

> Les gènes *Hox* représentent une vaste famille de facteurs de transcription qui interagissent avec l'ADN par le biais d'un motif protéique de 60 acides aminés, l'homéodomaine. Chez les mammifères, 39 gènes *Hox* sont distribués en quatre complexes, *HoxA*, *B*, *C* et *D*, chacun situé sur un chromosome différent. Ces gènes *Hox* sont organisés en 13 groupes paralogues sur la base de la conservation de leurs séquences codantes et de leur position le long des complexes. Les conséquences phénotypiques de leur invalidation chez la souris, caractérisées par des phénomènes d'antériorisation ou de postériorisation du squelette axial, des anomalies du système nerveux et des défauts lors des processus d'organogenèse, suscitent l'intérêt de la communauté scientifique depuis près de 20 ans. Une certaine redondance fonctionnelle existe entre les gènes *Hox* et les phénotypes observés ont permis d'établir l'action concertée des gènes *Hox* au sommet de hiérarchies moléculaires contrôlant la spécification de l'identité cellulaire le long des axes de l'embryon et orchestrant le développement global de l'organisme. Malgré la démonstration des fonctions essentielles de ces gènes au cours du développement, la compréhension de leur mode d'action et des mécanismes de leur régulation demeure toujours incomplète. Le gène *Hoxa5* appartient à cette grande famille et les souris invalidées pour ce gène présentent un large spectre d'anomalies affectant ses différents sites d'expression au cours du développement. <

Hoxa5 : un maître d'œuvre à multiples facettes

**Olivier Boucherat, François Guillou,
 Josée Aubin, Lucie Jeannotte**



Centre de recherche en cancérologie de l'Université Laval, Centre Hospitalier Universitaire de Québec, L'Hôtel-Dieu de Québec, Centre de recherche de L'Hôtel-Dieu de Québec, 9, rue McMahon, Québec G1R 2J6, Canada. lucie.jeannotte@crhdq.ulaval.ca

part, on observe des antériorisations, telle l'absence de tuberculum antérieur sur la sixième vertèbre cervicale qui adopte ainsi une identité semblable à celle de la cinquième vertèbre cervicale. D'autre part, des postériorisations sont détectées, telle la présence de côtes ectopiques sur la septième vertèbre cervicale qui s'apparente alors aux vertèbres thoraciques [2, 3]. La présence concomitante des deux types de transformations chez les souris *Hoxa5*^{-/-} les distingue de la majorité des autres mutants *Hox*. Le développement du squelette appendiculaire est également affecté par la présence d'anomalies structurales au niveau de l'acromion, phénotype aussi observé chez les souris portant une mutation au sein du gène *Pax1* [4]. Des analyses génétiques menées chez les double mutants *Hoxa5*; *Pax1* ont notamment révélé l'existence d'une coopération entre ces deux gènes lors de la condensation préchondrogénique de la ceinture scapulaire. Les souris invalidées pour le gène paralogue *Hoxb5* présentent aussi des malformations des squelettes axial et appendiculaire, distinctes de celles associées à la mutation *Hoxa5* mais chevauchant les mêmes territoires [5]. Ces observations ajoutent la notion de complémentarité fonctionnelle régionale des gènes *Hox* à celle souvent évoquée de redondance fonctionnelle [6].

Outre les défauts squelettiques, la perte de fonction *Hoxa5* s'illustre par une incidence élevée de mortalité périnatale des mutants, conséquence de profondes altérations du développement pulmonaire causant une

Hoxa5 : un incontournable de la morphogenèse

De façon analogue à celle de nombreux gènes *Hox*, l'inactivation du gène *Hoxa5* s'accompagne de transformations homéotiques affectant le squelette axial [1]. Ces transformations sont restreintes aux régions cervicale et thoracique supérieure (Figure 1). D'une

détresse respiratoire (Figure 1) [7]. Une dysmorphogénèse trachéale menant à son occlusion partielle ou totale, un processus de ramification des voies aériennes entravé et un développement sacculaire perturbé caractérisent l'appareil respiratoire des fœtus *Hoxa5*^{-/-}. Ces anomalies histologiques s'accompagnent d'une diminution d'expression de *Nkx2.1* et *Foxa2*, deux activateurs transcriptionnels des protéines du surfactant. Les souris survivantes à la naissance manifestent un élargissement des espaces aériens par suite d'un défaut de cloisonnement des sacs alvéolaires. Cette réduction de la surface alvéolaire est cependant compensée par une hausse de la fréquence ventilatoire et du volume courant permettant le maintien d'une capacité respiratoire comparable à celle des individus témoins. Ces observations indiquent que la perte de fonction *Hoxa5* n'est associée à aucun dysfonctionnement des centres de contrôle respiratoire [8]. Par ailleurs, une spécification cellulaire altérée au cours de

