

# Mémoire olfactive et migration neuronale chez l'adulte

Pierre-Marie Lledo, Alan Carleton, David Desmaisons,  
Paul-Antoine Salin, Jean-Didier Vincent

*L'odorat plus que tout autre sens a partie liée avec la mémoire. Il suffit d'évoquer à ce propos le rôle des souvenirs olfactifs dans la genèse des comportements fondamentaux de l'espèce comme le sexe ou l'alimentation, et de rappeler que les structures nerveuses qualifiées de « rhinencéphaliques » sont au cœur des processus mnésiques dans le cerveau. Le système olfactif bénéficie d'un statut particulier, en l'occurrence la capacité de*

*produire des neurones pendant toute la vie de l'individu, y compris à l'âge adulte. Cette neurogenèse continue pose la question de savoir comment, dans un système dynamique soumis à un renouvellement permanent, sont conservés les différents aspects de la mémoire olfactive. L'examen des singularités du système olfactif permet d'ébaucher une réponse dans le même temps qu'il éclaire les relations entre mémoire et neurogenèse cérébrale.*

**L**a première particularité du système olfactif vient de sa relative simplicité. Alors qu'en règle générale toute voie sensorielle comporte trois neurones, deux synapses seulement relient les neurones récepteurs aux neurones du cortex cérébral olfactif (ou paléocortex). Ce dernier est notablement moins complexe que le néocortex : trois couches cellulaires seulement, une structuration verticale rigoureuse et un réseau dense de fibres d'association dans le plan horizontal. Le bulbe olfactif, interposé entre les neurones sensoriels olfactifs et le cortex cérébral, possède une organisation comparable à celle du cortex olfactif. Comme ce dernier, il est la cible de nombreuses voies afférentes, dites centrifuges, et apparaît comme une véritable structure centrale. Premier relais de l'information olfactive, ses fonctions sont en fait plus étendues que la simple transmission des messages communiqués par les récepteurs olfactifs [1, 2].

## **Le bulbe olfactif pourrait être le siège d'un stockage de l'information sensorielle**

En réponse à une stimulation olfactive, le bulbe présente une signature électrique traduisant l'activité synchronisée de neurones. Cette signature acquiert, lors d'un apprentissage, une organisation spatio-temporelle spécifique de l'odeur apprise qui se maintient durablement. Le bulbe olfactif pourrait donc conserver une trace des messages représentant des stimulus « signifiants » reçus dans une situation de forte motivation et d'éveil intense, autrement dit propice à l'apprentissage. Ainsi, chez un raton exposé à une odeur pendant qu'une stimulation tactile simule le léchage par la mère, le bulbe olfactif présente, au niveau des régions activées par cette même odeur, des changements métaboliques et structuraux. Dans le même

temps, le raton acquiert une préférence pour cette odeur. La suppression des fibres noradrénergiques dans le bulbe empêche cet apprentissage et la traduction électrique de la trace bulbaire correspondante. De même, la souris femelle n'est plus capable de garder une empreinte olfactive du mâle qui vient de la féconder. La présence de ce dernier induit alors un avortement, au même titre que celle d'un partenaire sexuel étranger [1] (effet *Bruce-Whitten*). Dans ce dernier cas, il a été vérifié que seuls les aspects relatifs à la mémoire sont perturbés et non la capacité perceptive elle-même. Ces connexions centrifuges ont pour principale cible la population la plus nombreuse des neurones du bulbe olfactif : les cellules granulaires. Ces interneurons inhibiteurs modulent l'activité des cellules principales (cellules mitrales et à panache) et jouent un rôle fondamental dans l'apprentissage olfactif (pour revue, voir [1]).

## Le bulbe olfactif est le siège d'une neurogenèse permanente

Fait exceptionnel dans le système nerveux central de l'adulte, le système olfactif conserve une capacité de neurogenèse tant au niveau des entrées (cellules sensorielles) qu'au niveau des interneurons bulbaire. Si la régénération des neurorécepteurs localisés dans la muqueuse olfactive peut s'expliquer par la nécessité d'un remplacement des neurones détruits par les agressions du monde extérieur (virus, agents chimiques, etc.), la raison du renouvellement des interneurons situés dans les couches plus profondes du bulbe olfactif reste énigmatique. En effet, des cellules de la zone subventriculaire des ventricules latéraux continuent de proliférer chez l'adulte pour donner naissance aux interneurons du bulbe olfactif. Une longue migration conduit ces cellules en formation jusqu'aux couches granulaire et glomérulaire du bulbe olfactif homolatéral [3, 4] où elles se différencient respectivement en cellules granulaires et périglomérulaires, les deux catégories d'interneurons bulbaire.

