellules aussi bien mitotiques que post-mitotiques et d'y exprimer un gène efficacement. L'AAV-5, encore peu utilisé, est particulièrement efficace pour l'infection de cellules du système nerveux central, de l'œil, du muscle et du poumon. G.D. Pasquale *et al.* [1] montrent que l'entrée de l'AAV-5 dans les cellules est réalisée *via* les récepteurs α et β du PDGF (*platelet-derived growth factor*). La perméabilité de cellules de tumeurs humaines pour l'infection par l'AAV-5 est corrélée directement à l'expres-

Détournement viral

sion des récepteurs du PDGF. L'inhibition de l'expression de ces récepteurs est associée à une chute de la liaison de l'AAV-5 aux cellules et de leur infection virale. Inversement, l'expression de ces récepteurs dans des cellules qui en sont dépour-

vue les rend perméables pour l'infection par l'AAV-5. Dans un tout autre système, X. Wang *et al.* [2] montrent comment l'interaction entre le récepteur de l'EGF (*epidermal growth factor*) et l'HCMV non seulement permet l'entrée du virus dans la cellule mais provoque l'induction de la cascade de signalisation associée au récepteur, dont l'activation de la PI(3) kinase et le relargage de calcium. La glycoprotéine de surface gB du virus, responsable entre autres de l'induction de facteurs de transcription comme SP1 et NF- κ B, se lie directement au récepteur de l'EGF dont elle peut déplacer le ligand naturel. Les données accumulées de longue date sur les interactions entre les récepteurs et leurs ligands, aussi bien pour l'EGF que pour le PDGF, vont maintenant pouvoir être mises à profit pour, dans un cas, optimiser l'utilisation de l'AAV-5 dans le cadre de la thérapie génique, dans l'autre lutter plus efficacement contre les infections opportunistes par l'HCMV. ♦

1. Pasquale GD, *et al. Nat Med* 2003; 9: 1306-12.
2. Wang X, *et al. Nature* 2003; 424: 456-61.

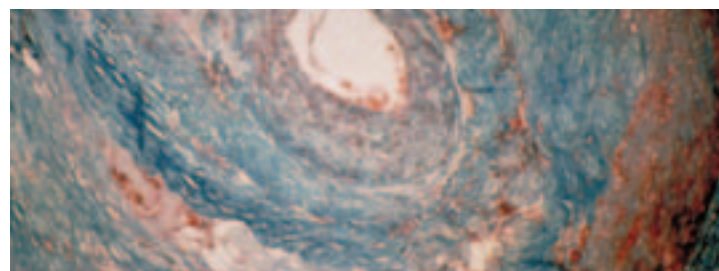
Du gaz dans la sécrétion

> L'ATPase NSF joue un rôle important dans la cellule et l'organisme car

elle dissocie les complexes de protéines SNARE qui se forment pour induire la fusion de membranes intracellulaires (→). Cela est notamment le cas au cours des phénomènes sécrétoires qui nécessitent la fusion de vésicules d'exocytose avec la membrane plasmique. Le groupe de C.J. Lowenstein (Université Johns Hopkins, Baltimore, MD, USA) montre que l'activité de NSF est sous le contrôle du monoxyde d'azote, un gaz important dans la signalisation au cours de l'inflammation et dans la communication dans le système nerveux. Les auteurs montrent que NO inhibe la libération du facteur von Willebrand, ainsi que des autres molécules accumulées dans les corps de Weibel-Palade des cellules endothéliales, organites de «stockage» dont l'exocytose libère le contenu, et participe au processus de thrombose vasculaire et inflammatoire.

1. Matsushita K, *et al. Cell* 2003, 115: 139-50.

NO n'inhibe pas l'activité ATPasique de NSF mais diminue la capacité qu'a NSF de



dissocier les complexes SNARE. NO modifie NSF *in vivo* en créant une forme nitrosylée de la protéine par la modification de deux cystéines, réaction qui est réversible. L'injection à la souris d'un peptide inhibiteur de NSF prolonge le temps de saignement suggérant que NSF pourrait être une nouvelle cible intéressante dans le traitement des thromboses et des maladies cardiovasculaires. NSF doit son nom à sa sensibilité au N-éthyl-maléimide (*NEM sensitive factor*); les auteurs suggèrent que NSF est en fait un facteur sensible au NO [1]. Ces résultats passionnants et inattendus pourraient avoir des implications importantes dans le domaine des Neurosciences, où des effets du NO sur la libération des neurotransmetteurs ont déjà été montrés. ♦

