



► L'ère de la protéomique contemporaine commence en 1994. Cette année-là, Mark Wilkins définit pour la première fois le protéome comme un ensemble de protéines codées par un génome. Aujourd'hui, nous entendons par étude du protéome, l'analyse systématique des protéines, analyse qui englobe identification, quantité, structure et fonction à l'échelle d'un organisme, d'un organe, d'un tissu, d'une cellule ou d'un organite [1, 2]. Le but de ces études est de mieux comprendre les fonctions des protéines à l'état normal et pathologique.

L'intérêt pour la protéomique humaine a été renforcé par le décryptage du génome humain et l'identification d'environ 30 000 gènes. Le nombre de protéines est beaucoup plus élevé. En tenant compte des épissages alternatifs et des modifications post-traductionnelles, ce nombre s'élève à  $\sim 10^6$ , allant de  $10^2$  à  $10^8$  copies/cellule [3, 4]. Si l'on admet que 1 à 2 % des ces polypeptides sont exprimés dans la cellule à un instant donné, leur identification représente pour les chercheurs un travail de titan.

Cette tâche est encore plus complexe si l'on admet que la vision linéaire des processus cellulaires proposée en 1941 par Beadle et Tatum [5] : un gène  $\rightarrow$  une protéine  $\rightarrow$  une fonction, est trop schématique pour apprécier l'ensemble des mécanismes cellulaires et/ou des phénomènes pathologiques. Aujourd'hui, un autre concept est énoncé : tout processus biologique est multifactoriel. Ce concept implique l'identification de complexes protéiques fonctionnels incluant différentes modifications post-traductionnelles (sites de phosphorylation, de glycosylation...) ou encore la recherche d'une expression différentielle des protéines en fonction du temps ou après une stimulation. La protéomique représente un outil prometteur pour la recherche clinique. L'identification de biomarqueurs protéiques, pour de meilleurs diagnostics ou pronostics, est en plein essor [6, 7] et l'identification de complexes protéiques offrira une plus grande diversité thérapeutique dans le traitement des cancers, des maladies neurodégénératives, auto-immunes, rénales... Cependant, la grande complexité des échantillons, la difficulté d'obtention de préparations

reproductibles, ainsi que l'étendue des concentrations des protéines (*dynamic range* pouvant atteindre  $10^{12}$ ) font qu'entreprendre une étude de sérum/plasma humains constitue un défi formidable.

Ce défi est rendu possible par les progrès technologiques réalisés au cours des dernières années dans les méthodes de séparation des protéines et leur identification (spectrométrie de masse, prix Nobel de Chimie en 2002). Une nouvelle technologie qui associe la chromatographie d'affinité et la spectrométrie de masse (SELDI-ToF), présentée dans deux articles de ce numéro, semble très prometteuse (→).

D'autres approches sont également développées. L'une d'entre elle, utilisant des puces à protéines recombinantes pourrait être appliquée aux maladies auto-immunes (→). Une dynamique sans précédent dans le développement méthodologique laisse également espérer des solutions nouvelles pour l'analyse des complexes membranaires d'une part, et pour la détection et la quantification des protéines faiblement abondantes, d'autre part [8]. Par ailleurs, le problème de la sensibilité de la spectrométrie de masse demeure (toute identification nécessite des quantités de protéine  $> 1$  fmol). Actuellement, les progrès réalisés dans la précision et la sensibilité des appareils de mesure (nouveaux spectromètres de masse : trappes ioniques et spectromètres de masse à transformée de Fourier) permettent d'améliorer notablement les performances de l'identification.

Le domaine le plus récent de l'application de la spectrométrie de masse est celui de l'imagerie tissulaire. Il est possible aujourd'hui de réaliser un profil de protéines dans des coupes de tissus, ou encore d'identifier des petites molécules (lipides, peptides ou autres métabolites) dans les compartiments sub-cellulaires [9, 10].

