

Rôle neurotrophique potentiel du pituitary adenylyl cyclase-activating polypeptide

En cherchant à identifier de nouvelles neurohormones hypophysiotropes, l'équipe de A. Arimura a isolé et séquencé un nouveau polypeptide de 38 acides aminés α -amidé capable de stimuler la synthèse d'AMPc par les cellules antéhypophysaires de rat. Ce peptide, dénommé *pituitary adenylyl cyclase-activating polypeptide*, ou PACAP, possède dans sa région amino-terminale 68 % d'acides aminés identiques à ceux du *vasoactive intestinal polypeptide* (VIP) [1]. La séquence du PACAP est identique chez tous les mammifères étudiés à ce jour [1] et, chez la grenouille, elle ne diffère de celle des mammifères que par la substitution d'un seul acide aminé [2]. Cette très grande conservation de la structure du peptide au cours de l'évolution suggère que le PACAP est impliqué dans des fonctions biologiques importantes. De fait, plusieurs travaux indiquent que le PACAP pourrait jouer un rôle dans le contrôle de la survie et de la différenciation de divers types cellulaires. En particulier, des études récentes montrent que le PACAP exerce un effet neurotrophique sur les cellules en grain du cervelet en culture.

Mise en place du cortex cérébelleux

Le cortex cérébelleux à maturité est constitué de trois couches histologiques à savoir, de la surface vers l'intérieur, la couche moléculaire, la couche des cellules de Purkinje et la couche des cellules granulaires. Contrairement au cortex cérébral qui prend naissance à partir d'une seule assise germinative périventriculaire, le cortex cérébelleux se met en place à partir de deux neuroépithéliums

distincts: une zone germinative primaire bordant le 4^e ventricule et une zone germinative secondaire située en surface du cortex cérébelleux, appelée couche granulaire externe (figure 1). Il était classiquement admis que la zone germinative ventriculaire était à l'origine des cellules de Purkinje, des cellules de Golgi II et de cellules gliales telles que les cellules de Golgi épithéliales (corps cellulaires des fibres de Bergmann) alors que la couche granulaire externe était sensée donner naissance aux cellules granulaires ainsi qu'aux cellules étoilées, aux cellules en corbeille et à des cellules gliales. Au cours de ces dernières années, plusieurs études et, notamment, des travaux basés sur l'utilisation de chimeres caille-poulet [3] ont remis partiellement en cause ce schéma d'histogenèse. La couche granulaire externe serait un neuroépithélium constitué de neuroblastes déjà pré-déterminés qui ne pourraient se dif-

férencier qu'en cellules en grain [3, 4]. Les cellules étoilées et les cellules en corbeille proviendraient, comme les cellules de Purkinje, de la zone germinative ventriculaire. Les précurseurs de ces interneurons resteraient aptes à se diviser dans la substance blanche plusieurs jours après la disparition du neuroépithélium ventriculaire [5].

Les neurones cérébelleux engendrés par les deux assises germinatives s'engagent ensuite dans un processus de migration dont les modalités diffèrent selon leur lieu d'origine [3]. Dans un premier temps, les cellules de Purkinje migrent dans une direction radiale centrifuge tandis que les neuroblastes destinés à produire la couche granulaire externe subissent une migration tangentielle jusqu'à recouvrir totalement la surface du cortex cérébelleux. Dans un deuxième temps, les cellules granulaires immatures engendrées par la couche granulaire externe migrent

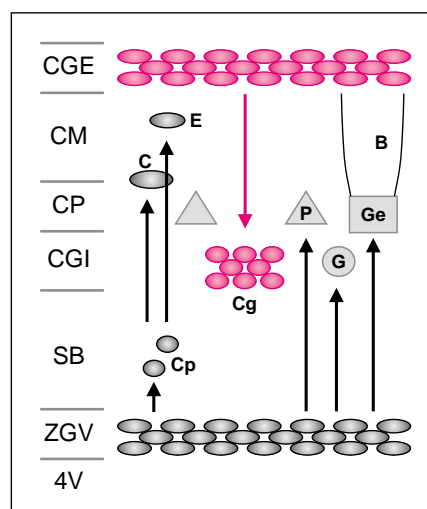


Figure 1. **Représentation des principaux types cellulaires engendrés par les deux neuroépithéliums germinatifs au cours de l'histogenèse du cortex cérébelleux.** CGE: couche granulaire externe; CM: couche moléculaire; CP: couche des cellules de Purkinje; CGI: couche granulaire interne; SB: substance blanche; ZGV: zone germinative ventriculaire; 4V: 4^e ventricule; B: fibre de Bergmann; C: cellule étoilée; G: cellule de Golgi; Ge: cellule de Golgi épithéliale; P: cellule de Purkinje.

dans une direction radiale centripète pour former la couche granulaire interne. Pour effectuer cette migration au travers de la couche moléculaire et de la zone des cellules de Purkinje, les cellules sont guidées par les fibres de Bergmann orientées radialement [6] (figure 1).

