

Mécanismes de la cardiogenèse et spécification des lignages cardiaques : de la drosophile aux vertébrés

Le cœur embryonnaire de la drosophile a l'aspect d'un tube situé dorsalement, le long de l'axe antéro-postérieur. Il est formé, sur toute sa longueur, d'une couche externe de cellules péricardiaques et d'une couche interne de cardiomyocytes dont les contractions synchronisées assurent la circulation de l'hémolymphe. L'homogénéité de ce tube n'est qu'apparente; il est constitué en réalité d'éléments provenant de la segmentation du mésoderme. Les différentes sous-populations de cardioblastes et de cellules péricardiaques composant ces éléments se distinguent par leur position antéro-postérieure et les gènes qu'elles expriment.

Nous présenterons ici l'état des connaissances sur le développement du cœur de la drosophile en mettant l'accent sur les mécanismes de diversification des différents lignages. Seront aussi discutés les avantages et les inconvénients de ce système comme modèle pour l'étude des étapes précoces de la cardiogenèse chez les vertébrés.

Mécanismes moléculaires de la cardiogenèse chez la drosophile

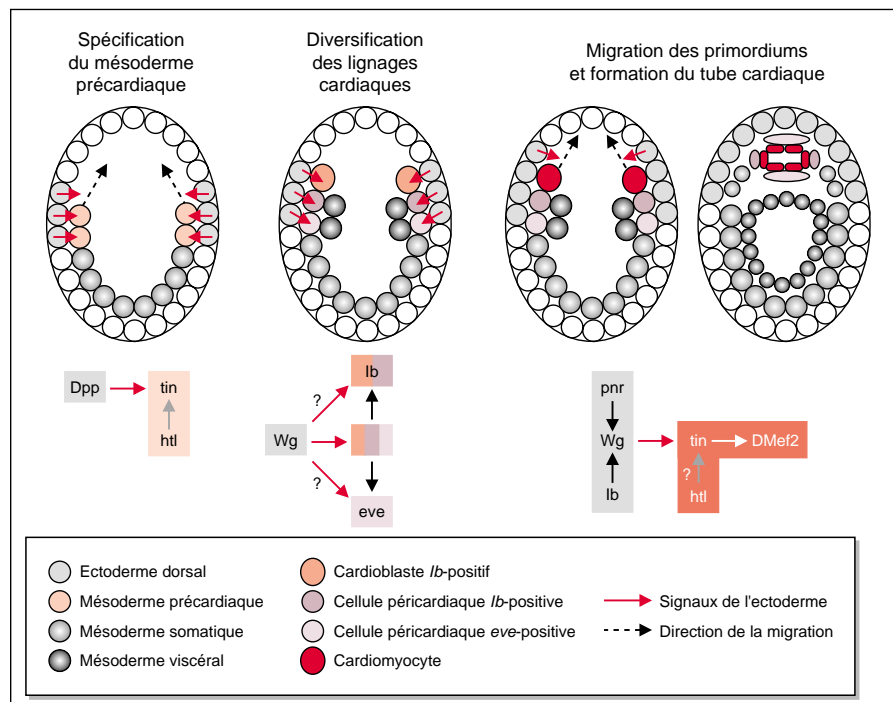
Le cœur de la drosophile se développe en trois étapes: (1) détermination du territoire péricardiaque; (2) spécification des lignages cardiaques; (3) migration des primordiums et formation du tube cardiaque. Si la plupart des événements génétiques assurant la première étape ainsi que certains éléments qui dirigent la diversification des précurseurs sont connus, les mécanismes contrôlant la migration des primordiums latéraux vers la position dorsale où ils fusion-

nent pour former le tube cardiaque, restent obscurs. Il est maintenant évident que, dès le début, la cardiogenèse se déroule sous le contrôle coopératif d'un programme exclusivement mésodermique et de signaux en provenance de l'épiderme.