l'embryogenèse est à l'origine de la localisation inadéquate des myofibroblastes au sein du parenchyme et de l'hyperplasie des cellules à mucus. Ces défauts entraînent une désorganisation des fibres élastiques et un nombre plus élevé de cellules inflammatoires qui rendent compte des désordres morphologiques observés dans les poumons des souris *Hoxa5*^{-/-} [9]. Dans leur ensemble, les troubles pulmonaires des souris *Hoxa5*^{-/-} établissent l'importance du gène tout au long du développement et de la maturation pulmonaires. De plus, ils s'apparentent à ceux rencontrés dans deux pathologies humaines, la dysplasie bronchopulmonaire (DBP) et la broncho-pneumopathie chronique obstructive, considérées comme des défis majeurs en santé publique. Une diminution de l'expression du

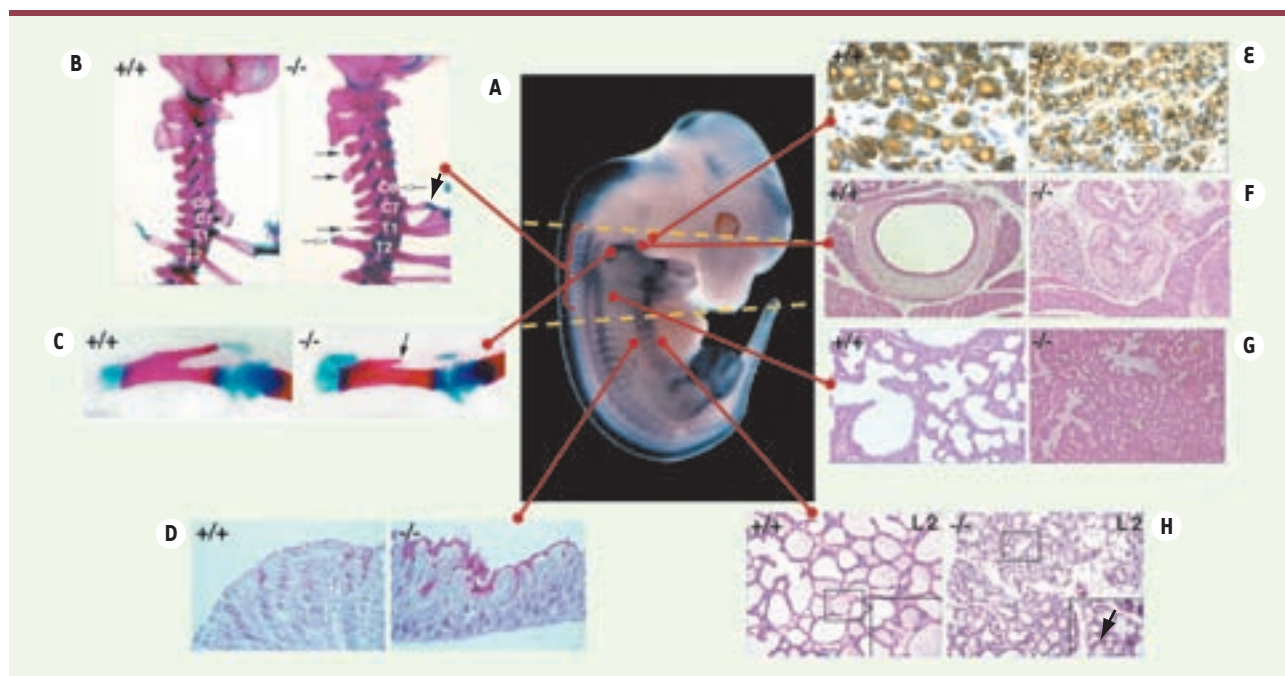


Figure 1. Patron d'expression du gène *Hoxa5* et phénotypes associés à sa perte de fonction chez la souris. Le panneau central (A) montre l'expression du gène *Hoxa5* détectée chez un embryon entier au jour 12,5 de gestation à l'aide d'une sonde correspondant aux séquences codantes du gène et reconnaissant tous les transcrits *Hoxa5*. La région cervico-thoracique supérieure bordée par les pointillés jaunes indique le domaine d'expression spécifique du transcrite de 1,8 kb [25]. B. Au niveau du squelette axial, les souris *Hoxa5*^{-/-} présentent plusieurs transformations homéotiques mises en évidence par la coloration au bleu d'alcan (cartilage) et au rouge d'alizarine (os). Parmi celles-ci, on observe la perte du tuberculum antérieur sur la sixième vertèbre cervicale (C6 ; flèche blanche du côté droit) et l'apparition de côtes ectopiques sur la septième vertèbre cervicale (C7 ; flèche noire du côté droit) [2, 3]. C. Des anomalies au niveau de la ceinture scapulaire sont aussi détectées chez les nouveau-nés *Hoxa5*^{-/-} avec le raccourcissement de l'acromion indiqué par la flèche [4]. D. Au niveau du tractus gastro-intestinal, une hyperplasie des cellules à mucus (montrée par coloration à l'acide périodique de Schiff en rouge) est observée dans l'épithélium stomacal des individus *Hoxa5*^{-/-} [12]. E. Par immunohistologie comparative de la glande thyroïde, une désorganisation des follicules et une distribution anormale de la thyroglobuline sont détectées chez les spécimens mutants à e18,5 [11]. F-G. Au niveau de l'appareil respiratoire, la perte de fonction *Hoxa5* se traduit par une diminution de la lumière trachéale qui peut aller jusqu'à l'occlusion totale (F). Pour leur part, les poumons des nouveau-nés *Hoxa5*^{-/-} sont collapsés alors que les saccules sont remplis de liquide (G) [7]. H. Chez les femelles *Hoxa5*^{-/-}, une profonde désorganisation de la glande mammaire est observée tout au long du développement post-natal. Lors de la lactation, la taille des alvéoles est réduite avec un nombre anormalement élevé de gouttelettes lipidiques (flèche noire) dans les cellules épithéliales, reflet d'une activité sécrétrice perturbée [14].

