

CXCR4, un récepteur de chimiokine aux multiples talents

Sonia F. Desjardins, Yamina A. Berchiche, Élie Haddad, Nikolaus Heveker

> CXCR4 est un récepteur de chimiokine qui intervient dans diverses fonctions vitales, notamment la domiciliation des cellules souches dans la moelle osseuse, ainsi que le développement immunitaire et neuronal. Il joue également un rôle important dans plusieurs maladies, dont certaines sont mortelles ou chroniques : CXCR4 permet l'entrée du virus de l'immunodéficience humaine (VIH) dans les cellules cibles, attire des cellules cancéreuses vers les lieux de formation de métastases et dirige des effecteurs immuns vers les sites affectés lors de maladies inflammatoires telles que l'asthme et l'arthrite rhumatoïde. Les interventions pharmacologiques qui sur de longues périodes visent le récepteur CXCR4 doivent absolument tenir compte des fonctions vitales au sein desquelles il exerce une action dans l'organisme. Plusieurs éléments, dont l'état oligomérique de CXCR4, peuvent moduler la nature des signaux transmis par ce récepteur suite à la liaison de son ligand. Le déchiffrement des effets modulateurs qui en découlent devrait permettre des interventions plus ciblées, par exemple en utilisant des ligands allostériques qui bloquent sélectivement certaines fonctions du récepteur, pour ainsi adapter ses réponses fonctionnelles aux besoins thérapeutiques. ◀



S.F. Desjardins, Y.A. Berchiche, N. Heveker : Département de Biochimie, Université de Montréal, Montréal (Québec), H3T 1J4 Canada.
Centre de Recherche 6737, Hôpital Sainte-Justine, 3175, chemin de la Côte Sainte-Catherine, Montréal (Québec) H3T 1C5 Canada.

nikolaus.heveker@recherche-ste-justine.qc.ca

E. Haddad : Centre de recherche, Hôpital Sainte-Justine, Montréal (Québec), H3T 1C5 Canada.

ques. L'identification du ligand de CXCR4, la chimiokine CXCL12 (SDF1), a permis ensuite de le classer parmi les récepteurs de chimiokines [2].

Les chimiokines sont connues comme responsables de la migration cellulaire, en particulier la migration des leucocytes, vers les tissus cibles. Elles interviennent à la fois dans l'inflammation, la maturation du système immunitaire et la réponse immune. L'essor qu'a connu le domaine des chimiokines et de leurs récepteurs, en particulier grâce au séquençage du génome humain, a permis d'établir le nombre de récepteurs des chimiokines à 19 et celui de leurs ligands à une cinquantaine [3]. Cette divergence en nombre s'explique par une promiscuité étendue entre ligands et récepteurs : la plupart des récepteurs de chimiokines reconnaissant plus d'une chimiokine et, inversement, la plupart des chimiokines pouvant fixer plus d'un récepteur. CXCR4 semble constituer une exception à cette règle puisque l'on ne connaît aucun autre ligand que la chimiokine CXCL12 à l'heure actuelle. En revanche, CXCL12 semble lier également un autre récepteur : CXCR7 [4]. L'apparente monospécificité pour CXCL12 ne représente pas la seule particularité de CXCR4. Contrairement à la plupart des autres récepteurs de chimiokines, il dispose d'un très vaste patron d'expressions tissu-

Sainte-Justine
1907-2007
100 ans
à faire grandir la vie.

CXCR4 entre en scène en 1996, lorsqu'il est identifié en tant que cofacteur permettant la fusion du virus de l'immunodéficience humaine de type 1 (VIH-1) avec ses cellules cibles [1]. Il s'agit d'un récepteur membranaire appartenant à la famille des récepteurs à sept domaines transmembranaires couplés aux protéines G (RCPG). Cette famille de récepteurs constitue le plus important groupe de cibles pharmacologi-



laire et se retrouve non seulement sur tous les types leucocytaires (plaquettes incluses) mais également sur des cellules épithéliales, endothéliales et neuronales. Ontogénétiquement, ce récepteur est exprimé très tôt durant le développement embryonnaire, d'ailleurs le rôle qu'il exerce dans la migration de précurseurs pendant l'embryogenèse a été démontré. L'ablation du gène de CXCR4 dans des modèles murins mène à la mort périnatale des souriceaux par suite de multiples défauts d'organogenèse au niveau cérébral, cardiaque, vasculaire et immunitaire (pour revue, voir [3]).