La cardiogenèse débute à la suite de la subdivision dorso-ventrale du mésoderme sous l'influence des signaux émis par le gène *decapentaplegic (dpp)* et par le gène *short gastrulation (sog)* qui spécifient respectivement la par-

tie dorsale, et la partie ventrale de l'embryon. Le territoire péricardiaque et le primordium viscéral, situés dans la partie dorsale du mésoderme, sont, eux, spécifiés par les signaux Dpp de l'épiderme (figure 1).

Au sommet de la cascade des gènes impliqués dans la formation du cœur se trouve *twist (twi)* [1], un gène-clé du développement du mésoderme. Au début de la gastrulation, *twi* active le gène *tinman (tin)* [2-4] dont l'expression transitoire s'étend à



toutes les cellules mésodermiques pour se restreindre au mésoderme dorsal, en réponse aux signaux Dpp [5] (*figure 1*). Les phénotypes mutants montrent que l'expression de *tin* est nécessaire à la formation du cœur et de la musculature viscérale [2, 3] suggérant un rôle pour la restriction dorsale de son activité dans la définition du territoire cardiaque et viscéral. Dans ce processus, le rôle des signaux Dpp est déterminant car l'induction de son activité dans l'épiderme ventral de mouches transgéniques provoque, dans cette région, la formation d'un cœur ectopique [2]. Durant la gastrulation, la migration dorso-latérale des cellules mésodermiques dépend d'un récepteur de la famille des FGF: la protéine Heartless (Htl), [6-8] (*figure 1*). Chez les mutants *htl*, les précurseurs du mésoderme cardiaque sont incapables de migrer dorsalement. L'induction par Dpp étant alors impossible, la formation du cœur et de la musculature viscérale sont gravement perturbées. La fonction du gène *htl* qui code pour un récepteur à activité de tyrosine kinase (RTK), consiste à transmettre des signaux extracellulaires *via* une protéine fixant le GTP, codée par le gène *Ras1*. L'implication de la voie de signalisation RTK dans la cardiogenèse est confirmée par le sauvetage du phénotype *htl* par une forme activée de la protéine *Ras1* [7]. En résumé, la détermination du territoire cardiaque se met en place grâce aux fonctions de gènes mésodermiques tels que *tin*, *htl* et des signaux Dpp de l'ectoderme dorsal (*figure 1*). La deuxième phase, la diversification des précurseurs du cœur, nécessite également la coopération du programme mésodermique avec la signalisation de l'ectoderme. Le caractère métamérique des primordiums du cœur reflète l'influence des gènes de segmentation de l'épiderme. En effet, *wingless (wg)*, un gène de polarité segmentaire codant pour une protéine sécrétée, est nécessaire au maintien de l'activité *tin* dans le mésoderme cardiaque [9]. Cette activité permet l'induction des gènes *ladybird early (lbe)* et *ladybird late (lbl)* dans une sous-population de précurseurs de cardioblastes et de cellules péricardiaques [10], du gène *even skipped (eve)* dans

une autre sous-population de cellules péricardiaques [2] (*figure 1*) et du gène *93Bal* dans des précurseurs des muscles d'attachement du cœur (M.Frasch – communication personnelle). Tous ces gènes, *tin* inclus, codent pour des facteurs de transcription à homéodomaine et résident dans une même région génomique connue sous le nom de *cluster 93E* [11]. Selon des données récentes [10], les gènes *lbe*, *lbl* et *eve*, ainsi que les signaux Wg et Hedgehog (Hh) provenant des cellules épidermiques en contact avec le mésoderme cardiaque, apportent l'information requise pour l'identité antéro-postérieure des cellules du cœur. Les gènes *lb* exprimés en dessous du domaine épidermique de *wg* dans deux cardioblastes et dans deux cellules péricardiaques par hémisegment, déterminent l'identité antérieure des précurseurs cardiaques [10], tandis que *eve* et les signaux Hh spécifient l'identité des cellules péricardiaques localisées postérieurement. Les expériences sur des mouches transgéniques montrent que l'expression ectopique de *lb* peut provoquer un changement d'identité des précurseurs cardiaques, notamment une transformation des cellules péricardiaques exprimant *eve* en cellules exprimant *lb*. Le même type d'expériences montre également que *lbe* et *lbl* peuvent transformer des précurseurs de certains muscles dorsaux en cellules cardiaques et les recruter pour former un cœur hypertrophique [10]. Cependant, le contrôle de la diversification des lignages cardiaques ne dépend pas des seuls gènes d'identité. L'analogie avec les lignages nerveux et musculaires faisait penser que l'action des gènes d'identité ne se manifestait que durant la dernière étape de la détermination des lignages cardiaques. Il est maintenant établi que la diversification du mésoderme cardiaque (comme du mésoderme somatique et du neuroectoderme) débute par la ségrégation des cellules progénitrices. Ce processus se met en place à la suite de l'inhibition latérale dirigée par les gènes neurogéniques [12]. Dans l'état actuel de nos connaissances, les progéniteurs cardiaques, comme les progéniteurs nerveux et

