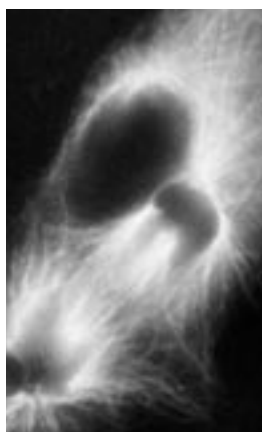




SOMMAIRE DES BRÈVES

- | | |
|--|--|
| <p>285 • mTOR, plaque tournante de la croissance cellulaire</p> <p>286 • Mille et une façons d'avoir un gros cœur</p> <p>286 • Une phosphatase mutée dans le syndrome de Noonan</p> <p>287 • Aldostérone et transactivation du récepteur de l'EGF</p> <p>287 • Hypertrophie cardiaque et protéines G</p> <p>288 • Comment traverser le Golgi ?</p> <p>288 • Infarctus cérébral du sujet jeune</p> <p>289 • Tragédie chez les termites</p> <p>289 • Le noyau accumbens sensible aux belles femmes</p> <p>290 • Souris siamoises</p> | <p>290 • Le « paradoxe français » ... suite</p> <p>291 • Les immortelles restent au fond de leur niche</p> <p>291 • Longévité et régime sans CoQ</p> <p>292 • Les paléontologues sont sur les dents</p> <p>292 • Les tétraspanines anesthésient les cellules NK</p> <p>293 • Cartographie des aquaporines</p> <p>293 • Au diable le taux de l'enzyme de conversion</p> <p>294 • Encore un gène suppresseur</p> <p>294 • Neurogenèse adulte : pas aussi évident ?</p> <p>295 • Hippocampe et trace mnésique</p> |
|--|--|



mTOR, plaque tournante de la croissance cellulaire

> La rapamycine est un macrolide dont les propriétés pharmacologiques suscitent un réel espoir en chimiothérapie immunosuppressive et anticancéreuse. Cette molécule, en s'associant à la protéine FKBP est capable d'inhiber la protéine kinase mTOR (→). La fonction principale de mTOR est de phosphoryler et d'activer des protéines

régulatrices de la traduction et de stimuler ainsi la croissance cellulaire. On savait déjà que mTOR était activée par les acides aminés (substrats de la traduction) et par différents composés mitogéniques. Des travaux récents ont permis de préciser les mécanismes de ces régulations et d'étendre le panel des activateurs endogènes de cette kinase essentielle. Dennis *et al.*

montrent que l'activité de mTOR est très dépendante de la production intracellulaire d'ATP [1]. En effet, alors que la plupart des kinases ont un Km de l'ordre de 0,01 à 0,02 mM pour l'ATP (et sont donc en permanence à leur Vmax), la mTOR a un Km de l'ordre du mM. Or les concentrations physiologiques d'ATP varient de 1 à 5 mM selon l'état énergétique de la cellule ; des variations de ces concentrations affectent directement l'activité catalytique de mTOR qui constitue ainsi un véritable capteur de l'ATP cellulaire. Dans un autre travail, Fang *et al.* montrent que l'acide phosphatidique, produit au niveau membranaire par la phospholipase D, est capable de se lier à mTOR et de l'activer [2]. Ce lipide est un second messenger de nombreux composés mitogéniques. Il se lie au même domaine de mTOR que le complexe FKBP-rapamycine. L'ensemble de ces travaux

indique que mTOR constitue un nœud de signalisation capable d'intégrer des messages énergétiques, métaboliques et mitogéniques nécessaires à la stimulation de la croissance cellulaire. Ceci valide *a posteriori* (comme c'est souvent le cas !) l'intérêt de développer sur le plan clinique les inhibiteurs de cette voie, la rapamycine et ses dérivés. ♦

1. Dennis PB, *et al.* *Science* 2001; 294 : 1102-5.

2. Fang Y, *et al.* *Science* 2001; 294 : 1942-5.

(→) m/s
2002, n°2,
p. 137

Mille et une façons d'avoir un gros cœur

> Les cardiomyopathies familiales sont hypertrophiques

(CMH, avec myocarde épaissi autour d'une petite cavité ventriculaire) ou dilatées (CMD, avec myocarde plus ou moins épaissi autour d'une cavité ventriculaire de volume augmenté). L'identification de mutations dans les gènes codant pour des protéines du sarcomère pour les premières et dans ceux codant pour des protéines du cytosquelette pour les secondes a conduit à un schéma physiopathologique simplificateur : dans les CMH, l'hypertrophie se développerait en réaction à un défaut de production de force par des sarcomères « malades » ; dans les CMD, la dilatation des cavités cardiaques résulterait d'un défaut de transmission d'une force normale émanant de sarcomères normaux. On pouvait s'attendre à ce que les choses soient, bien sûr, plus compliquées. Par exemple, tandis que certaines muta-

tions du gène de la tropo-
nine T (TnT), qui avec les

troponines C et I contrôlent la sensibilité des myofibrilles au Ca^{2+} , sont associées à des CMH, d'autres sont associées à des CMD. L'équipe de I. Ohtsuki au Japon avait montré que les mutations de TnT liées à des CMH étaient responsables d'une augmentation de la sensibilité des myofibrilles au Ca^{2+} . La même équipe vient de retrouver la même anomalie pour la délétion D ϵ 160 qui est associée à une CMH mais observe, au contraire, une diminution de la sensibilité des myofibrilles au Ca^{2+} pour la délétion DK210 qui est associée à une CMD avec, dans les deux cas, une force maximale inchangée [1]. Pour une même pCa, trop de force dans le premier cas et pas assez dans le second qui aurait dû être associé, d'après la théorie « simplificatrice », à une CMH ! Encore beaucoup de pain sur la planche avant de comprendre pourquoi le cœur s'hypertrophie ou se dilate. ♦

> Bien que le syndrome de Noonan soit relativement fréquent (1/1 000 à 2 500 naissances), et bien qu'il soit considéré depuis longtemps comme une maladie génétique de transmission autosomique dominante, aucun gène n'avait pu jusqu'à présent être incriminé. Les analyses de liaison dans les cas familiaux, peu fréquents,

avaient montré une hétérogénéité génétique, avec toutefois un locus fréquemment retrouvé en 12q24. Un groupe international vient enfin de décou-

vrir le gène en cause sur ce locus [1]. Il s'agit de *PTPN11*, qui code pour une phosphotyrosine protéine phosphatase, SHP-2. Celle-ci comporte deux domaines N-SH2 et C-SH2 en tandem, suivis d'un domaine PTP (*protein-tyrosine phosphatase*). Comme d'autres protéines de ce type (→), elle contrôle l'interruption du signal dans plusieurs voies actives au cours des processus de développement, en particulier au cours de la valvulogénèse [2]. Or, la symptomatologie du syndrome individualisé par