Nous avançons l'hypothèse selon laquelle cette neurogenèse pourrait être le support d'une forme de mémoire similaire à celle décrite dans le cas de l'apprentissage du chant chez l'oiseau [5]. Contrairement aux cellules germinales de la zone ventriculaire qui s'organisent radialement [6], les cellules de la zone subventriculaire ne présentent aucune organisation apparente [7]. Si, dans la zone ventriculaire, les divisions cellulaires prennent fin avant la naissance, la prolifération dans la zone subventriculaire persiste jusqu'à la vie adulte [7, 8]. Des études réalisées *in vitro* ont démontré que les cellules germinales de la zone subventriculaire peuvent se différencier en neurones lorsqu'elles sont isolées à partir d'animaux adultes [8, 9]. Les injections systémiques de thymidine tritiée ont montré qu'une de leurs principales destinations est le bulbe olfactif [10, 11], mais leur devenir n'était pas connu. Ainsi, des travaux ont indiqué que les cellules ger-

minales de la zone subventriculaire meurent rapidement après leur passage en mitose [12] ou deviennent des cellules gliales [13-19].

Ce n'est que très récemment, en suivant le trajet de petits amas cellulaires provenant de la zone subventriculaire dans le cerveau de rongeurs nouveaux [3] ou adultes [4], que la preuve d'un flux migratoire vers le bulbe olfactif, suivi d'une différenciation en neurones, a été rapportée. Grâce à l'injection de différents traceurs dans la zone subventriculaire antérieure (thymidine tritiée, marqueurs fluorescents, rétrovirus ou transplantation de cellules marquées génétiquement), il a été possible d'identifier le bulbe olfactif comme destination unique des neurones en migration. Cette migration emprunte un trajet nommé courant de migration rostral [10]. Il s'étend le long des bords dorsal et rostral de la corne antérieure du ventricule latéral pour finir au cœur même du bulbe olfactif (figure 1). Ces études de marquage ont indiqué qu'une grande majorité des cellules migratrices donnent naissance aux cellules granulaires (70 % à 80 %), les autres produisant des interneurons périglomérulaires et des cellules gliales. Les précurseurs neuronaux forment des chaînes orientées selon l'axe longitudinal du ventricule latéral et sont capables de migration sur un plan

tangentiel [20]. Chez la souris, la distance parcourue par les neuroblastes avant d'atteindre leur cible est d'environ 8 mm. Si le nombre de cellules en cours de migration n'est pas encore connu, on sait, en revanche, qu'en quelques heures, 10 000 à 20 000 cellules se joignent au courant de migration rostral [4]. La vitesse moyenne de migration y est de 30  $\mu\text{m}/\text{h}$ , c'est-à-dire quatre à cinq fois plus rapide que la migration radiale du cortex cérébral [4, 6]. Autre particularité, ces neuroblastes possèdent la capacité de se diviser durant leur déplacement [21, 22], alors même que certaines protéines caractéristiques des neurones sont déjà synthétisées [23].

L'ensemble de ces propriétés – déplacement continu des cellules en grand nombre, vitesse élevée et division cellulaire pendant la migration – soulignent les particularités de cette migration dite « en chaîne ».

## La migration en chaîne

Les cellules emportées dans le courant migratoire rostral sont caractérisées par une morphologie allongée et la présence d'un prolongement antérieur qui se termine par un cône de croissance, comparable à celui trouvé à l'extrémité d'un axone en croissance. Ce dernier pourrait jouer

