



Apoptose et ischémie cérébrale

Rev Med Suisse 2005; 1: 1149-52

L. Hirt
M. Price
J. Bogousslavsky

Drs Lorenz Hirt, Melanie Price
et Pr Julien Bogousslavsky
Service de neurologie
CHUV, 1011 Lausanne
Lorenz.Hirt@chuv.hospvd.ch

Cerebral ischemia and apoptosis

Ischemic stroke is an important cause of mortality and invalidity. Focal cerebral ischemia induces multiple and complex mechanisms leading to the loss of function and the demise of cerebral tissue. Apoptosis, or programmed cell death, well known for its role in normal development, is one of these mechanisms, and contributes to ischemic neuronal death. This short review gives an overview of apoptotic mechanisms triggered by cerebral ischemia.

Les accidents vasculaires cérébraux, de nature ischémique pour la plupart, sont une cause importante de mortalité et d'invalidité. L'ischémie cérébrale focale induit des mécanismes complexes qui aboutissent à la perte de fonction puis à la mort du tissu cérébral. Parmi ces mécanismes, l'apoptose, ou mort cellulaire programmée, bien connue pour son rôle durant le développement physiologique, participe à la mort des neurones. Cette brève revue décrit les mécanismes apoptotiques induits par l'ischémie cérébrale.

INTRODUCTION

L'apoptose, ou mort cellulaire programmée, participe à la mort neuronale non seulement dans des pathologies neurodégénératives chroniques, telles que la chorée de Huntington, la sclérose latérale amyotrophique ou la maladie d'Alzheimer, mais aussi dans l'accident vasculaire cérébral.¹⁻³ Le but de cette brève revue est de donner au lecteur quelques arguments en faveur d'une mort cellulaire à caractère apoptotique dans l'ischémie cérébrale, en donnant également un aperçu des autres mécanismes impliqués dans la mort neuronale ischémique.

Les accidents vasculaires cérébraux (AVC) sont la troisième cause de mortalité et la première cause d'invalidité chez l'adulte dans les pays industrialisés. La grande majorité des accidents vasculaires cérébraux (85%) sont de nature ischémique, en d'autres termes ils résultent de l'occlusion d'un vaisseau sanguin, le plus souvent d'une artère, et le défaut d'irrigation sanguine entraîne la souffrance puis la mort du parenchyme cérébral dans le territoire du vaisseau occlus. Au centre de ce territoire la souffrance du parenchyme cérébral est importante, conduisant rapidement à une perte de fonction et à une lésion irréversible. Autour de cette lésion centrale se situe la zone dite de pénombre ischémique, dans laquelle on observe une souffrance du tissu, avec perte de fonction mais initialement sans lésion structurelle. Avant l'installation d'une lésion structurelle, l'atteinte dans la zone de pénombre est donc potentiellement réversible. La pénombre évolue au cours du temps. Grande initialement, elle cède la place au fil des minutes et des heures après le début de l'ischémie à une lésion structurelle, irréversible.⁴ Le but de toute intervention thérapeutique est de tenter de sauver cette pénombre, et plus cette intervention est précoce, meilleures sont les chances de succès. Le seul traitement de l'accident vasculaire cérébral ischémique dont l'efficacité a pu être démontrée chez l'homme est la thrombolyse, dont le but est de restaurer la circulation sanguine en dissolvant le thrombus qui occlut le vaisseau. Ce traitement est possible dans un délai de trois heures après le début des symptômes par voie intraveineuse,⁵ ou dans un délai de six heures par voie angiographique intra-artérielle.⁶