Jacqueline Noonan comporte une sténose valvulaire pulmonaire et une cardiomyopathie hypertrophique. Outre la présence d'une petite taille et d'un pterygium colli qui l'avait fait confondre initialement avec le syndrome de Turner, on trouve aussi dans le syndrome de Noonan une dysmorphie faciale, une déformation sternale, un retard mental, une diathèse hémorragique et, chez le garçon, une cryptorchidie. Le rôle de la protéine SHP-2 permet de mieux comprendre la diversité des symptômes. Les mutations, observées d'abord chez les malades de deux familles, furent ensuite retrouvées dans des cas sporadiques. Les auteurs estiment que le gène *PTPN11* doit être en cause dans 50 % environ des cas de syndrome de Noonan. Toutes les mutations sont situées dans des régions de N-SH2 ou de PTP intervenant dans la conformation de la protéine qui peut exister sous forme inactive (I) ou active (A). Il semble que les mutations empêchent l'interruption du signal et favorisent le maintien de la forme active. Elles auraient donc pour conséquence un gain de fonction. Cette

hypothèse est corroborée par une augmentation de l'activité phosphatasique mesurée pour des protéines mutantes, comparativement aux protéines normales, à l'aide d'une technique informatique, MC-SCV (Monte-

1. Tartaglia M, et al. *Nat Genet* 2001 ; 29 : 465-9.
2. Chen B, et al. *Nat Genet* 2000 ; 24 : 296-9.
3. Noguti T, Go N. *Biopolymers* 1985 ; 24 : 527-46.

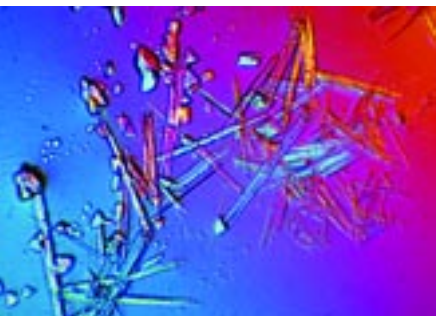
Une phosphatase mutée dans le syndrome de Noonan

(→) m/s
1995, n°6,
p. 927



Carlo stimulation with scaled collective variables) [3]. Exprimées dans des explants ectodermiques de xénope, deux de ces protéines mutantes (avec substitution d'acides aminés : Asp61Gly et Glu76Asp) induisent des modifications analogues à celles que produit le facteur de croissance fibroblastique. Toutefois, SHP-2 participe à de très nombreuses cascades de signalisation

(avec facteurs de croissance, cytokines, hormones) et joue un rôle dans la prolifération, la différenciation et la migration cellulaires. On est donc encore loin actuellement de pouvoir expliquer par quels mécanismes pathogéniques le gain de fonction de SHP-2 aboutit à la symptomatologie complexe du syndrome de Noonan. ♦



> **Le mode d'action classique de l'aldostérone**, comme des autres stéroïdes hormonaux, implique sa liaison à un récepteur intracellulaire, l'activation de la transcription et la synthèse de protéines. Cependant, l'aldostérone peut induire aussi des réponses rapides incompatibles avec ce processus.

L'existence d'un récepteur membranaire a donc été invoquée ; mais son identification se fait toujours attendre. Gekle *et al.* proposent qu'il s'agisse en fait du récepteur de l'EGF (EGF-R) (*epidermal growth factor*) [1]. La trans-activation de ce récepteur par des hormones qui, comme l'angiotensine II, reconnaissent des récepteurs couplés à des protéines G est déjà connue. Elle explique comment de telles hormones peuvent activer la voie des kinases ERK1-ERK2 (*extracellularly-regulated kinase*) sans se fixer préalablement à des récepteurs à activité tyrosine kinase. Une nouvelle étape vient d'être franchie en étendant cette possibilité aux stéroïdes. La démonstration de l'activation de l'EGF-R par l'aldostérone repose sur des arguments solides obtenus avec des cellules rénales MDCK (*Madin-Darby canine kidney*) dérivées du tube distal de chien : l'aldostérone, à des concentrations physiologiques, stimule la phosphorylation de EGF-R, et aussi celle des deux kinases ERK1 et ERK2 ; les effets de l'aldostérone sur les cellules MDCK - phosphorylation de ERK1-ERK2, augmentation du cal-

Aldostérone et transactivation du récepteur de l'EGF

cium cytosolique, libération d'acide arachidonique et stimulation de l'échangeur $\text{Na}^+ - \text{H}^+$ - sont amoindris ou supprimés par un inhibiteur spécifique de l'activité tyrosine kinase de EGF-R. Ces effets de l'aldostérone ne sont pas inhibés par la spironolactone, ce qui exclut l'intervention du récepteur classique intracellulaire des minéralocorticoïdes. Comment l'aldostérone active-t-elle EGF-R ? Ce pourrait être un effet direct ou indirect *via* un récepteur membranaire ou une kinase intracellulaire facilement accessible du fait du caractère liposoluble de l'aldostérone. Ces résultats font de l'EGF-R un transducteur commun à des signaux multiples et hétérogènes. L'aldostérone et l'angiotensine II étant deux puissants facteurs fibrogènes, on peut se demander si les inhibiteurs de l'activité kinasique de EGF-R, actuellement en développement, ne se révéleront pas être des médicaments de la fibrose cardiaque et rénale. ♦

1. Gekle M, *et al.* *Am J Physiol* 2002 ; 282 : 669-79.

Hypertrophie cardiaque et protéines G

> **La phase précoce de développement de l'hypertrophie** du ventricule gauche qui fait suite à une surcharge de pression implique de nombreux médiateurs (angiotensine II, noradrénaline, endothéline...) qui agissent sur

les myocytes de façon para- et/ou autocrine par l'intermédiaire de récepteurs couplés aux protéines G des familles $G_{q/11}$, $G_{2/13}$ et $G_{i/o}$. On sait depuis quelques années que la stimulation chronique des protéines $G_{q/11}$ est suffisante pour induire l'hypertrophie [1], processus seulement partiellement inhibé par l'expression d'un fragment de la partie C-terminale de $G_{\alpha q}$ agissant sur cette protéine comme un mutant dominant négatif [2]. Ainsi, compte tenu de la vicariance des voies de signalisation de l'hypertrophie, on ne

savait pas si la stimulation de $G_{\alpha/11}$ est indispensable au développement de celle-ci. Wettschreck *et al.* viennent, en apparence, clore le débat grâce à la réalisation de souris doublement inactivées pour $G_{\alpha q}$ et $G_{\alpha 11}$ [3]. Les souris doublement déficientes mourant *in utero* d'hypoplasie cardiaque, les auteurs ont dû recourir à une inactivation conditionnelle du gène $G_{\alpha q}$ chez des souris déjà déficientes en $G_{\alpha 11}$. Contrairement aux souris sauvages, les souris de 12-16 semaines doublement déficientes soumises à une coarctation de l'aorte abdominale ne développent pas d'hypertrophie du ventricule gauche, démontrant que celle-ci passe obligatoirement par la voie des protéines $G_{\alpha/11}$ et la stimulation de la phospholipase C. La démonstration ne vaut cependant que pour le modèle de surcharge hémodynamique