La synaptogenèse du cortex cérébelleux est un processus lent qui, chez le rat, se poursuit au moins pendant trois mois après la naissance [6]. Chez cette même espèce, les axones des cellules de Purkinje sont déjà présents à la naissance et les collatérales apparaissent peu après. L'arborescence dendritique des cellules de Purkinje se développe fortement dans les 25 premiers jours de vie postnatale et les afférences cérébelleuses se mettent en place entre 5 jours de vie postnatale (P5) et P30. Au cours de cette période, les connections neuronales s'établissent avec une forte redondance. Ainsi, alors que dans le cervelet adulte il n'existe en règle générale qu'une seule fibre grimpanche associée à chaque cellule de Purkinje, dans le cortex immature on peut observer jusqu'à quatre fibres grimpanches connectées à une seule cellule de Purkinje [6].

La redondance du nombre de fibres et de neurones est compensée par la réduction massive du nombre des cellules en grain qui intervient pendant les cinq premières semaines de vie postnatale chez la souris. Le processus d'élimination des cellules granulaires s'effectue en deux phases distinctes: la première phase, précoce (entre P5 et P9 chez la souris), s'opère au niveau de la couche granulaire externe alors que la seconde phase, plus tardive (entre P20 et P35 chez la souris), intervient dans la couche granulaire interne [7]. Ces deux phases de mort cellulaire physiologique ne font pas appel aux mêmes mécanismes de programmation. La phase d'élimination qui précède la migration neuronale présente toutes les caractéristiques d'un processus apoptotique avec, notamment, une fragmentation de l'ADN et une lobulation du noyau alors que la seconde phase s'effectue par un mécanisme différent de l'apoptose [7].

L'apoptose des cellules en grain, un processus sous contrôle multifactoriel

Les cellules granulaires immatures qui n'ont pas encore entrepris leur migration constituent donc un modèle particulièrement approprié pour étudier les facteurs nerveux susceptibles de contrôler l'apoptose. Cultivées en présence de sérum et dans des conditions dépolarisantes (KCl > 25 mM) les cellules en grain se maintiennent en vie et se différencient. A l'inverse, la suppression du sérum et la réduction de la concentration de potassium à un niveau physiologique (5 mM) induisent la mort des cellules granulaires [8]. La dégénérescence des cellules granulaires immatures en culture, qui nécessite une synthèse protéique et s'accompagne d'une fragmentation de l'ADN, présente toutes les caractéristiques d'un processus apoptotique [8].

Divers facteurs nerveux ou hormonaux sont susceptibles de contrôler la survie des cellules granulaires immatures *in vivo*. Certains agents comme les neurotrophines (le *brain-derived neurotrophic factor* ou la neurotrophine 3, par exemple) [9], l'*insulin-like growth factor* (IGF-I) [10] ou les hormones thyroïdiennes [11] retardent la mort des cellules en grain cultivées en conditions favorisant l'apoptose. L'IGF-I est synthétisé et sécrété par les cellules de Purkinje qui sont les premiers neurones à se mettre en place dans le cervelet. Des études de microscopie électronique montrent que les cellules en grain s'associent aux dendrites des cellules de Purkinje pour réaliser leur migration depuis la couche granulaire externe vers la couche granulaire interne. *In vivo*, l'IGF-I libéré par les cellules de Purkinje pourrait ainsi exercer un rôle trophique sur les cellules granulaires immatures au cours de leur migration [10]. Les hormones thyroïdiennes jouent un rôle primordial dans le développement du système nerveux central. En particulier, la triiodothyronine et la thyroxine favorisent la survie des cellules en grain en inhibant la mort cellulaire programmée [11]. Les hormones thyroïdiennes exerceraient

une action indirecte sur la survie des cellules en grain en stimulant la synthèse de certaines neurotrophines, lesquelles agiraient de façon autocrine pour favoriser la survie des cellules granulaires immatures.