Dans cette zone de pénombre on peut observer une mort neuronale retardée. Les processus engendrés par l'ischémie sont complexes et multiples, et peuvent prendre parfois jusqu'à plusieurs heures donnant ainsi plus de temps pour une intervention (fenêtre thérapeutique plus longue).⁴ Les mécanismes de morts neuronales survenant dans la pénombre ischémique peuvent être étudiés grâce à

des modèles d'ischémie cérébrale focale chez le rongeur (rat ou souris) ou en culture cellulaire ou tissulaire.^{4,7,8} Ces mécanismes complexes et étroitement liés entre eux, comprennent l'excitotoxicité (à savoir la stimulation excessive induite par un excès du neurotransmetteur excitateur glutamate), la mort par radicaux libres, l'inflammation et l'apoptose.^{4,9} Le manque de substrat énergétique (ATP) résultant de la carence en apport d'oxygène et de glucose conduit à la perte des gradients ioniques. Le glutamate est relâché, ne peut pas être recapté, et se lie aux récepteurs postsynaptiques entraînant une entrée et une libération de calcium intracellulaire. Cette entrée de calcium conduit à l'activation de nombreuses enzymes calcium-dépendantes, qui contribuent à la mort cellulaire en dégradant des constituants essentiels de la cellule (cytosquelette, enzymes) et entraîne la production d'oxyde nitrique et de peroxy-nitrite. La fonction de la chaîne respiratoire mitochondriale est également altérée, conduisant à la production de radicaux libres, qui vont altérer le fonctionnement cellulaire en attaquant les constituants protéiques, lipidiques ainsi que les acides nucléiques. Les caspases et l'AIF (*apoptosis inducing factor*), des molécules exécutant les programmes de mort apoptotique sont activées.⁹ L'inflammation, se déroulant tardivement comme l'apoptose contribue également à l'extension de la lésion.⁴ Dans le laboratoire, il est possible à l'heure actuelle d'agir sur ces différents mécanismes de mort neuronale, et de protéger le cerveau, par différentes stratégies dites de neuroprotection. Des efforts importants sont mis en œuvre pour tenter d'obtenir une neuroprotection chez le patient souffrant d'accident vasculaire cérébral, pour l'instant sans succès.¹⁰

L'APOPTOSE

Le terme d'apoptose, proposé par Kerr en 1972,¹¹ désigne un programme de mort cellulaire tel qu'il survient au cours du développement normal. Les premières descriptions de ce type de mort cellulaire remontent au XIX^e siècle,¹ mais l'intérêt pour l'apoptose s'est accru depuis une quinzaine d'années, en raison de son rôle dans nombre de pathologies humaines, telles que les cancers ou les maladies neurodégénératives. Considéré précédemment comme le prototype de la nécrose,¹² ce n'est qu'en 1993 qu'un rôle de l'apoptose dans l'ischémie cérébrale a été proposé.¹³⁻¹⁵ Il y a actuellement des arguments histo-chimiques, biochimiques et moléculaires en faveur d'une mort cellulaire apoptotique (ou pour le moins apparentée) dans l'ischémie cérébrale.

Lors d'apoptose, on observe habituellement une margination de la chromatine, une conservation de l'intégrité membranaire, une réduction du volume cellulaire, des mitochondries d'aspect normal, une fragmentation cellulaire et une fragmentation internucléosomique de l'ADN (conduisant à un motif caractéristique après électrophorèse appelé «*DNA-laddering*»). Lors de nécrose par contre, le noyau devient pycnotique, les membranes perdent leur intégrité, il y a une augmentation du volume cellulaire et un gonflement des mitochondries, puis une lyse de la cellule et l'ADN est dégradé.¹⁶ Selon son intensité, il a été observé sur culture cellulaire qu'un même stimulus pouvait induire soit une

nécrose ou une apoptose (Bonfoco et coll., 1995). Cette observation s'est avérée vraie également pour l'ischémie cérébrale, où une ischémie peu sévère, c'est-à-dire de durée brève, favorisait les traits apoptotiques, tandis qu'une ischémie plus longue induisait une morphologie davantage nécrotique.¹⁷⁻¹⁹ Il est inhabituel de rencontrer ensemble les différents traits apoptotiques, à savoir la condensation de la chromatine, la segmentation nucléaire, la réduction du volume cellulaire, la formation de corps apoptotiques dans un neurone adulte après une ischémie.²⁰ Par contre une fragmentation internucléosomique d'ADN typique de l'apoptose a été rapportée dans plusieurs modèles d'ischémie et plusieurs des mécanismes moléculaires de l'apoptose, notamment l'activation d'enzyme apoptotique de la famille des caspases, jouent clairement un rôle dans l'ischémie cérébrale (figure 1). C'est pourquoi il est probablement plus adapté de parler de mort neuronale apparentée à l'apoptose pour désigner la mort neuronale différée survenant après une ischémie cérébrale.⁴