EBV, un baiser virulent

1. Hjalgrim H, et al. *N Engl J Med* 2003; 349: 1324-32.

lymphome de Hodgkin que la population indemne. Or, cette maladie dite «du baiser», parce que transmissible par la salive, est la manifestation classique d'une infection par le virus EBV (*Epstein-Barr virus*). La symptomatologie de cette affection est parfois très proche de celle qui révèle une maladie de Hodgkin (MdH), doute généralement levé par l'examen histologique des ganglions, révélant ou non les cellules de Reed-Sternberg, caractéristiques du lymphome. Le paradoxe, non expliqué, est que l'EBV n'est détectable dans les cellules de Sternberg que chez 30 à 40% des jeunes patients atteints. Une étude danoise, publiée dans le *New England Journal of Medicine* [1], fondée sur une importante étude statistique rétrospective, offre une explication. Deux éléments se dégagent de cette étude. (1) Les patients ayant eu une symptomatologie mononucléosique avec un test de Paul Bunnell (PB) négatif ont un risque relatif accru (1,1) de développer une MdH mais uniquement dans les deux ans qui suivent l'infection, alors que ce risque relatif, beaucoup plus important, persiste pendant 20 ans chez ceux qui ont fait une

> **Les adolescents ou les jeunes adultes** ayant eu une mononucléose infectieuse ont un risque plus élevé de développer un

infection virale authentifiée par la présence d'anticorps anti-EBV. Il est vraisemblable que des biais indépendants du virus soient à l'origine du risque transitoire dans le premier groupe (test PB faussement négatif, MdH vraie non diagnostiquée). (2) Les patients ayant une infection authentifiée ont un risque relatif élevé de développer une MdH positive pour EBV. La médiane de temps écoulée entre la mononucléose et le diagnostic de MdH était de 4,1 ans, avec un pic de risque à 2,4 ans. Les auteurs, qui restent prudents car 14 des 46 tumeurs n'ont pas pu être ré-analysées, sont cependant convaincus que, chez les jeunes adultes, il existe un lien de cause à effet entre l'infection EBV initiale et le développement d'une MdH, lien qui n'avait pas été formellement démontré dans les études antérieures. Quant à l'origine des lymphomes hodgkinien EBV-négatifs, elle reste inconnue. ♦

.....

> **La séquence ischémie-reperfusion constitue un stress** sévère pour le myocarde où, aux processus pathologiques de la phase d'ischémie, s'ajoutent ceux de la phase de reperfusion. Ces processus aboutissent à la mort cellulaire par nécrose accompagnée d'inflammation, ou par apoptose. Au contraire, un bref épisode d'ischémie-reperfusion protège le myocarde contre les dégâts d'un épisode d'ischémie-reperfusion ultérieur: c'est le mécanisme de préconditionnement ischémique, au moins en partie lié à l'activation de la voie Jak-STAT [1]. L'érythropoïétine (EPO), dont on pensait l'action restreinte à la diffé-

L'EPO protège aussi les myocytes cardiaques !

renciation érythroblastique, est également un facteur de survie pour les neurones qu'elle protège contre l'hypoxie (→). Le récepteur de l'EPO étant présent sur les myocytes cardiaques, C.J. Parsa et al. [2] ont voulu savoir si cette hormone était également capable de protéger les myocytes cardiaques contre l'ischémie et la séquence ischémie-reperfusion. En utilisant un modèle d'ischémie-reperfusion par ligature transitoire de l'artère circonflexe chez le

lapin, les auteurs montrent que l'EPO améliore les performances contractiles, diminue la taille de la zone infarctée (par rapport à la taille de la zone à risque, c'est-à-dire la zone qui aurait été infarctée si la ligature n'avait pas été retirée) et l'apoptose des myocytes au troisième jour qui suit la ligature, cela en dehors de tout effet sur l'hématocrite qui ne s'élève qu'à partir du quatrième jour. La cytokine active en outre les voies Jak-STAT, ERK, MAPK et PI3K/Akt dans la lignée de myoblastes H9c2 et les protège contre l'apoptose induite par H₂O₂ et active aussi Akt et ERK quand elle est injectée *in vivo* chez le lapin. La nature protectrice de la stimulation des voies de ERK et surtout de PI3K/Akt sur les myocytes cardiaques est bien connue. Pour ce qui concerne la stimulation de Jak-STAT, EPO apparaît ainsi capable de réaliser un véritable préconditionnement pharmacologique qui pourrait être mis à profit chez l'homme lors des manœuvres de revascularisation à la phase aiguë de l'infarctus si tant est que l'on parvienne à limiter les effets potentiellement délétères d'une élévation ultérieure de l'hématocrite dans ce contexte. ♦