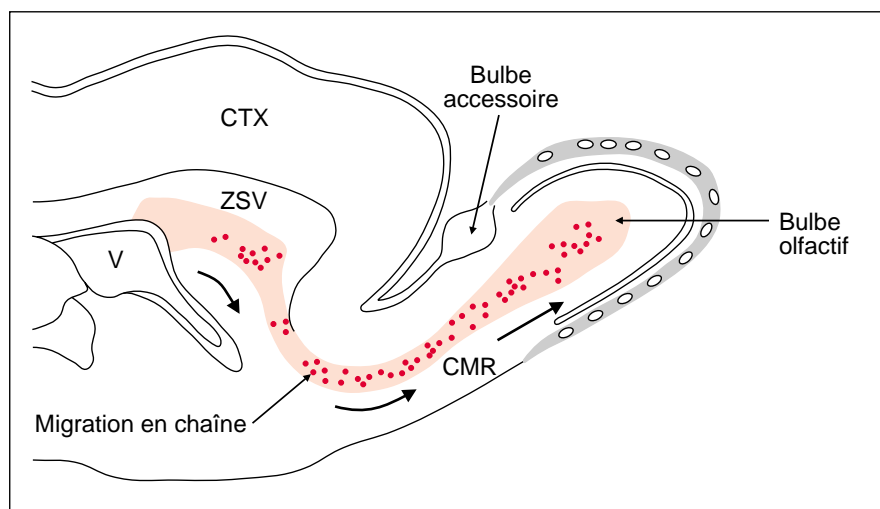


Figure 1. **Coupe sagittale du cerveau de rat adulte.** Des cellules de la zone subventriculaire (ZSV) continuent de proliférer chez l'adulte pour migrer vers le bulbe olfactif. Cette migration suit une voie appelée courant de migration rostral (CMR). V: ventricule; CTX: cortex.

un rôle important dans le déplacement des neurones.

L'existence de protéines dites morphorégulatrices qui régissent l'adhérence et le déplacement des cellules au cours du développement est bien connue [25]. Leur principale fonction est de contrôler l'adhérence des cellules à un substrat et de relier les cellules entre elles. Les molécules d'adhérence neuronale (N-CAM) qui participent à la cohésion cellulaire par un mécanisme de liaisons homophiles, ont été particulièrement étudiées. Au cours du développement, ces molécules passent d'une forme embryonnaire riche en acide polysialique (PSA-N-CAM) à une forme adulte pauvre en PSA. Cette conversion de nature biochimique s'accompagne d'une perte de la capacité migratoire des cellules au profit d'une plus grande adhérence [26]. La forme embryonnaire PSA-N-CAM, caractéristique des structures en cours de développement, est toutefois encore exprimée dans les cerveaux adultes au niveau de sites pouvant subir de profonds remaniements morpho-fonctionnels [27, 28]. Des travaux centrés autour de cette forme ont fourni d'importants indices sur les mécanismes migratoires des précurseurs neuronaux du bulbe olfactif et révélé une forte expression de PSA-N-CAM à la surface de cellules du courant migratoire [29] qui sont organisées sous forme de longs cordons [21, 27, 30]. L'invalidation partielle (un exon de 180 kb) [31], ou totale du gène *N-CAM* [32], s'accompagne d'une importante réduction de la migration des précurseurs neuronaux du bulbe olfactif. Le développement général du cerveau reste normal, mais une accumulation de cellules dans la zone subventriculaire et une atrophie bulbaire témoignent d'une interruption plus ou moins complète du flux [33]. Des expériences de transplantations tissulaires ont indiqué par ailleurs que les défauts de migration observés après suppression, par manipulation génétique du gène *N-CAM*, chez la souris, résultent bien de l'absence de la molécule d'adhérence dans le courant migratoire [34]. L'ensemble de ces résultats souligne l'importance des résidus PSA dans la migration tan-

gentielle des précurseurs neuronaux du bulbe olfactif.

Le courant migratoire comprend deux types cellulaires [29, 35]: les cellules de type A qui correspondraient aux neuroblastes en migration et les cellules de type B, riches en protéines gliales fibrillaires (GFAP), qui seraient des astrocytes. Les coupes sériées du courant de migration ont mis en évidence un agencement topographique particulier. Les chaînes sont uniquement formées des corps cellulaires et des prolongements des neuroblastes. Les astrocytes qui possèdent de multiples prolongements orientés selon la direction de migration forment une gaine tubulaire qui enveloppe les neuroblastes. Pendant la migration, les jeunes neurones se déplaceraient donc ensemble, les uns contre les autres, dans un tunnel formé par les cellules gliales. Les cellules en migration établiraient des contacts très étroits entre elles, mais jamais avec les cellules gliales environnantes.

Cette migration en chaîne décrite chez l'adulte représente une nouvelle forme de déplacement de précurseurs neuronaux fondée sur des interactions homotypiques ne faisant pas appel aux « rails » axonaux ou gliaux (caractéristiques du cerveau embryonnaire). Des cellules du cortex cérébral [36] ou du cervelet [29] qui migrent normalement le long de prolongements gliaux, lorsqu'elles sont greffées dans la zone subventriculaire antérieure, perdent leur capacité de migration. Ce résultat conforte l'idée selon laquelle la migration en chaîne serait une forme particulière de déplacement neuronal propre à certains types cellulaires. Il indique également que les signaux cellulaires de surface utilisés lors de la migration radiale sont différents de ceux utilisés pour la migration en chaîne.