D'autres développements méthodologiques visant à augmenter les capacités d'analyse (analyse à haut débit) verront le jour. Dans un futur proche, on peut espérer que

(→) m/s  
2005, n° 8-9,  
p. 722 et  
p. 759

(→) m/s  
2005, n° 8-9,  
p. 759

l'analyse protéomique sera applicable à des micro-échantillons biologiques pour une meilleure compréhension des pathologies.  $\diamond$

### Pathophysiology in the era of contemporary proteomics

A. Edelman

Université Paris Descartes, Faculté de Médecine, Inserm U.467,  
site Necker, 156, rue de Vaugirard, 75730 Paris  
Cedex 15, France.  
[edelman@necker.fr](mailto:edelman@necker.fr)


### RÉFÉRENCES

1. Gershon D. Mass spectrometry: gaining mass appeal in proteomics. *Nat Methods* 2005; 2 : 465-72.
2. Thongboonkerd V. Proteomics in nephrology : current status and future directions. *Am J Nephrol* 2004; 24 : 360-78.
3. Godovac-Zimmermann J, Kleiner O, Brown LR, Drukker AK. Perspectives in spicing up proteomics with splicing. *Proteomics* 2005; 5 : 699-709.

4. Roxo-Rosa M, Davezac N, Bensalem N, *et al.* Proteomics techniques for cystic fibrosis research. *J Cyst Fibros* 2004; 3 (suppl 2) : 85-9.
5. Singer M, Berg P, George Beadle : from genes to proteins. *Nat Rev Genet* 2004; 5 : 949-54.
6. Srinivas PR, Kramer BS, Srivastava S. Trends in biomarker research for cancer detection. *Lancet Oncol* 2001; 2 : 698-704.
7. Bensalem N, Ventura AP, Vallee B *et al.* Down-regulation of the anti-inflammatory protein annexin A1 in cystic fibrosis knock-out mice and patients. *Mol Cell Proteomics* 2005 online.
8. Kleiner O, Price DA, Ossetrova N, *et al.* Ultra-high sensitivity multi-photon detection imaging in proteomics analyses. *Proteomics* 2005; 5 : 2322-30.
9. Chaurand P, Schwartz SA, Caprioli RM. Imaging mass spectrometry : a new tool to investigate the spatial organization of peptides and proteins in mammalian tissue sections. *Curr Opin Chem Biol* 2002; 6 : 676-81.
10. Touboul D, Brunelle A, Halgand F, *et al.* Lipid imaging by gold cluster time-of-flight secondary ion mass spectrometry : application to Duchenne muscular dystrophy. *J Lipid Res* 2005; 46 : 1388-95.

### TIRÉS À PART

A. Edelman



**L**es lecteurs de médecine/sciences retrouveront ici les trente et une «Chroniques Génomiques» publiées au cours des dix dernières années. Écrites au jour le jour, elles constituent une sorte d'histoire immédiate du Programme Génome. Reproduites telles quelles, et gardant ainsi leur saveur d'origine, elles sont accompagnées de commentaires qui les resituent dans leur contexte, et permettent d'évaluer la justesse - ou le caractère erroné ! - des opinions et des prévisions énoncées à l'époque.

**Préface d'Axel Kahn**

ISBN : 2-04254-086-1    204 pages

---

BON DE COMMANDE

À retourner à EDK, 10 Villa d'Orléans - 75014 PARIS  
Tél : 01 53 91 06 06 - Fax : 01 53 91 06 07 - E-mail : [edk@edk.fr](mailto:edk@edk.fr)

NOM : \_\_\_\_\_ Prénom : \_\_\_\_\_  
 Adresse : \_\_\_\_\_ Adresse e-mail : \_\_\_\_\_  
 Code postal : \_\_\_\_\_ Ville : \_\_\_\_\_ Tél. : \_\_\_\_\_  
 Pays : \_\_\_\_\_  
 Fonction : \_\_\_\_\_