CXCR4, cible thérapeutique prometteuse mais délicate

Depuis sa découverte comme cofacteur d'entrée du VIH, CXCR4 a été associé à de nombreuses maladies [5]. Chez l'homme, des mutations de CXCR4 entraînant une hyper-activation de l'axe SDF-1/CXCR4 sont associées à une neutropénie avec myélomatose, le syndrome de WHIM (*Warts Hypogammaglobulinemia Infections and Myelomatosis*) [6, 7]. Cette neutropénie est caractérisée par une rétention anormale de neutrophiles matures dans la moelle osseuse [8]. De plus, l'expression de CXCR4 sur des cellules cancéreuses permet leur migration vers des sites distants de la tumeur primaire, où elles forment des métastases. Cela concerne en particulier la formation de métastases dans la moelle osseuse, les poumons et le foie, qui sont les sites les plus importants de production de CXCL12 [9]. Il a été mis également en évidence que la production de CXCL12 dans la moelle osseuse est responsable de la domiciliation et de la rétention de cellules souches qui assurent le développement et le renouvellement du système hématopoïétique [10]. De plus, l'inhibition pharmacologique de CXCR4 dans des modèles de maladies inflammatoires, tels que l'asthme [11] et l'arthrite rhumatoïde [12], entraîne une amélioration symptomatique, suggérant l'implication de CXCR4 dans la migration des leucocytes effecteurs comme les neutrophiles et les cellules T vers le site affecté. Finalement, dans un autre domaine, il semble que CXCR4 et CXCL12 modulent, par un mécanisme encore mal défini, la perception de la douleur puisque leur présence module la pharmacologie des récepteurs des opioïdes [13].

Il est évident que l'identification d'un récepteur impliqué dans la pathogenèse de maladies aussi importantes que le SIDA, le cancer, l'asthme et l'arthrite rhumatoïde allait donner lieu à des espoirs de nouvelles thérapies. Or, le récepteur CXCR4 est une cible délicate, puisqu'il remplit des fonctions homéostatiques dans l'organisme. On pouvait donc s'attendre à ce que le simple blocage, c'est-à-dire l'inhibition, de CXCR4 par des antirétroviraux donne lieu à des effets secondaires non acceptables, excluant l'utilisation à long terme d'antagonistes de CXCR4. L'effet le plus marqué de ce genre d'interventions thérapeutiques est la mobilisation de cellules souches hématopoïétiques de la moelle osseuse qui migrent alors dans la circulation sanguine [14]. Cet effet de mobilisation pourrait devenir intéressant pour des traitements de courte durée dans un contexte de greffe de cellules hématopoïétiques [15]. Toutefois, il exclut clairement les antagonistes de CXCR4 de l'arsenal antirétroviral, dans une perspective de thérapie permanente, à moins que l'on ne soit en mesure de

cibler individuellement les différentes fonctions de CXCR4 [16]. Nous avons démontré que cette séparation entre l'inhibition de la fonction corécepteur du VIH de CXCR4 et les fonctions naturelles de CXCR4 est en principe possible [17]. Toutefois, les bases moléculaires de cette séparation, par exemple le site d'interaction de ces antiviraux sélectifs sur CXCR4, restent à élucider.

