confère à une cellule non productrice de sécrétine la capacité d'exprimer le gène rapporteur sécrétine-luciférase. Des études immunohistochimiques de l'intestin de souris montrent que le facteur BETA2 est exprimé spécifiquement dans les cellules endocrines synthétisant la sécrétine, indétectable dans les autres types cellulaires intestinaux (cellules épithéliales sécrétrices, cellules à mucus, cellules de Paneth). Ces résultats indiquent clairement que le facteur de transcription BETA2, abondant dans les cellules endocrines, joue un rôle essentiel dans l'expression spécifique d'un gène codant pour une hormone intestinale dans un type cellulaire spécifique. La différenciation terminale des cellules à sécrétine est-elle sous le contrôle de BETA2 ? Les premiers résultats de l'invalidation du gène chez la souris semblent en faveur d'une telle hypothèse [2].

B.A.

1. Sosa-Pineda B, Chowdhury K, Torres M, Oliver G, Gruss P. The *Pax4* gene is essential for differentiation of insulin-producing β cells in the mammalian pancreas. *Nature* 1997 ; 386 : 399-402.
2. Mutoh H, Fung BP, Naya FJ, Tsai MJ, Nishitani J, Leiter AB. The basic helix-loop-helix transcription factor BETA2/NeuroD is expressed in mammalian enteroendocrine cells and activates secretin gene expression. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997 ; 94 : 3560-4.
3. Jonsson J, Carlsson L, Edlund T, Edlund H. Insulin-promoter-factor 1 is required for pancreas development in mice. *Nature* 1994 ; 371 : 606-9.
4. Desplan C. Fonction des gènes *Pax* : synergie de liaison à l'ADN entre le domaine paired et l'homéodomaine. *Med Sci* 1997 ; 2 : 147-56.
5. Naya FJ, Stellrecht CMM, Tsai MJ. Tissue-specific regulation of the insulin gene by a novel basic helix-loop-helix transcription factor. *Genes Dev* 1995 ; 9 : 1009-19.

BRÈVES

En absence de *Pax6*, point de cellule α pancréatique ! On connaissait l'importance de *Pdx1* sur le développement du pancréas *(m/s n° 4, vol. 13, p. 600)*, et de *Pax4* sur la différenciation et la maturation des cellules β (insuline) et δ (somatostatine) pancréatiques *(m/s n° 8/9, vol. 13, p. 1063)*. Aujourd'hui, l'étude de l'invalidation de *Pax6*, par transgenèse chez la souris, rend ce gène responsable de la différenciation des cellules α sécrétrices de glucagon [1], un rôle qui s'ajoute à la participation déterminante de *Pax6* dans le développement du système nerveux central, de l'œil et du nez [2]. Chez les embryons hétérozygotes pour la mutation, l'étude d'un gène marqueur permet d'observer, dès le stade 9 jours, une forte expression de *Pax6* dans le pancréas et, à la naissance, une coexpression avec toutes les hormones synthétisées par les îlots de Langerhans. Les souris mutantes homozygotes, de phénotype particulièrement sévère (absence d'yeux, mort précoce), présentent au niveau pancréatique une désorganisation des îlots et une absence quasi totale de cellules α, le tissu exocrine n'étant pas affecté. La création de souris double-transgéniques n'exprimant ni *Pax4*, ni *Pax6*, conduit chez les nouveau-nés à un pancréas totalement déplété de cellules endocrines, illustrant définitivement l'importance de ces deux gènes sur la formation du tissu pancréatique endocrine au cours du développement. Cette étude qui renforce une nouvelle fois l'hypothèse d'une cellule endocrine précurseur multipotente, permet de proposer un modèle de différenciation pancréatique endocrine : une cellule progénitrice se différencierait en cellules β dans le cas où *Pax6* et *Pax4*, sont tous deux exprimés, alors qu'elle ne donnerait naissance à une cellule α que si *Pax6* est seul exprimé. Cela expliquerait pourquoi, chez les souris *Pax4* $^{-/-}$, les seules cellules pancréatiques endocrines détectées sont les cellules α, d'ailleurs présentes de façon particulièrement abondante [3].

[1. St-Onge L, *et al. Nature* 1997 ; 387 : 406-9.]
[2. Grindley JC, *et al. Development* 1995 ; 121 : 1433-42.]
[3. Sosa-Pineda B, *et al. Nature* 1997 ; 386 : 399-402.]

INSTITUT COCHIN DE GÉNÉTIQUE MOLÉCULAIRE

XIVe JOURNÉE JEAN-CLAUDE DREYFUS DE GÉNÉTIQUE ET DE PATHOLOGIE MOLÉCULAIRES

RÉCEPTEURS et MALADIES **RECEPTORS and DISEASES**

Vendredi 19 septembre 1997

Grand Amphithéâtre de la Faculté de Médecine Cochin Port-Royal
24, rue du Faubourg-St-Jacques - 75014 PARIS, France

Renseignements et Inscriptions : APEMM CONGRÈS (Axel KAHN)

Faculté de Médecine COCHIN - 24, rue du Faubourg-St-Jacques - 75014 PARIS - **Téléphone et Télécopie : 01 44 41 24 41**