1. Xuan YT, et al. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001; 98: 9050-5.
2. Parsa CJ, et al. *J Clin Invest* 2003; 112: 999-1007.

(→) m/s
2000, n° 12,
p. 1455 et
2001, n° 1,
p. 126



Lymphocytes désarmés dans le syndrome d'Hermansky-Pudlak

1. Clark RH, et al. *Nat Immunol* 2003; 4: 1111-20.
2. Martinez-Arca S, et al. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003; 100: 9011-6.

(→) m/s
2000, n° 6-7,
p. 745

Le syndrome d'Hermansky-Pudlak est une maladie génétique à transmission autosomique récessive qui présente une immunodéficience combinée à l'albinisme (→). Il résulte d'anomalies de transport vers les lysosomes et autres organites intracytoplasmiques, comme les mélanosomes et les granules des plaquettes. Des mutations dans la sous-unité $\beta 3$ de l'adaptateur AP-3 de la clathrine, un complexe impliqué dans le tri de protéines destinées aux lysosomes, ont été identifiées chez trois patients. L'albinisme s'explique par un défaut de tri de la tyrosinase, une protéine essentielle des mélanosomes, l'organite qui accumule la mélanine dans les mélanocytes avant son incor-

poration dans les kératinocytes. Dans un nouvel article, le groupe de G. Griffiths (Oxford, UK) identifie une nouvelle mutation dans la sous-unité $\beta 3$ chez un patient atteint de syndrome d'Hermansky-Pudlak. Les auteurs montrent que la protéine CD63 des granules lytiques, les lysosomes sécrétoires des lymphocytes T cytotoxiques, n'est pas correctement triée dans les cellules du patient et que les granules ont une taille excessive. Les lymphocytes T cytotoxiques du patient sont capables de se lier aux cellules cibles, mais les granules ne se concentrent pas à la synapse immunologique, la zone de contact spécialisée entre ces deux cellules (→). Il en résulte un défaut majeur de la capacité des lymphocytes T cytotoxiques à détruire leurs cibles. Selon les auteurs, cette absence de polarisation des granules proviendrait d'un défaut de transport le long des microtubules. On peut supposer qu'en l'absence d'un AP-3 fonctionnel, la composition des granules est incomplète, dépourvue de composants importants pour la sécrétion. L'un d'eux pourrait être TI-VAMP, une protéine SNARE vésiculaire, impliquée dans l'exocytose, dont le tri dépend d'AP-3 (→). On pensait jusqu'à récemment qu'AP-3 était impliquée uniquement dans le tri de protéines destinées à la voie de dégradation des lysosomes, mais il faut probablement réactualiser ce modèle. ♦

(→) m/s
2003, n° 4,
p. 429

(→) m/s
2001, n° 5,
p. 669

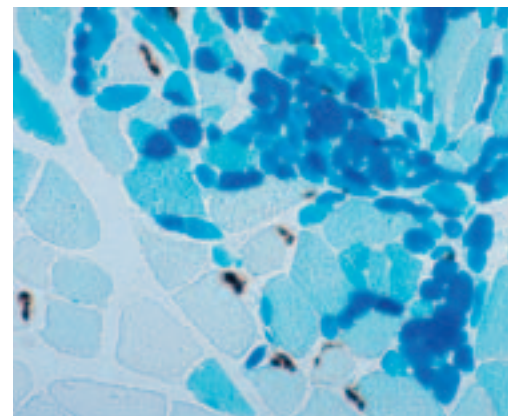
Muscle et lysosome : une relation étroite

