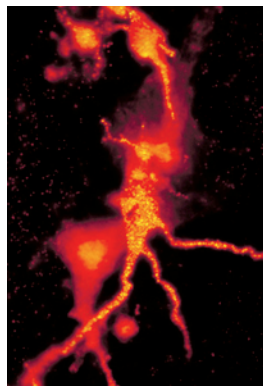


Nétrine-1 et guidage axonal

Signalisation et traduction asymétrique

Patrick Mehlen, Nicolas Rama

> Plus de 10 ans après sa découverte, la nétrine-1 - première molécule chimioattractrice contrôlant le guidage des axones commissuraux - suscite un engouement tout particulier pour son implication dans le développement du système nerveux, mais également pour son rôle dans l'angiogenèse et dans la tumorigenèse *via* son activité de facteur de survie. Nous traiterons successivement, dans cet article, des voies de la transduction du signal de la nétrine-1 *via* son récepteur principal DCC (*deleted in colorectal cancer*) et de la traduction asymétrique de β -actine dans le cône de croissance, en réponse à ce signal nétrine-1/DCC, un mécanisme du processus attraction/répulsion du cône axonal. <



Laboratoire Apoptose,
Cancer et Développement,
Équipe labellisée « La Ligue »,
CNRS UMR 5238,
Université de Lyon,
Centre Léon Bérard,
28, rue Laennec,
69008 Lyon, France.
mehlen@lyon.fnclcc.fr

En aval du couple nétrine-1/DCC : que c'est déjà compliqué...

Dans cet article, nous traiterons principalement la transduction du signal de la nétrine-1 *via* son récepteur principal DCC (*deleted in colorectal cancer*). DCC est un récepteur simple transmembranaire décrit dans les années 1990, et montrant des similitudes avec les protéines de la famille des NCAM (*neural cell adhesion molecule*). Cependant, l'absence de motif particulier dans son domaine intracellulaire a freiné la caractérisation des voies de signalisation en aval de cette protéine. La transduction du signal du couple nétrine-1/DCC dans les processus de migration et de guidage axonaux fait intervenir de nombreux acteurs et nécessite la localisation de DCC dans des zones membranaires favorisant les interactions de protéines de signalisation : les radeaux lipidiques [9, 10]. En particulier, l'activité chimiotropique de la nétrine-1 fait intervenir les protéines de signalisation de la famille des Rho GTPases (guanine triphosphatases), comme Rac1 et Cdc42, qui sont activées en présence de nétrine-1 *via* DCC et favorisent respectivement la formation des lamellipodes et des filopodes (Figure 1).

Rac1 peut être activée par différentes voies. La première implique la protéine Nck1, qui est associée constitutivement au domaine intracellulaire (IC) de DCC *via* 2 domaines SH3, et pourrait, en présence de nétrine-1, participer à l'activation de Rac1 [11]. En effet, en présence de nétrine-1, Nck1 subirait un changement conformationnel lui permettant d'interagir *via* son domaine SH2 avec la protéine Fyn connue pour phospho-

Lorsque l'un de nos plus brillants neurobiologistes actuels, Marc Tessier-Lavigne, découvrit en 1994 la première molécule chimioattractrice¹ contrôlant le guidage des axones commissuraux et qu'il la nomma nétrine-1 - du sanscrit « celui qui guide » [1] - il était bien loin de s'imaginer que, plus de 10 ans après, naîtrait un engouement tout particulier pour cette molécule, bien sûr et d'abord, pour son implication dans le développement du système nerveux, mais aussi, plus récemment, pour son rôle dans l'angiogenèse [2, 3] et dans la tumorigenèse *via* son activité de facteur de survie [4, 5]. Si on ne connaissait rien ou presque rien jusqu'en 2002 de la signalisation située en aval de la nétrine-1, tout semble s'accélérer aujourd'hui. La publication d'une série d'articles dans la revue *Nature Neuroscience* [6-8] décrivant, entre autre, l'effet de la nétrine-1 sur la traduction asymétrique de messagers spécifiques au niveau du cône de croissance - structure distale et effectrice du guidage axonal - nous conduit à faire un bref point des voies de signalisation de la nétrine-1 au cours du guidage axonal.

¹ On parle d'attraction ou de répulsion lorsque le cône de croissance tourne respectivement en direction ou à l'opposé d'un gradient de molécule chimiotropique.

Article reçu le 22 novembre 2006, accepté le 22 décembre 2006.

