

1. Olson EN, Klein WH. bHLH factors in muscle development: dead lines and commitments, what to leave in and what to leave out. *Genes Dev* 1994; 8: 1-8.
2. Alonso S. Des facteurs de régulation spécifiques de la myogenèse. *médecine/sciences* 1990; 6: 635-44.
3. Kadesch T. Helix-loop-helix proteins in the regulation of immunoglobulin gene transcription. [Review]. *Immunol Today* 1992; 13: 31-6.
4. Aplan PD, Nakahara K, Orkin SH, Kirsch IR. The SCL gene product: a positive regulator of erythroid differentiation. *EMBO J* 1992; 11: 4073-81.
5. Wolf C, Thisse C, Stoetzel C, Thisse B, Gerlinger P, Perrin-Schmitt F. The M-twist gene of *Mus* is expressed in subsets of mesodermal cells and is closely related to the *Xenopus* X-twi and the *Drosophila* twist genes. *Dev Biol* 1991; 143: 363-73.
6. Staudinger J, Perry M, Elledge SJ, Olson EN. Interactions among vertebrate helix-loop-helix proteins in yeast using the two-hybrid system. *J Biol Chem* 1993; 268: 4608-11.
7. Cserjesi P, Brown D, Lyons GE, Olson EN. Expression of the novel basic helix-loop-helix gene eHAND in neural crest derivatives and extraembryonic membranes during mouse development. *Dev Biol* 1995; 170: 664-78.
8. Srivastava D, Cserjesi P, Olson EN. A subclass of bHLH proteins required for cardiac morphogenesis. *Science* 1995; 270: 1995-9.
9. Grépin C, Robitaille L, Antakly T, Nemer M. Inhibition of transcription factor GATA-4 expression blocks *in vitro* cardiac muscle differentiation. *Mol Cell Biol* 1995; 15: 4095-102.
10. Grépin C, Durocher D, Nemer M. Le cœur: un programme unique de transcription et de différenciation musculaire. *médecine/sciences* 1995; 11: 395-405.

ATAXIE DE FRIEDREICH APPEL D'OFFRE 1996

pour Bourses et Subventions de Recherche

Afin de stimuler les recherches sur l'Ataxie de Friedreich, l'Association Française de l'Ataxie de Friedreich (AFAF) attribuera, en 1996, une ou deux Bourses de Recherche pour un total de 100 000 F. Les domaines considérés comprendront les aspects fondamentaux (génétique, biochimie, neurobiologie) de cette maladie chez l'homme ou dans des modèles animaux, ainsi que la recherche clinique.

Les formulaires à compléter sont disponibles auprès de

AFAF

Mme Vachon

15, rue de Bréau

77240 Cesson, France

Date limite de dépôts des demandes :
15 Avril 1996

■■■■ **La face cachée de la protéine nucléaire ATF-2, un facteur essentiel au développement du système nerveux central et de l'os.** ATF-2 (*activating transcription factor-2*) fait partie d'une famille de protéines nucléaires qui activent la transcription de gènes contrôlés par l'AMPc en se fixant, au niveau de l'ADN, sur les éléments de réponse à l'AMPc (CRE pour *cAMP response element*). De façon inattendue, l'inactivation sélective du gène codant pour ATF-2 chez la souris a pour conséquence une importante mortalité des animaux homozygotes *ATF-2^{-/-}*, la moitié ne survivant pas plus d'un mois [1]. Les animaux hétérozygotes *ATF-2^{+/-}* voient leur mortalité diminuée de moitié par rapport à celle des homozygotes, ce qui suggère un effet de dosage génique. Les survivants *ATF-2^{-/-}* ont une longévité normale mais un poids et une taille inférieurs à la normale (nanisme à prédominance rhizomélique) avec, dans certains cas, une infiltration lymphocytaire périoculaire. Des anomalies osseuses se manifestent essentiellement au niveau des cartilages de conjugaison, dont les chondrocytes sont désorganisés et se divisent plus lentement, entraînant ainsi un amaigrissement voire une absence de cartilage de conjugaison. Les anomalies observées sont tout à fait comparables à celles de l'hypochondroplasie humaine, affection essentiellement due, chez l'homme, à la mutation du gène codant pour le récepteur *FGFR3* (*fibroblast growth factor receptor 3*) (*m/s n° 8-9, vol. 10, p. 936*). Chez les souris *ATF-2^{-/-}*, cependant, la synthèse d'ARNm de ce récepteur n'est pas altérée. Au niveau du cerveau, lieu de synthèse préférentiel de ATF-2, on observe, chez les souris mutées, une réduction de la taille, un élargissement des ventricules et un déficit neuronal sévère qui concerne plus particulièrement les cellules de Purkinje

du cervelet et les neurones sensitifs de l'oreille interne. Ces altérations se traduisent par un tremblement de tout le corps, une perte de coordination des membres, des secousses de la tête et une perte de l'audition. Les effets de l'absence d'ATF-2 sur le développement des souris mutées sont bien en relation avec l'effet transcriptionnel de ATF-2, comme le montre l'absence de l'expression du gène de la sélectine-E dont le site de liaison ATF-2 est bien établi. L'absence d'ATF-2 ne modifie pas l'expression de gènes de facteurs de transcription apparentés comme ceux codant pour CREB (*cAMP response element-binding protein*), ATF-1, c-Jun, c-Fos. En outre, un grand nombre de gènes dont le promoteur lie ATF-2 ne voient pas leur expression affectée par son absence (TCR α et β , CD3 δ , interféron- β). Ces résultats démontrent qu'en absence d'ATF-2, l'induction de certains gènes met en jeu d'autres facteurs transcriptionnels, probablement de la famille ATF/CREB. En ce qui concerne les lésions osseuses, elles ne sont pas sans rappeler celles observées après l'inactivation de *c-fos* [2]: mortalité précoce élevée, anomalies osseuses, débilité physique; d'ailleurs, ATF-2 et c-Fos sont toutes deux des protéines à glissière de leucines qui forment des hétérodimères avec c-Jun. En revanche, l'inactivation de *c-fos* n'a pas d'effets délétères sur le cervelet. Les conséquences de l'absence de ATF-2 sur le développement du système nerveux central et du cartilage osseux sont des illustrations évidentes de la fonction particulière et spécifique de cette protéine nucléaire dans le développement.

[1. Reimold AM, *et al. Nature* 1996; 379: 262-5.]

[2. Saint-Arnaud R. *médecine/sciences* 1993; 9: 1243-6.]