gène *Hoxa5* est notamment rapportée chez le rat nouveau-né dans deux modèles expérimentaux mimant les troubles caractéristiques de la DBP : l'exposition à l'hyperoxie et l'administration du glucocorticoïde dexaméthasone [10].

L'inactivation du gène *Hoxa5* lors de l'organogenèse affecte non seulement le développement pulmonaire, mais aussi les fonctions thyroïdiennes et la morphogenèse de l'appareil digestif (Figure 1) [11, 12]. Dans ce dernier cas, les souris *Hoxa5*^{-/-} arborent une répartition anormale des différents types cellulaires de l'épithélium stomacal. À l'instar du poumon, une hyperplasie des cellules à mucus est observée suggérant une transformation homéotique de la muqueuse stomacale vers une identité intestinale. Ces différentes altérations, reflet d'une postériorisation, se traduisent sur le plan fonctionnel par une diminution de l'activité pepsinique. D'autre part, un retard dans l'acquisition du mode adulte de digestion est retrouvé malgré l'absence d'anomalie morphologique au niveau de l'intestin [13]. Enfin, la mutation *Hoxa5* affecte le développement post-natal des glandes mammaires (Figure 1) [14]. Le tissu mammaire, sous l'influence d'hormones, subit une séquence bien définie de modifications qui s'échelonnent de la puberté à la parturition. Chez les femelles *Hoxa5*^{-/-}, le développement de l'épithélium mammaire est accéléré et ce, en l'absence de variation substantielle du statut hormonal. Cette anticipation du développement mammaire n'est pas exempte de conséquences. Une capacité amoindrie de la mère à nourrir ses petits, reflet d'une activité sécrétrice perturbée, est observée.

Un épithélium désorganisé représente donc un dénominateur commun aux atteintes des différents organes affectés par la perte de fonction *Hoxa5*. Au cours du développement, l'expression restreinte du gène *Hoxa5* au mésenchyme, conjuguée aux troubles observés dans l'épithélium, soulignent le rôle instructeur du mésenchyme et attribuent à la protéine HOXA5 une fonction prépondérante dans les interactions entre le mésenchyme et l'épithélium. Ceci est mis en exergue par le comportement d'un épithélium mammaire de souris *Hoxa5*^{-/-} greffé en lieu et place d'un épithélium de glande mammaire de souris témoins. Une restauration architecturale et fonctionnelle de l'épithélium mutant est alors constatée. Il est par ailleurs important de noter que la greffe réciproque s'accompagne d'altérations comparables à celles mises en évidence dans l'épithélium mammaire *Hoxa5*^{-/-} [14]. De plus, au niveau de l'estomac, des modifications quantitatives et qualitatives de l'expression de molécules signalétiques telles que FGF10 (*fibroblast growth factor-10*), SHH

(*sonic hedgehog*), BMP4 (*bone morphogenetic protein-4*), TGF- β 1 et TGF- β 3 (*transforming growth factor- β 1* et *- β 3*) sont observées [12]. Ces données sous-entendent que le gène *Hoxa5* gouvernerait des processus mobilisant des facteurs diffusibles nécessaires à la spécification de l'épithélium et, conséquemment, au développement des différents organes.