étudié où l'hypertrophie dépend largement de l'activation du système rénine-angiotensine circulant. Pour emporter la conviction, il faudra voir si l'on observe également une absence d'hypertrophie dans le modèle de coarctation de l'aorte ascendante, responsable d'une surcharge plus directement mécanique du ventricule. ♦

1. Dorn GW, Brown JH. *Trends Cardiovasc Med* 1999; 9: 26-34.
2. Akhter SA, *et al. Science* 1998; 280: 574-7.
3. Wettschreck N, *et al. Nat Med* 2001; 7: 1236-40.



> **L'appareil de Golgi est un ensemble de citernes membranaires** qui joue un rôle crucial dans la voie de biosynthèse des protéines, entre le réticulum endoplasmique rugueux, site de synthèse polypeptidique et d'insertion dans les membranes, et les vésicules de transport destinées à l'exocytose. L'appareil de Golgi est le site de modifications post-traductionnelles importantes, glycosylations, sulfatations, clivages endoprotéolytiques des protéines qui suivent la voie de biosynthèse. De son entrée vers sa sortie, l'appareil de Golgi est subdivisé en trois citernes aplaties adjacentes : *cis*, médian, et *trans*. Les modifications post-traductionnelles ont lieu selon une séquence bien ordonnée du *cis* vers le *trans*-Golgi. On vivait avec la notion que les protéines transitaient d'une citerne à l'autre par l'intermédiaire de vésicules allant d'un compartiment donneur vers un

Comment traverser le Golgi ?

1. Lanoix J, *et al. J Cell Biol* 2001; 155: 1199-1212.
2. Martínez-Menárguez JA, *et al. J Cell Biol* 2001; 155: 1213-1224.
3. Mironov AA, *et al. J Cell Biol* 2001; 155: 1225-1238.

compartiment accepteur, les enzymes de modifications étant des résidents permanents d'une citerne. Trois articles publiés dans *Journal of Cell Biology* [1-3] apportent de nouveaux arguments en faveur d'un autre modèle, débattu depuis quelques années : le modèle de progression-maturation de l'appareil de Golgi. Il apparaît maintenant que la glycoprotéine du virus de la stomatite, une protéine cargo utilisée comme modèle, est quasi-absente des vésicules péri-golgiennes mais reste concentrée dans les citernes alors que les protéines résidentes se concentrent dans des vésicules périphériques recouvertes du manteau COPI. Ainsi une citerne *cis* deviendrait médian puis *trans*, gardant tout le long les protéines cargo alors que les protéines résidentes seraient en permanence récupérées et transportées de manière rétrograde vers leur compartiment fonctionnel. Ce modèle nous rappelle la chaîne de montage des automobiles modernes avec les ouvriers (enzymes golgiennes) qui interviennent pendant que la chaîne (protéines cargo dans le Golgi) avance puis retournent à leur point de départ, et ainsi de suite... ♦

Infarctus cérébral du sujet jeune

> **Au cours des 15 dernières années, plusieurs études** ont montré que le foramen ovale perméable (FOP) et l'anévrisme du septum interauriculaire (ASA), deux anomalies souvent associées, étaient observées plus fréquemment chez des sujets jeunes ayant eu un infarctus cérébral que chez des sujets témoins (voir par exemple [1]). La stratégie thérapeutique pour prévenir les récurrences restait cependant très controversée, car le mécanisme des infarctus survenant chez les

patients porteurs de ces anomalies est incertain (embolie paradoxale, embolie à point de départ cardiaque, trouble du rythme cardiaque ?). Par ailleurs, peu d'études avaient étudié le risque de récurrence et recherché les sous-groupes de patients à haut risque de récurrence. L'étude FOP-ASA [2] apporte des éléments de réponse à la question du risque de récurrence. Cette étude prospective et multicentrique a porté sur 581 patients âgés de 18 à 55 ans ayant présenté un infarctus cérébral de cause inconnue (après un bilan étiologique standardisé et sur des critères pré-établis). La durée moyenne de suivi a été de $37,8 \pm 9,7$ mois. Tous les patients ont reçu de l'aspirine (300 mg/j) en prévention secondaire.



En analyse de Kaplan-Meier, le risque de récurrence d'accident vasculaire cérébral était de 4,2% à 4 ans (IC95% : 1,8-6,6%) chez les patients n'ayant ni FOP, ni ASA (n=304); 2,3% (IC95% : 0,3-4,3) chez ceux ayant un FOP isolé (n=216) et 15,2% (IC95% : 1,8-28,6%) chez ceux ayant à la fois un FOP et un ASA (n=51). Aucune récurrence n'a été enregistrée chez les patients ayant un ASA isolé (n=10). La présence d'un FOP associé à un ASA était un prédicteur significatif de récurrence (HR=4,17; IC95% :

1. Lechat P, et al. *N Engl J Med* 1988 ; 318 : 1148-52.
2. Mas JL, et al. *N Engl J Med* 2001 ; 345 : 1740-6.

1,47-11,84), alors que la présence d'un FOP isolé (quelle que soit l'importance du *shunt*) ne l'était pas (HR=0,86, IC95% : 0,31-2,36). L'aspirine (300 mg/j) apparaît être un traitement suffisant en pré-

vention secondaire chez les patients jeunes ayant un FOP isolé et un infarctus par ailleurs inexpliqué. Les patients ayant un FOP et un ASA constituent un sous-groupe à plus haut risque de récurrence, chez lesquels d'autres stratégies thérapeutiques devraient être évaluées. ♦



> **Pour la plupart des plantes carnivores** du genre *Népenthes*, le butin est maigre : en six mois de vie, elles ne piègent dans leur urne que quelques douzaines d'insectes divers, qui ont eu l'imprudence de s'aventurer sur les marges glissantes du péristome. Ce n'est pas le cas de *Nepenthes albomarginata* qui s'est spécialisée dans la capture en masse de termites. Elle possède, juste sous le péristome, une frange de trichomes blancs ressemblant aux lichens et aux champignons dont se nourrissent habituellement les termites.

des urnes de *N. albomarginata* dans la région de Brunéi, sur l'île de Bornéo, qui a conduit une équipe de chercheurs à étudier le phénomène [1].