musculaires, se divisent en distribuant asymétriquement les produits des gènes *numb (nb)* et *Inscuteable (Insc)* (*m/s n°1, 1997, p. 123*) [13-16]. La présence de la protéine Nb dans une cellule fille et son absence dans l'autre, assure la diversification finale des cellules fondatrices des muscles [15, 16]. Le rôle de la distribution asymétrique des protéines Nb et Insc dans des cellules cardiaques est confirmé par la surproduction des cellules péricardiaques exprimant *eve* dans les mutants *nb* [15] et leur absence dans les mutants *Insc* [17]. L'association de la spécification des cardioblastes et des cellules péricardiaques avec leurs mouvements rend probable l'implication de la protéine Htl et de la signalisation dépendante de FGF dans la deuxième phase de la cardiogenèse.

La dernière étape, qui aboutit chez la drosophile à la formation du tube cardiaque, est la moins connue. Nos observations montrent qu'elle est également sous l'influence des signaux de l'épiderme dorsal. La communication entre cellules épidermiques et précurseurs cardiaques est assurée par la transmission tardive de signaux Wg dont nous avons montré récemment [11] qu'elle est maintenue par la fonction épidermique des gènes *lb* (*figure 1*). En dehors de *lb*, le gène *pannier (pnr)*, codant pour un facteur GATA drosophilien, est spécifiquement exprimé dans l'épiderme dorsal et requis pour l'activité tardive de *wg* – donc pour les événements tardifs de la cardiogenèse (*figure 1*). Si nous ignorons quels éléments répondent aux signaux tardifs de *wg*, nous observons que l'absence de sa fonction, pendant la rétraction de la bande germinale, réduit le nombre des précurseurs et perturbe la formation du tube cardiaque. La fusion des primordiums étant précédée par leur migration, il est probable que ce mouvement est dirigé par *htl* et la signalisation FGF (*figure 1*).

Mécanismes cardiogénétiques communs à la drosophile et aux vertébrés

L'anatomie et l'embryologie comparées suggèrent que le cœur des invertébrés et des vertébrés provient de

l'adaptation d'une structure ancestrale commune correspondant à un vaisseau musculaire contractile [18]; cette hypothèse est étayée par la ressemblance surprenante entre la cardiogenèse de la drosophile et les étapes précoces de la formation du cœur des vertébrés (figure 2). Dans les deux cas des primordiums segmentés sont spécifiés bilatéralement dans le mésoderme. Cela laisse supposer que les mécanismes dirigeant le développement du cœur drosophilien sont les mêmes dans la phase initiale de la cardiogenèse des vertébrés, ce que confirme la conservation des gènes et des molécules de signalisation impliqués. Ces similitudes mènent à voir dans la drosophile un modèle pour l'étude des mécanismes moléculaires de la cardiogenèse des vertébrés.