Structure-fonction des récepteurs couplés aux protéines G

Afin de mieux cibler CXCR4, il est important de réexaminer la représentation admise de l'activation d'un récepteur. Le premier modèle d'activation des RCPGs proposé ressemblait à un simple interrupteur à bascule : selon ce modèle, en l'absence de ligand, le récepteur est inactif (désigné R) ; à l'opposé, la liaison du ligand induit l'adoption d'une conformation active (désigné R*). Cela permettrait alors de transmettre un signal à l'intérieur de la cellule [18]. Devant les nombreuses données expérimentales qui le disqualifiaient, ce modèle élémentaire a dû être revu pour faire place à un modèle linéaire qui intègre plusieurs conformations intermédiaires, dont celle d'une activité basale en l'absence de ligand [19]. La conception que l'on se faisait du récepteur a ainsi évolué de l'interrupteur à bascule à celle de modulateur. Toutefois, ce récent modèle n'inclut toujours pas les données expérimentales qui concernent le phénomène appelé « sélectivité fonctionnelle » [20]. En effet, les RCPG peuvent transmettre une grande variété de signaux moléculaires différents qui aboutissent à des conséquences fonctionnelles distinctes. À titre d'exemple, CXCR4 peut activer différentes cascades de signalisations menant à des fonctions aussi diverses que l'activation transcriptionnelle de gènes cibles, des remaniements rapides du cytosquelette ou encore la migration cellulaire [21-24]. Le terme « sélectivité fonctionnelle » décrit alors le fait que certains ligands activent pleinement une partie de ces voies de signalisation et n'ont aucun effet sur d'autres. Cela suggère qu'il n'existerait pas qu'une seule conformation pleinement active (R*) de récepteur et que le terme « activité » devrait donc obligatoirement être accompagné d'une précision quant à l'effet auquel il se réfère. Différentes conformations de récepteur transmettraient ainsi différentes activités. Selon ce nouveau modèle, certes encore sujet à débats dans la communauté des chercheurs étudiant les RCPG, la représentation métaphorique du récepteur évoque alors une manette de jeu, adoptant de multiples positions (conformations) avec différentes conséquences fonctionnelles, plutôt qu'un interrupteur entre deux états extrêmes [20, 25, 26].

Notre volet de recherche consacré aux conformations de CXCR4 vise à confirmer - ou à invalider - ce nouveau concept et à en intégrer les conséquences dans les stratégies de développement de thérapies ciblant CXCR4. À cette fin, nous nous servons d'une technologie récente qui permet d'observer les comportements des récepteurs dans des cellules vivantes. Cette technologie, le *Bioluminescence Resonance Energy Transfer* (BRET), repose sur le transfert non-radiatif d'énergie sur une distance donnée. Le donneur d'énergie, l'enzyme luciférase (RLuc) de *Renilla reniformis*, fusionné au récepteur, est co-exprimé avec un récepteur fusionné à un accepteur, la *Yellow fluorescent protein* (YFP) de *Aequoria victoria*. L'oxydation d'un substrat par la luciférase mène alors à l'émission de lumière qui excite la YFP lorsque la distance séparant accepteur et donneur est courte (inférieure à 100 Å), comme dans le cas de molécules associées ou proches. À son tour, la YFP émettra alors une fluorescence mesurable à sa longueur d'onde spécifique, ce qui permet des déductions sur l'interaction entre les récepteurs fusionnés [27]. Grâce à cette technique, notre équipe a démontré que CXCR4 forme un homodimère constitutif [28]. De plus, nous avons établi que l'application de différents ligands naturels et synthétiques sur le dimère de récepteur module le BRET qui en résulte, ce qui permet l'observation des changements conformationnels du récepteur induits par ces ligands. Différents ligands ayant des effets fonctionnels différents entraînent des changements conformationnels distincts ; ce fait suggère qu'il existe un lien direct entre conformation et signalisation. Nous avons également observé que des modulateurs allostériques de CXCR4, qui empêchent l'induction de flux calciques intracellulaires et la migration en réponse à CXCL12 sans bloquer la fixation de la chimiokine au récepteur, inhibent ces changements conformationnels. De façon intéressante, ces modulateurs bloquent également l'entrée du VIH suggérant ainsi que ce processus requiert également un mouvement du récepteur. Ces analyses ont été complétées par l'analyse conformationnelle de mutants de CXCR4. Nos données suggèrent que des conformations distinctes de récepteur sont non seulement associées à des activités différentes, mais qu'elles peuvent aussi être capables d'activer la protéine G α i de façon similaire [29]. Ce résultat renforce, de façon indépendante, l'idée d'une plasticité importante des RCPG, comme cela avait été proposé il y a quelques années dans un modèle théorique [25, 26]. Ce modèle propose que les récepteurs forment des populations comprenant un très grand nombre de conformations possibles et que des sous-populations de ces conformations correspondent à des activités distinctes [30]. En conséquence, il paraît alors concevable de bloquer sélectivement certaines de ces conformations (par exemple, celles que le récepteur doit adopter pour permettre l'entrée du VIH), mais pas d'autres : celles nécessaires à la transmission de signaux intracellulaires essentiels.