D'autres facteurs tels que le *transforming growth factor* (TGF- β) précipitent la mort des cellules en grain cultivées en conditions favorisant l'apoptose [12]. En revanche, quand ces cellules sont cultivées en présence de fortes concentrations de potassium, dont l'effet dépolarisant mime *in vitro* l'action des premières afférences synaptiques reçues *in vivo* par les cellules en grain, le TGF- β n'affecte pas la survie des neurones. Ces résultats suggèrent que le TGF- β serait l'un des facteurs impliqués dans l'élimination par apoptose des cellules qui n'atteignent pas leur cible au cours de la maturation du cervelet; à l'inverse, les cellules en grain qui établissent des connexions avec les fibres moussues deviendraient résistantes à l'induction de l'apoptose par le TGF- β , grâce aux stimulations synaptiques qu'elles reçoivent. De nombreux travaux décrivent également des effets neurotoxiques ou neuroprotecteurs du glutamate ou du NMDA sur les cellules granulaires du cervelet [13]. Toutefois, *in vitro*, la sensibilité des cellules granulaires au glutamate s'établit progressivement dans le temps et n'atteint un niveau maximum que huit à neuf jours après la mise en culture [13]. Cette dernière observation suggère que les effets des ligands glutamatergiques s'exercent sur les cellules granulaires différenciées plutôt que sur les cellules granulaires immatures issues de la couche granulaire externe.

Le PACAP: bien plus qu'un neuropeptide hypophysiotrope

Outre ses actions sur les différents types de cellules hypophysaires [14], le PACAP exerce un effet stimulateur sur la sécrétion d'insuline, de glucagon et de corticostéroïdes, ainsi que sur les sécrétions exocrines de l'appareil digestif [1]. Au niveau du système immunitaire, le PACAP inhibe la production d'IL-10 par les lymphocytes, stimule la libération d'hista-

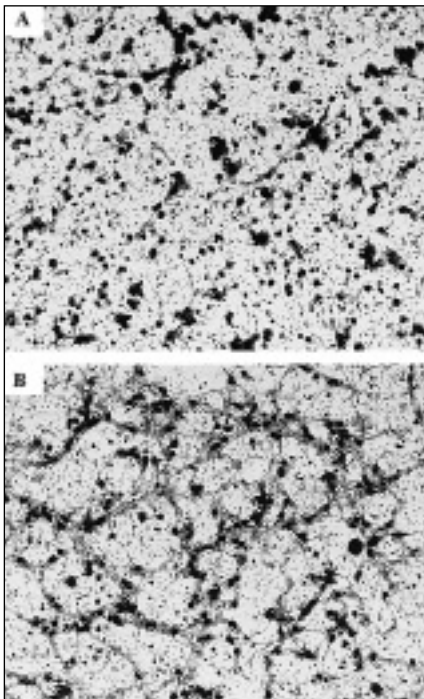


Figure 2. **Effets du PACAP sur la survie des cellules granulaires immatures après 48 h de culture.** A: en l'absence de PACAP, la plupart des cellules dégénèrent et les cellules en survie ne présentent que de courts neurites; B: l'incubation en présence de PACAP (10^{-8} M) favorise la survie des cellules et stimule fortement la croissance neuritique.

mine par les mastocytes et active la phagocytose. Le PACAP exerce un puissant effet myorelaxant sur les fibres musculaires lisses de la paroi vasculaire, du tube digestif et du système respiratoire. A l'instar du VIP, le PACAP présente, en outre, toutes les caractéristiques d'un neurotransmetteur capable d'induire la dépolarisation des neurones et de provoquer une mobilisation du calcium dans les cellules gliales [1].

De nombreux travaux suggèrent que le PACAP pourrait également agir comme un facteur trophique [14]. Ainsi, le PACAP stimule la prolifération de diverses lignées cellulaires comme les cellules folliculo-stellaires TtT/GF, les cellules lactotropes 235-1 ainsi que les carcinomes pulmonaires NSCLC et pancréatiques AR4-2J. Dans les cellules tumorales d'origine nerveuse comme les phéochromocytomes, le PACAP favorise la crois-

sance neuritique en activant la voie de l'adénylyl cyclase et de la protéine kinase A (PKA) [15]. Le PACAP est présent et libéré par des fibres innervant la médullo-surrénale et le peptide stimule *in vitro* la croissance neuritique des cellules chromaffines non tumorales [16]. Au niveau du système nerveux central, le PACAP protège les neurones corticaux en culture de la mort induite par le glutamate [17]. Enfin, administré par voie intraveineuse, le PACAP prévient la mort des neurones de l'hippocampe provoquée par une ischémie cérébrale [18].