Si la totalité des éléments de la cascade cardiogénique n'est pas encore connue, il est clair que la spécification du territoire précardiaque chez les invertébrés et les vertébrés est dirigée par des molécules sécrétées de la famille des TGF- β (figure 2). Chez la drosophile, un membre de cette famille, la protéine Dpp, et son homologue chez les vertébrés, la protéine BMP-4, induisent le développement du cœur dans le mésoderme dorsal à partir de l'ectoderme [5, 19, 20]. Ainsi, les molécules FGF-4 exprimées au cours de la gastrulation chez le poulet dans l'endoderme antérieur, en coopération avec les signaux BMP de l'ectoderme, spécifient la région précardiaque du domaine antérieur du mésoderme [21]. A la suite de cette induction le développement du mésoderme cardiaque des vertébrés suit une voie analogue à celle de la mouche en exprimant les homologues de *tin*, les gènes *Nkx2.5*, *Nkx2.3* et *Nkx2.7* [22-24] (figure 2). La similitude des profils d'expression de ces homologues avec celui de *tin*, se reflète dans des ressemblances phénotypiques des mutants manifestant un gain de fonction. Comme l'expression ubiquitaire de *tin* chez la drosophile [2], l'injection, chez le xénope, de l'ARNm *Nkx2.5* ou *Nkx2.3*, provoque l'élargissement du territoire cardiaque sans toutefois induire la formation d'un cœur ectopique [25]. Cependant, l'étude des mutants de *tin* et de