> Le syndrome d'Hermansky-Pudlak (albinisme cutané, fibrose pulmonaire, hémorragies) (→) est caractérisé par une grande hétérogénéité génétique. Chez la souris, 16 locus ont été trouvés, dont le mutant *Sandy* (*sd*). Dans la région de ce locus se trouvent deux gènes connus, *Jmj* et *Dtnbp1*, qui codent pour la dysbindine. Une étude des mutants *sd* montre que, dans le gène *Dtnbp1*, une perte des exons 6 et 7 (156 pb) entraîne, dans la protéine dysbindine, la perte de 52 acides aminés. Aucune trace de protéine n'a pu être décelée dans les tissus des mutants *Sdy* mais, dans les tissus des souris transgéniques *sd/sd* qui ont reçu le BAC 54F9 contenant le gène *Dtnbp1*, l'expression de la dysbindine est restaurée. L'orthologue humain *DTNBP1* a été analysé dans l'ADN de 22 malades porto-ricains non apparentés chez lesquels aucune mutation n'avait été retrouvée dans les gènes *HPS1*, 2, 3, 4, 5 et 6. Chez une femme d'origine portugaise, une mutation non-sens (entraînant une substitution Q103X) a été trouvée dans le gène *DTNBP1*, permettant d'individualiser un nouveau et septième groupe de syndrome d'Hermansky-

Pudlak: HPS-7. La dysbindine est une protéine ubiquitaire qui se lie à l' α et à la β -dystrobrevine, composantes du complexe DPC des protéines associées à la dystrophine (*dystrophin-associated protein complex*). Or, la dysbindine est aussi un composant du complexe BLOC-1 intervenant dans la biogenèse des organites liés aux lysosomes et qui inclut les protéines pallidine, muted et capuccino [1]. Il reste donc à comprendre les relations entre DPC et BLOC-1. Ces complexes ont-ils des fonctions séparées? Les composants de DPC sont-ils impliqués dans le trafic vésiculaire dans les tissus non musculaires? On sait que, dans le muscle, le complexe DPC connecte l'actine du cytosquelette à la matrice extracellulaire. On sait aussi qu'une nouvelle myopathie est due à une protéine membranaire lysosomale (LAMP-2) (→). L'interaction de la sous-unité pallidine de BLOC-1 avec l'actine suggère que BLOC-1 et l'actine du cytosquelette interagissent pour contrôler la biogenèse des organites lysosomaux. Ces petites vacuoles intracytoplasmiques n'ont pas fini de nous étonner. ♦

(→) m/s
2002, n° 1,
p. 94

1. Li W, et al. *Nat Genet* 2003; 35: 84-7.



> **Chez les primates, le développement sexuel est sous** le contrôle de l'axe hypothalamo-hypophysaire, qui, après une forte activité au cours de la vie néonatale, reste quiescent jusqu'à sa réactivation à la puberté. La sécrétion de GRH (*gonadotropin-releasing hormone*) par l'hypothalamus induit la sécrétion des gonadotrophines hypophysaires, LH et FSH, qui vont activer la production de testostérone par les testicules et d'œstradiol par les ovaires. L'élément déclenchant cette cascade endocrinienne est encore inconnu. Les IHH (*idiopathic hypogonadotropic hypogonadism*), maladies génétiques caractérisées par l'absence de développement sexuel normal à la puberté, ont pour origine des mutations de gènes intervenant à divers niveaux de l'axe hypothalamo-hypophysaire [1]. S.B. Seminara *et al.* [2] viennent d'enrichir ce groupe de gènes d'un nouveau membre, la protéine GPR54 (*G-protein coupled receptor*), exprimée dans le cerveau, l'hypophyse et le placenta. En étudiant une famille originaire d'Arabie Saoudite dont certains membres souffrent d'IHH, les auteurs ont caractérisé une mutation de la protéine GPR54 chez tous les individus affectés par la maladie, mutation qui n'est jamais retrouvée à l'état homozygote chez les individus normaux, ni dans aucun des 260 chromosomes issus d'une population témoin américaine et du Moyen-Orient. La production d'inositol phosphate par la GPR54 mutée, exprimée dans des cellules COS-7, est diminuée d'environ 65% par rapport à celle de

la protéine sauvage. L'inactivation des deux allèles du gène codant pour la GPR54 chez la souris provoque des symptômes voisins de ceux qui sont observés chez l'homme: stérilité, absence de maturation sexuelle et développement limité des organes génitaux. Chez les souris mutantes, les concentrations circulantes de toutes les hormones de l'axe hypothalamo-hypophysaire sont basses en comparaison de celles observées chez les souris sauvages. C'est l'absence de sécrétion de GRH, secondaire à la mutation de GPR54, qui semble responsable de ces effets, la concentration intra-hypothalamique de l'hormone étant par ailleurs normale. GPR54 apparaît donc comme un régulateur clé de la maturation sexuelle et de la puberté. L'existence d'un système modèle murin, les souris *GPR54^{-/-}*, pour l'étude des IHH devrait permettre de progresser dans la compréhension des événements qui président à la maturation du système reproducteur chez l'homme. ♦