Il est alors possible d'envisager que des ligands allostériques de récepteurs, qui se lient de façon non compétitive avec le ligand naturel, puissent moduler l'activité des RCPG, CXCR4 inclus. En poussant ce concept plus loin encore, il semble possible que la modulation allostérique fasse partie du fonctionnement naturel des RCPG.

En effet, ces récepteurs ne forment pas seulement des homodimères mais également des hétérodimères avec d'autres RCPG [31]. Un nombre croissant d'exemples démontre que l'hétéromérisation entre RCPG peut moduler leurs fonctions [32, 33]. Il devient alors nécessaire d'explorer en profondeur ce phénomène afin de pouvoir l'exploiter sous forme d'interventions pharmacologiques ciblées.

Optimiser les réponses fonctionnelles de CXCR4

Le sang provenant d'un cordon ombilical représente une source précieuse de cellules souches hématopoïétiques pouvant servir à des transplantations chez l'enfant (voir l'article de E. Charrier *et al.* de l'équipe de Michel Duval dans ce numéro de *M/S*) (→) p. 975 (→). Lors d'une greffe par injection intra-veineuse de cellules souches, celles-ci migrent vers la moelle osseuse où elles permettent la reconstitution d'un système myéloïde et lymphoïde. Le sang de cordon présente certains avantages sur les autres sources de cellules souches hématopoïétiques que sont la moelle osseuse et les cellules souches périphériques. On retiendra en l'occurrence leur plus grande disponibilité et une diminution de la fréquence et de la gravité de la réaction du greffon contre l'hôte (appelé GVHD, *graft versus host disease*) [34]. Cependant, un obstacle lié à cette source de cellules souches tient à la faible quantité de ces cellules disponibles pour la greffe, ce qui implique une prise non optimale avec pour conséquence un délai parfois plus long pour la reconstitution immunitaire post-greffe. Un des éléments clés de la prise de la greffe est l'étape de domiciliation, ou *homing*, des cellules CD34⁺ dans la moelle du receveur, étape déterminée par le couple CXCR4/CXCL12 [35]. La chimiokine CXCL12 est, en effet, constitutivement produite par les cellules stromales de la moelle osseuse. *In vitro*, elle est la chimiokine induisant la migration des cellules souches humaines CD34⁺ la plus puissante [36]. Cette migration, tout comme le taux de domiciliation dans des modèles murins, peut être modulée par des molécules telles que C3a et FTY720 [37, 38] par un mécanisme non-identifié. De façon remarquable, ces molécules sont également des ligands de RCPG. Notre équipe étudie actuellement l'hypothèse selon laquelle la fixation de C3a et FTY720 sur CXCR4 pourrait être due à l'hétérodimérisation des RCPG avec CXCR4, qui aurait pour conséquence la modulation de la réponse fonctionnelle de CXCR4 à CXCL-12. Nos observations confirment qu'un nombre de RCPG dont les ligands modulent le taux de migration de cellules vers la chimiokine CXCL12 peuvent effectivement for-