En disposant près des colonnes de termites (*Hopitalitermes bicolor*) des urnes pourvues de leur frange de trichomes mélangées à d'autres qui en étaient dépourvues, ils ont constaté que seules les plantes possédant des franges de poils étaient assaillies par les termites qui les abandonnent ensuite quand tous ceux-ci ont été récoltés. Il semble que l'entrée en contact des éclaircisseurs se fasse par hasard, sans dégagement d'odeur. En effet, plusieurs colonnes sont passées à moins d'un centimètre d'urnes pourvues de franges sans les avoir repé-

Tragédie chez les termites

1. Merbach MA, et al. *Nature* 2002 ; 415 : 36-7.

Lorsque les éclaircisseurs arrivent en contact avec cette touffe appétissante, ils retournent prévenir la colonne en marche. Les termites se ruent sur les filaments pour les sectionner et en former des boulettes, mais leur afflux entraîne la chute d'une bonne partie d'entre eux dans le piège mortel qu'est le réceptacle. C'est l'observation de milliers de termites à un même stade de digestion dans

rées. On savait que certaines plantes carnivores attiraient des insectes par l'odeur, la couleur, ou par le mouvement comme chez les rossolis (*Drosera*) ou les dionées (attrape-mouches, *Dionaea muscipula*), mais c'est la première fois que l'on découvre qu'une plante carnivore s'offre en pâture pour attirer spécifiquement des insectes sociaux qui, par chance, se déplacent en grand nombre. ♦

> **Depuis Kant et ses catégories, la beauté a été essentiellement** analysée dans le domaine des théories esthétiques. Une étude neuropsychologique récente [1] la fait entrer pleinement dans le domaine des neurosciences. Deux groupes de jeunes (21-35 ans) hommes hétérosexuels ont été étudiés pour : (1) déterminer des critères de beauté faciale en examinant deux séries de 40 visages des deux sexes, classés de très repoussant à très attirant (sur une échelle de 1 à 7) ; et (2) visualiser les régions cérébrales activées en RMN fonctionnelle en fonction du choix des mêmes visages, effectué à l'aide d'un bouton poussoir pendant une période de 40 minutes (= durée de vision, en fonction de la beauté). Le classement en fonction du

le noyau accumbens sensible aux belles femmes

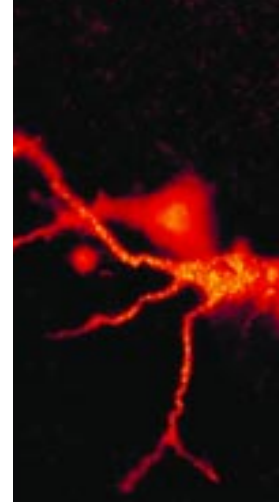
« score » de beauté fait apparaître des différences très significatives, mais équivalentes pour les visages d'hommes et de femmes. En revanche, lors du test de durée de vision, les visages de belles femmes sont favorisés par rapport aux visages des hommes classés comme « beaux » (près de 7 000 appuis totaux en moyenne pendant la durée du test !). La RMN fonction-

nelle fait ressortir plusieurs régions d'intérêt comme le noyau accumbens, le tegmentum ventral et l'amygdale. Ces régions font partie d'un circuit de récompense mis en évidence dans des études préalables qui utilisaient des stimulus classiques comme la faim, la soif, l'addiction ou moins habituels comme l'argent [2]. Le noyau accumbens est même significativement plus activé pour les beaux visages de femmes par rapport aux visages peu attirants du même sexe et pour les beaux visages féminins par rapport aux beaux visages masculins. Ces résultats montrent que le cerveau

1. Aharon I, et al. *Neuron* 2001 ; 32 : 537-51.
2. Breiter HC, et al. *Neuron* 2001 ; 30 : 619-39.

peut différencier entre la beauté en tant que telle (évaluée sur les visages indépendamment des sexes) et le désir ou

l'intérêt qu' on y porte (recherche des beaux visages féminins). Pour ce faire, il s'appuie sur un circuit sous-cortical méso-limbique bien connu des comportementalistes. En d'autres termes, Kant avait raison mais Hugh Heffner aussi ! ♦



> **Chez l'homme comme chez la souris, l'administration de cytokines (G-CSF), associée ou non à une chimiothérapie, provoque la migration (mobilisation) extramédullaire de cellules souches et de progéniteurs, propriété exploitée pour faciliter le recueil de cellules souches pour la transplantation. Mais on ne connaît rien des échanges entre compartiments médullaire et sanguin à l'état physiologique, ni de la contribution des cellules souches hématopoïétiques circulantes (100-400 par souris) à la production normale de cellules sanguines. Il est très difficile de répondre à cette question expérimentalement car l'obtention d'un chimérisme en l'absence de la déplétion préalable des cellules hématopoïétiques médullaires endogènes est minime, et l'irradiation entraîne des modifications de la perméabilité vasculaire qui, en elles-mêmes, pourraient modifier ces échanges. I.L. Weissman propose une stratégie astucieuse : il a créé des souris siamoises en accolant chirurgicalement leur revêtement cutané au niveau abdominal, permettant la connexion des deux circulations. Les deux souris, syngéniques, se distinguaient par le polymorphisme**

Souris siamoises

d'un antigène de surface (CD45) [1]. Après plusieurs semaines de « parabiose », les souris ont été séparées à nouveau, et le sang périphérique et la moelle osseuse analysés 10-20 semaines plus tard. Le chimérisme hématopoïétique chez chacun des partenaires était de 1-5 %, confirmant la contribution non négligeable des cellules souches circulantes à l'homéostasie hématologique. Le nombre des cellules souches dans le sang périphérique est stable, mais rien ne dit qu'il n'existe pas des échanges rapides et massifs entre le sang périphérique et la moelle (ou la rate). C'est en tout cas ce que suggère la disparition en quelques minutes du compartiment vasculaire de cellules souches injectées par voie intraveineuse. Où passent-elles ? Dans la moelle, la rate ou, autre hypothèse avancée par les auteurs, seraient-elles capables de « margination » (légère adhérence sur les cellules endothéliales, échappant au flux), une propriété caractéristique des polynucléaires neutrophiles ? Nul doute en tout cas que ces expériences soient le prélude à des essais de manipulation de la migration des cellules souches dans le cadre de la réparation d'organes extra-hématopoïétiques par les cellules médullaires, le foie par exemple ? ♦