Un gène de la puberté

1. Beier DR, Dluhy RG. *N Engl J Med* 2003; 349: 1589-92.
2. Seminara SB, *et al.* *N Engl J Med* 2003; 349: 1614-27.

.....

> **Parviendrons-nous jamais à nous débarrasser des poux?** Rien n'est moins sûr, car ils existaient bien avant l'apparition de l'homme. De nombreux mammifères possèdent leur parasite spécifique obligatoire, sauf les kangourous, ce qui, d'après certains auteurs, indiquerait que les poux seraient plus récents que les marsupiaux. Puisqu'ils sont absolument liés à leur hôte, il était intéressant de tenter de retracer, à l'aide d'études moléculaires, l'histoire de ces anoploures que sont les *Pediculi humani*. Il en existe trois types: (1) *Pediculus humanus capitis*, le pou de tête, qui vit et se nourrit exclusivement dans le cuir chevelu; (2) *Pediculus humanus humanus*, le pou de corps, qui se nourrit sur le corps mais vit dans les vêtements; et (3) *Phthirus pubis*, le morpion, dont les griffes, à l'extrémité des pattes sont les plus perfectionnées. Une équipe de l'institut Max Planck vient d'effectuer une tentative de datation de *P. h. capitis* et de *P. h. humanus* à l'aide d'une étude phylogénétique fondée sur l'étude comparative des ADN mitochondriaux et nucléaires de *P. h. humanus* et *P. schaeffi* (le pou du chimpanzé) [1] à partir de 40 spécimens de poux de tête

Des poux dans la fourrure

de primates, c'est-à-dire il y a 5,5 millions d'années. Comme l'homme, le pou vient d'Afrique. *P. h. humanus* a divergé à partir de *P. h. capitis* il y a environ 70 000 ans, probablement à l'époque où les êtres humains ont commencé à se vêtir. Cette période, somme toute assez récente, doit correspondre à une expansion des hommes vers le Nord et donc à un besoin de se protéger du froid. Les outils utilisés pour la fabrication de vêtements sont encore plus récents, environ 40 000 ans [2]. Il reste à étudier *Phthirus pubis* qui s'est sans doute spécialisé quand l'homme a perdu son abondante pilosité corporelle initiale. Il y a tout lieu de penser que nos poux modernes, logés dans des tissus synthétiques, gardent la nostalgie des confortables peaux de bêtes de jadis. Mais ils tiennent bon et, malgré les insecticides toujours plus puissants (et parfois écologiquement nocifs), ils ne sont pas prêts de nous lâcher ! ♦

et de poux de corps provenant d'individus habitant dans 12 pays répartis dans les cinq continents. On peut admettre que ceux-ci ont divergé lors de l'émergence des deux espèces

1. Kittler R, *et al.* *Curr Biol* 2003; 13: 1414-7.
2. Anderson-Gerfaud P. In: Mellers P, ed. *The emergence of modern humans*. Edinburgh: Edinburgh University Press, 1990: 389-418.



Propagation des prions chez l'homme

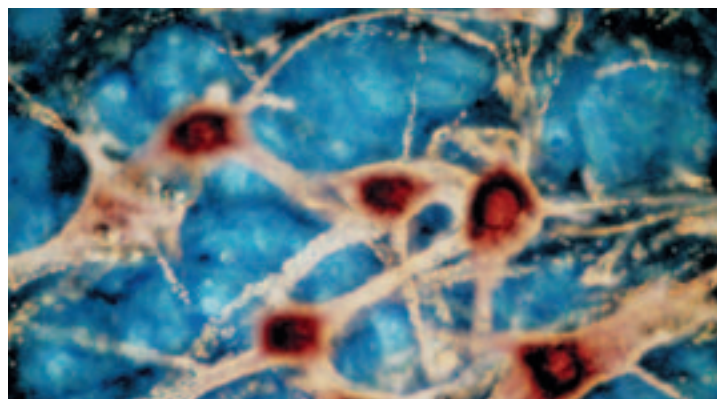
1. Haïk S, et al. *Nat Med* 2003; 9: 1221-3.