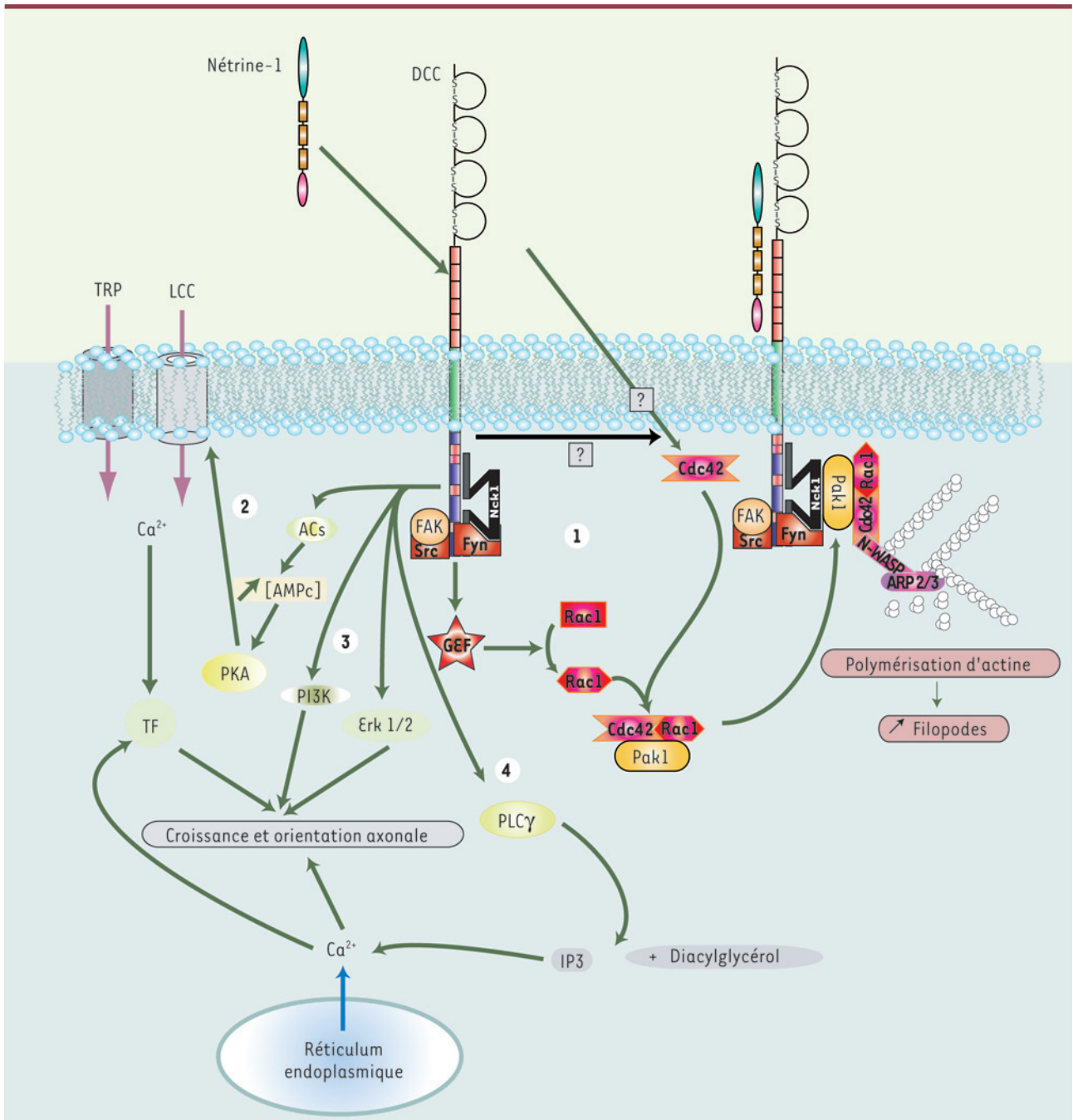


Figure 1. Voies de signalisation de la nétrine-1. (1) En présence de nétrine-1, DCC et Nck1 recrutent Fyn qui phosphoryle DCC activant ainsi Rac1 probablement par une GEF. Rac1 et Cdc42 activées forment un complexe avec Pak1 et le phosphorylent. Pak1 activée interagit avec Nck1 pour former un complexe contenant DCC, Nck1, Pak1, Rac1 et Cdc42. Cdc42 recrute alors N-WASP impliquée dans la polymérisation de l'actine et lie Arp2/3 qui favorise la nucléation et la formation de branchements d'actine. Cette cascade moléculaire aboutit à la formation de filopodes nécessaires au guidage axonal. (2) La nétrine-1 via DCC produit des seconds messagers. En présence de nétrine-1, l'activation de l'adénylate cyclase soluble (ACs) produit une augmentation de l'AMPc, tout comme par DCC. Cette production d'AMPc active la PKA qui active les LCC permettant l'augmentation du Ca^{2+} intracellulaire qui active des facteurs de transcription (TF). La nétrine-1 conduit aussi à l'ouverture des TRP permettant l'entrée de Ca^{2+} . (3) En présence de nétrine-1, La PI3K est activée aboutissant à la phosphorylation de facteur de traduction favorisant la croissance et l'orientation axonales. De plus, DCC active des protéines de la famille des MAPK : ERK 1/2. (4) L'activation de la PLCγ par DCC en présence de nétrine-1 conduit à la formation de PIP2 permettant le relargage du calcium contenu dans le réticulum endoplasmique.

ryler DCC sur la tyrosine (Y) 1418. Cette phosphorylation est nécessaire à l'activation de Rac1 par une protéine intermédiaire inconnue, probablement une GEF (*guanosine exchange factor*) qui permettrait le chargement en GTP de Rac1.

La seconde implique la protéine FAK [12] (*focal adhesion kinase*), une protéine tyrosine kinase impliquée dans la mobilité cellulaire, interagissant avec le domaine P3 de DCC. En présence de nétrine-1, la protéine FAK liée à DCC s'autophosphoryle sur le résidu Y397 conduisant ainsi au recrutement d'une protéine de la famille des Src. Ce complexe va pouvoir à son tour phosphoryler des protéines cibles, notamment DCC sur la Y1420 qui pourrait aussi conduire à l'activation de Rac1 comme décrit précédemment. L'activation de Cdc42 a lieu en amont de l'activation de Rac1, mais les mécanismes moléculaires sont encore mystérieux.