L'homologue humain du facteur de transcription *achaete-scute* (hASH1) de la drosophile joue un rôle essentiel dans la différenciation des cellules neuroendocriniennes pulmonaires normales et tumorales. La protéine ASH1 *(achaete-scute homologue)* fait partie d'une famille de facteurs de transcription bHLH *(basic helix-loop-helix)* jouant un rôle important dans la différenciation neuronale chez la drosophile et les vertébrés [1]. Durant le développement embryonnaire chez la souris, la distribution des cellules synthétisant ASH1 est similaire à celle des cellules pulmonaires neuroendocriniennes. De même, la synthèse de l'analogue humain, hASH1, dans différentes lignées cellulaires de cancers pulmonaires est corrélée à la présence d'un phénotype neuroendocrinien [2]. A l'inverse, certains variants de ces lignées cellulaires ayant perdu leurs caractéristiques neuroendocriniennes ne synthétisent plus hASH1. En particulier, l'expression d'un mutant oncogénique de H-*RAS* dans une lignée de cancer pulmonaire à petites cellules (NCI-H249) entraîne la perte du caractère neuroendocrinien et de l'expression du gène *hASH1*. L'équipe de Douglas Ball à Baltimore (MD, USA) rapporte maintenant que la délétion par recombinaison homologue du gène *ASH1* chez la souris empêche tout développement des cellules neuroendocriniennes pulmonaires [3]. Chez les souris homozygotes *ASH1*$^{-/-}$, différents marqueurs de la différenciation neuronale comme le CGRP *(calcitonin gene related peptide)*, la NSE *(neuron specific enolase)* ou la chromogranine ne sont plus mis en évidence au niveau pulmonaire. De même, un traitement par oligonucléotides antisens de *hASH1* des lignées cellulaires de cancer pulmonaire à petites cellules DMS-53 et NCI-H209 entraîne la perte d'expression de ces mêmes marqueurs de différenciation neuroendocrinienne. Le facteur de transcription hASH1 participerait donc au développement normal des cellules neuroendocriniennes pulmonaires et aussi à l'acquisition du phénotype neuroendocrinien des redoutables cancers pulmonaires à petites cellules.

[1. Ghysen A, Dambly-Chaudière C. *Med Sci* 1995; 11: 178-88.]
[2. Ball DW, *et al. Proc Natl Acad Sci USA* 1993; 90 : 5648-52.]
[3. Borges M, *et al. Nature* 1997; 386 : 852-5.]

Cours de Biologie Moléculaire de la Cellule
Enseignement Pratique
9 mars-10 avril 1998

Ce cours, conjointement organisé par l'Institut Pasteur et l'Institut Curie, se déroulera du **9 mars au 10 avril 1998** à plein temps, à l'Institut Pasteur à Paris. Il est destiné à des chercheurs du secteur public et privé, ayant une formation des facultés de sciences, de médecine, de pharmacie ou des écoles vétérinaires. Les candidats doivent avoir une bonne connaissance, niveau maîtrise, en biologie moléculaire. Les techniques de base de biologie moléculaire ne seront pas enseignées (exemple : clonage, séquençage de gènes, etc.). Ce cours donne lieu à un diplôme de l'Institut Pasteur suite à un examen qui se déroulera à la fin du mois d'avril.
Le thème central de ce cours concerne l'étude de la cellule eucaryote. Cet enseignement est très orienté vers l'initiation expérimentale, et fera une large place aux nouvelles techniques ainsi qu'à la démarche scientifique actuelle pour l'étude des fonctions cellulaires. Les travaux pratiques seront accompagnés de conférences théoriques sur les thèmes suivants :

- Organisation fonctionnelle de la cellule : compartiments membranaires, cytosquelette, polarité cellulaire
- Les routages intracellulaires : transport des protéines membranaires et sécrétées, endocytose des macromolécules
- Les contacts et la communication entre cellules
- La différenciation cellulaire
- La signalisation et la transduction des messagers cellulaires
- Le cycle cellulaire.

Les techniques mises en œuvre seront celles de l'analyse génétique, la transfection et l'expression de gènes clonés, la culture cellulaire, la reconstitution *in vitro* des fonctions cellulaires, la visualisation des constituants cellulaires y compris par les techniques les plus récentes de microscopie confocale et d'imagerie.

Avec la participation de : S. Amigorena, M. Arpin, Ch. Babinet, M. Bornens, F. Colbère-Garapin, P. Cossart, E. Coudrier, F. Dautry, A. Dautry-Varsat, S. Dufour, E. Fabre, E. Friederich, B. ud, B. Hoflack, C. Hopkins, A. Hubbard, E. Karsenti, O. Kellerman, F. Képès, P. Legrain, D. Louvard, D. Montarras, J.C. Olivo, Ch. Pinset, J.P. Thiéry et M. Weiss. Les cours théoriques seront assurés par des enseignants français et européens.

Responsables du cours : A. Dautry-Varsat et D. Louvard

Renseignements et Inscriptions, date limite le 1er décembre 1997
Mme Banisso

Secrétariat des Enseignements et des Stages
Institut Pasteur, 28, rue du Docteur-Roux, 75724 Paris Cedex 15, France
Tél. : 01 45 68 81 41 ou 01 40 61 33 62
Fax : 01 40 61 30 46

SCICOM 97
COMMUNICATION SCIENTIFIQUE DANS LES SCIENCES DE LA VIE
Symposium International

VIE
VALEUR
ET VALORISATION
DE L'INFORMATION
SCIENTIFIQUE

17-19 septembre 1997

Faculté de Médecine
de Nancy - France

SOUTIENS
GRIP
Groupe de Recherche en Immunopathologie,
AIM
Association pour les applications de l'Informatique à la Médecine, Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche, Université Henri-Poincaré Nancy I

Contacts : SCICOM 97
Secrétariat :
Laboratoire d'Immunologie,
Faculté de Médecine de Nancy, BP 184
54500 Vandœuvre-lès-Nancy - France -
Tél. (33) [0] 3 83 59 28 56
Fax (33) [0] 3 83 44 60 22
e-mail : scicom@spieao.u-nancy.fr