Le PACAP joue-t-il un rôle dans l'histogenèse du cervelet ?

Le gène du PACAP est fortement exprimé dans le système nerveux central au cours du développement. En particulier, des quantités importantes de PACAP ont été détectées par dosage radio-immunologique dans le cervelet de rat au cours des trois semaines qui suivent la naissance [19]. Parallèlement, de fortes

concentrations de sites de fixation spécifiques du PACAP ont été mises en évidence par autoradiographie au niveau de la couche granulaire externe du raton âgé de 8 à 25 jours [20, 21]. Ces sites de liaison, également caractérisés par cytoautoradiographie sur des cellules granulaires en culture, correspondent à des récepteurs fonctionnels PVR1 (qui présentent une forte affinité pour le PACAP et une faible affinité pour le VIP) couplés positivement à l'adénylyl cyclase et à la phospholipase C [22]. La présence du PACAP dans le cervelet immature et l'expression transitoire de ses récepteurs dans la couche granulaire externe pendant les phases de multiplication et de migration des cellules en grain suggèrent que le peptide pourrait être impliqué dans le contrôle de l'histogenèse du cervelet. De fait, le PACAP, à des doses nanomolaires, augmente fortement le taux de survie des cellules granulaires cultivées en conditions favorisant l'apoptose [23-26], cet effet se trouvant bloqué par l'antagoniste PACAP(6-38). Par

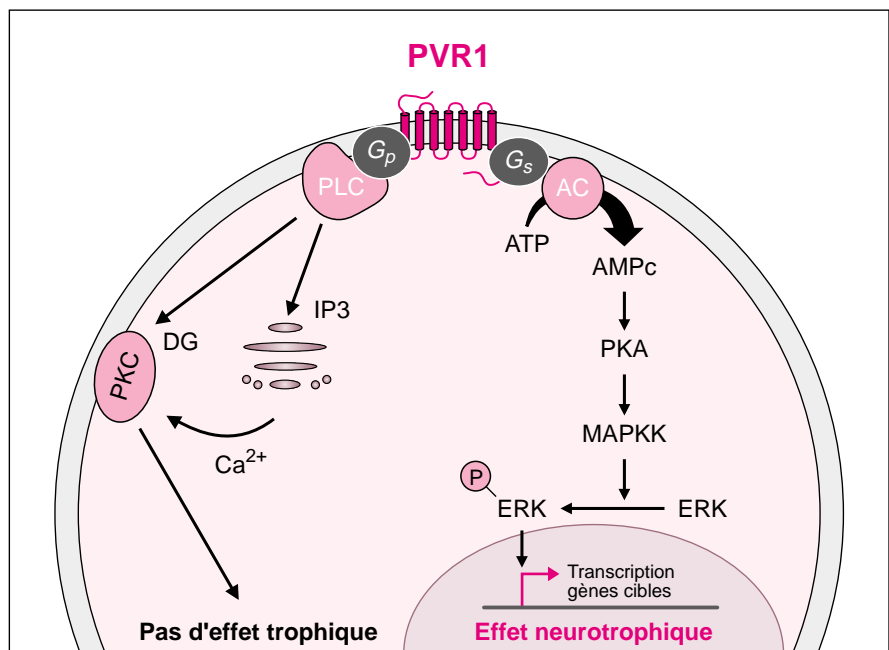


Figure 3. **Schéma des principaux mécanismes intracellulaires activés par le PACAP sur les cellules granulaires.** PVR1: récepteur du PACAP et du VIP de type I; PLC: phospholipase C; AC: adénylyl cyclase; IP3: inositol trisphosphate; DG: diacyl glycérol; PKC et PKA: protéine-kinases C et A; ERK: extracellular regulated protein kinase; MAPK: mitogen associated protein kinase; MAPKK: MAPK-kinase.

ailleurs, le PACAP stimule la croissance neuritique des cellules en grain cultivées en présence d'une faible concentration de potassium [25] (figure 2).