Rac1 et Cdc42 ainsi activées vont phosphoryler la protéine Pak1 [13] (*p21 activated kinase*) connue pour favoriser la polymérisation de l'actine. Cette phosphorylation

conduit à l'interaction de Pak1 avec Nck1 *via* son second domaine SH3 entraînant la formation d'un complexe moléculaire contenant DCC, Nck1, Rac1, Cdc42 et Pak1 et nécessaire à la croissance axonale. En plus d'agir directement sur la polymérisation des filaments d'actine, Cdc42 catalyse, par l'intermédiaire des protéines N-WASP (*Wiskott-Aldrich syndrome protein*) et ARP 2/3, la formation de branchements de filaments d'actine favorisant l'extension axonale.

L'activation du récepteur DCC par la nétrine-1 provoque aussi la formation de seconds messagers comme l'AMP cyclique (AMPc) et/ou l'augmentation du calcium (Ca^{2+}) intracellulaire favorisant la croissance et l'attraction d'axones (*Figure 1*). En effet, les variations de la concentration de Ca^{2+} dans le cône de croissance sont régulées par le rapport AMPc/GMPc [14]. Un rapport élevé (forte concentration en Ca^{2+}) conduit à une attraction alors qu'un rapport faible (faible concentration en Ca^{2+}) conduit à une répulsion. C'est l'activation par l'AMPc, ou l'inhibition par le GMPc, de la protéine kinase A (PKA) qui active ou inhibe les LCC (*L-type Ca^{2+} channel*) permettant l'entrée ou non du Ca^{2+} . Par ailleurs, la nétrine-1 est à l'origine de l'ouverture des canaux TRP [15] (*transient receptor potential*) conduisant à une dépolarisation

membranaire associée à l'entrée de Ca^{2+} et nécessaire à l'orientation du cône de croissance.

Plus récemment, une étude a montré que des axones embryonnaires expriment une adénylate cyclase soluble (ACs) capable de produire de l'AMPc [6]. La surexpression de l'ACs ou la présence de nétrine-1 conduit à l'augmentation du nombre de filopodes sur le cône de croissance suggérant ainsi que la nétrine-1 active l'ACs. De plus, l'utilisation soit d'un anticorps dirigé contre DCC, soit d'un inhibiteur de l'ACs ou de la PKA, bloque la réponse à la nétrine-1 *via* DCC et indique qu'en réponse à la nétrine-1, l'AMPc produit par l'ACs agit sur la PKA. Cette étude montre donc que l'activité de l'ACs est nécessaire à la croissance axonale induite par la nétrine-1.