Le terme d'apoptose a été utilisé comme un synonyme de mort cellulaire programmée en raison d'un déroulement complexe du processus de mort cellulaire, avec activation en cascades de mécanismes successifs par opposition à la nécrose. Toutefois des résultats récents chez la nématode *C. elegans* indiquent que la nécrose se déroule selon un programme tout aussi bien établi, sans activation des caspases, avec activation d'autres enzymes telles que la calpaïne et la cathepsine.²¹ La calpaïne tout comme les caspases joue un rôle important dans l'ischémie cérébrale.²²

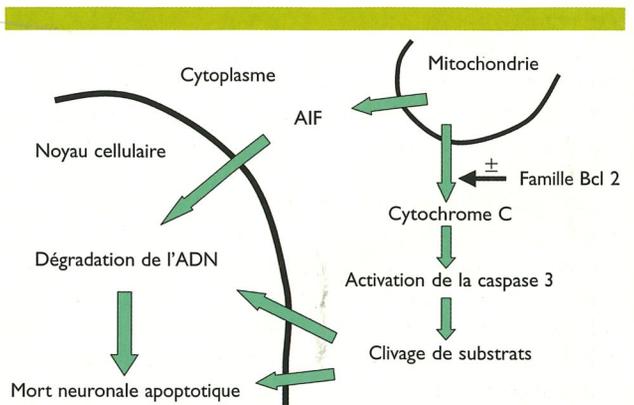


Figure 1. Ischémie cérébrale et apoptose neuronale

L'ischémie cérébrale peut activer dans les neurones la voie mitochondriale de mort cellulaire apoptotique (représentée ici de façon simplifiée). Le cytochrome C est relâché de la mitochondrie, conduisant à l'activation de la caspase 3, principale caspase effectrice, puis à la mort neuronale. Le mitochondre relâche également l'AIF (ou facteur inducteur d'apoptose), qui migre dans le noyau et induit lui aussi la mort neuronale.

FRAGMENTATION D'ADN ET ISCHÉMIE

La fragmentation internucléosomique d'ADN, en d'autres termes le clivage de l'ADN entre les portions enroulées autour des nucléosomes a pu être observée dans plusieurs modèles d'ischémie cérébrale focale.^{13,14,15,23,24} La technique TUNEL, pour *terminal deoxynucleotidyl transferase mediated dUTP-biotin nick-end labelling*, permettant de détecter ce



genre de fragmentation d'ADN in situ, dans les tissus, a également permis de mettre en évidence ce type de dégradation, particulièrement dans la zone de pénombre.^{14,15,23,25}