mer des hétérodimères avec CXCR4 (Desjardins *et al*, observations non publiées). Nous poursuivons actuellement nos recherches pour identifier des récepteurs candidats dont la stimulation par des composés pharmacologiques pourrait augmenter la réponse migratoire des cellules souches hématopoïétiques en réponse à CXCL12. On pourrait ainsi envisager qu'un traitement *in vitro* du greffon par ces molécules, préalablement à la greffe, pourrait rendre la domiciliation des cellules souches plus efficace et améliorer en conséquence la prise de la greffe. Pour tester cette hypothèse *in vivo*, nous avons mis au point un modèle de souris humanisées. Ce modèle repose sur l'utilisation de souris immunodéficientes qui ne peuvent rejeter des cellules humaines. Ainsi, l'injection de cellules souches de cordon à ces souris induit une prise de greffe et la reconstitution d'un système hématopoïétique humain chez la souris, d'après un mécanisme de domiciliation similaire à celui à l'œuvre lors d'une greffe thérapeutique. Ce modèle nous permettra d'évaluer cette stratégie thérapeutique innovatrice de façon préclinique.

Conclusion

En conclusion, le récepteur de chimiokine CXCR4 est un exemple par excellence d'une cible thérapeutique ayant un grand potentiel mais présentant des difficultés intrinsèques. Afin de pouvoir contourner ces difficultés, des études moléculaires sur les rapports structure-fonction du récepteur sont requises. L'application du concept de « sélectivité fonctionnelle » permettra l'élaboration de nouvelles stratégies d'intervention pharmacologique et leur mise à l'épreuve dans des modèles d'infection rétrovirale et de reconstitution hématopoïétique. ♦

SUMMARY

Multiple talents of the chemokine receptor-CXCR4

CXCR4 is a clinically relevant chemokine receptor that has first gained attention as one of the cofactors for HIV entry into target cells. Moreover, the receptor is involved in cancer cell migration to distant metastatic sites and immune effector recruitment in inflammatory diseases such as asthma and rheumatoid arthritis. Unfortunately, pharmacologic intervention is complicated by the vital function of CXCR4 in the organism. The most prominent of these functions is its role in stem cell homing. The CXCR4 chemokine ligand, produced by bone marrow stromal cells, leads both to migration of hematopoietic stem cells towards this niche and their retention in this compartment. As models of G-protein coupled receptor (GPCR) activation evolve, it becomes clear that multiple factors modulate the functional outcome of ligand binding to a receptor. Modulation of GPCR activity, for example by allosteric ligands, may permit more subtle therapeutic approaches adapted to long term treatment. In addition, GPCR signalling can be altered by hetero-oligomerization of GPCRs. In this perspective, it might be possible to achieve modulation of GPCR signalling by also targeting the oligomerization partner of a given receptor. This approach is described using the example of strategies that aim at the optimization of stem cell homing in the context of cord blood-derived hematopoietic stem cell transplantation. ♦