Par ailleurs, l'augmentation du Ca^{2+} intracellulaire provient aussi de la mobilisation du Ca^{2+} contenu dans le réticulum endo-

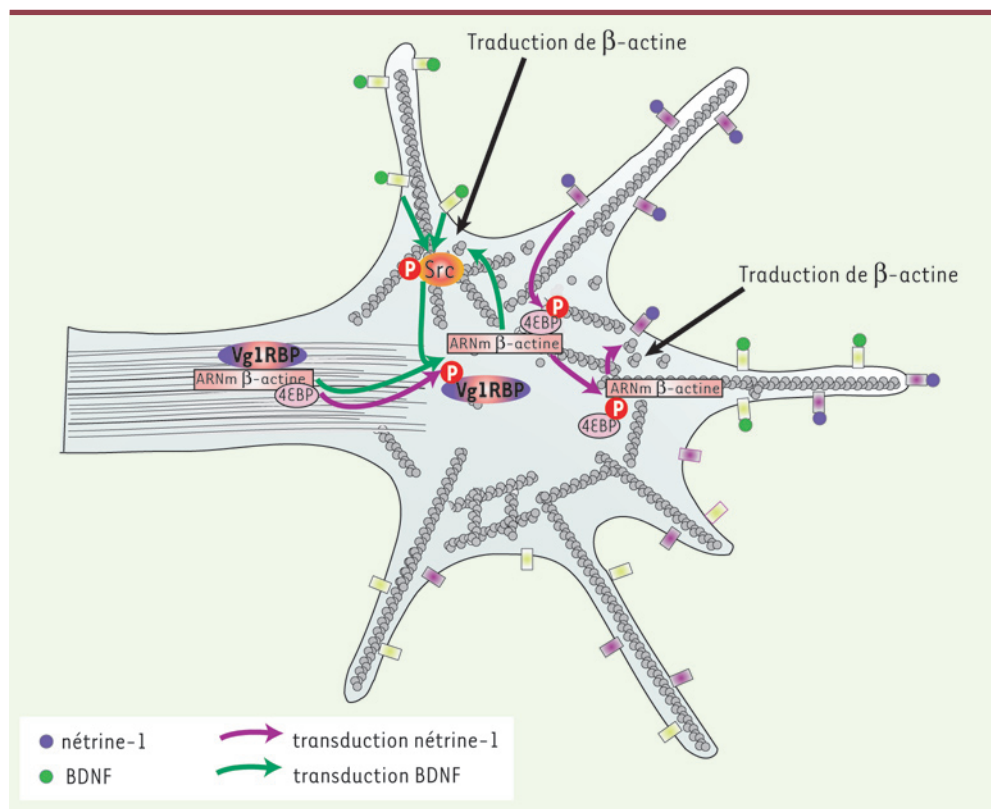


Figure 2. Modèle de la traduction polarisée sur le cône de croissance en présence de deux molécules chimiotropiques : la nétrine-1 et le BDNF. Voie violette : La fixation de la nétrine-1 sur DCC conduit à la localisation asymétrique des granules sur le cône de croissance du côté de la source de nétrine-1. Cette localisation des granules est associée à la phosphorylation asymétrique du facteur inhibiteur de la traduction 4EBP permettant la traduction polarisée du transcrit de la β -actine. Voie verte : l'arrivée du BDNF sur les récepteurs Trk conduit aussi à la localisation asymétrique de Vg1RBP-transcrit de β -actine sur le cône de croissance et à l'activation asymétrique de la protéine src. La protéine src phosphorylée va pouvoir à son tour phosphoryler Vg1RBP libérant ainsi le transcrit de β -actine qui va pouvoir être traduit de façon polarisée sur le cône de croissance.

plasmique (RE). En effet, en présence de nétrine-1, DCC interagit avec la PLC γ qui hydrolyse du PIP2 (*phosphatidylinositol 4,5 diphosphate*) en diacylglycérol et IP3 (*inositol 1,4,5 triphosphate*). L'IP3 provoque un relargage du Ca²⁺ présent dans le RE favorisant la croissance des neurites et stimulant des facteurs de transcription comme la calcineurine ou NFAT.