1. Wright DE, et al. *Science* 2001 ; 294 : 1933-6.

> **Une nouvelle pièce à verser au dossier déjà abondant des effets bénéfiques du vin rouge sur le système cardiovasculaire. Cette boisson, contrairement au vin blanc ou rosé, inhibe la transcription de l'endothéline-1, puissant vasoconstricteur impliqué dans l'athérosclérose et les maladies vasculaires, par les cellules endothéliales [1]. Le record est détenu par les vins de cépage Cabernet Sauvignon, les plus riches en polyphénols qui semblent être les molécules responsables de cet effet. Leur mode d'action**

Le « paradoxe français » ... suite

1. Corder R, et al. *Nature* 2001 ; 414 : 863-4.

apparaît lié à des modifications de la signalisation par les tyrosine-kinases entraînant une redistribution des phosphotyrosines dans les cellules endothéliales. Les concentrations de vin rouge utiles pour obtenir un plein effet sont si faibles que les réglementaires conseils de modération ne sont pas pris en défaut. ♦



(→) m/s
2001, n°5,
p. 628

> **Les cellules souches germinales de drosophile** ont ceci d'unique et de fascinant qu'elles sont accessibles à l'observation sur coupe histologique des tubes testiculaires ou ovariens. Elles sont au nombre de deux, localisées dans une niche au pôle apical de la glande, au contact de cellules somatiques quiescentes constituant le *hub* (→). Ce nombre de deux est maintenu constant, du moins durant le stade larvaire, par l'asymétrie des divisions des cellules souches : une cellule fille s'engage dans le processus de différenciation, conduisant aux spermatogonies ou aux ovocytes, alors que l'autre reste dans la niche et garde le potentiel de cellule souche. L'analyse des nombreux mutants de drosophile permet donc le décryptage en direct des signaux contrôlant les décisions d'auto-renouvellement et de différenciation de ces cellules souches. Il suffit de les compter. Ces nombreux travaux avaient imposé l'idée que le signal d'autorenouvellement des cellules souches n'était pas intrinsèque, mais délivré par le contact avec les cellules somatiques du *hub*. Deux articles de *Science* font progresser l'histoire en identifiant le couple ligand-

1. Kiger AA, et al. *Science* 2001 ; 294 : 2542-5.
2. Tulina N, Matunis E. *Science* 2001 ; 294 : 2546-9.
3. Matsuda T, et al. *EMBO J* 1999 ; 18 : 4261-70.

récepteur responsable, et en montrant que la voie de signalisation mise en jeu fait intervenir les intermédiaires JAK et STAT [1, 2].

Les cellules du *hub* sécrètent le ligand *Unpaired* (*upd*), qui s'adsorbe sur la matrice extracellulaire, et active la voie JAK-STAT dans les cellules souches

germinales adjacentes après s'être fixé au récepteur *domeless*. Hopscotch (*Hop*) est la kinase JAK (unique) de la drosophile, et Stat92E la protéine STAT, qui migre dans le noyau et active la transcription des gènes cibles. On comprend dès lors pourquoi celle des cellules filles qui reste

au contact du *hub* lors de la division asymétrique d'une cellule souche garde l'identité d'une cellule souche, l'autre cellule fille, n'étant plus au contact des cellules du *hub*, ne perçoit pas ce signal et se différencie « par défaut ». STAT-3 a récemment été impliqué dans la persistance du caractère pluripotent des cellules souches embryonnaires ES [3] et rien n'interdit de penser qu'un mécanisme identique opère aussi chez les mammifères. Peut-être faut-il lancer tous les « thérapeutes cellulaires » à la poursuite des équivalents humains de *Unpaired*, *hopscotch*, et *domeless* !! ♦

Les immortelles restent au fond de leur niche



> **Dans de nombreuses espèces, la longévité** dépend de facteurs génétiques et du régime alimentaire puisqu'elle est inversement corrélée à l'apport calorique. De nombreux mutants dont la longévité est modifiée ont été

caractérisés chez le ver *C. elegans*. Parmi ceux-ci, le mutant *clk-1* est déficient dans la synthèse du coenzyme Q (CoQ ou ubiquinone), composé lipidique transporteur d'électrons dans la chaîne respiratoire. L'augmentation de longévité du mutant *clk-1* est cependant faible et controversée. Dans le but de tester le rôle de CoQ dans l'augmentation de la longévité, Larsen et Clarke ont cultivé des nématodes

1. Larsen PL, Clarke CF. *Science* 2002 ; 294 : 120-3.

Longévité et régime sans CoQ

sauvages adultes dans un milieu déficient en CoQ [1]. Ils ont montré que la durée de vie de ces vers était augmentée de 60 %. Cet effet est conservé chez

les mutants de *C. elegans* dont la longévité est augmentée. Le mécanisme que les auteurs proposent est la diminution du relargage d'espèces réactives de l'oxygène lorsque la chaîne respiratoire est ralentie en l'absence de CoQ. Ceci est néanmoins discutable dans la mesure où ce coenzyme est connu pour ses propriétés anti-oxydantes. Il serait imprudent à ce stade de transposer ces résultats à d'autres espèces. De plus, vivre longtemps c'est bien, mais faut-il pour autant se priver de CoQ ? ♦

Les paléontologues sont sur les dents

(→) m/s
1988, n°1,
p. 42

sécrètent la matrice de l'émail dentaire de façon circadienne (→) et l'étude de la production de ce tissu très dur et d'excellente conservation chez les fossiles permet aux anthropologues d'apprécier la chronologie de développement des dents. L'analyse peut se faire au microscope confocal ou en lumière polarisée, de la surface à la profondeur de l'émail. Comme il existe une étroite corrélation entre le développement dentaire et les différentes étapes de la vie des êtres humains, il est possible de dater ces différentes étapes : enfance, puberté, longévité. Comparativement aux primates, on sait que la période pubertaire est beaucoup plus longue chez l'homme. Les dents de sagesse apparaissent chez les singes vers l'âge de 11 ans et seulement vers 18 ans chez l'homme. Cet allongement de cette période de formation semble un élément décisif dans l'apprentissage du rôle

> Les améloblastes

1. Dean C, et al. *Nature* 2001 ; 414 : 628-31.

parental et de la socialisation. Mais on pensait jusqu'alors que *Homo erectus*, notre ancêtre d'il y a 1,5 million d'années, avait une période pubertaire analogue à celle de *Homo sapiens*. Il n'en est rien. Dans une étude très complète portant sur des dents de squelettes fossiles, une équipe de paléontologues a effectué une étude de l'émail sur 13 dents ou fragments de dents appartenant à 6 spécimens d'*Homo erectus* provenant des fouilles de Sangiran dans l'île de Java (Indonésie) et de Nariakotome (Kenya), ainsi que sur des dents d'Australopithèques et d'un homme de Neandertal [1]. Les résultats montrent que *Homo erectus* était complètement adulte entre 14 et 16 ans. L'éruption de ses premières molaires a lieu vers l'âge de 4 ans, donc à un stade plus proche de celui des singes (3,5 ans) que des hommes modernes où elle ne se produit que vers l'âge de 6 ans. Il semble donc qu'une évolution s'est faite à partir d'*Homo erectus*, avec une augmentation de la taille du cerveau et du corps qui a coïncidé aussi avec l'augmentation de la longévité. ♦