La majorité des précurseurs neuronaux du courant migratoire rostral sont orientés vers le bulbe olfactif. Cette observation est en faveur de la présence, le long du trajet, d'indicateurs de direction. Cette direction pourrait résulter d'une polarisation endogène des précurseurs neuronaux ou dépendre de gradients chimiques (attractifs ou répulsifs).

Cependant, il est vraisemblable que le bulbe olfactif ne sécrète aucune de ces molécules, les cellules de la zone subventriculaire n'étant pas sensibles à la présence *in vitro* d'un explant du bulbe olfactif [37] ou à la destruction *in vivo* du bulbe olfactif. En revanche, une activité chémo-répulsive a été mise en évidence au niveau du septum caudal [37]. Les cellules de la zone subventriculaire, placées auprès d'un explant de septum caudal, migrent de façon asymétrique: elles ont pour point de départ le côté opposé à l'explant de septum.

La fonction exacte de la gaine gliale qui entoure les chaînes de cellules en cours de migration reste à découvrir. Elle pourrait former une simple barrière mécanique qui empêche l'échappée des neurones migrants en dehors du courant ou bien priver les cellules de tout contact avec des facteurs présents dans le parenchyme cérébral environnant. Cette gaine enfin pourrait fournir des substances importantes pour la survie, la différenciation ou l'orientation des neuroblastes en cours de migration. Cette nouvelle forme de migration serait utilisée dans le cerveau adulte pour les déplacements rapides, empruntant une voie tangentielle et nécessitant l'apport d'un nombre élevé de cellules. Les mécanismes impliqués dans cette migration tangentielle, tant au niveau embryonnaire [38, 39] que chez l'adulte [29, 35], ne sont pas encore connus. Définir la nature des interactions entre les jeunes neurones en déplacement, ainsi que le rôle précis de PSA-N-CAM devrait permettre de mieux appréhender la fonction de cette migration particulière.

Le système nerveux central adulte est plus accessible que le cerveau embryonnaire aux manipulations expérimentales et la production neuronale s'y effectue sur une plus longue durée. Ces caractéristiques rendent le modèle du bulbe olfactif intéressant pour l'étude des mécanismes de migration cellulaire, de guidage et de différenciation neuronale chez l'adulte. De nombreuses questions restent en suspens: comment une telle migration est-elle établie et maintenue sur une aussi longue durée? Quelle est la nature et la source de la population de cellules

souches qui permet une production continue d'interneurones dans le cerveau adulte? Pourquoi le remplacement d'interneurones du bulbe olfactif est-il nécessaire au niveau des cerveaux jeunes et adultes? Existe-t-il des facteurs capables de déclencher ou de régler cette migration en chaîne?

## Hypothèse

A chaque entrée d'air, une « carte d'activité olfactive » s'inscrit à l'entrée du bulbe et vient interagir avec l'activité spontanée des neurones bulbares. Cette carte, d'abord glomérulaire (figure 2), est traitée par les interneurones périglomérulaires qui en déterminent les contours grâce à une action inhibitrice de voisinage [40]. Elle est ensuite transférée vers les couches plus profondes par l'intermédiaire des dendrites primaires des cellules mitrales. L'excitation des cellules granulaires induit une inhibition en retour des cellules mitrales, amorçant ainsi une oscillation de l'ensemble du bulbe. Celle-ci se traduit sur l'électroencéphalogramme par un motif d'ondes modulées spatialement dans leur amplitude et leur phase. La carte d'activité imposée à la couche glomérulaire d'entrée donne donc naissance à un motif plurineuronale de sortie, dirigé vers les aires paléocorticales. Les variations de la population des cellules granulaires, par l'intermédiaire d'une neurogenèse accompagnée d'une migration continue, pourraient moduler ces cartes de sortie. Les recherches actuelles s'efforcent d'évaluer le degré de plasticité de ces circuits et de déterminer les facteurs qui influent sur leur fonctionnement. Le bulbe pourrait être le siège d'un premier traitement du message olfactif, qui serait ensuite transféré vers d'autres régions cérébrales.