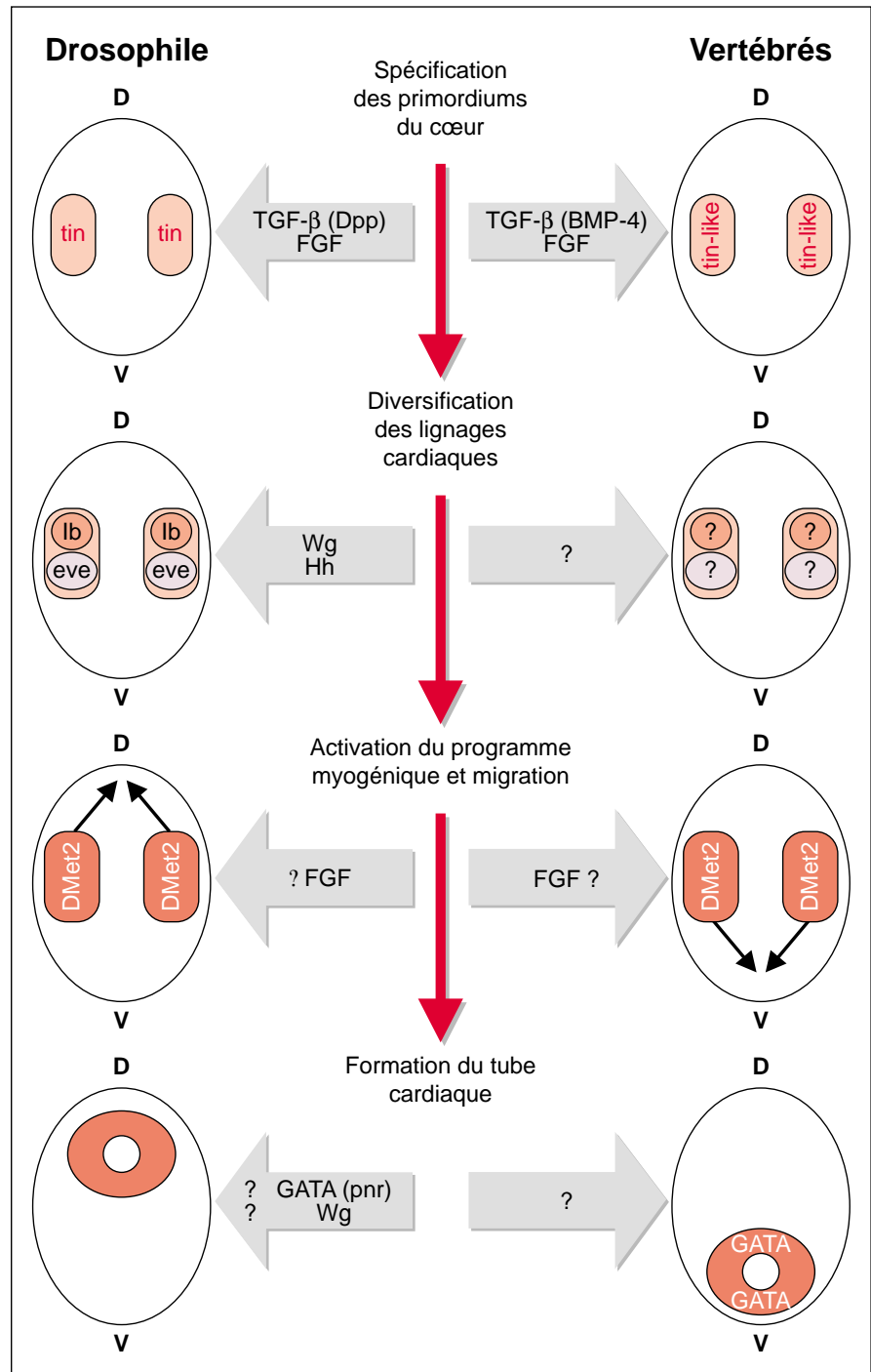


Figure 2. **Éléments communs à la cardiogenèse chez la drosophile et les vertébrés.** Les molécules de signalisation sont inscrites dans les grandes flèches. Les gènes mésodermiques exprimés au cours de la cardiogenèse sont inscrits à l'intérieur des primordiums cardiaques. Direction de la migration des primordiums: chez la drosophile, vers la partie dorsale (D); chez les vertébrés vers la partie ventrale (V).

Nkx2.5 n'a pas confirmé leur identité fonctionnelle. La perte de fonction du gène *Nkx2.5*, si elle perturbe gra-

vement la cardiogenèse, n'est pas aussi sévère que celle de *tin* qui abolit la formation du cœur [26]. Cette dif-

férence inattendue reflète une probable redondance fonctionnelle des gènes *Nkx2.5*, *Nkx2.3* et *Nkx2.7*. Cela reste à élucider par génération de doubles et triples mutants de gènes de la famille *Nkx2*.

Les mécanismes de la spécification des différents lignages cardiaques sont peu connus chez les vertébrés (figure 2), donc difficiles à comparer à ceux de la drosophile. Néanmoins, le marquage avec des vecteurs rétroviraux chez le poulet [27] ou de l'encre de Chine chez le poisson zèbre [24], indiquent que les lignages myocardiques et endocardiques sont spécifiés avant la formation du tube, comme c'est le cas pour les lignages péricardiaque et cardioblastique chez la drosophile. Il est évident que, comme chez la drosophile, l'identité des cardiomyocytes des vertébrés diffère selon leur position le long de l'axe antéro-postérieur, ce que manifeste le battement plus rapide de la partie postérieure du tube cardiaque et, chez certains mutants du poisson zèbre, une absence ou une malformation sélective de la partie antérieure du cœur [28, 29]. L'énumération des ressemblances dans la diversification des lignages cardiaques s'arrêtera là, car, chez les vertébrés, les homologues des gènes d'identité sont encore inconnus, de même que le rôle des signaux émis par la famille des gènes *Wnt* (figure 2), nécessaires chez la mouche à la spécification de l'identité des cellules cardiaques de la partie antérieure des segments. L'implication des homologues des gènes neurogéniques dans la ségrégation des cellules progénitrices et le rôle des homologues de *Nb* et d'*Insc* dans la division asymétrique restent, de même, à déterminer.

La différenciation des cellules cardiaques, étape suivante de la cardiogenèse, débute chez la drosophile et les vertébrés par l'activation de facteurs de transcription de type « boîte MADS » de la famille MEF-2 (figure 2). Chez la drosophile, *DMef-2*, activé directement par Tin s'exprime spécifiquement dans des cardioblastes pendant les étapes tardives de la cardiogenèse (figure 1) [30]. Chez la souris, l'invalidation du gène *MEF-2C* affecte la formation du cœur, comme

celle de *Nkx2.5* [31], suggérant que les deux gènes fonctionnent dans la même voie de régulation. Chez les mutants *MEF-2C*, la formation de tube cardiaque se déroule normalement, mais ensuite la morphogenèse du cœur est gravement perturbée. Il est probable que la sévérité du phénotype est atténuée parce que la perte de fonction de *MEF-2C* est associée à l'induction de l'expression d'un autre membre de cette famille, le gène *MEF-2B*.