Hoxa5 : un facteur ambivalent dans les processus de tumorigenèse

Le rôle des gènes *Hox* dans le maintien de l'intégrité de l'organisme et dans les processus de surveillance cellulaire est maintenant clairement établi. Le gène *Hoxa5* ne fait pas exception : une diminution de son expression est observée dans plusieurs lignées cellulaires de tumeurs du sein et dans des carcinomes mammaires humains [15]. La contribution du gène *Hoxa5* à la tumorigenèse mammaire pourrait s'expliquer par la liaison de la protéine HOXA5 aux régions promotrices des gènes *p53* (qualifié de « gardien » de l'intégrité du génome) et *hMLH1* (*human mutL homolog 1*, impliqué dans la réparation des mésappariements de l'ADN) pour en moduler positivement l'expression [15-16]. Par ailleurs, la protéine HOXA5 peut interagir avec la protéine TWIST, dont la surexpression entraîne une inhibition majeure de la réponse apoptotique dépendante de *p53* dans les cellules mammaires cancéreuses, et en atténuer l'action [17]. Dès lors, une baisse d'expression du gène *Hoxa5* dans les tumeurs du sein pourrait agir sur *p53*, d'une part en favorisant une instabilité génomique et, d'autre part, en s'opposant aux mécanismes conduisant à l'apoptose. Toutefois, les souris *Hoxa5*^{-/-} ne développent pas spontanément de tumeurs mammaires, indiquant ainsi que cette lésion génétique n'est pas suffisante pour déclencher le processus d'oncogenèse mais qu'elle pourrait conférer un état de prédisposition.

Par ailleurs, une hausse d'expression du gène *Hoxa5* semble jouer un rôle critique dans la survenue d'hémopathies malignes consécutives à la formation d'une protéine chimérique issue du réarrangement génique CALM-AF10 [18]. L'analyse des mécanismes moléculaires sous-jacents a révélé que les leucémies induites par la protéine de fusion CALM-AF10 nécessitent l'activation transcriptionnelle du gène *Hoxa5* via la méthyltransférase hDOT1L qui agit sur la lysine 79 de l'histone H3 au locus *Hoxa5*. Les cellules de la moelle osseuse des souris *Hoxa5*^{-/-} sont donc résistantes à une transformation tumorale induite par la protéine CALM-AF10 [19]. Ainsi, la perte ou l'excès de la protéine HOXA5 peut conduire à des anomalies profondes, permettant d'envisager HOXA5 comme une cible thérapeutique prometteuse dans le traitement de certains cancers.

Il est à noter que malgré l'importance reconnue des gènes *Hox*, le nombre de leurs cibles géniques directes et démontrées demeure restreint [20]. Une redondance fonctionnelle ainsi que l'existence de plusieurs cofacteurs aux propriétés modulatrices rendent la compréhension des mécanismes d'action particulièrement complexe. La caractérisation des séquences régulatrices, des facteurs en cause et des processus associés au contrôle de leur expression représente également un axe majeur de recherche.

Hoxa5 : intégration mécanistique et régulation génique

Les gènes *Hox* sont activés de façon séquentielle dans le temps et dans l'espace selon un ordre qui reflète leur organisation le long des complexes. Cette relation de colinéarité se concrétise par une expression plus précoce et dans des domaines plus antérieurs le long de l'axe antéropostérieur de l'embryon des gènes situés à l'extrémité 3' des complexes *Hox* alors que ceux retrouvés en 5' s'expriment plus tardivement et dans les régions postérieures. La régulation de l'expression coordonnée des gènes *Hox* fait appel à une combinaison de mécanismes distincts. Elle associe, entre autres, le remodelage de la chromatine au niveau des complexes, la présence de régions activatrices « globales » situées à distance des complexes *Hox* et pouvant agir sur l'expression de plusieurs gènes, et l'action de séquences régulatrices se trouvant au sein des complexes [21]. Ces dernières peuvent être spécifiques d'un gène, partagées par des gènes adjacents ou utilisées sélectivement par différents gènes *Hox* [22]. Par ailleurs, des ARN non codants participent également à la régulation des gènes *Hox*. Des microARN sont impliqués dans la régulation post-transcriptionnelle des gènes *Hox* [23]. De longs transcrits non-codants sens et anti-sens retrouvés tout le long des complexes contribuent pour leur part à la régulation épigénétique de l'expression des gènes *Hox* [24]. Ce déploiement de stratégies régulatrices souligne la nécessité d'un contrôle strict de l'expression spatio-temporelle des gènes *Hox* dans l'accomplissement de leur rôle. Il suggère aussi que les séquences régulatrices dispersées le long des complexes et partagées entre les gènes *Hox* ainsi que les longs transcrits non-codants peuvent exercer une pression sélective participant au maintien de l'organisation compacte des complexes *Hox*.