Une meilleure compréhension de la dynamique neuronale du système olfactif devrait permettre d'élargir les champs d'investigation centrés sur la neurobiologie de la mémoire et de l'apprentissage qui jusqu'alors restaient limités au cadre de la synapse. Le paradigme actuel place une modification de l'efficacité synaptique à l'origine des phénomènes de

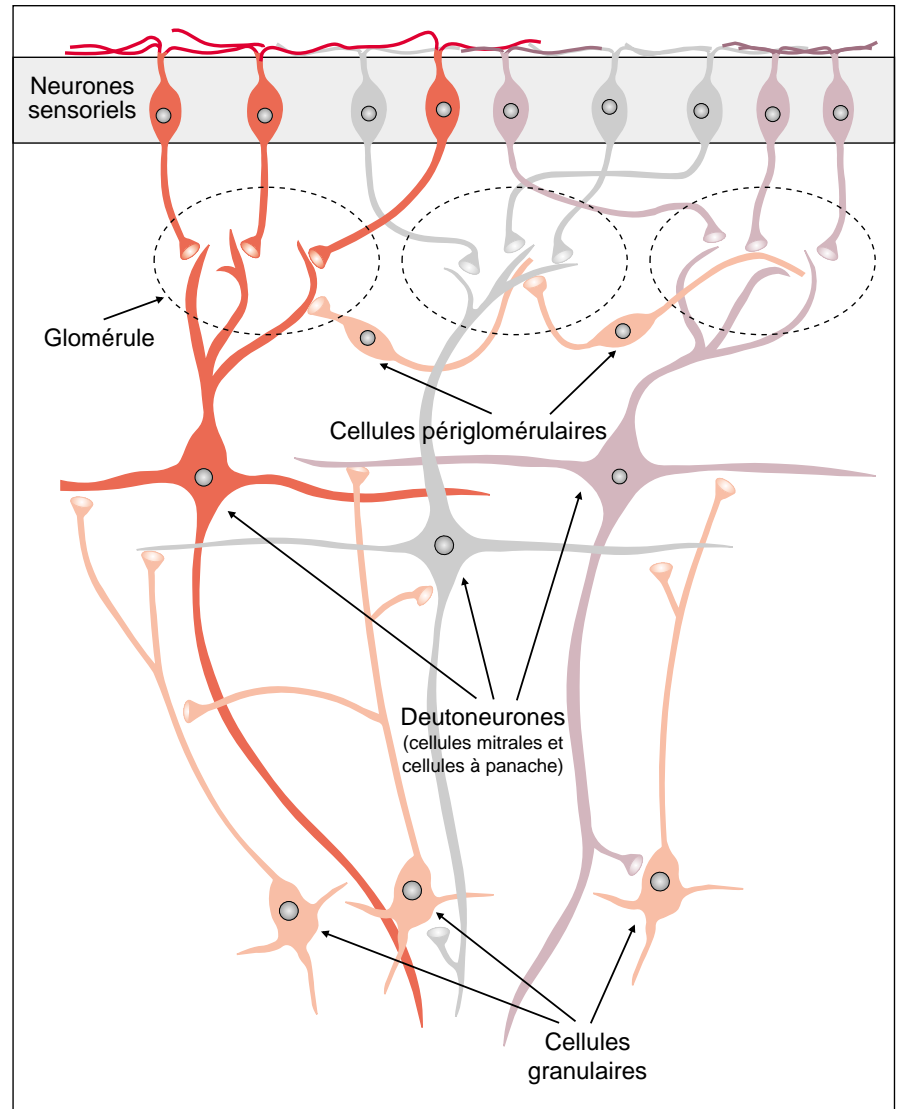


Figure 2. **Représentation schématique des connexions intrabulbaires.** Les cellules réceptrices (neurones sensoriels) de la muqueuse olfactive envoient leurs axones à l'entrée du bulbe olfactif, à travers la lame criblée de l'os ethmoïde, dans les glomérules où ils contactent les dendrites primaires des cellules mitrales. Ces neurones, de projection, sont contrôlés par deux catégories de neurones locaux inhibiteurs, les cellules périglomérulaires et les cellules granulaires.

mémoire (*m/s n° 5, vol. 13, p. 698*). Selon cette hypothèse, la mise en place de véritables engrammes, dans un réseau neuronal donné, suppose une réorganisation anatomique et fonctionnelle des connexions entre neurones. Ce remaniement s'effectuerait selon un processus de sélection qui exclurait toute participation de phénomènes constructifs. L'étude du système olfactif devrait permettre de replacer les remaniements mor-

pho-fonctionnels observés chez l'adulte dans le domaine plus vaste de celui de l'épigénèse qui régit le développement d'un système nerveux central en construction permanente (pour revue, voir [41]) ■

### Remerciements

Nous remercions très vivement le Dr Alain Prochiantz pour ses critiques et ses conseils.