Les facteurs GATA sont également communs à la cardiogenèse de la drosophile et des vertébrés (figure 2). Chez la souris trois d'entre eux (*GATA-4*, -5 et -6) sont exprimés dans la région cardiaque avant fusion des primordiums [20]. Les expériences de gain et de perte de fonction du gène *GATA-4* semblent l'impliquer dans la différenciation des primordiums et du tube cardiaque [32-34]. Ici, comme pour la famille des gènes *Nkx2*, les combinaisons de mutations de tous les gènes *GATA* permettront une vision plus complète de leur rôle dans la cardiogenèse. La fonction du gène *pnr*, homologue drosophilien de *GATA*, confirme l'implication de cette famille dans la différenciation des cellules cardiaques. Cependant, son mode d'action semble différent, car *pnr* exprimé dans l'épiderme influence la formation du cœur, plus probablement *via* la signalisation Wg. Les avantages du modèle drosophilien pour étudier la cardiogenèse peuvent se résumer ainsi: la drosophile est l'organisme le mieux caractérisé génétiquement dont le développement du cœur est similaire aux étapes précoces de la cardiogenèse des vertébrés; toutes les familles de gènes impliquées dans la spécification, la migration et la différenciation du mésoderme cardiaque chez les vertébrés sont représentées chez la drosophile, par au moins un gène homologue; les phénotypes de perte et de gain de fonction drosophiliens sont précieux pour interpréter les effets de mutations des gènes homologues chez la souris; les avancées dans la compréhension des événements liés à la diversification des lignages cardiaques drosophiliens, facilitent les mêmes recherches chez les vertébrés. Ce modèle, s'il présente de gros

avantages, n'est cependant pas sans inconvénients, comme, par exemple, l'influence sur la diversification des lignages de la segmentation du mésoderme (qui n'est pas homologue dans les deux systèmes). Chez la drosophile la segmentation est synchronisée sur toute la longueur de l'embryon, tandis que chez les vertébrés, elle progresse par addition successive des segments. Une autre limitation est liée à la spécialisation fonctionnelle et à la plus grande complexité de la régulation des gènes chez les vertébrés. Mais, l'inconvénient majeur est lié au fait que l'homologie des deux systèmes se restreint aux stades précoces du développement du cœur. Cette limitation n'est peut-être pas absolue, car, comme le montre l'implication de *Nkx2.5* dans les étapes tardives de la cardiogenèse, une voie de régulation préexistante peut être utilisée pour développer une complexité morphogénétique ■

Remerciements

Nous tenons à remercier nos collègues Teresa Jagla et Guy Dretzen pour les discussions et François Bellard pour la lecture critique du manuscrit. L'équipe 22 de l'IGBMC bénéficie du support financier de l'Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale, du Centre National de la Recherche Scientifique, de l'Hôpital Universitaire de Strasbourg, de l'Association Française Contre les Myopathies et de l'Association pour la Recherche sur le Cancer.

Krzysztof Jagla
Maria Bellard

Institut de génétique et de biologie moléculaire et cellulaire, Cnrs/Inserm/ULP, BP 163, 67404 Illkirch Cedex, Communauté Urbaine de Strasbourg, France.