La régulation de l'expression du gène *Hoxa5* obéit à plusieurs des mécanismes cités plus haut. Plusieurs transcrits d'une taille de 1,8, 5, 9 et 11 kb sont associés au locus *Hoxa5* [2]. Le transcrit de 1,8 kb est le plus abondant et correspond aux deux exons connus du gène. Les formes plus longues proviennent, quant à elles, de l'utilisation de promoteurs situés plus en amont et d'un épissage alternatif.

Le profil d'expression des différents transcrits témoigne d'ailleurs de leur localisation le long du complexe. En effet, le transcrit de 1,8 kb est exprimé dès le jour embryonnaire (e) 8,0-8,25. Il est détecté dans la région cervico-thoracique supérieure du squelette axial, la glande thyroïde et le poumon, structures atteintes par la perte de fonction *Hoxa5* (Figure 1). Pour leur part, les longs transcrits s'expriment plus tardivement, vers e8,5-8,85, et de façon restreinte à des régions plus postérieures le long de l'axe [25]. Le domaine d'expression du transcrit de 1,8 kb correspond à celui de la protéine HOXA5 suggérant qu'il pourrait être seul responsable de la fonction [26]. Aucun rôle n'a été clairement défini pour les longs transcrits à ce jour. Récemment, l'existence d'un microARN, miR-130a, pouvant lier une séquence de la région 3' non traduite du second exon du gène *Hoxa5* et ainsi causer une baisse d'expression, a été mise en évidence [27].

La présence de plusieurs transcrits associés au locus *Hoxa5* nécessite des régions de contrôle dispersées et partagées le long du complexe. La caractérisation des séquences régulatrices du gène *Hoxa5* par transgénèse chez la souris a démontré que plusieurs des éléments responsables du contrôle de l'expression du transcrit de 1,8 kb étaient situés de part et d'autre des régions codantes du gène, chevauchant parfois les séquences codantes des gènes *Hox* voisins (Figure 2) [25]. Ainsi, on retrouve en amont du promoteur proximal une séquence de 604 pb nommée BSC (*brachial spinal cord*) pouvant diriger l'expression du transgène dans la région brachiale du système nerveux central entre e11 et e13 [28]. Une seconde séquence désignée T (Temporel) plus en amont et englobant une partie du second exon du gène *Hoxa6* permet de récapituler l'expression temporelle précoce du gène *Hoxa5* lors de l'embryogenèse

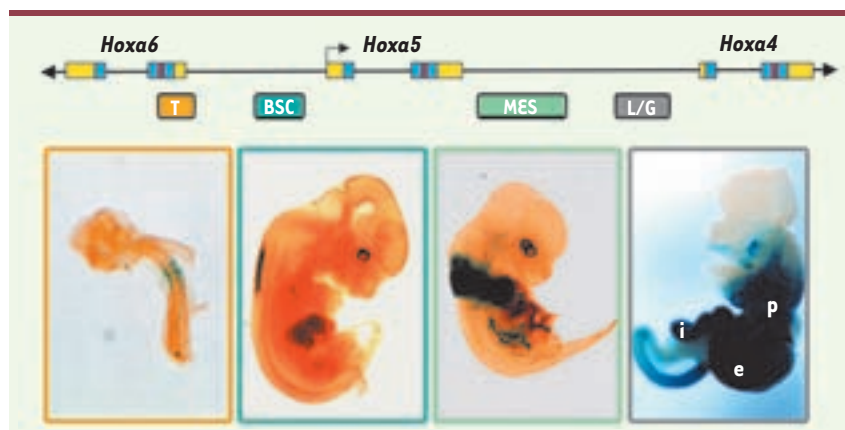


Figure 2. Représentation schématique des régions régulatrices modulant l'expression du promoteur proximal du gène *Hoxa5*. Les gènes *Hoxa4*, *Hoxa5* et *Hoxa6* sont représentés par des rectangles jaunes (séquences transcrites), bleus (séquences traduites) et rouges (boîtes homéo). Les étiquettes T (Temporel), BSC (*Brachial Spinal Cord*), MES (*Mesoderm Enhancer Sequence*) et L/G (*Lung/Gut Sequence*) définissent les domaines régulateurs identifiés [25, 28, 31]. On peut voir le profil d'expression associé à chacune des régions. La séquence T permet l'expression d'un transgène rapporteur

dès e8,25. Au jour e12,5, la séquence BSC cible l'expression dans la région brachiale du tube neural, alors que la région MES dirige l'expression dans les dérivés mésodermiques de la région cervico-thoracique supérieure et dans les systèmes digestif et urogénital. Quant à la séquence L/G, elle permet l'expression dans le poumon (p), l'estomac (e) et l'intestin (i) à e13,5.