La réduction de la proportion de cellules en apoptose induite par le PACAP peut être mimée par un analogue de l'AMPc, le dbcAMP [24] ou la forskoline, et l'action neuroprotectrice du PACAP est abolie en présence du composé H89, un inhibiteur de protéine-kinase A (PKA) [26] montrant que les effets neurotrophiques du PACAP résultent de son action stimulatrice sur l'adénylyl cyclase (figure 3). Un inhibiteur de la MAP-kinase (*mitogen-activated protein kinase*), le PD98059, bloque la phosphorylation de la protéine-kinase ERK (*extracellular signal-regulated kinase*) induite par le PACAP et inhibe l'effet protecteur du PACAP sur l'apoptose des cellules granulaires. En revanche, le PMA (*phorbol-12-myristate-13-acetate*), un stimulateur de la protéine-kinase C, n'a aucun effet sur la survie des cellules granulaires en culture. Il apparaît donc que l'effet neuroprotecteur du PACAP sur les cellules granulaires immatures met en jeu l'activation d'une PKA, laquelle induit la phosphorylation de la MAP-kinase ERK. Il faut toutefois rappeler que la voie des MAP-kinases n'est pas la seule impliquée dans la régulation de l'apoptose des cellules en grain. Ainsi, il a été montré que les effets neuroprotecteurs induits par le PACAP ou par des concentrations dépolarisantes de KCl sont additifs, ce qui suggère l'existence de deux systèmes de transduction différents [25]. Le fait que la neuroprotection induite par le KCl ne soit pas bloquée par le PD98059 et ne mette donc pas en jeu la voie des MAP kinases appuie cette hypothèse [26]. Par ailleurs, il a été récemment montré chez la drosophile que d'autres protéines de la cascade de transmission du signal (Ras-Raf-MAPKK) étaient impliquées après l'activation des récepteurs du PACAP [27, 28]. Plusieurs équipes étudient actuellement l'effet du PACAP sur les différentes protéines codées par les gènes précoces (en particulier *Fos*, *Jun* et *Myc*) et des proto-oncogènes tels que

Bcl-2 dans les cellules en grain immatures. Toutefois, le véritable enjeu consiste maintenant à déterminer si le PACAP exerce un rôle physiologique *in vivo* dans l'histogenèse du cervelet. Deux approches complémentaires devront être mises en œuvre pour explorer cette question : l'administration *in vivo* chez le jeune rat d'antagonistes du PACAP au niveau du cervelet et l'invalidation des gènes codant pour le PACAP et/ou pour ses récepteurs. Seules ces expériences permettront de démontrer que le PACAP exerce réellement un rôle neurotrophique dans le cortex cérébelleux au cours du développement ■

Bruno Gonzalez
David Vaudry
Magali Basille

Inserm U. 413, Institut fédératif de recherches multidisciplinaires sur les peptides n° 23, Université de Rouen, 76821 Mont-Saint-Aignan Cedex, France.

Alain Fournier

Institut national de la recherche scientifique-Santé, Université du Québec, Pointe-Claire, Canada.

Hubert Vaudry

Inserm U. 413, Institut fédératif de recherches multidisciplinaires sur les peptides n° 23, Université de Rouen, 76821 Mont-Saint-Aignan Cedex, France.

RÉFÉRENCES

1. Arimura A, Shioda S. Pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide (PACAP) and its receptors: neuroendocrine and endocrine interaction. *Front Neuroendocrinol* 1995; 16: 53-88.
2. Chartrel N, Tonon MC, Vaudry H, Conlon MJ. Primary structure of frog pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide (PACAP) and effects of ovine PACAP on frog pituitary. *Endocrinology* 1991; 129: 3367-71.
3. Le Douarin NM, Hallonet MER, Pourquie O. Cell migrations and establishment of neuronal connections in the developing

brain: a study using the quail-chick chimera system. *Prog Brain Res* 1994; 100: 3-18.

4. Alder J, Cho NK, Hatten ME. Embryonic precursor cells from the rhombic lip are specified to a cerebellar granule neuron identity. *Neuron* 1996; 17: 389-99.

5. Zhang L, Golzman JM. Generation of cerebellar interneurons from dividing progenitors in white matter. *Neuron* 1996; 16: 47-54.