LES CASPASES

Les caspases sont une famille de protéases jouant un rôle primordial dans l'apoptose, ainsi nommées en raison de la cystéine contenue dans leur site actif, et en raison de leur spécificité de clivage, qui survient après un résidu aspartate (cystéine, aspartate, protéase). Douze caspases sont actuellement connues chez les mammifères.²⁶ Elles sont activées en cascade. Elles sont synthétisées sous forme de pro-enzyme, puis clivées protéolytiquement pour être activées. La caspase 3 est considérée comme la caspase exécutive principale. On lui connaît un grand nombre de substrats, notamment la DNase, la poly(ADP-ribose) polymérase (PARP), l'actine ou encore la huntingtine. La caspase 3 est exprimée dans le cerveau de rongeur et elle est activée après ischémie cérébrale: son fragment actif p20 a été détecté par immunohistochimie, et son activité enzymatique a pu être détectée par clivage d'un substrat fluorogénique.²⁴ Après ischémie, la forme active de caspase 3 est détectée dans des cellules neuronales, et colocalise avec un marquage TUNEL, confirmant un lien avec l'induction d'une mort cellulaire de type apoptotique. Un argument important en faveur du rôle des caspases dans l'ischémie cérébrale est que les inhibiteurs de caspases protègent contre l'ischémie en réduisant la taille de la lésion et en améliorant les déficits fonctionnels. Une telle protection a été obtenue avec des inhibiteurs peptidiques de caspases, avec administration intra-cérébro-ventriculaire dans différents modèles d'ischémie cérébrale.^{18,27,28} Chez la souris, lors d'ischémie cérébrale focale sévère par occlusion transitoire de l'artère cérébrale moyenne pendant deux heures, l'administration, jusqu'à une heure après la reperfusion, de l'inhibiteur sélectif de la caspase 3 zDEVD.fmk ou de l'inhibiteur de caspase non spécifique zVAD.fmk permet d'obtenir une réduction de l'importance des dommages.²⁸ Lors d'ischémie moins sévère, par occlusion de l'artère cérébrale moyenne de trente minutes, les mêmes inhibiteurs, administrés jusqu'à neuf heures après la reperfusion, permettent d'obtenir également une protection, le degré de protection étant meilleur lors d'ischémie légère que lors d'ischémie sévère.^{18,27} Il est intéressant de noter qu'un traitement combinant des inhibiteurs de caspases avec un agent anti-excitotoxique (MK-801) ou avec un facteur neurotrophique (*basic fibroblast growth factor*, β -FGF) permet d'obtenir un effet additif.^{29,30} L'administration de MK-801 ou de β -FGF permet également de prolonger la fenêtre thérapeutique des inhibiteurs de caspases, et vice-versa.^{29,30} Comme indiqué plus haut, les inhibiteurs de caspases disponibles actuellement doivent être administrés localement, par injection intra-cérébro-ventriculaire, ce qui ne permet pas d'envisager une application lors d'accident vasculaire cérébral chez l'être humain.

De nombreux substrats de caspases sont clivés après ischémie cérébrale. Un exemple intéressant est celui de PARP. Il s'agit d'une enzyme détectant la cassure simple-brin (*nick*) de l'ADN produite par des radicaux libres. L'ac-

tivation de PARP consomme le substrat NAD (nicotinamide dinucléotide) conduisant à une déplétion du substrat énergétique ATP, qui peut précipiter la mort cellulaire. L'inhibition pharmacologique de PARP ou la délétion du gène codant pour PARP apporte une protection contre l'ischémie.^{31,32} Par contre, la PARP ou le clivage de PARP par la caspase 3, ne sont pas nécessaires pour la survenue de l'apoptose, qui survient normalement chez des souris génétiquement modifiées, déficientes en PARP ou portant une PARP dont le site de clivage pour la caspase 3 est muté.³³⁻³⁵ Ceci suggère que le clivage de la PARP par la caspase 3 ne joue pas un rôle direct dans le déroulement de l'apoptose, mais que la PARP elle-même joue un rôle important dans la mort cellulaire.

Le facteur inducteur d'apoptose (AIF) est localisé dans l'espace intermembranaire des mitochondries. Lors du processus d'apoptose, et en réponse à l'ischémie, il migre vers le noyau cellulaire, où il contribue à la dégradation de l'ADN, sans l'implication de caspases.³⁶

PROTÉINES DE LA FAMILLE BCL-2

Les protéines de la famille Bcl-2 sont impliquées dans la modulation de la mort cellulaire. Bcl-2 est un proto-oncogène découvert dans un lymphome B, et qui promeut la survie cellulaire. C'est l'équivalent, chez les mammifères, du gène anti-apoptotique Ced-9 de *C. elegans*.¹ La famille Bcl-2 peut être subdivisée en membres pro-apoptotiques (Bax, Bad, Bid) et anti-apoptotiques (sous-famille Bcl-2). La surexpression de Bcl-2, protéine anti-apoptotique, dans des souris transgéniques amène une protection contre l'ischémie.³⁷ L'expression de Bcl-2 est aussi modulée par l'ischémie, avec une importante diminution d'expression six heures après une ischémie sévère.³⁸ Les souris déficientes en Bid, un membre pro-apoptotique, sont logiquement également protégées.³⁹ Les protéines de cette famille sont impliquées dans le contrôle d'événements mitochondriaux de l'apoptose tels que le relâchement de cytochrome C. Le cytochrome C est relâché après une ischémie et contribue à l'activation de la caspase 3, principale caspase exécutive, via l'activation de la caspase 9.¹ La libération de cytochrome C est réduite chez les souris déficientes en Bid.³⁹