> Il a été observé récemment que la protéine E2 du virus de l'hépatite C pouvait se lier à la tétraspanine CD81 [1]. Toutefois, l'implication de cette interaction dans l'entrée du virus ou le cycle de réplication viral n'a pas pu être démontrée. D'autres effets pouvant résulter de cette liaison ont donc été recherchés tenant compte du fait que CD81 est largement exprimé dans l'organisme et notamment à la surface des cellules hématopoïétiques dont les cellules *natural killer* (NK). Les cellules NK jouent un rôle important dans les défenses innées lors de la phase initiale de l'infection virale, notamment par leur capacité de produire rapidement et massivement l'IFN- γ qui favoriserait l'élimination précoce du virus et orienterait la réaction immunitaire vers une réponse de type Th1. Deux groupes viennent de montrer que l'interaction E2-CD81 aboutissait à une inhibition fonctionnelle des cellules NK [2, 3]. De fait, l'incubation de cellules NK, au repos ou activées, avec soit la protéine E2, soit un anticorps dirigé contre CD81 (CD81 étant exprimé sur les cellules NK) bloque la synthèse d'IFN- γ ou de TNF- α induite par l'IL-2 ou la liaison du récepteur CD16. La synthèse d'IFN- γ induite par l'IL-12 et l'IL-15 est également inhibée. Le blocage de la stimulation induite via CD16 est confirmé par l'absence de signalisation en aval, notamment la kinase Erk-2 dans la voie des MAPK n'est pas phosphorylée.

1. Pileri S, et al. *Science* 1998 ; 282 : 938-41.
2. Crotta S, et al. *J Exp Med* 2002 ; 195 : 35-41.
3. Tseng CT, Klimpel GR. *J Exp Med* 2002 ; 165 : 43-9.
4. Boucheix C, Rubinstein E. *Cell Mol Life Sci* 2001 ; 58 : 1189-205.

Paradoxalement, un effet inverse est obtenu lors de l'incubation des cellules T où la liaison de CD81 a un effet de co-stimulation qui avait déjà été rapporté.

Le mécanisme moléculaire de cette inhibition des cellules NK n'est pas déterminé mais ne semble pas mettre en jeu la voie inhibitrice des récepteurs KIR avec les phosphatases SHP1 ou SHP2 (→). Il s'agit là encore d'un effet fonctionnel non expliqué d'une tétraspanine. La structure de ces molécules ne semble pas leur permettre de jouer un rôle direct dans la signalisation. En revanche, leur capacité de former des complexes multimoléculaires, associant des molécules très diverses, crée, à la surface des cellules, un lien entre des voies fonctionnelles apparemment indépendantes qui pourrait permettre l'intégration des signaux à un niveau membranaire dans ce que l'on appelle maintenant le *tetraspanin web* [4] (→→).

La connexion entre la tétraspanine CD81 (et peut-être d'autres tétraspanines) et la signalisation des cellules NK reste à élucider. La possibilité de lever le blocage fonctionnel des cellules NK par des moyens pharmacologiques ou immunologiques pourrait éviter le passage de l'hépatite C à la forme chronique, ce qui en fait toute la gravité. ♦

(→) m/s
1998, n°3,
p. 262

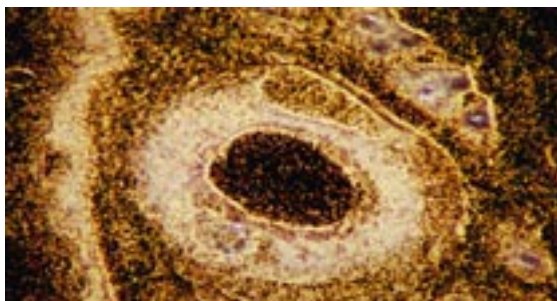
Les tétraspanines anesthésient les cellules NK

(→→) m/s
1999, n°2,
p. 289



> **Les aquaporines ou canaux hydriques sont une famille** de molécules membranaires ubiquitaires. Chaque isoforme possède un patron d'expression spécifique qui détermine sa fonction. L'AQP1 est abondante dans les hématies, l'endothélium capillaire et dans le tubule proximal du rein ; l'AQP 2 est spécifique des cellules principales du canal collecteur rénal. L'AQP5, quant à elle, est exprimée dans la membrane apicale des cellules des glandes salivaires et lacrymales. Sa séquestration intracellulaire, décrite au cours du syndrome sec de Gougerot-Sjögren, est à la base d'un défaut de sécrétion salivaire et lacrymale. Le point sur son expression et sa fonction dans les glandes sudorales vient d'être fait par les équipes de P. Agre et de S. Nielsen [1]. Des aquaporines 1 à 5, AQP5 est la seule exprimée dans les glandes sudorales de souris ou de rat,

1. Nejsum LN, et al. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002 ; 99 : 511-6.



Au diable le taux de l'enzyme de conversion

> **L'enzyme de conversion** de l'angiotensine (ACE) est une métalloendo-peptidase essentielle au contrôle de la pression artérielle, car elle trans-

forme l'angiotensine I, décapeptide inactif, en angiotensine II (Ang II), octapeptide vasoconstricteur puissant. L'ACE somatique, présente essentiellement à la surface des cellules endothéliales, comporte 2 sites catalytiques, un domaine transmembranaire et un segment cytosolique C-terminal, et il est hydrolysé en une forme soluble. La concentration sérique de l'ACE dépend du polymorphisme I/D (insertion ou délétion de 287 bp dans l'intron 16 du gène). Ce sont les sujets homozygotes D/D qui présentent les taux les plus élevés, à la fois de l'enzyme cellulaire et de l'enzyme soluble, tout en restant dans les limites de la normale. Le génotype D/D a été associé à une incidence accrue des maladies cardiovasculaires et de la sclérose rénale mais une controverse persiste. Celle-ci vient d'être tranchée par l'étude de Kramers et al. [1] portant sur 20 sujets avec

glandes localisées dans les pattes de ces animaux. Bien que l'aspect morphologique des glandes sudorales soit similaire chez les animaux sauvages et chez les souris dépourvues d'AQP5, la réponse sudorale à l'administration de pilocarpine est effondrée chez ces dernières. Ces résultats indiquent que l'AQP5 joue un rôle majeur dans la sécrétion sudorale et offrent une base physiopathologique à l'hypohydrose du syndrome de Sjögren. Ils suggèrent également des pistes nouvelles pour le traitement des hyperhydroses chroniques, situations pathologiques très inconfortables qui exposent à de multiples complications infectieuses. ♦