Je souhaite recevoir l'ouvrage :

**Chroniques d'une séquence annoncée: Prix public 16 € + 3 € de port = 19 € TTC**

Par chèque, à l'ordre de EDK  
 Par carte bancaire :     Visa     Eurocard/Mastercard

Carte n° [ ] [ ] [ ] [ ] [ ] [ ] [ ] [ ] [ ] [ ] [ ] [ ]    Signature : \_\_\_\_\_  
 Date d'expiration : [ ] [ ] [ ] [ ]

**Vendredi 23 septembre 2005**

*Grand Amphithéâtre*

*de la Faculté de Médecine Cochin Port-Royal*

24, rue du Faubourg Saint-Jacques,

75014 Paris, France

**Institut COCHIN**

**XXII<sup>e</sup> JOURNÉE JEAN-CLAUDE DREYFUS**

**DENDRITIC CELLS**

**CELLULES DENDRITIQUES**

## **Programme**

**8h45** Ouverture par Axel Kahn, Directeur de l'Institut Cochin/IFR Alfred Jost

**1<sup>re</sup> SESSION : HEMATOPOIETIC AND FUNCTIONAL DIFFERENTIATION OF DENDRITIC CELLS – Différenciation hématopoïétique et fonctionnelle des cellules dendritiques**

Modérateur : **Anne GALY**, INSERM/Généthon, France

- **Hergen SPITS**, University of Amsterdam, The Netherlands  
**bHLH and ETS transcription factors in pDC development**  
*Les facteurs de transcription bHLH et ETS dans le développement des cellules dendritiques plasmacytoïdes*
- **Markus MANZ**, Institute for Research in Biomedicine (IRB) Bellinzona Switzerland and Eberhard-Karls-University Medical School, Tuebingen, Germany  
**DC and IPC differentiation from hematopoietic stem and progenitor cells**  
*Différenciation des cellules dendritiques et des cellules productrices d'interféron à partir de cellules souches et de progéniteurs hématopoïétiques*
- **Anne GALY**, U.362 INSERM/Généthon, Evry, France  
**The Notch ligand delta-1 is a pDC differentiation factor**  
*Le ligand de Notch delta-1 est un facteur de différenciation des cellules dendritiques plasmacytoïdes*
- **Frédéric GEISSMAN**, INSERM-Avenir/Hopital Necker, Paris, France  
**Bone marrow progenitors for macrophages and dendritic cells**  
*Progéniteurs des macrophages et des cellules dendritiques dans la moëlle osseuse*

Pause-café (*coffee-break*)

**2<sup>e</sup> SESSION : INFECTIOUS AGENT DETECTION, IMMUNE RESPONSES, VACCINATION – Détection des agents infectieux, réponses immunes, vaccination**

Modérateur : **Anne HOSMALIN**, Institut Cochin, Paris, France

- **Anne O'GARRA**, National Institute for Medical Research, London, UK  
**IL-10 gene regulation and function : implications for immune responses to pathogens**  
*Régulation génique et fonction de l'IL-10 : implications pour les réponses immunes aux pathogènes*
- **Anne HOSMALIN**, Immunologie, U567 INSERM, Institut Cochin, Paris, France  
**HIV antigen cross-presentation from live cells – Présentation croisée du VIH à partir de cellules vivantes**
- **Olivier SCHWARTZ**, Virus and Immunity Group, Institut Pasteur, Paris, France  
**Immune response to endogenous and exogenous retroviruses – Réponses immunes à des rétrovirus endogènes et exogènes**
- **Matthew ALBERT**, Département Immunologie, Institut Pasteur, Paris, France  
**Dual effects of alpha-interferon on antigen cross-presentation by dendritic cells**  
*Effets contradictoires de l'interféron-alpha sur la présentation croisée de l'antigène par les cellules dendritiques*
- **Nicolas GLAICHENHAUS**, IPMC, Nice-Sophia Antipolis, France  
**NK/DC interactions in lymph nodes – Interactions NK/cellules dendritiques dans le ganglion**