KINASES INTRACELLULAIRES

Les récepteurs aux glutamates activent plusieurs cascades de kinases, des systèmes de signalisation intracellulaire qui modulent la réponse de la cellule au stress, comme par exemple la famille des MAP kinases (*mitogen activated protein kinase*). La kinase Erk par exemple est activée en réponse à l'ischémie, avec un rôle complexe. Il apparaît qu'une activation modérée résultant d'une ischémie modérée favorise la survie cellulaire, tandis qu'une activation marquée en réponse à une ischémie sévère précipite la mort cellulaire. Une autre kinase, JNK (pour *c-jun-N-terminal kinase*) est activée par le stress, et notamment par l'ischémie.⁷ Les souris génétiquement modifiées déficientes dans l'une des isoformes de JNK exprimée dans le système nerveux central, JNK3, sont résistantes à l'excitotoxicité.⁴⁰ Un inhibiteur peptidique de JNK, hautement sélectif et péné-



trant les cellules a été développé à Lausanne: D-JNK11.⁴¹ Cette molécule a été testée dans différents modèles d'ischémie cérébrale, in vitro et in vivo, et induit une protection très importante, même lors d'administration plusieurs heures après l'ischémie,^{7,8} avec une amélioration fonctionnelle importante, et une importante réduction de la taille des lésions. Le degré de protection induit par D-JNK11 est plus important que celui obtenu avec les inhibiteurs de caspases, plus grand d'ailleurs que la majorité des autres stratégies de neuroprotection dans l'ischémie expérimentale. Ceci suggère que l'activation de JNK joue un rôle plus important que l'apoptose caspase-dépendante dans l'ischémie, et que JNK contribue peut-être à deux ou plusieurs voies de signalisation intracellulaire conduisant à la mort. Cela suggère aussi indirectement que l'apoptose caspase-dépendante n'est probablement pas le mécanisme primordial de mort neuronale dans l'ischémie cérébrale. Cette molécule (D-JNK11) fait actuellement l'objet d'études approfondies, dans le but d'aboutir à un traitement neuroprotecteur lors d'accident vasculaire cérébral chez l'être humain.

CONCLUSIONS

De nombreuses voies de signalisation intracellulaire coexistent favorisant soit la survie, soit la mort neuronale, parmi lesquelles les mécanismes pro-apoptotiques et c'est l'interaction de ces différentes voies qui détermine le devenir du parenchyme cérébral après un AVC. Les domaines de la plasticité neuronale, de la neurogenèse et de régénération sont importants pour la récupération fonctionnelle après l'AVC, mais ils ne peuvent pas être abordés dans le cadre de cette brève revue, ni d'ailleurs la prévention primaire ou secondaire. L'ischémie cérébrale a de très nombreuses facettes. Pour une prise en charge et un traitement optimal des patients, d'importants progrès restent à faire. Vu les succès indéniables obtenus par les approches de neuroprotection dans les modèles expérimentaux, il semble probable que la thrombolyse ne soit pas la seule stratégie pour protéger le parenchyme cérébral, et qu'il y a un bon espoir d'améliorer le pronostic des accidents vasculaires dans les prochaines décennies.