Cartographie des aquaporines

des taux sériques d'ACE 5 fois supérieurs à la normale. La distribution du trait suggère la transmission d'une muta-

tion autosomique dominante. Celle-ci a été identifiée par Eyriest et al. [2] comme le remplacement de la proline par la leucine en position 199 dans le segment de la protéine où l'hydrolyse a lieu. Cette mutation accélère la vitesse d'hydrolyse, d'où une élévation du taux sérique sans modification de l'expression cellulaire de l'ACE. Les concentrations sériques d'Ang II et de rénine restent inchangées. Les 20 sujets porteurs de la mutation étudiés sont en bonne santé, ont une pression artérielle normale et ne présentent aucun signe de maladie cardiovasculaire. L'étude démontre aussi clairement le rôle différent des formes soluble et cellulaire de l'ACE. Seule la deuxième est la source potentielle de lésions d'athérosclérose par la production locale d'Ang II qu'elle contrôle. Le dosage dans le sérum de l'ACE est donc d'un intérêt limité qui ne reflète en rien son niveau d'expression dans les tissus. ♦

1. Kramers C, et al. *Circulation* 2001 ; 104 : 1236-40.

2. Eyriest M, et al. *J Biol Chem* 2001 ; 276 : 5525-32.

Encore un gène suppresseur

> **Le cancer de la prostate cause aux États-Unis 32 000** décès annuels et 198 000 nouveaux cas sont enregistrés chaque année. Une perte d'hétérozygotie de certains locus caractérise des cancers sporadiques de la prostate, et il s'y ajoute des mutations sur les allèles restants dans les formes familiales, suggérant l'existence de gènes de susceptibilité à ce type de cancer (voir [1] pour revue). Aujourd'hui, une étude du Mount Sinai Hospital de New York établit que, chez des patients atteints d'un cancer de la prostate, ces types d'événements génétiques se produisent sur le locus chromosomique 10p15, dans le gène *KLF6* (*Kruppel-like factor*) [2]. Chez un même patient, on peut observer des mutations différentes de *KLF6* dans des foyers tumoraux distincts. Il s'agit en général de mutations faux-

1. Ostrander EA, et al. *Am J Hum Genet* 2000 ; 67 : 1367-75.
2. Narla G, et al. *Science* 2001; 294 : 2563-6.

sens affectant le domaine de transactivation de l'ADN. Par contre, *KLF6* est intact dans le tissu prostatique adjacent, révélant ainsi l'origine somatique des mutations associées au tissu tumoral. Le gène *KLF6* est un membre de la famille des facteurs de transcription à doigt de zinc déjà impliqués dans des processus développementaux via la signalisation du TGF- β . *KLF6* normal est, *in vitro*, un inducteur puissant de p21, l'inhibiteur de plusieurs kinases Cdk du cycle cellulaire. Il agit directement sur le promoteur de p21 via des boîtes riches en GC. En revanche, lorsque des mutations de *KLF6* caractérisées chez les patients sont introduites dans un système cellulaire *in vitro*, aucun des mutants de *KLF6* n'est capable, à la différence de la forme « sauvage » (i.e. originelle) de *KLF6*, de transactiver le promoteur de p21, d'induire la protéine p21 ou d'inhiber la prolifération de la lignée PC-3 établie à partir d'un cancer de la prostate. *KLF6* possède les caractéristiques génétiques et biologiques d'un gène suppresseur de tumeur. Ubiquiste, il est envisageable qu'il joue également un rôle dans les néoplasies au cours desquelles le même locus chromosomique est perdu. ♦

Neurogenèse adulte : pas aussi évident ?

> **Il y a deux ans, dans ces colonnes, nous avions quasiment** célébré une nouvelle ère de la neurobiologie en rapportant les résultats du travail de l'équipe d'Elisabeth Gould (*Princeton University, USA*) [1] montrant (et nous pensions pouvoir écrire « démontrant ») l'existence d'une neurogenèse permanente et assez massive dans le néocortex cérébral de primates adultes. Cette démonstration d'une neurogenèse dans des circuits non plus « archaïques » (comme le bulbe olfactif ou l'hippocampe) mais dans des aires du cortex dites associatives, impliquées dans les fonctions supérieures, renversait plus que des idées reçues, elle ouvrait aussi éventuellement sur une nouvelle compréhension du mode de fonctionnement de notre cerveau. Dans la discussion actuelle sur l'utilisation de cellules souches, embryonnaires ou non, à des fins thérapeutiques, ces résultats apportaient de plus des arguments à ceux qui plaident en faveur d'une focalisation sur les cellules adultes. Las, tout cela n'était peut-être qu'erreurs techniques, artefacts et sur-interprétations... c'est en tout cas ce que plaide fortement aujourd'hui Pasko Rakic [2], sur la base de plusieurs travaux effectués dans son laboratoire [3] et dans

1. Gould E, et al. *Science* 1999 ; 286 : 548-52.
2. Rakic P. *Nat Rev Neurosci* 2002 ; 3 : 365-71.
3. Kornack DR, et al. *Science* 2001 ; 294 : 2127-30.
4. Nowakowski RS, Hayes NL. *Science* 2000 ; 288 : 771.

d'autres [4]. Non seulement ces travaux ne retrouvent pas les résultats de Gould, mais encore ils montrent qu'il est effectivement possible de les retrouver... lorsqu'on commet des erreurs méthodologiques majeures (doses trop importantes de marqueurs de divisions cellulaires, absence de contrôles nécessaires sur les anticorps permettant la reconnaissance du phénotype cellulaire). Pasko Rakic n'est pas le premier venu, et sa parole a dans le monde des neurosciences du développement un poids tout à fait exceptionnel. C'est, entre autres, à lui que l'on doit les hypothèses de travail encore les plus solides sur le développement cortical, élaborées il y a trente ans (→). C'est à lui aussi que l'on doit l'identification d'une neurogenèse dans l'hippocampe du primate adulte, il y a plus de 15 ans, ce qui prouve au moins qu'il n'est pas *a priori* inhibé par les idées dominantes. Concluons

(→) m/s 1992, lexique de neurobiologie, p. 47

par un rappel : il ne faut pas en science tirer trop rapidement des conclusions définitives ; toute démonstration est opposable et nécessite réplication et validation. Peut-être faudrait-il le rappeler aux hommes politiques qui, aujourd'hui, nous assènent à longueur de discours que tout est possible avec les cellules souches adultes ! ♦