Enfin, la nétrine-1, via DCC, active la voie des MAPK (*mitogen activated protein kinases*), en l'occurrence ERK 1-2 [16] (*extracellular signal-regulated kinase*) favorisant ainsi la croissance et l'orientation des axones (Figure 1). Toutefois, les cibles transcriptionnelles de ERK 1-2 sont encore inconnues. Certaines cibles pourraient cependant être des facteurs impliqués dans la traduction [16], ce qui nous amène à commenter la série d'articles publiés le mois dernier.

Comment répondre à la nétrine-1 lorsque l'on est un cône de croissance : moduler et régionaliser sa traduction !

En 2001, une publication « scandaleuse » paraissait : Christine Holt *et al.* [17] osaient prétendre que : (1) le cône de croissance pouvait répondre à la nétrine-1 indépendamment du corps cellulaire, et (2) la traduction au niveau du cône de croissance pouvait être un régulateur clé de la réponse à la nétrine-1. Trois ans après ce crime de lèse-majesté, l'importance de la traduction dans le cône de croissance a été plusieurs fois confirmée et deux publications viennent encore conforter cette notion. Clairement, la nétrine-1 est impliquée dans la régulation de la traduction et de la dégradation protéique [17] puisque l'inhibition d'un de ces deux processus conduit à une absence de réponse du cône de croissance mis en présence de nétrine-1. Ainsi, la nétrine-1 activerait la PI3K (*phosphoinositide-OH-3 kinase*) qui, via une cascade de phosphorylation, libère eIF-4E, un facteur d'initiation de la traduction qui permet le recrutement du complexe ribosomique sur l'ARNm.

Plus récemment, Leung *et al.* [7] ont montré que la nétrine-1 participe au transport, vers le cône de croissance, du transcrite de la β -actine qui est essentielle à la mobilité du cône de croissance (Figure 2). En effet, une étude sur des cônes de croissance d'axones de xénope montre que le transcrite de la β -actine est associé constitutivement, via sa région 3' non transcrite (3' UTR), à la protéine Vg1RBP (*Vg1 RNA binding protein*). Cette protéine est connue pour être impliquée dans le transport du transcrite de β -actine dans des fibroblastes en migration. De plus, l'analyse de la dynamique des granules (transcrite de β -actine/Vg1RBP) indique qu'en présence de nétrine-1, les granules se localisent au niveau des filopodes suggérant ainsi que la nétrine-1 induit un mouvement des granules dans le cône de croissance vers les filopodes par lesquels arrivent les signaux extracellulaires. Par ailleurs, en présence de nétrine-1, l'ARNm de β -actine est traduit localement dans le cône de croissance puisqu'un inhibiteur de la traduction protéique empêche l'augmentation de β -actine associée à la présence de nétrine-1. De plus, il semble que l'effet de la nétrine-1 sur la traduction de β -actine est contrôlé par DCC car la présence d'un anticorps bloquant dirigé contre DCC inhibe la traduction de β -actine. Cette régulation de la traduction de β -actine par la nétrine-1 est réalisée via l'extrémité 3'UTR du transcrite de β -actine.

Ces résultats suggèrent donc que la nétrine-1 induit la translocation des granules à proximité du site de réception du signal et pourrait être à l'origine d'un transport polarisé des granules. Par conséquent, Leung *et al.* ont analysé la localisation des granules dans le cône de croissance en présence d'un gradient de nétrine-1. Ils ont effectivement mis en évidence un trans-

port polarisé des granules dans le cône de croissance vers la source de nétrine-1. De plus, en présence d'un gradient de nétrine-1, il y a aussi une distribution asymétrique de la forme phosphorylée (4EBP-P) de 4EBP qui se localise du côté de la source de nétrine-1. 4EBP-P initie la traduction, et la phosphorylation de cette protéine semble dépendre de la protéine kinase TOR (*target of rapamycin*) puisqu'un inhibiteur de TOR prévient l'asymétrie du facteur 4EBP-P dans le cône de croissance.

Par conséquent, la localisation asymétrique dans le cône de croissance des granules et de 4EBP-P du côté de la source de nétrine-1 suggère une production asymétrique de β -actine, que confirme l'analyse de la synthèse de β -actine en présence d'un gradient de nétrine-1. Par ailleurs, l'inhibition de la synthèse de β -actine dans le cône de croissance prévient l'attraction du cône de croissance mais ni sa répulsion, ni la croissance axonale, suggérant ainsi que le transport des granules et la traduction asymétrique de β -actine jouent un rôle majeur, mais spécifique, dans la réponse attractive de la nétrine-1.