(→) m/s
2002, n° 11,
p. 1081
et n° 12,
p. 1267

> **Le passage du prion** bovin à l'homme au cours de la nouvelle variante de la maladie de Creutzfeldt-Jakob (vMCJ) est à présent bien documenté (→). En revanche, les voies de propagation des prions après une contamination orale restent mal connues. Au cours de la vMCJ, la forme anormale de la protéine du prion (la PrP^{res}, marqueur spécifique de la réplication des prions) s'accumule dans les structures lymphoïdes associées au tube digestif. S. Haïk et al. ont émis l'hypothèse selon laquelle le système nerveux sympathique pourrait servir de voie de propagation aux prions depuis le tube digestif jusqu'au cerveau [1]. Les stigmates de l'infection dans les neurones des ganglions sympathiques qui

innervent les organes digestifs et les structures lymphoïdes associées ont été recherchés. En utilisant un panel de techniques biochimiques et morphologiques optimisées pour la détection de la PrP^{res} (immunohistochimie, purification partielle et *Western blot*, *PET-blot*), il a été montré que, chez les patients atteints de vMCJ, les neurones noradrénergiques accumulaient la forme pathologique de la protéine du prion [1]. Cette accumulation de PrP^{res} n'était pas observée dans les ganglions sympathiques prélevés chez des patients atteints de la forme sporadique de la MCJ. Ces résultats suggèrent fortement que le système nerveux sympathique intervient dans la physiopathologie de la maladie au cours de son développement périphérique chez l'homme. Il pourrait servir de voie de propagation pour les prions qui, depuis l'intestin et les structures lymphoïdes associées, gagneraient ainsi la moelle épinière puis le reste du système nerveux central. Les modalités de cette migration (transport axonal, progression le long des cellules myélinisantes périphériques puis centrales) restent à explorer. ♦

.....



> **Les cystéines sont des acides aminés soufrés** qui contiennent un groupement thiol (-SH), ce qui leur confère une propension à l'oxydation. L'oxydation des cystéines peut former des ponts disulfure (-SS-), un groupement essentiel au maintien de la structure des protéines. Les cystéines sont aussi au cœur du centre catalytique de plusieurs enzymes importantes comme les thiol-peroxydases ou les tyrosine-phosphatases. Des réactions réversibles d'oxydoréduction des résidus cystéines se produisent donc en permanence au cours du métabolisme cellulaire normal. Ces acides aminés sont parfois susceptibles d'être «suroxydés» en raison de leur sensibilité à l'oxydation. La première forme d'oxydation du -SH est l'acide sulfénique (-SOH), très instable, qui donne naissance soit à un pont disulfure par condensation avec un thiol de voisinage, s'il y en a un, ou à un acide sulfinique (SO₂H) par seconde oxydation. Alors que les groupements -SOH et -SS- peuvent être réduits par la thiorédoxine ou le glutathion, on pensait que SO₂H était une forme d'oxydation irréversible. Une équipe du CEA (Saclay, France) vient de découvrir une nouvelle enzyme chez la levure (ils l'ont appelée la sulfirédoxine) qui réduit l'acide sulfinique. L'oxydation excessive

Luttez contre la rouille avec sulfirédoxine

1. Biteau B, et al. *Nature* 2003; 425: 980-4.

des cystéines n'est donc pas irréversible. Cette réduction nécessite de l'ATP et du magnésium (pour une réaction initiale de phosphorylation?) et un agent réducteur de type thiorédoxine. La découverte de la sulfirédoxine et de son rôle dans la «réparation» des protéines oxydées ouvre un nouveau champ d'investigation dans la compréhension des maladies liées au stress oxydant, comme les maladies neurologiques du vieillissement et les cancers. ♦

.....