> **Si l'importance du système hippocampique** dans les différentes phases des processus de mémorisation a été mise en avant dès la publication du cas « HM » par Scoville et Milner en 1957 [1], le rôle précis de l'hippocampe a cependant été remis en question par plusieurs publications récentes. Un de ces processus est la consolidation de la trace mnésique qui s'effectue selon deux phases temporelles principales. La première prend de quelques minutes à quelques heures et s'accompagne de modifications de la force synaptique dans tous les systèmes de mémoire du cerveau. La deuxième, qui s'étend sur des années, est plus spécifique de la mémoire épisodique et sémantique. Cette deuxième phase dépend des interactions réciproque entre le lobe temporal médian (la région hippocampique) et de nombreuses aires corticales. Selon la théorie classique, l'hippocampe devrait être plus activé pendant un souvenir récent qu'un souvenir ancien alors que l'activation du néocortex serait la même dans les deux cas. Dans une étude élégante utilisant la magnéto-encéphalographie, Haist *et al.* [2] confirment cette prédiction en observant que l'hippocampe est impliqué brièvement dans la phase initiale de la consolidation mnésique alors que la part du cortex entorhinal, qui relie l'hippocampe au néocortex, est plus durable. Huits sujets âgés de 65 ans et se définissant eux-mêmes comme gros consommateurs de média ont été testés dans une tâche de reconnaissance visuelle et verbale de visages célèbres par

Hippocampe et trace mnésique

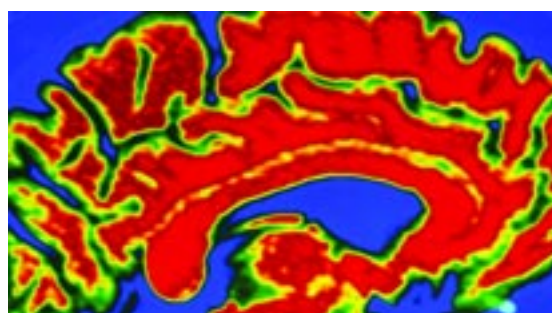
1. Scoville WB, Milner BJ. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 1957 ; 20 : 11-2.
2. Haist F, *et al.* *Nat Neurosci* 2001 ; 4 : 1139-45.
3. Braak H, Braak E. *J Neural Transm* 1998 ; 53 (suppl) : 127-40.

pour les visages ayant acquis la célébrité dans les années 90 alors que dans le cortex entorhinal l'activation diminue graduellement des années 1990 (exemple : Cindy Crawford), aux années 1980 (exemple : Barbara Bush) pour disparaître dans les années 1960 (exemple : Liza Minelli).

En revanche, les régions néocorticales impliquées dans la reconnaissance des visages s'activent de la même façon quelle que soit la décennie.

L'importance accrue donnée au cortex entorhinal est à mettre en parallèle

avec le fait que c'est dans cette région qu'on constate les toutes premières lésions de la maladie d'Alzheimer, en relation avec l'atteinte mnésique [3]. ♦



Quand la science rejoint l'art

Collection photographique de l'Inserm

(© Photothèque Inserm, Michel Depardieu)

Page 285 : Trajectoire

Page 287 : Géométrie dans l'espace

Page 289 : Madrépores

Page 290 : Coup de foudre

Page 291 : Rose des sables

Page 293 : Diaprure

Page 295 : Hippocampe

Les brèves de ce numéro ont été préparés par :

Jean-Claude Ameisen EMI U.492, Hôpital Bichat, Inserm-Université Paris VII,

46, rue Henri Huchard, 75877 Paris Cedex 18, France. **Raymond Ardaillou** Inserm U.489, Hôpital Tenon, 4, rue de la Chine, 75970 Paris Cedex 20, France.

Robert Barouki Inserm U.490, Toxicologie moléculaire, Faculté de médecine, 45, rue des Saints-Pères, 75270 Paris Cedex 06, France. **Pascale Borensztein** Inserm U.426, Faculté Xavier Bichat, 16, rue Henri Huchard, 75870 Paris Cedex 18, France.

Claude Boucheix Inserm U.268, Hôpital Paul Brousse, 14, avenue Paul Vaillant Couturier, 94807 Villejuif Cedex, 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** Dynamique des systèmes neuro-endocriniens, Centre Paul Broca, 2ter, rue d'Alésia, 75014 Paris, 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 génétique, développement et pathologie moléculaire, 24, rue du Faubourg Saint-Jacques, 75014 Paris, France. **Simone Gilgenkrantz** 9, rue Basse, 54330 Clerey-sur-Brenon, France. **Gilles L'Allemain** Centre de biochimie Cnrs/Inserm, Faculté des Sciences, Parc Valrose, 06108 Nice Cedex 02, 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. **Marc Peschanski** Inserm U.421, Faculté de médecine, 8, rue du Général Sarrail, 94010 Créteil, France. **Philippe Ravaud** Département d'épidémiologie, de biostatistique et de recherche clinique, Hôpital Bichat, 46, rue Henri Huchard, 75877 Paris Cedex 18, France. **Jean-Claude Stoclet** Faculté de Pharmacie, UMR Cnrs 7034, 74, route de Rhin, 67401 Illkirch Cedex, France.

Institut COCHIN
XIX^e JOURNÉE JEAN-CLAUDE DREYFUS

Cellules souches : différenciation et plasticité
Stem cells: differentiation and plasticity

Vendredi 13 septembre 2002

*Grand Amphithéâtre de la Faculté de Médecine Cochin Port-Royal
24, rue du Faubourg Saint-Jacques, 75014 Paris, France*

Pré-programme

Ouverture : 9h

1^{re} Session :

Cellules souches hématopoïétiques

Hematopoietic stem cells

Modérateur : **Françoise PFLUMIO,**

Département Hématologie Inserm – Institut Cochin, PARIS

2^e Session :

Cellules souches et système nerveux central

Stem cells and central nervous system

Modérateur : **Alain CHEDOTAL,**

U.106 Inserm, Hôpital Salpêtrière, PARIS

3^e Session :

Cellules souches et différenciation épithéliale

Stem cells and epithelial differentiation

Modérateur : **Yann BARRANDON,**

CHUV-Université Lausanne et École Polytechnique Fédérale, LAUSANNE

4^e Session :

Cellules souches : quel avenir thérapeutique ?

What therapeutic potential for stem cells?

Modérateur : **Eliane GLUCKMAN,**

Service de Greffe de Moelle, Hôpital Saint-Louis, PARIS

Secrétariat :

INSTITUT COCHIN – Inserm/CNRS/Université

Tél-fax : 01 44 41 24 41 – e.mail : godard@cochin.inserm.fr

Inscriptions sur demande: € 50 (règlement par bon ou chèque)