Ces résultats tout à fait intéressants sur l'effet de la nétrine-1 sur la traduction asymétrique de messagers spécifiques ont été renforcés par l'étude de Yao *et al.* [8]. Ces auteurs ont utilisé comme modèle un système artificiel d'analyse du guidage axonal, induit par l'activation d'un couple ligand/récepteur à activité tyrosine kinase BDNF (*brain derived neurotrophic factor*)/récepteur *Trk*. Leurs résultats sont tout à fait similaires à ceux de Leung *et al.* (Figure 2). Les activités attractive et répulsive relayées par le BDNF requièrent la présence de Ca²⁺ et une synthèse protéique puisqu'en présence d'un gradient de BDNF, l'inhibition de la synthèse protéique abolit la réponse du cône de croissance. De plus, une augmentation locale de Ca²⁺ associée à des inhibiteurs de la synthèse protéique atténue l'attraction du cône de croissance habituellement observée, plaçant l'intervention de la synthèse protéique en aval des récepteurs *Trk* et de la signalisation du Ca²⁺. Tout comme le montraient Leung *et al.*, en présence de BDNF, la protéine Vg1RBP colocalise avec le transcrite de β -actine, alors qu'en son absence cette colocalisation est faible suggérant que, comme le faisait la nétrine, le BDNF favorise la localisation du transcrite de β -actine au niveau du cône de croissance via l'interaction de l'ARNm avec Vg1RBP. De plus, une stimulation localisée par du BDNF sur le cône de croissance conduit à l'augmentation de la colocalisation de la protéine Vg1RBP et du transcrite de β -actine à proximité de la source de BDNF.

L'inhibition de l'interaction entre Vg1RBP et le transcrite de β -actine en présence d'oligonucléotides antisens capables d'interférer avec la liaison Vg1RBP-transcrite de β -actine, bloque à la fois l'attraction et la répulsion relayées par le BDNF et par le Ca²⁺, suggérant que l'interaction entre Vg1RBP et le transcrite de β -actine est nécessaire lors d'une

réponse attractive ou répulsive du cône de croissance. Les auteurs ont ensuite analysé la localisation sur le cône de croissance de la protéine β -actine. En présence d'un gradient de BDNF, l'attraction du cône de croissance conduit à une distribution asymétrique de la production de β -actine impliquant Vg1RBP, le Ca^{2+} et les protéines de la famille des src. En outre, une telle distribution asymétrique de β -actine est également retrouvée lors de la répulsion du cône de croissance induite par le BDNF en présence d'un inhibiteur de la PKA, mais dans ce cas, elle est inversée. En effet, la β -actine se concentre du côté opposé à la source de BDNF lorsque la PKA est inhibée. Une diminution locale de la synthèse de β -actine associée à l'inhibition de la PKA pourrait ainsi être à l'origine de l'asymétrie inverse associée à la répulsion.

Par ailleurs, on sait que la phosphorylation de Vg1RBP, contrôlée par la kinase src régule la traduction du transcrite de β -actine via la levée de l'inhibition de la traduction de β -actine. Or, le BDNF module l'activité des protéines kinases src. Yao *et al.* ont alors mis en évidence une distribution asymétrique de la phosphorylation de src du côté de la source de BDNF lorsqu'il y a attraction du cône de croissance, mais du côté opposé à la source de BDNF lorsqu'il y a répulsion du cône de croissance, suggérant l'implication de P-src dans la régulation de la traduction de β -actine.

Ces deux articles montrent donc que les molécules chimiotropiques induisent un transport et une traduction asymétriques de β -actine par les protéines de la famille Vg1RBP dans le cône de croissance qui pourraient être à l'origine d'un remaniement du cytosquelette du cône de croissance favorisant ainsi l'orientation des lamellipodes et des filopodes en direction de la source de facteur chimiotropique. Néanmoins, pour Leung *et al.*, la régulation de la traduction de β -actine par la nétrine-1 passerait par la régulation du facteur 4EBP, alors que, pour Yao *et al.*, la régulation de la traduction de β -actine par le BDNF passerait par le Ca^{2+} et l'activité src. À ce jour, cependant, un lien entre Src, nétrine-1 et β -actine n'a pas été démontré, même s'il est intéressant de noter que la nétrine-1 active fyn, une protéine de la famille des src. Même si ces deux articles semblent diverger quant au rôle de la β -actine, qui, pour l'un agirait uniquement dans l'attraction, pour l'autre à la fois dans l'attraction et la répulsion, ils offrent une nouvelle perception des signaux de guidage du cône de croissance. Jusqu'ici notre vision, sans doute simpliste, relevait de la classique vision de la transduction du signal, activation en cascade de seconds messagers, de kinases et autres GTPases dans laquelle la traduction protéique ne représentait que l'usine à produire les composants du cône de croissance. Aujourd'hui, notre vision doit considérer ce signal de guidage comme un signal intégrant la « régionalisation » - donc l'asymétrie possible - de la traduction locale de protéines spécifiques comme un élément clé du système. \diamond