[25]. En aval du gène *Hoxa5*, une région identifiée MES (*mesodermal enhancer sequence*), couvrant 2,1 kb et possédant les caractéristiques d'une séquence activatrice, dirige l'expression dans les bourgeons des membres, dans les tractus digestif et urogénital et dans la région cervico-thoracique supérieure de la colonne prévertébrale, ce dernier site correspondant au domaine d'expression spécifique du transcrite de 1,8 kb [25]. La région MES contient, entre autres, un élément de 164 pb nécessaire à la restriction postérieure du domaine d'expression de ce transcrite au niveau thoracique. Cet élément peut lier les protéines CDX, régulateurs connus des gènes *Hox*. D'ailleurs, la mutation des sites de liaison CDX lève la restriction postérieure de l'expression du gène *Hoxa5*. Ceci illustre l'importance du contrôle exercé par les protéines CDX sur la régionalisation de l'expression des gènes *Hox* [29-30]. Enfin, des séquences régulatrices additionnelles ont été identifiées à proximité du gène *Hoxa4*. Ces séquences exerceraient un rôle dans l'expression des gènes *Hoxa4* et *Hoxa5*, notamment dans le poumon et le système digestif, suggérant un contrôle partagé [31-32]. À ce jour, la régulation de l'expression spatio-temporelle initiée au promoteur proximal et responsable du transcrite de 1,8 kb met en jeu des séquences couvrant plus de 14 kb et allant du gène *Hoxa6* à *Hoxa4*. De plus, l'existence de promoteurs distaux responsables de l'expression des longs transcrits suggère une répartition plus vaste des séquences responsables de l'établissement du domaine global d'expression du gène *Hoxa5*.

L'ensemble de ces données témoigne du lien intime existant entre l'organisation des gènes *Hox* le long des complexes et leur fonction développementale. Le gène *Hoxa5* fournit un paradigme à la compréhension de la relation existant entre les processus régulateurs et les mécanismes fonctionnels des gènes *Hox*. ♦

SUMMARY

Hoxa5: a master gene with multifaceted roles

The *Hox* gene family occupies a central position in the control of body patterning by regulating the transcription of downstream effectors that, in turn, direct the morphogenetic events leading to the complex body forms along the axes. Analysis of *Hox* mutant mouse lines has revealed a panoply of phenotypes indicative of the broad range of *Hox* genes action throughout embryonic and postnatal life. Although *Hox* genes have been the subject of extensive research in the last two decades, the comprehension of the mechanisms involved in their regulation and function still remains elusive. Here, we present an overview of our current knowledge about one *Hox* gene family member, *Hoxa5*.

The phenotypic survey of *Hoxa5* mutant mice has unveiled the crucial role of this gene in regulating morphogenesis and specifying regional identity along the embryo. A majority of *Hoxa5* mutant pups die at birth from defective respiratory tract. Surviving mutants present deficient alveolar septation revealing the importance of *Hoxa5* during formation and maturation of the lung. *Hoxa5* also participates in the morphogenesis of the digestive tract as well as that of the thyroid and mammary glands. *Hoxa5* expression is restricted to the mesenchyme, and its action appears to be mediated through the control of mesenchymal-epithelial interactions during organogenesis. The implication of *Hoxa5* in tumorigenesis has also been documented. In breast cancer, *Hoxa5* down-regulation may impact on *p53* gene expression, contributing to the oncogenic process. In contrast, the loss of *Hoxa5* function limits leukaemia associated with specific chromosomal translocations. Thus, inappropriate *Hoxa5* gene expression may disrupt normal growth and differentiation programs causing neoplasia. *Hox* gene function is intimately linked to its correct expression. Regulation of *Hoxa5* expression requires multiple *cis*-acting regions, some encompassing coding sequences from neighboring genes. Moreover, it is complicated by the presence of several transcription units. Together these data enlighten the importance of *Hox* cluster organization in *Hoxa5* function. ♦

REMERCIEMENTS

Nous désirons remercier les collègues du laboratoire pour leurs commentaires judicieux. Nous nous excusons auprès des collègues dont les articles n'ont pu être cités faute d'espace. Les recherches effectuées au laboratoire sont financées par les Instituts de recherche en santé du Canada et la Société de recherche du cancer. Lucie Jeannotte détient une bourse « Chercheur National » du Fonds de la recherche en santé du Québec et Olivier Boucherat, une bourse postdoctorale de la Fondation de la recherche médicale.