Bibliographie

- 1 Endres M, Hirt L, Moskowitz MA. Apoptosis and cerebral ischemia. In: Mattson MP, Estus S, Rangnekar VM, editors. Programmed cell death volume II. Role in Disease, pathogenesis and prevention. Amsterdam: Elsevier, 2001;137-67.
- 2 Mattson MP. Apoptosis in neurodegenerative disorders. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2000;1:120-9.
- 3 Yuan J, Yankner BA. Apoptosis in the nervous system. *Nature* 2000;407:802-9.
- 4 ** Dirnagl U, Iadecola C, Moskowitz MA. Pathobiology of ischaemic stroke: An integrated view. *Trends Neurosci* 1999;22:391-7.
- 5 The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 1995;333:1581-7.
- 6 Furlan A, Higashida R, Wechsler L, et al. Intra-arterial prourokinase for acute ischemic stroke. The PROACT II study: A randomized controlled trial. *Prolyse in Acute Cerebral Thromboembolism*. *JAMA* 1999;282:2003-11.
- 7 * Borsello T, Clarke PG, Hirt L, et al. A peptide inhibitor of c-Jun N-terminal kinase protects against excitotoxicity and cerebral ischemia. *Nat Med* 2003;9:1180-6.
- 8 Hirt L, Badaut J, Thevenet J, et al. D-JNK11, a cell-penetrating c-Jun-N-terminal kinase inhibitor, protects against cell death in severe cerebral ischemia. *Stroke* 2004;35:1738-43.
- 9 Lo EH, Moskowitz MA, Jacobs TP. Exciting, radical, suicidal: How brain cells die after stroke. *Stroke* 2005;36:189-92.
- 10 STAIRS I. Recommendations for Standards Regarding Preclinical Neuroprotective and Restorative Drug Development. *Stroke* 1999;30:2752-8.
- 11 Kerr JF, Wyllie AH, Currie AR. Apoptosis: A basic biological phenomenon with wide-ranging implications in tissue kinetics. *Br J Cancer* 1972;26:239-57.
- 12 Wyllie AH. Glucocorticoid-induced thymocyte apoptosis is associated with endogenous endonuclease activation. *Nature* 1980;284:555-6.
- 13 Tominaga T, Kure S, Narisawa K, Yoshimoto T. Endonuclease activation following focal ischemic injury in the rat brain. *Brain Res* 1993;608:21-6.
- 14 Linnik MD, Zobrist RH, Hatfield MD. Evidence supporting a role for programmed cell death in focal cerebral ischemia in rats. *Stroke* 1993;24:2002-8.
- 15 MacManus JP, Buchan AM, Hill IE, Rasquinha I, Preston E. Global ischemia can cause DNA fragmentation indicative of apoptosis in rat brain. *Neurosci Lett* 1993;164:89-92.
- 16 Bredesen DE. Neural apoptosis. *Ann Neurol* 1995;38:839-51.
- 17 Du C, Hu R, Csernansky CA, Hsu CY, Choi DW. Very delayed infarction after mild focal cerebral ischemia: A role for apoptosis? *J Cereb Blood Flow Metab* 1996;16:195-201.
- 18 Endres M, Namura S, Shimizu-Sasamata M, et al. Attenuation of delayed neuronal death after mild focal ischemia in mice by inhibition of the caspase family. *J Cereb Blood Flow Metab* 1998;18:238-47.
- 19 Choi DW. Ischemia-induced neuronal apoptosis. *Curr Opin Neurobiol* 1996;6:667-72.
- 20 van Lookeren CM, Gill R. Ultrastructural morphological changes are not characteristic of apoptotic cell death following focal cerebral ischaemia in the rat. *Neurosci Lett* 1996;213:111-4.
- 21 Driscoll M, Gerstbrein B. Dying for a cause: Invertebrate genetics takes on human neurodegeneration. *Nat Rev Genet* 2003;4:181-94.
- 22 Namura S, Hirt L, Wheeler VC, McGinnis KM, et al. The HD mutation does not alter neuronal death in the striatum of Hdh(Q92) knock-in mice after mild focal ischemia. *Neurobiol Dis* 2002;11:147-54.