SUMMARY

Netrin-1 and axonal guidance: indication and asymmetrical translation

More than 10 years after its initial discovery, netrin-1 - the first described chemoattractive molecule controlling the guidance of the commissural axons - has recently known an unsuspected wave of interest because of its implication in the development of the nervous system but also, more recently, for its role in angiogenesis and tumorigenesis. Because, of a series of recent publications on netrin-1 signaling, we propose here to describe the recent insight in netrin-1 signaling via its main receptor DCC (deleted in colorectal cancer), and the recent discovery that netrin controls the asymmetric distribution of β -actin in the growth cone. Thus, it seems that netrin-1, but also the neurotrophic factor BDNF, controls acute growth cone responses such as collapse and turning by the regulation of localized protein translation, such as β -actin. This process involves both transport of β -actin mRNA, bound to Vg1RBP, to specific locations, and mRNA translation upon stimulation by local activation of the translation initiation regulator eIF-4E-binding protein 1. Indeed, Netrin-1 induces the movement of Vg1RBP granules into filopodia, and triggers a polarized increase in β -actin translation on the near side of the growth cone before growth cone turning. The binding of BDNF to its receptor Trk has a similar effect for growth cone attraction, although it is differentially regulated. Thus, this asymmetrically synthesized β -actin may direct actin polymerization and consequently the migration of the growth cone toward the cue. \diamond

RÉFÉRENCES

1. Serafini T, Kennedy TE, Galko MJ, *et al.* The netrins define a family of axon outgrowth-promoting proteins homologous to *C. elegans* UNC-6. *Cell* 1994 ; 78 : 409-24.
2. Wilson BD, Li M, Park KW, *et al.* Netrins promote developmental and therapeutic angiogenesis. *Science* 2006 ; 313 : 640-4.
3. Lu X, Le Noble F, Yuan L, *et al.* The netrin receptor UNC5B mediates guidance events controlling morphogenesis of the vascular system. *Nature* 2004 ; 432 : 179-86.
4. Mehlen P, Rabizadeh S, Snipas SJ, *et al.* The DCC gene product induces apoptosis by a mechanism requiring receptor proteolysis. *Nature* 1998 ; 395 : 801-4.
5. Mazelin L, Bernet A, Bonod-Bidaud C, *et al.* Netrin-1 controls colorectal tumorigenesis by regulating apoptosis. *Nature* 2004 ; 431 : 80-4.
6. Wu KY, Zippin JH, Huron DR, *et al.* Soluble adenylyl cyclase is required for netrin-1 signaling in nerve growth cones. *Nat Neurosci* 2006 ; 9 : 1257-64.
7. Leung KM, van Horck FP, Lin AC, *et al.* Asymmetrical beta-actin mRNA translation in growth cones mediates attractive turning to netrin-1. *Nat Neurosci* 2006 ; 9 : 1247-56.
8. Yao J, Sasaki Y, Wen Z, *et al.* An essential role for beta-actin mRNA localization and translation in Ca^{2+} -dependent growth cone guidance. *Nat Neurosci* 2006 ; 9 : 1265-73.
9. Guirland C, Suzuki S, Kojima M, *et al.* Lipid rafts mediate chemotropic guidance of nerve growth cones. *Neuron* 2004 ; 42 : 51-62.
10. Herincs Z, Corset V, Cahzac N, *et al.* DCC association with lipid rafts is required for netrin-1-mediated axon guidance. *J Cell Sci* 2005 ; 118 : 1687-92.
11. Li X, Meriane M, Triki I, *et al.* The adaptor protein Nck-1 couples the netrin-1 receptor DCC (deleted in colorectal cancer) to the activation of the small GTPase Rac1 through an atypical mechanism. *J Biol Chem* 2002 ; 277 : 37788-97.
12. Li W, Lee J, Vikis HG, *et al.* Activation of FAK and Src are receptor-proximal events required for netrin signaling. *Nat Neurosci* 2004 ; 7 : 1213-21.
13. Shekarabi M, Moore SW, Tritsch NX, *et al.* Deleted in colorectal cancer binding netrin-1 mediates cell substrate adhesion and recruits Cdc42, Rac1, Pak1, and N-WASP into an intracellular signaling complex that promotes growth cone expansion. *J Neurosci* 2005 ; 25 : 3132-41.
14. Nishiyama M, Hoshino A, Tsai L, *et al.* Cyclic AMP/GMP-dependent modulation of Ca^{2+} channels sets the polarity of nerve growth-cone turning. *Nature* 2003 ; 423 : 990-5.
15. Wang GX, Poo MM. Requirement of TRPC channels in netrin-1-induced chemotropic turning of nerve growth cones. *Nature* 2005 ; 434 : 898-904.
16. Forcet C, Stein E, Pays L, *et al.* Netrin-1-mediated axon outgrowth requires deleted in colorectal cancer-dependent MAPK activation. *Nature* 2002 ; 417 : 443-7.
17. Campbell DS, Holt CE. Chemotropic responses of retinal growth cones mediated by rapid local protein synthesis and degradation. *Neuron* 2001 ; 32 : 1013-26.