## RÉFÉRENCES

1. Keverne EB. Olfactory learning. *Curr Opin Neurobiol* 1995; 5: 482-8.
2. Parmentier M, Vanderhaegen P, Schurmans S, Libert F, Vassart G. Génétique moléculaire des récepteurs olfactifs. *Med Sci* 1994; 10: 1083-90.
3. Luskin MB. Restricted proliferation and migration of postnatally generated neurons derived from the forebrain subventricular zone. *Neuron* 1993; 11: 173-89.
4. Lois C, Alvarez-Buylla A. Long-distance neuronal migration in the adult mammalian brain. *Science* 1994; 264: 1145-8.
5. Alvarez-Buylla A, Kim JR, Nottebohm F. Birth of projection neurons in adult avian brain may be related to perceptual or motor learning. *Science* 1990; 249: 1444-6.
6. Jacobson M. Developmental neurobiology. New York: Plenum Press, 1991.
7. Smart I. The subependymal layer of the mouse-brain and its cell production as shown by radioautography after thymidine-H3 injection. *J Comp Neurol* 1961; 116: 325-48.
8. Lois C, Alvarez-Buylla A. Proliferating subventricular zone cells in the adult mammalian forebrain can differentiate into neurons and glia. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993; 90: 2074-7.
9. Kirschenbaum B, Goldman SA. Brain-derived neurotrophic factor promotes the survival of neurons arising from the adult rat forebrain subependymal zone. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995; 92: 210-4.
10. Altman J. Autoradiographic and histological studies of postnatal neurogenesis. IV. Cell proliferation and migration in the anterior forebrain, with special reference to persisting neurogenesis in the olfactory bulb. *J Comp Neurol* 1969; 137: 433-58.
11. Shimada M. Cytogenetics and histogenesis of early postnatal mouse brain as studied by 3H-thymidine autoradiography. *Arch Histol Jap* 1966; 26: 413-37.
12. Morshead CM, Van der Kooy D. Postmitotic death is the fate of constitutively proliferating cells in the subependymal layer of the adult mouse brain. *J Neurosci* 1992; 12: 249-56.
13. Smart I, Leblond CP. Evidence for division and transformations of neuroglia cells in the mouse brain, as derived from radioautography after injection of thymidine-H3. *J Comp Neurol* 1961; 116: 349-67.
14. Paterson JA, Privat A, Ling EA, Leblond CP. Investigation of glial cells in semithin sections. III. Transformation of subependymal cells into glial cells, as shown by radioautography after 3H-thymidine injection into the lateral ventricle of the brain of young rats. *J Comp Neurol* 1973; 149: 83-102.
15. Privat A, Leblond CP. The subependymal layer and neighboring region in the brain of the young rat. *J Comp Neurol* 1972; 146: 277-302.
16. Levison SW, Chuang C, Abramson BJ, Goldman JE. The migrational patterns and developmental fates of glial precursors in the rat subventricular zone are temporally regulated. *Development* 1993; 119: 611-22.
17. Goldman JE. Lineage, migration, and fate determination of postnatal subventricular zone cells in the mammalian CNS. *J Neurocytol* 1995; 24: 61-4.
18. Levison SW, Goldman JE. Both oligodendrocytes and astrocytes develop from progenitors in the subventricular zone of postnatal rat forebrain. *Neuron* 1993; 10: 201-12.
19. Zerlin M, Levison SW, Goldman JE. Early patterns of migration, morphogenesis, and intermediate filament expression of subventricular zone cells in the postnatal rat forebrain. *J Neurosci* 1995; 15: 7238-49.
20. Doetsch F, Alvarez-Buylla A. Network of tangential pathways for neuronal migration in adult mammalian brain. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996; 93: 14895-900.
21. Rousselot P, Lois C, Alvarez-Buylla A. Embryonic (PSA) N-CAM reveals chains of migrating neuroblasts between the lateral ventricle and the olfactory bulb of adult mice. *J Comp Neurol* 1995; 351: 51-61.