- 23 Charriaud-Marlangue C, Margail I, Plotkine M, Ben-Ari Y. Early endonuclease activation following reversible focal ischemia in the rat brain. *J Cereb Blood Flow Metab* 1995;15:385-8.
- 24 Namura S, Zhu J, Fink K, et al. Activation and cleavage of caspase-3 in apoptosis induced by experimental cerebral ischemia. *J Neurosci* 1998;18:3659-68.
- 25 Li Y, Chopp M, Jiang N, Zaloga C. In situ detection of DNA fragmentation after focal cerebral ischemia in mice. *Brain Res Mol Brain Res* 1995;28:164-8.
- 26 Philchenkov A. Caspases: Potential targets for regulating cell death. *J Cell Mol Med* 2004;8:432-44.
- 27 Fink K, Zhu J, Namura S, et al. Prolonged therapeutic window for ischemic brain damage caused by delayed caspase activation. *J Cereb Blood Flow Metab* 1998;18:1071-6.
- 28 Hara H, Friedlander RM, Gagliardini V, et al. Inhibition of interleukin 1beta converting enzyme family proteases reduces ischemic and excitotoxic neuronal damage. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997;94:2007-12.
- 29 Ma J, Qiu J, Hirt L, Dalkara T, Moskowitz MA. Synergistic protective effect of caspase inhibitors and bFGF against brain injury induced by transient focal ischemia. *Br J Pharmacol* 2001;133:345-50.
- 30 Ma J, Endres M, Moskowitz MA. Synergistic effects of caspase inhibitors and MK-801 in brain injury after transient focal cerebral ischaemia in mice. *Br J Pharmacol* 1998;124:756-62.
- 31 Endres M, Wang ZQ, Namura S, Waerber C, Moskowitz MA. Ischemic brain injury is mediated by the activation of poly(ADP-ribose)polymerase. *J Cereb Blood Flow Metab* 1997;17:1143-51.
- 32 Eliasson MJ, Sampei K, Mandir AS, et al. Poly(ADP-ribose) polymerase gene disruption renders mice resistant to cerebral ischemia. *Nat Med* 1997;3:1089-95.
- 33 Leist M, Single B, Kunstle G, Volbracht C, Hentze H, Nicotera P. Apoptosis in the absence of poly(ADP-ribose) polymerase. *Biochem Biophys Res Commun* 1997;233:518-22.
- 34 Morrison C, Smith GC, Stingl L, Jackson SP, Wagner EF, Wang ZQ. Genetic interaction between PARP and DNA-PK in V(D)J recombination and tumorigenesis. *Nat Genet* 1997;17:479-82.
- 35 Wang ZQ, Stingl L, Morrison C, et al. PARP is important for genomic stability but dispensable in apoptosis. *Genes Dev* 1997;11:2347-58.
- 36 Plesnila N, Zhu C, Culmsee C, Groger M, Moskowitz MA, Blomgren K. Nuclear translocation of apoptosis-inducing factor after focal cerebral ischemia. *J Cereb Blood Flow Metab* 2004;24:458-66.
- 37 Martinou JC, Dubois-Dauphin M, Staple JK, et al. Overexpression of BCL-2 in transgenic mice protects neurons from naturally occurring cell death and experimental ischemia. *Neuron* 1994;13:1017-30.
- 38 Elibol B, Soylemezoglu F, Unal I, et al. Nitric oxide is involved in ischemia-induced apoptosis in brain: A study in neuronal nitric oxide synthase null mice. *Neuroscience* 2001;105:79-86.
- 39 Plesnila N, Zinkel S, Le DA, et al. BID mediates neuronal cell death after oxygen/glucose deprivation and focal cerebral ischemia. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001;98:15318-23.
- 40 Yang DD, Kuan CY, Whitmarsh AJ, et al. Absence of excitotoxicity-induced apoptosis in the hippocampus of mice lacking the Jnk3 gene. *Nature* 1997;389:865-70.
- 41 Bonny C, Oberson A, Negri S, Sauser C, Schorderet DF. Cell-permeable peptide inhibitors of JNK: Novel blockers of beta-cell death. *Diabetes* 2001;50:77-82.

* à lire

** à lire absolument