RÉFÉRENCES

1. Aubin J, Jeannotte L. Implication des gènes *Hox* dans les processus d'organogenèse chez les mammifères. *Med Sci (Paris)* 2001 ; 17 : 54-62.
2. Jeannotte L, Lemieux M, Charron J, et al. Specification of axial identity in the mouse: role of the *Hoxa-5 (Hox1.3)* gene. *Genes Dev* 1993 ; 7 : 2085-96.
3. Aubin J, Lemieux M, Tremblay M, et al. Transcriptional interferences at the *Hoxa4/Hoxa5* locus: Importance of correct *Hoxa5* expression for the proper specification of the axial skeleton. *Dev Dyn* 1998 ; 212 : 141-56.
4. Aubin J, Lemieux M, Moreau J, et al. Cooperation of *Hoxa5* and *Pax1* genes during formation of the pectoral girdle. *Dev Biol* 2002 ; 244 : 96-113.
5. Rancourt DE, Tsuzuki T, Capecchi MR. Genetic interaction between *hoxb-5* and *hoxb-6* is revealed by nonallelic noncomplementation. *Genes Dev* 1995 ; 9 : 108-22.
6. McIntyre DC, Rakshit S, Yallowitz AR, et al. *Hox* patterning of the vertebrate rib cage. *Development* 2007 ; 134 : 2981-9.
7. Aubin J, Lemieux M, Tremblay M, et al. Early postnatal lethality in *Hoxa-5* mutant mice is attributable to respiratory tract defects. *Dev Biol* 1997 ; 192 : 432-45.
8. Kinkead R, LeBlanc M, Gulemetova R, et al. Respiratory adaptations to lung morphological defects in adult mice lacking *Hoxa5* gene function. *Pediatr Res* 2004 ; 56 : 553-62.
9. Mandeville I, Aubin J, LeBlanc M, et al. Impact of the loss of *Hoxa5* function on lung alveogenesis. *Am J Pathol* 2006 ; 169 : 1312-27.
10. Boucherat O, Franco-Montoya ML, Thibault C, et al. Gene expression profiling in lung fibroblasts reveals new players in alveolarization. *Physiol Genomics* 2007 ; 32 : 128-41.
11. Meunier D, Aubin J, Jeannotte L. Perturbed thyroid morphology and transient hypothyroidism symptoms in *Hoxa5* mutant mice. *Dev Dyn* 2003 ; 227 : 367-78.
12. Aubin J, Déry U, Lemieux M, et al. Stomach regional specification requires *Hoxa5*-driven mesenchymal-epithelial signaling. *Development* 2002 ; 129 : 4075-87.
13. Aubin J, Chailier P, Ménard D, Jeannotte L. Loss of *Hoxa5* gene function in mice perturbs intestinal maturation. *Am J Physiol* 1999 ; 277 : C965-73.

14. Garin E, Lemieux M, Coulombe Y, et al. Stromal Hoxa5 function controls the growth and differentiation of mammary alveolar epithelium. *Dev Dyn* 2006 ; 235 : 1858-71.
15. Raman V, Martensen SA, Reisman D, et al. Compromised HOXA5 function can limit p53 expression in human breast tumours. *Nature* 2000 ; 405 : 974-8.
16. Duriseti S, Winnard PT, Mironchik Y, et al. HOXA5 regulates hMLH1 expression in breast cancer cells. *Neoplasia* 2006 ; 8 : 250-8.
17. Stasinopoulos IA, Mironchik Y, Raman A, et al. HOXA5-twist interaction alters p53 homeostasis in breast cancer cells. *J Biol Chem* 2005 ; 280 : 2294-9.
18. Dik WA, Brahim W, Braun C, et al. CALM-AF10+ T-ALL expression profiles are characterized by overexpression of HOXA and BMI1 oncogenes. *Leukemia* 2005 ; 19 : 1948-57.
19. Okada Y, Jiang Q, Lemieux M, et al. Leukaemic transformation by CALM-AF10 involves upregulation of Hoxa5 by hDOT1L. *Nat Cell Biol* 2006 ; 8 : 1017-24.
20. Pearson JC, Lemons P, McGinnis W. Modulating Hox gene functions during animal body patterning. *Nat Rev Genet* 2005 ; 6 : 893-904.
21. Kmita M, Duboule D. Organizing axes in time and space ; 25 years of colinear tinkering. *Science* 2003 ; 301 : 331-3.
22. Sharpe J, Nonchev S, Gould A, et al. Selectivity, sharing and competitive interactions in the regulation of Hoxb genes. *EMBO J* 1998 ; 17 : 1788-98.
23. Yekta S, Shih IH, Bartel DP. MicroRNA-directed cleavage of HOXB8 mRNA. *Science* 2004 ; 304 : 594-6.
24. Rinn JL, Kertesz M, Wang JK, et al. Functional demarcation of active and silent chromatin domains in human HOX loci by noncoding RNAs. *Cell* 2007 ; 129 : 1311-23.
25. Larochelle C, Tremblay M, Bernier D, et al. Multiple cis-acting regulatory regions are required for the restricted spatio-temporal Hoxa5 expression. *Dev Dyn* 1999 ; 214 : 127-40.
26. Joksimovic M, Jeannotte L, Tuggle CK. Dynamic expression of murine HOXA5 protein in the central nervous system. *Gene Expression Patterns* 2005 ; 5 : 792-800.
27. Chen Y, Gorski DH. Regulation of angiogenesis through a microRNA (miR-130a) that down-regulates antiangiogenic homeobox genes GAX and HOXA5. *Blood* 2008 ; 111 : 1217-26.
28. Tuggle CK, Zakany J, Cianetti L, et al. Region-specific enhancers near two mammalian homeobox genes define adjacent rostrocaudal domains in the central nervous system. *Genes Dev* 1990 ; 4 : 180-9.
29. Tabariès S, Lapointe J, Besch T, et al. Cdx protein interaction with Hoxa5 regulatory sequences contributes to Hoxa5 regional expression along the axial skeleton. *Mol Cell Biol* 2005 ; 25 : 1389-401.
30. Deschamps J, Van Nes J. Developmental regulation of the Hox genes during axial morphogenesis in the mouse. *Development* 2005 ; 132 : 2931-42.