RÉFÉRENCES

- Berger EA, Murphy PM, Farber JM. Chemokine receptors as HIV-1 coreceptors: roles in viral entry, tropism, and disease. *Annu Rev Immunol* 1999; 17 : 657-700.
- Oberlin E, Amara A, Bachelier F, *et al*. The CXC chemokine SDF-1 is the ligand for LESTR/fusin and prevents infection by T-cell-line-adapted HIV-1. *Nature* 1996; 382 : 833-5.
- Murphy PM, Baggiolini M, Charo IF, *et al*. International union of pharmacology. XXII. Nomenclature for chemokine receptors. *Pharmacol Rev* 2000; 52 : 145-76.
- Balabanian K, Lagane B, Infantino S, *et al*. The chemokine SDF-1/CXCL12 binds to and signals through the orphan receptor RDC1 in T lymphocytes. *J Biol Chem* 2005; 280 : 35760-6.
- Murdoch C. CXCR4: chemokine receptor extraordinaire. *Immunol Rev* 2000; 177 : 175-84.
- Balabanian K, Lagane B, Pablos JL, *et al*. WHIM syndromes with different genetic anomalies are accounted for by impaired CXCR4 desensitization to CXCL12. *Blood* 2005; 105 : 2449-57.
- Gulino AV, Moratto D, Sozzani S, *et al*. Altered leukocyte response to CXCL12 in patients with warts hypogammaglobulinemia, infections, myelokathexis (WHIM) syndrome. *Blood* 2004; 104 : 444-52.
- Hernandez PA, Gorlin RJ, Lukens JN, *et al*. Mutations in the chemokine receptor gene CXCR4 are associated with WHIM syndrome, a combined immunodeficiency disease. *Nat Genet* 2003; 34 : 70-4.
- Murphy PM. Chemokines and the molecular basis of cancer metastasis. *N Engl J Med* 2001; 345 : 833-5.
- Lapidot T. Mechanism of human stem cell migration and repopulation of NOD/SCID and B2mnull NOD/SCID mice. The role of SDF-1/CXCR4 interactions. *Ann NY Acad Sci* 2001; 938 : 83-95.
- Lukacs NW. Role of chemokines in the pathogenesis of asthma. *Nat Rev Immunol* 2001; 1 : 108-16.
- Matthys P, Hatse S, Vermeire K, *et al*. AMD3100, a potent and specific antagonist of the stromal cell-derived factor-1 chemokine receptor CXCR4, inhibits autoimmune joint inflammation in IFN-gamma receptor-deficient mice. *J Immunol* 2001; 167 : 4686-92.
- Szabo I, Chen XH, Xin L, *et al*. Heterologous desensitization of opioid receptors by chemokines inhibits chemotaxis and enhances the perception of pain. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002; 99 : 10276-81.
- Hendrix CW, Collier AC, Lederman MM, *et al*. Safety, pharmacokinetics, and antiviral activity of AMD3100, a selective CXCR4 receptor inhibitor, in HIV-1 infection. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2004; 37 : 1253-62.
- Broxmeyer HE, Orschell CM, Clapp DW, *et al*. Rapid mobilization of murine and human hematopoietic stem and progenitor cells with AMD3100, a CXCR4 antagonist. *J Exp Med* 2005; 201 : 1307-18.
- Heveker N. Chemokine receptors as anti-retroviral targets. *Curr Drug Targets* 2001; 2 : 21-39.
- Heveker N, Montes M, Germeroth L, *et al*. Dissociation of the signalling and antiviral properties of SDF-1-derived small peptides. *Curr Biol* 1998; 8 : 369-76.
- De Lean A, Stadel JM, Lefkowitz RJ. A ternary complex model explains the agonist-specific binding properties of the adenylate cyclase-coupled beta-adrenergic receptor. *J Biol Chem* 1980; 255 : 7108-17.
- Gether U. Uncovering molecular mechanisms involved in activation of G protein-coupled receptors. *Endocr Rev* 2000; 21 : 90-113.
- Urban JD, Clarke WP, von Zastrow M, *et al*. Functional selectivity and classical concepts of quantitative pharmacology. *J Pharmacol Exp Ther* 2007; 320 : 1-13.
- Ganju RK, Brubaker SA, Meyer J, *et al*. The alpha-chemokine, stromal cell-derived factor-1alpha, binds to the transmembrane G-protein-coupled CXCR-4 receptor and activates multiple signal transduction pathways. *J Biol Chem* 1998; 273 : 23169-75.
- Zhang XF, Wang JF, Matczak E, *et al*. Janus kinase 2 is involved in stromal cell-derived factor-1alpha-induced tyrosine phosphorylation of focal adhesion proteins and migration of hematopoietic progenitor cells. *Blood* 2001; 97 : 3342-8.
- Montes M, Tagieva NE, Heveker N, *et al*. SDF-1-induced activation of ERK enhances HIV-1 expression. *Eur Cytokine Netw* 2000; 11 : 470-7.
- Haddad E, Zugaza JL, Louache F, *et al*. The interaction between Cdc42 and WASP is required for SDF-1-induced T-lymphocyte chemotaxis. *Blood* 2001; 97 : 33-8.