**13h15 – 14h45** Buffet (*lunch*) et intermède musical

**3<sup>e</sup> SESSION : ANTIGEN PRESENTATION – Présentation de l'antigène**

Modérateur : **Alain TRAUTMANN**, Institut Cochin, Paris, France

- **Alain TRAUTMANN**, Biologie Cellulaire, U.567 Inserm, Institut Cochin, Paris, France  
**Initiation of TCR signalling at the immunological synapse : revisiting some concepts**  
*Initiation de la signalisation du récepteur T à la synapse immunologique : Nouvel éclairage de certains concepts*
- **Claire HIVROZ**, U.653 INSERM, Institut Curie, Paris, France  
**Cross-talk between human dendritic cells and CD4<sup>+</sup>T cells – Dialogue entre les cellules dendritiques humaines et les lymphocytes T CD4<sup>+</sup>**
- **Philippe PIERRE**, Centre d'Immunologie de Marseille Luminy, France  
**DRIPs and DALIS in 3D – Les DRIPs et les DALIS en 3D**

Pause-café (*coffee-break*)

**4<sup>e</sup> SESSION : ANTITUMOR IMMUNITY – Immunothérapie antitumorale**

Modérateur : **Laurence ZITVOGEL**, Institut Gustave Roussy, Villejuif, France

- **Laurence ZITVOGEL**, Unité d'Immunologie, Institut Gustave Roussy, Villejuif, France  
**Regulatory T cells counterattack the innate arm of antitumor immunity**  
*Les lymphocytes T régulateurs contre-attaquent le bras inné de l'immunité antitumorale*
- **Jean-Pierre ABASTADO**, Immunologie, U567 Inserm, Institut Cochin, Paris, France  
**Immunotherapy and chemotherapy : rationale for combined treatments**  
*Immunothérapie et chimiothérapie : des raisons par des traitements combinés*
- **Manfred LUTZ**, Department of Dermatology, University of Erlangen, Germany  
**Three differentiation stages of tolerogenic dendritic cells – Trois stades de différenciation des cellules dendritiques tolérogènes**
- **David TOUGH**, Edward Jenner Institute for Vaccine Research, Compton, Newbury, UK  
**Role of type I interferon in immune responses – Rôle des interférons de type I dans les réponses immunes**
- **Hyam I. LEVITZKY**, Johns Hopkins University School of Medicine, Baltimore, USA  
**On the origins and mechanism of tumor-specific T cell suppression – Origine et mécanismes de la suppression des cellules T spécifique de tumeurs**

**19h00** Conclusions



> 1985-2005, 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.medicinesciences.org](http://www.medicinesciences.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 - 2005

Abonnez-vous  
à Médecine/Sciences

#### Mon règlement:

Par mail [edk@edk.fr](mailto:edk@edk.fr)

Uniquement pour les paiements par carte bancaire

Par fax en envoyant ce bulletin au 05 61 37 16 01

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:

**Interconnexion-Éditions EDK**

BP 78

21151 Fenouillet 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@sympatico.ca](mailto:medecine.sciences@sympatico.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"/> 150 €	<input type="checkbox"/> 110 €	<input type="checkbox"/> 330 €	<input type="checkbox"/> 220 €	<input type="checkbox"/> 320 €	<input type="checkbox"/> 70 €	<input type="checkbox"/> 57 €	<input type="checkbox"/> 100 €	<input type="checkbox"/> 80 €
UE + autres	<input type="checkbox"/> 198 €	<input type="checkbox"/> 110 €	<input type="checkbox"/> 398 €	<input type="checkbox"/> 220 €	<input type="checkbox"/> 380 €	<input type="checkbox"/> 100 €	<input type="checkbox"/> 57 €	<input type="checkbox"/> 150 €	<input type="checkbox"/> 80 €

\* Joindre un justificatif