22. Luskin MB, Boone MS. Rate and pattern of migration of lineally-related olfactory bulb interneurons generated postnatally in the subventricular zone of the rat. *Chem Senses* 1994; 19: 695-714.
23. Menezes JRL, Smith CM, Nelson KC, Luskin MB. The division of neuronal progenitor cells during migration in the neonatal mammalian forebrain. *Mol Cell Neurosci* 1995; 6: 496-508.
24. Kishi K. Golgi studies on the development of granule cells of the rat olfactory bulb with reference to migration in the subependymal layer. *J Comp Neurol* 1987; 258: 112-24.
25. Edelman GM, Rutishauser U. Molecules involved in cell-cell adhesion during development. *J Supramol Struct Cell Biochem* 1981; 16: 259-68.
26. Rutishauser U, Watanabe M, Silver J, Troy FA, Vimr ER. Specific alteration of NCAM-mediated cell adhesion by an endoneuraminidase. *J Cell Biol* 1985; 101: 1842-9.
27. Seki T, Arai Y. Distribution and possible roles of the highly polysialylated neural cell adhesion molecule (NCAM-H) in the developing and adult central nervous system. *Neurosci Res* 1993; 17: 265-90.
28. Bonfanti L, Olive S, Poulain DA, Theodosis DT. Mapping of the distribution of polysialylated neural cell adhesion molecule throughout the central nervous system of the adult rat: an immunohistochemical study. *Neuroscience* 1992; 49: 419-36.
29. Jankovski A, Sotelo C. Subventricular zone-olfactory bulb migratory pathway in the adult mouse: cellular composition and specificity as determined by heterochronic and heterotopic transplantation. *J Comp Neurol* 1996; 371: 376-96.
30. Bonfanti L, Theodosis DT. Expression of polysialylated neural cell adhesion molecule by proliferating cells in the subependymal layer of the adult rat in its rostral extensive and in the olfactory bulb. *Neuroscience* 1994; 62: 291-305.
31. Tomasiewicz H, Ono K, Yee D, Thompson C, Goridis C, Rutishauser U, Magnuson T. Genetic deletion of a neural cell adhesion molecule variant (N-CAM 180) produces distinct defects in the central nervous system. *Neuron* 1993; 11: 1163-74.
32. Cremer H, Lange R, Christoph A, Plomann M, Vopper G, Roes J, Brown R, Baldwin S, Kraemer P, Scheff S, Barthels D, Rajewsky K, Wille W. Inactivation of the N-CAM gene in mice results in size reduction of the olfactory bulb and deficits in spatial learning. *Nature* 1994; 367: 455-9.
33. Ono K, Tomasiewicz H, Magnuson T, Rutishauser U. N-CAM mutation inhibits tangential neuronal migration and is phenocopied by enzymatic removal of polysialic acid. *Neuron* 1994; 13: 595-609.
34. Hu H, Tomasiewicz H, Magnuson T, Rutishauser U. The role of polysialic acid in migration of olfactory bulb interneuron precursors in the subventricular zone. *Neuron* 1996; 16: 735-43.
35. Lois C, Garcia-Verdugo JM, Alvarez-Buylla A. Chain migration of neuronal precursors. *Science* 1996; 271: 978-81.
36. Zigova T, Betarbet R, Soteres BJ, Brock S, Bakay RAE, Luskin MB. A comparison of the patterns of migration and the destinations of homotopically transplanted neonatal subventricular zone cells and heterotopically transplanted telencephalic ventricular zone cells. *Dev Biol* 1996; 173: 1-16.
37. Hu H, Rutishauser U. A septum-derived chemorepulsive factor for migrating olfactory interneuron precursors. *Neuron* 1996; 16: 933-40.
38. O'Rourke NA, Sullivan DP, Kaznowski CE, Jacobs AA, McConnell SK. Tangential migration of neurons in the developing cerebral cortex. *Development* 1995; 121: 2165-76.
39. Walsh C, Cepko CL. Widespread dispersion of neuronal clones across functional regions of the cerebral cortex. *Science* 1992; 255: 434-40.
40. Sheperd G. Discrimination of molecular signals by the olfactory receptor neuron. *Neuron* 1994; 13: 771-90.
41. Doupe AJ. Songbirds and adult neurogenesis: a new role for hormones. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994; 91: 7836-8.