6. Jacobson M. Histogenesis and morphogenesis of cortical structures. In: Jacobson M, ed. *Developmental neurobiology*. New York: Plenum Press; 1991; 401-52.

7. Wood KA, Diquasquale B, Youle RJ. *In situ* labelling of granule cells for apoptosis-associated DNA fragmentation reveals different mechanisms of cell loss in developing cerebellum. *Neuron* 1993; 11: 621-32.

8. Miller TM, Johnson EM. Metabolic and genetic analyses of apoptosis in potassium/serum-deprived rat cerebellar granule cells. *J Neurosci* 1996; 16: 7487-95.

9. Segal RA, Pomeroy SL, Stiles CD. Axonal growth and fasciculation linked to differential expression of BDNF and NT3 receptors in developing cerebellar granule cells. *J Neurosci* 1995; 15: 4970-81.

10. Galli C, Meucci O, Scorziello A, Werge TM, Calissano P, Schettini G. Apoptosis in cerebellar granule cells is blocked by high KCl, forskolin, and IGF-I through distinct mechanisms of action: the involvement of intracellular calcium and RNA synthesis. *J Neurosci* 1995; 15: 1172-9.

11. Muller Y, Rocchi E, Lazaro JB, Clos J. Thyroid hormone promotes Bcl-2 expression and prevents apoptosis of early differentiating cerebellar granule neurons. *Int J Dev Neurosci* 1995; 13: 871-85.

12. De Luca A, Weller M, Fontana A. TGF- β -induced apoptosis of cerebellar granule neurons is prevented by depolarisation. *J Neurosci* 1995; 16: 4174-85.

13. Ankarcona M, Dypbukt JM, Bonfoco E, Zhivotosky B, Orrenius S, Lipton SA, Nicotera P. Glutamate-induced neuronal death: a succession of necrosis or apoptosis depending on mitochondrial function. *Neuron* 1995; 15: 961-73.

14. Rawlings SR, Hezareh M. Pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide (PACAP) and PACAP/vasoactive intestinal polypeptide receptors: actions on the anterior pituitary gland. *Endocrinol Rev* 1996; 17: 4-29.

15. Deutsch PJ, Sun Y. The 38-amino acid form of pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide stimulates dual signaling cascades in PC12 cells and promotes neurite outgrowth. *J Biol Chem* 1992; 267: 5108-13.

16. Wolf N, Kriegelstein K. Phenotypic development of neonatal rat chromaffin cells in response to adrenal growth factors and glucocorticoids: focus on pituitary adenylate cyclase activating polypeptide. *Neurosci Lett* 1995; 200: 207-10.

RÉFÉRENCES

17. Morio H, Tatsuno I, Hirai A, Tamura Y, Saito Y. Pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide protects rat-cultured cortical neurons from glutamate-induced cytotoxicity. *Brain Res* 1996; 741: 82-8.
18. Uchida D, Arimura A, Somogyvari-Vigh A, Shioda S, Banks WA. Prevention of ischemia-induced death of hippocampal neurons by pituitary adenylate cyclase activating polypeptide. *Brain Res* 1996; 736: 280-6.
19. Masuo Y, Tokito F, Matsumoto Y, Shimamoto N, Fujino M. Ontogeny of pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide (PACAP) and its binding sites in the rat brain. *Neurosci Lett* 1994; 170: 43-6.
20. Basille M, Gonzalez BJ, Leroux P, Jean-del L, Fournier A, Vaudry H. Localization and characterization of PACAP receptors in the rat cerebellum during development: evidence for a stimulatory effect of PACAP on immature cerebellar granule cells. *Neuroscience* 1993; 57: 329-38.
21. Basille M, Gonzalez BJ, Fournier A, Vaudry H. Ontogeny of pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide (PACAP) receptors in the rat cerebellum: a quantitative autoradiographic study. *Dev Brain Res* 1994; 82: 81-9.
22. Basille M, Gonzalez BJ, Desrues L, Demas M, Fournier A, Vaudry H. Pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide (PACAP) stimulates adenylyl cyclase and phospholipase C activity in rat cerebellar neuroblasts. *J Neurochem* 1995; 65: 1318-24.
23. Cavallaro S, Copani A, D'Agata V, Musco S, Petralia S, Ventura C, Stivala F, Travalì S, Canonico PL. Pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide prevents apoptosis in cultured cerebellar granule neurons. *Mol Pharmacol* 1996; 50: 60-6.
24. Chang JY, Korolev VV, Wang JZ. Cyclic AMP and pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide (PACAP) prevent programmed cell death of cultured rat cerebellar granule cells. *Neurosci Lett* 1996; 206: 181-4.
25. Gonzalez BJ, Basille M, Vaudry D, Fournier A, Vaudry H. Pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide (PACAP) promotes cell survival and neurite outgrowth in rat cerebellar neuroblasts. *Neuroscience* 1997; 78: 419-30.
26. Villalba M, Bockaert J, Journot L. Pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide (PACAP-38) protects cerebellar granule neurons from apoptosis by activating the mitogen-activated protein kinase (MAP kinase) pathway. *J Neurosci* 1997; 17: 83-90.
27. Zhong Y. Mediation of PACAP-like neuropeptide transmission by coactivation of Ras/Raf and cAMP signal transduction pathways in *Drosophila*. *Nature* 1995; 375: 588-92.
28. Guo HF, The I, Hannan F, Bernards A, Zhong Y. Requirement of *Drosophila* NFI for activation of adenylyl cyclase by PACAP38-like neuropeptides. *Science* 1997; 276: 795-8.