TIRÉS À PART

K. Jagla.

RÉFÉRENCES

1. Thisse C, Perrin-Schmitt F, Stoetzel C, Thisse B. Sequence-specific transactivation of the *Drosophila twist* by the *dorsal* gene product. *Cell* 1991; 65: 1191-201.
2. Azpiazu N, Frasch M. *tinman* and *bagpipe*: two homeo box genes that determine cell fates in the dorsal mesoderm of *Drosophila*. *Genes Dev* 1993; 7: 1325-40.
3. Bodmer R. The gene *tinman* is required for specification of the heart and visceral muscles in *Drosophila*. *Development* 1993; 118: 719-29.
4. Yin Z, Xu XL, Frasch M. Regulation of the Twist target gene *tinman* by modular cis-regulatory elements during early mesoderm development. *Development* 1997; 124: 4971-82.
5. Frasch M. Induction of visceral and cardiac mesoderm by ectodermal Dpp in the early *Drosophila* embryo. *Nature* 1995; 374: 464-7.
6. Beiman M, Shilo BZ, Volk T. Heartless, a *Drosophila* FGF receptor homolog, is essential for cell migration and establishment of several mesodermal lineages. *Genes Dev* 1996; 10: 2993-3002.
7. Gisselbrecht S, Skeath JB, Doe CQ, Michelson AM. *heartless* encodes a fibroblast growth factor receptor (DFR1/DFGF-R2) involved in the directional migration of early mesodermal cell in the *Drosophila* embryo. *Genes Dev* 1996; 10: 3003-17.
8. Shishido E, Ono N, Kojima T, Saigo K. Requirements of DFR1/Heartless, a mesoderm-specific *Drosophila* FGF-receptor, for the formation of heart, visceral and somatic muscle, and ensheathing of longitudinal axon tracts in CNS. *Development* 1997; 124: 2119-28.
9. Park M, Wu X, Golden K, Axelrod JD, Bodmer R. The Wingless signaling pathway is directly involved in *Drosophila* heart development. *Dev Biol* 1996; 177: 104-16.
10. Jagla K, Frasch M, Jagla T, Dretzen G, Bellard F, Bellard M. *ladybird*, a new component of the cardiogenic pathway in *Drosophila* required for diversification of heart precursors. *Development* 1997; 124: 3471-9.
11. Jagla K, Jagla T, Heitzler P, Dretzen G, Bellard F, Bellard M. *ladybird*, a tandem of homeobox genes that maintain late *wingless* expression in terminal and dorsal epidermis in the *Drosophila* embryo. *Development* 1997; 124: 91-100.
12. Corbin V, Michelson AM, Abmayer SM, Neel V, Alcamo E, Maniatis T, Young MW. A role for the *Drosophila* neurogenic gene in mesoderm differentiation. *Cell* 1991; 67: 311-23.
13. Rhyu MS, Jan LY, Jan YN. Asymmetric distribution of Numb protein during division of the sensory organ precursor cell confers distinct fates to daughter cell. *Cell* 1994; 76: 477-91.
14. Kraut R, Chia W, Jan LY, Jan YN, Knoblich JA. Role of *inscutable* in orienting asymmetric cell divisions in *Drosophila*. *Nature* 1996; 383: 50-5.
15. Ruiz-Gomez M, Romani S, Hartmann C, Jäckle H, Bate M. Specific muscle identities are regulated by *Krüppel* during *Drosophila* embryogenesis. *Development* 1997; 124: 3407-14.
16. Carmena A, Murugasu-Oei B, Menon D, Jiménez F, Chia W. *inscutable* and *numb* mediate asymmetric muscle progenitor cell division during *Drosophila* myogenesis. *Genes Dev* 1998; 12: 304-15.
17. Knirr S, Breuer S, Paululat A, Renkawitz-Pohl R. Somatic mesoderm differentiation and the development of a subset of pericardial cell depend on the *not enough muscles (nem)* locus, which contains the *inscutable* gene and the intron located gene, *skittles*. *Mech Dev* 1997; 67: 67-81.
18. Harvey RP. *NK-2* homeobox gene and heart development. *Dev Biol* 1996; 178: 203-16.
19. Schultheiss TM, Burch JB, Lassar AB. A role for bone morphogenetic proteins in the induction of cardiac myogenesis. *Genes Dev* 1997; 11: 451-62.
20. Mohun T, Sparrow D. Early steps in vertebrate cardiogenesis. *Curr Opin Genet Dev* 1997; 7: 628-33.