Ligue
Européenne
Contre la
Maladie d'Alzheimer

APPEL AUX BOURSES POUR LA RECHERCHE BIOMÉDICALE ET CLINIQUE FONDAMENTALE SUR LA MALADIE D'ALZHEIMER

La Ligue Européenne Contre la Maladie d'Alzheimer (LECMA) octroie des bourses pour la recherche scientifique dans le domaine de la maladie d'Alzheimer. Sont acceptées les demandes de scientifiques d'institutions françaises.

Les approches innovantes et révolutionnaires sont encouragées. Les candidats doivent avoir une expérience dans le domaine de la recherche sur la maladie d'Alzheimer. Les jeunes chercheurs doivent être associés à un laboratoire expérimenté en matière de recherche dans le domaine de la maladie d'Alzheimer. Les chercheurs d'un même laboratoire peuvent faire leur demande pour autant que les projets de recherche proposés ne se chevauchent pas.

Les demandes de **bourse standard** sont acceptées jusqu'à concurrence de **€ 80 000** pour deux ans avec un maximum de € 40 000 pour un an.

Les demandes de **bourse pour des projets pilotes** par de jeunes chercheurs sont acceptées jusqu'à concurrence de **€ 40 000** pour deux ans avec un maximum de € 20 000 pour un an. Seuls les jeunes chercheurs avec une thèse de PhD et un maximum de 6 ans d'expérience en recherche scientifique sont éligibles. Les candidatures de projets transfrontaliers franco-allemands sont encouragées pour des bourses impliquant l'association sœur AFL, en Allemagne.

Les subventions peuvent être utilisées pour couvrir les frais de personnel, d'équipement et de fournitures. Elles seront mises à disposition en novembre 2009.

Les subventions sont octroyées sur base du mérite scientifique du projet de recherche proposé et de son utilité pour améliorer notre compréhension de la maladie d'Alzheimer. Les demandes seront examinées par le comité consultatif scientifique européen, composés de pairs placés sous la présidence du Dr Frédéric Checler.

Les demandes doivent être formulées par e-mail (sous forme de fichier Word) à **e.wiese@alzheimer-forschung.de** en 5 exemplaires par la poste, (un original et trois copies certifiées conformes), **au plus tard le 6 avril 2009, date de la poste faisant foi**, à l'adresse suivante:

**LIGUE EUROPÉENNE CONTRE LA MALADIE D'ALZHEIMER
12, RUE EDOUARD VAILLANT, 92300 LEVALLOIS-PERRET**

Les formulaires de candidatures et des informations détaillées seront disponibles en janvier 2008 le site Internet: www.MaladieAlzheimer.fr

Pour toute question, veuillez prendre contact avec Dr Ellen Wiese, Research Grant Manager au numéro +49-211-86 20 66 21 ou par e-mail: e.wiese@alzheimer-research.eu.

Depuis sa création en 2005, LECMA a soutenu 13 projets de recherche pour un montant de € 714.750.

31. Moreau J, Jeannotte L. Sequence analysis of Hoxa4-Hoxa5 intergenic region including shared regulatory elements. *DNA Sequence* 2002 ; 13 : 203-9.
32. Packer AI, Crotty DA, Elwell VA, Wolgemuth DJ. Expression of the murine Hoxa4 gene requires both autoregulation and a conserved retinoic acid response element. *Development* 1998 ; 125 : 1991-8.

TIRÉS À PART
L. Jeannotte