TIRÉS À PART

H. Vaudry.

BRÈVES

■■■ **Le neurone au gré de l'AMPc!** La progression et l'extension des neurones à l'origine du tissu nerveux est sous l'étroite autorité de l'AMPc extracellulaire. C'est la conclusion d'une étude réalisée sur des neurones spinaux de Xénope, dont la progression *in vitro* est facilement visualisée [1]. Ainsi, peut-on démontrer l'effet attractif d'une source de BDNF (*brain derived neurotrophic factor*) sur la progression d'un neurone placé à proximité. De nombreux éléments suggèrent que l'AMPc extracellulaire joue un rôle crucial dans ce phénomène: (1) L'effet attractif du BDNF devient répulsif lorsqu'un inhibiteur de la protéine-kinase A est ajouté au milieu; (2) A l'opposé,

un analogue de l'AMPc qui active l'enzyme augmente la réponse attractive; (3) Un agoniste des récepteurs du glutamate, qui réduit la production neuronale d'AMPc, induit un effet répulsif du BDNF sur le neurone; (4) Une source faible de BDNF, sans effet par elle-même, devient attractive en présence de forskoline, un activateur de l'adénylate cyclase. Dans tous les cas, un influx de Ca²⁺ dans le cône de croissance du neurone s'avère essentiel. L'acétylcholine, qui augmente l'influx de Ca²⁺, exerce les mêmes effets attractifs et répulsifs que le BDNF, alors que la neurotrophine-3, attractive également, mais activant une tyrosine-kinase différente de celle mise en jeu par le

BDNF, n'est pas influencée par une diminution du Ca²⁺ ou un blocage du système AMPc. Les auteurs concluent qu'une augmentation de Ca²⁺ cytoplasmique qui active le système AMPc est à la base des réponses induites par le neurotransmetteur, la défection du système AMPc conduisant à révéler le phénomène répulsif induit par la seule augmentation du Ca²⁺ cytoplasmique. Une nouvelle fois, est dévoilée l'extrême sensibilité et complexité des mécanismes mis en jeu au cours du développement du système nerveux.

[1. Song HJ, *et al.* *Nature* 1997; 388: 275-9.]

3^{es} JOURNÉES D'ACTUALITÉS EN PATHOLOGIE OSSEUSE L'HYPER-RÉSORPTION OSSEUSE ET SES TRAITEMENTS

3-4 avril 1998 – ANGERS – Centre de Congrès

Organisation :

Service de Rhumatologie, CHU d'Angers, LHEA Laboratoire d'Histologie – Embryologie, CHU et Faculté de Médecine d'Angers

Sous les auspices de :

GRIO (Groupe de Recherche et information sur l'ostéoporose), IFFSD (International Federation for Skeletal Diseases), Société Française de Rhumatologie, IFM (Institut Français du Myélome), SRO (Société de Rhumatologie de l'Ouest)

Secrétariat :

Mme D. Dumont, LHEA Laboratoire d'Histologie-Embryologie. Faculté de Médecine - 49045 Angers Cedex, France.

Tél. : 02 41 73 58 64 - Fax : 02 41 73 58 88