21. Lough N, Barron M, Brogley M, Sugi Y, Bolender DL, Zhu X. Combined BMP-2 and FGF4 but neither factor alone induces cardiogenesis in non-precardiac embryonic mesoderm. *Dev Biol* 1996; 178: 198-202.
22. Lints TJ, Parsons LM, Hartley L, Lyons I, Harvey RP. *Nkx-2.5*: a novel murine homeobox gene expressed in early heart progenitor cell and their myogenic descendants. *Development* 1993; 119: 419-31.
23. Evans SM, Yan W, Murillo MP, Ponce J, Papalopulu N. *tinman*, a *Drosophila* homeobox gene required for heart and visceral mesoderm specification, may be represented by a family of genes in vertebrates: *XNkx-2.3*, a second vertebrate homologue of *tinman*. *Development* 1995; 121: 3889-99.
24. Lee KH, Breitbart RE. A new *tinman*-related gene, *nkx2.7*, anticipates the expression of *nkx2.5* and *nkx2.3* in zebrafish heart and pharyngeal endoderm. *Dev Biol* 1996; 180: 722-31.
25. Cleaver OB, Patterson KD, Krieg PA. Overexpression of the *tinman*-related genes *XNkx-2.5* and *XNkx-2.3* in *Xenopus* embryos results in myocardial hyperplasia. *Development* 1996; 122: 3549-56.
26. Lyons I, Parsons LM, Hartley L, Li R, Andrews JE, Robb L, Harvey RP. Myogenic and morphogenetic defects in the heart tube of murine embryos lacking the homeobox gene *Nkx2-5*. *Genes Dev* 1995; 9: 1654-66.
27. Cohen GL, Mikawa T. The fate diversity of mesodermal cells within the heart field during chick early embryogenesis. *Dev Biol* 1996; 177: 265-73.
28. Stainer DYR, Fouquet B, Chen JN, Warren KS, Weinstein BM, Meiler SE, Mohideen MAPK, Neuhauss SCF, Solnica-Krezel L, Schier AF, Zwartkruis F, Stephe DL, Malicki J, Driever W, Fishman MC. Mutations affecting the formation and function of the cardiovascular system in the zebrafish embryo. *Development* 1996; 123: 285-92.
29. Chen JN, Haffter P, Odenthal J, Vogelsang E, Brand M, van Eeden FJM, Furutani-Seiki M, Granato M, Hammerschmidt M, Heisenberg CP, Jiang YJ, Kane DA, Kelsh RN, Mullins MC, Nüsslein-Volhard C. Mutation affecting the cardiovascular system and other internal organs in zebrafish. *Development* 1996; 123: 293-302.
30. Gajewski K, Kim Y, Lee YM, Olson EN, Schulz RA. *D-mef2* is a target for *tinman* activation during *Drosophila* heart development. *EMBO J* 1997; 16: 515-22.
31. Lin O, Schwarz J, Bucana C, Olson EN. Control of mouse cardiac morphogenesis and myogenesis by transcription factor MEF-2C. *Science* 1997; 276: 1404-7.
32. Grépin C, Durocher D, Nemer M. Le cœur: un programme unique de transcription et de différenciation musculaire. *Med Sci* 1995; 11: 395-405.
33. Kuo CT, Morrisey EE, Anandappa R, Sigrist K, Lu MM, Parmacek MS, Soudais C, Leiden JM. GATA4 transcription factor is required for ventral morphogenesis and heart tube formation. *Genes Dev* 1997; 11: 1048-60.
34. Molkenstin JD, Lin O, Duncan SA, Olson EN. Requirement of the transcription factor GATA4 for heart tube formation and ventral morphogenesis. *Genes Dev* 1997; 11: 1061-72.

Les Universités Paris 5 et Paris 7 organisent

sous la responsabilité de P. Bonfils et P. Tran Ba Huy

DIPLÔME INTERUNIVERSITAIRE

PHYSIOPATHOLOGIE et EXPLORATIONS des FONCTIONS SENSORIELLES ORL

L'enseignement est réparti sur 5 séminaires de 3 jours.

Il est ouvert aux ORL installés, aux DEA et Thésards en Neurosciences, aux Ingénieurs en Biotechnologies, aux Audioprothésistes.

Renseignements et inscriptions : Joëlle Lenoir, service de la scolarité, Faculté Lariboisière-St-Louis, 10, avenue de Verdun, 75010 Paris et Chantal Barbier, secrétariat ORL, Hôpital Lariboisière, 2, rue Ambroise-Paré, 75010 Paris (Tél. : 01 49 95 80 57).