Le secret de la huitième protéine dans le syndrome de Bardet-Biedl

atteinte d'un gène du développement. Mais le BBS s'est révélé génétiquement très hétérogène et son mode de transmission, classiquement récessif autosomique, est apparu plus complexe dans certaines familles, où trois mutations dans deux gènes différents sont nécessaires pour qu'apparaissent les manifestations cliniques [1]. Après l'identification de six locus et le clonage de quatre gènes (*BBS1*, *BBS2*, *BBS4* et *BBS6*), on n'avait encore aucune idée d'un quelconque mécanisme pathogénique. Toutefois, à partir des séquences des protéines déduites, une équipe américaine, en utilisant des séquences de *BBS2* de l'homme et du poisson zèbre, a pu isoler une nouvelle protéine codée par un nouveau gène, *BBS7*, localisé en 4q27 [2]. Dans trois familles, des mutations ont été retrouvées à l'état homozygote chez des malades. Mais la découverte la plus importante réside dans l'isolement d'un huitième gène localisé en 14q32.11, muté à l'état homozygote dans des familles consanguines d'Arabie saoudite [3]. En effet, *BBS8* code pour une protéine localisée dans le corps basal et le centrosome. Cette protéine interagit avec *PCM1*, une protéine du centrosome impliquée dans la réplication des centrioles pendant la ciliogénèse. Chez la sou-

> **Malgré son pléiotropisme**, le syndrome de Bardet-Biedl (BBS) a été individualisé dès les années 1970 (la première description date de 1920). Les malformations multiples laissent supposer une

ris, *Bbs8* se retrouve dans les structures ciliaires des tissus (tubes séminifères, bronches, épithélium et neurones olfactifs) et, chez *Caenorhabditis elegans*, tous les homologues *BBS* sont exprimés exclusivement dans les neurones ciliés. Il apparaît donc très vraisemblable que la pathogénie des BBS soit un défaut ciliaire. Ainsi s'expliqueraient les anomalies du rein, de la rétine (où des protéines de transport intra-flagellaires sont essentielles à l'édification et à la conservation des photorécepteurs). La ciliation est souvent liée à la détermination de l'asymétrie gauche-droite. Or, dans une des familles étudiées, le *BBS8* est associé à une randomisation de l'asymétrie axiale, avec *situs inversus* chez un des malades. Ces données nouvelles vont certainement permettre de reconstituer le puzzle dans lequel les différents gènes *BBS* interviennent. Elles vont aussi donner des clés pour comprendre le mécanisme du retard mental et de la brachydactylie dans ces syndromes. Au-delà, elles risquent d'avoir une portée encore plus grande en biologie du développement. ♦

1. Katsanis N, et al. *Science* 2001; 293: 2256-9.
2. Badano JL, et al. *Am J Hum Genet* 2003; 72: 650-8.
3. Ansley SJ, et al. *Nat Genet* 2003; 425: 628-33.

> **Restaurer les précieuses cellules de notre** cerveau à partir de cellules souches embryonnaires (ES), cultivées *ex vivo* puis réintroduites dans le système nerveux central (SNC) de l'adulte, une utopie ? Plus vraiment. En quelques années, nous venons d'être témoins de résultats expérimentaux plutôt encourageants. Rappelons qu'en matière d'intégration fonctionnelle de cellules souches dans le cerveau adulte, les premières étapes essentielles n'ont été franchies que très récemment. En février 2002, l'équipe de Fred Gage démontrait que de nouveaux neurones produits localement dans l'hippocampe non seulement survivaient plusieurs mois, mais aussi s'intégraient fonctionnellement dans le réseau neuronal préexistant [1]. Un an plus tard, la différenciation de cellules souches en neuroblastes puis en neurones chez l'adulte était décrite [2]. Restait à étendre ces observations aux cellules gliales, réseau cellulaire non moins important pour l'activité cérébrale que les neurones. Dix fois plus nombreuses que les neurones, les cellules gliales restent inséparables de ces derniers tant par leur origine commune chez l'embryon que par leur disposition anatomique ou fonctionnelle. Un travail récent vient d'apporter la preuve que des cel-

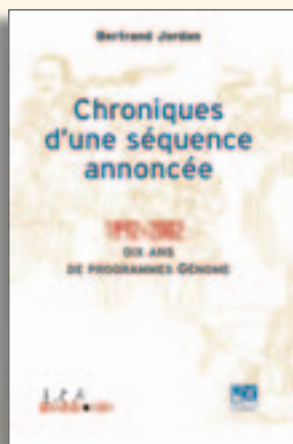
La saga des cellules souches neuronales (suite...)