**Pierre-Marie Lledo**  
Chargé de recherche au Cnrs.

**Alan Carleton**  
Doctorant, Université Paris XI.

**David Desmaisons**  
Doctorant, Université Paris VI.

**Paul-Antoine Salin**  
Chargé de recherche au Cnrs.

**Jean-Didier Vincent**  
Professeur à la Faculté de médecine Paris-Sud, Université Paris XI, Institut universitaire de France.

Institut Alfred-Fessard, Cnrs, avenue de la Terrasse, 91198 Gif-sur-Yvette Cedex, France.

## Summary

### Olfactory memory and neuronal migration in the adult

Neuroblasts in the subventricular zone of the walls of the lateral ventricle in the brain of young and adult rodents migrate into the olfactory bulb where they differentiate into local inter-neurons. These cells move closely associated with each other, forming chains without radial glial or axonal guidance. The migrating neuroblasts express PSA-NCAM on their surface and PSA residues are crucial for cell-cell interaction during chain migration. Cells remain organized as a chain formed by homotypic interactions between cells until they reach the olfactory bulb, where they disperse radially as individual neurons. We propose that a combination of neurogenesis and neuronal replacement in the olfactory system provides unique advantages for olfactory learning.

## TIRÉS À PART

P.M. Lledo.

Alsace-France, 25-28 septembre / September 25-28

## Cascades de prolifération et proto-oncogènes Proliferation cascades and protooncogenes



Récepteurs et cascades prolifératives  
Receptors and proliferative cascades

Protéines kinases  
Protein kinases

Facteurs de transcription  
Transcription factors

Cyclines CDK, Rb  
CDK, Rb cyclins

AVEC L'AIDE DE  
SUPPORTED BY

INSERM  
INSTITUT NATIONAL DE LA SANTÉ  
ET DE LA RECHERCHE MÉDICALE

## Hormones et Régulation Cellulaire XXIII<sup>e</sup> Symposium Européen du Mont S<sup>t</sup>-Odile

## Hormones and Cell Regulation XXIII<sup>rd</sup> European Symposium of Mont S<sup>t</sup>-Odile

INSCRIPTION ET SOUMISSION DES RÉSUMÉS  
REGISTRATION AND SUBMISSION OF ABSTRACTS  
DATE LIMITE : 15 JUIN 98 / DEADLINE: JUNE 15, 98

INFORMATION ET INSCRIPTION  
INFORMATION AND INSCRIPTION  
Jacques E. Durand, Symposium S<sup>t</sup>-Odile  
IRIB-PA, ULB, Faculté de Médecine, Campus Erasme (CP 601)  
Route de Lennik 808, B - 1078 Bruxelles, Belgique  
Fax: (32) 32 2 355 46 55 - E-mail: jdurand@ulb.ac.be

### COMITÉ SCIENTIFIQUE / SCIENTIFIC COMMITTEE

E.P. Chazotte (France) F. Hofmann (Allemagne)  
J.E. Dierem (Belgique) R.F. Irvine (Royaume-Uni)  
S. Garavito (Danemark) M. Parker (Royaume-Uni)  
B. Groner (Allemagne) L.A. Pinsky (Israël)  
J. Hecouët (France)

### COMITÉ D'ORGANISATION / ORGANISING COMMITTEE

Président / Chairman: S. Garavito (Danemark)  
J.E. Dierem (Belgique) B. Groner (Allemagne)  
L.A. Pinsky (Israël)

### ORGANISATEURS LOCAUX / LOCAL ORGANISERS

M-F. Bader (France) F. Haer (France)

### CONFÉRENCIERS CONFIRMÉS / CONFIRMED LECTURERS

D.R. Alexander (Royaume-Uni) G. Kremer (France)  
B. Anas (Suède) H. Lind (Royaume-Uni)  
K. Anderson (Royaume-Uni) J.R. Nevins (États-Unis)  
J. Bartek (Danemark) E. Nigg (Suisse)  
R. Bernards (États-Unis) L. Rosenfeld (Israël)  
J.L. Bos (Pays-Bas) P. van Dijke (Israël)  
P. Chambaz (France) J.-P. Thiery (France)  
G.F. DiCorleto (Israël) G. Thomas (Suède)  
B. Groner (Allemagne) A. Ultsch (Allemagne)  
E. Gubina (Allemagne) E. Wazart (Belgique)  
K. Helse (Israël) R.A. Weinberg (États-Unis)  
P.A. Kelly (France) A. Weizsaecker (Allemagne)

## CONFÉRENCES JACQUES MONOD 1998

### INTERACTIONS ENTRE LES PARASITES ET LE SYSTÈME IMMUNITAIRE : Protection ou pathologie ?

AUSSOIS (France) - 14-18 septembre 1998

Président : WILSON R. Alan  
University of York, Department of Biology, P.O. Box 373, UK-York YO1 5YW, United Kingdom  
Phone - Téléphone : + 44 1904 432 830 - Fax - Télécopie : + 44 1904 432 884  
E-mail - Courrier électronique : raw3@york.ac.uk

Conférenciers : Barrel-Netto M., Behr C., Buzoni-Gatel D., Capron A., Capron M., Correa-Oliveira R., Dessen A., Dobbelaere D., Druilhe P., Dubremetz J.-F., Finkelman F., Grau G., Grecis R., Grimaud J.-A., Gross U., Hill A., Hoffman S., Hontebeyrie M., Kaslow D., Langhorne J., Louis J., Maizels R., Miller H., Milon G., Nutman T., Puijalon O., Riley E., Scott P., Sher A., Wilson R.A.