25. Onaran HO, Costa T. Agonist efficacy and allosteric models of receptor action. *Ann NY Acad Sci* 1997; 812 : 98-115.
26. Kenakin T, Onaran O. The ligand paradox between affinity and efficacy: can you be there and not make a difference? *Trends Pharmacol Sci* 2002; 23 : 275-80.
27. Milligan G, Bouvier M. Methods to monitor the quaternary structure of G protein-coupled receptors. *FEBS J* 2005; 272 : 2914-25.
28. Percherancier Y, Berchiche YA, Slight I, et al. Bioluminescence resonance energy transfer reveals ligand-induced conformational changes in CXCR4 homo- and heterodimers. *J Biol Chem* 2005; 280 : 9895-903.
29. Berchiche YA, Chow KY, Lagane B, et al. Direct assessment of CXCR4 mutant conformations reveals complex link between receptor structure and G(alpha)(i) activation. *J Biol Chem* 2007; 282 : 5111-5.
30. Kenakin T. Principles: receptor theory in pharmacology. *Trends Pharmacol Sci* 2004; 25 : 186-92.
31. Terrillon S, Bouvier M. Roles of G-protein-coupled receptor dimerization. *EMBO Rep* 2004; 5 : 30-4.
32. Levoye A, Dam J, Ayoub MA, et al. The orphan GPR50 receptor specifically inhibits MT1 melatonin receptor function through heterodimerization. *EMBO J* 2006; 25 : 3012-23.
33. Springael JY, Le Minh PN, Urizar E, et al. Allosteric modulation of binding properties between units of chemokine receptor homo- and hetero-oligomers. *Mol Pharmacol* 2006; 69 : 1652-61.
34. Barker JN, Wagner JE. Umbilical-cord blood transplantation for the treatment of cancer. *Nat Rev Cancer* 2003; 3 : 526-32.
35. Lapidot T, Dar A, Kollet O. How do stem cells find their way home? *Blood* 2005; 106: 1901-10.
36. Rosu-Myles M, Khandaker M, Wu DM, et al. Characterization of chemokine receptors expressed in primitive blood cells during human hematopoietic ontogeny. *Stem Cells* 2000; 18 : 374-81.
37. Reza R, Mastellos D, Majka M, et al. Functional receptor for C3a anaphylatoxin is expressed by normal hematopoietic stem/progenitor cells, and C3a enhances their homing-related responses to SDF-1. *Blood* 2003; 101 : 3784-93.
38. Yopp AC, Fu S, Honig SM, et al. FTY720-Enhanced T Cell Homing Is Dependent on CCR2, CCR5, CCR7, and CXCR4: Evidence for Distinct Chemokine Compartments. *J Immunol* 2004; 173 : 855-65.

TIRÉS À PART

N. Heveker

Collection SCIENCE ET BIOMÉDECINE



ISBN : 2-84254-107-3 64 pages



ISBN : 2-84254-108-1 80 pages



ISBN : 2-84254-111-1 86 pages

Bon de commande

À retourner à EDK, 2, rue Troyon - 92316 Sèvres Cedex
Tél. : 01 55 64 13 93 - Fax : 01 55 64 13 94 - E-mail : edk@edk.fr

NOM : Prénom :

Adresse :

Code postal : Ville :

Pays :

Fonction :

Je souhaite recevoir l'ouvrage **Les oligo-éléments** : 10 € + 3 € de port = **13 € TTC**

Je souhaite recevoir l'ouvrage **Acides gras, acides aminés et peptides** : 12 € + 3 € de port = **15 € TTC**

Je souhaite recevoir l'ouvrage **Stress oxydatif et alicaments** : 14 € + 3 € de port = **17 € TTC**

en exemplaire, soit un total de €

Par chèque, à l'ordre de **EDK**

Par carte bancaire : Visa Eurocard/Mastercard

Carte n° | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

Signature :

Date d'expiration : | | | | | | | |

N° de contrôle au dos de la carte : | | | |