1. Van Praag H, et al. *Nature* 2002; 415: 1030-4.
2. Carleton A, et al. *Nat Neurosci* 2003; 6: 507-18.
3. Scheffler B, et al. *Development* 2003; 130: 5533-41.
4. Brüstle O, et al. *Science* 1999; 285: 754-6.
5. Liu S, et al. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000; 97: 6126-31.

lules gliales (les astrocytes), obtenues *in vitro* à partir de cellules ES, sont capables de s'intégrer de manière fonctionnelle au réseau astrocytaire de l'hôte [3]. Une fois déposées sur des tranches organotypiques d'hippocampes de rats âgés de 9 jours, les cellules issues des cultures peuvent migrer, se différencier en astrocytes puis établir des contacts (jonctions communicantes) avec les cellules astrocytaires du tissu hôte. Cette dernière observation ouvre la possibilité de répandre, dans le tissu glial hôte, des facteurs d'intérêt émis par des cellules ES génétiquement modifiées. Plus généralement, ce travail vient compléter l'observation initiale selon laquelle des oligodendrocytes transplantables (l'autre type de cellules gliales) peuvent être produits à partir de cellules ES, et sont capables de reconstituer la myéline chez les rats atteints de maladie démyélinisante [4, 5]. Enfin, si l'on tient compte de la récente démonstration du rôle permissif des astrocytes dans l'induction de la neurogenèse chez l'adulte, la découverte d'une intégration fonctionnelle de nouveaux astrocytes, à partir de cellules ES, même si elle devra attendre une validation *in vivo*, laisse entrevoir de nombreuses implications tant sur un plan fondamental que clinique. ♦



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. **Raymond Ardailou** Inserm U.489, Hôpital Tenon, 4, rue de la Chine, 75970 Paris Cedex 20, 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. **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. **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. **Isabelle Tratner médecine/sciences**, Faculté Xavier Bichat, 16, rue Henri Huchard, 75870 Paris Cedex 18, France. **Marc Davenne, Pierre-Marie Lledo** Cnrs URA 2182, Institut Pasteur, 28, rue du Docteur Roux, 75015 Paris, France. **Christian de Rouffignac** Département de biologie cellulaire et moléculaire, Centre d'études de Saclay, 91191 Gif-sur-Yvette Cedex, France. **Stéphane Haïk, Baptiste Fauchoux, Jean-Jacques Hauw** Laboratoire de neuropathologie R. Escourolle, Inserm U.360, Hôpital Pitié-Salpêtrière, 47, boulevard de l'Hôpital, 75013 Paris, France. **Pierre Pontarotti** Inserm U.119, 27, boulevard Leï Roure, 13009 Marseille, France.



ISBN : 2-84254-089-1 204 pages

Bertrand Jordan, auteur des « Chroniques Génomiques » publiées dans la revue médecine/sciences, reproduit dans cet ouvrage 29 des chroniques parues de fin 1991 à 2002, accompagnées de commentaires qui les resituent dans leur contexte et examinent si, avec le recul, elles se révèlent ou non pertinentes. Nous avons là un document qui fournit un éclairage sur dix années au cours desquelles la séquence de l'ADN humain est devenue une réalité scientifique. Un livre qui passionnera les lecteurs de M/S et tous ceux qui souhaitent comprendre comment fonctionne la recherche contemporaine et comment la biologie est passée de l'artisanat à la Big Science.

Préface d'Axel Kahn

BON DE COMMANDE

À retourner à EDK, 10 Villa d'Orléans - 75014 PARIS
Tél. : 01 53 91 06 06 - Fax : 01 53 91 06 07 - E-mail : edk@edk.fr

NOM : Prénom :

Adresse : Adresse e-mail :

Code postal : Ville : Tél. :

Pays :

Fonction :

Je souhaite recevoir l'ouvrage :

Chroniques d'une séquence annoncée : Prix public 16 € + 3 € de port = **19 € TTC**

Par chèque, à l'ordre de **EDK**

Par carte bancaire : Visa Eurocard/Mastercard American Express

Carte n° |_|_|_|_| |_|_|_|_| |_|_|_|_| |_|_|_|_|

Signature :

Date d'expiration : |_|_| |_|_|