TIRÉS À PART

P. Mehlen



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

Chaque mois,
avec les articles de référence de M/S

Chaque jour,
sur www.medecinesciences.org



Médecine/Sciences

est indexé dans
Index Medicus/Medline

Current Contents, série Life Sciences
EMBASE/Excerpta Medica
PASCAL
CABS
BIOSIS

- > Des articles rédigés par des médecins et des chercheurs reconnus sur la scène internationale qui posent avec rigueur les bases des débats scientifiques.
- > Des synthèses, éditoriaux, dossiers techniques et analyses toujours replacés dans leur contexte pour que l'information soit la plus exacte, intelligible et objective.
- > La dimension humaine privilégiée, avec l'analyse des retombées diagnostiques, thérapeutiques, la prévention et l'éthique liées aux nouvelles avancées.

- > Un panorama clair et concis de l'actualité scientifique : des nouvelles, des brèves, des données chiffrées, des repères et perspectives pour qu'aucun fait significatif ne vous échappe.



Tarifs d'abonnement pour M/S - 2007

Abonnez-vous à Médecine/Sciences

Mon règlement-:

Par mail edk@edk.fr

Uniquement pour les paiements par carte bancaire

Par fax en envoyant ce bulletin au 01 55 64 13 94

Uniquement pour les paiements par carte bancaire

N°

Date d'expiration Signature-:

Par chèque à l'ordre de Médecine/Sciences, en envoyant ce bulletin à :

Éditions EDK

2, rue Troyon

92316 Sèvres, Cedex, France

Pour recevoir une facture, cochez cette case

Tarifs Canada-USA-Mexique-:

Contactez

Médecine/Sciences

500, rue Sherbrooke Ouest,

bureau 800, Montréal, Québec H3A 3C6, Canada

medecine.sciences@bellnet.ca

Je souhaite m'abonner à M/S :

Nom : Prénom :

Adresse :

Code postal Ville :

Pays :

E-mail-obligatoire :

Je choisis l'abonnement :

| | Particuliers | | Institutions | | | Étudiants* | | Enseignants* | |
|-------------|--------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|-------------------------------|--------------------------------|-------------------------------|
| | Papier + Électronique | Électronique seul | Papier + Électronique | Électronique seul | Papier | Papier + Électronique | Électronique seul | Papier + Électronique | Électronique seul |
| France | <input type="checkbox"/> 168 € | <input type="checkbox"/> 118 € | <input type="checkbox"/> 375 € | <input type="checkbox"/> 235 € | <input type="checkbox"/> 365 € | <input type="checkbox"/> 78 € | <input type="checkbox"/> 62 € | <input type="checkbox"/> 112 € | <input type="checkbox"/> 86 € |
| UE + autres | <input type="checkbox"/> 220 € | <input type="checkbox"/> 118 € | <input type="checkbox"/> 455 € | <input type="checkbox"/> 235 € | <input type="checkbox"/> 433 € | <input type="checkbox"/> 112 € | <input type="checkbox"/> 62 € | <input type="checkbox"/> 168 € | <input type="checkbox"/> 86 € |

* Joindre un justificatif