

Remarquable conservation de la voie de signalisation Notch dans le développement et la réparation de l'oreille interne, des nématodes aux mammifères

Chez la drosophile, le nombre des cellules précurseurs du système nerveux est fixé, de même que leur position, et leur chronologie d'activation. Cette détermination dépend d'une part de l'expression régionalisée de gènes «proneuraux» induisant la différenciation cellulaire, et d'autre part de l'échange intercellulaire de signaux inhibant cette différenciation neuronale. Ce processus d'inhibition «latérale», qui empêche que toutes les cellules ne se différencient en neuroblastes, est la résultante de l'activation d'un récepteur transmembranaire: Notch, par des ligands comme Delta ou Serrate. Ce même signal d'inhibition latérale préside aussi au développement des organes sensoriels de la mouche, et on le retrouve également dans le développement du système nerveux des nématodes, des oiseaux, et des mammifères [1]. La voie Notch a donc été très conservée au cours de l'évolution (*m/s* 1997, n° 6/7, p. 914). Une preuve de plus, si besoin était, vient d'être apportée par une série de travaux sur l'organe de l'audition. En effet, le développement des cellules ciliées de l'oreille interne est réglé par la voie de signalisation Notch dans des espèces animales aussi différentes que le poisson-zèbre, le poulet et la souris. Dans les cellules de l'oreille rudimentaire du poisson-zèbre, des homologues de Notch sont largement exprimés au cours du développement. Les ligands Delta A, B, et D ne sont exprimés que dans les cellules progénitrices des cellules ciliées, et, par inhibition latérale, les cellules voisines deviennent des cellules accessoires ou

stromales. Chez le mutant *mind bomb* (ou *mib*), qui présente par ailleurs des anomalies du système nerveux, les cellules ciliées se développent très précocement et en grand nombre aux dépens des cellules de soutien et ce, en raison du blocage de la voie Delta/Notch. Malheureusement, la nature moléculaire du gène *mib* reste à découvrir, les expériences de *linkage* n'ayant réussi jusqu'à présent qu'à exclure un certain nombre d'hypothèses parmi lesquelles celle de l'intervention des homologues de Notch connus chez le poisson-zèbre [2].

Chez le poulet, la différenciation embryonnaire des cellules de l'oreille interne s'effectue sous l'influence de la voie Notch/Serrate1 pour aboutir à une alternance de cellules ciliées et de cellules de soutien [3]. La voie Notch/Delta1 entre en action ultérieurement, par exemple lors de la régénération des cellules ciliées après lésion de l'oreille interne par des substances toxiques [4]. *Delta1* est abondamment exprimé trois jours après le début des lésions dans les régions de prolifération cellulaire. Sa concentration reste élevée dans les cellules qui se différencient en cellules ciliées, tandis qu'elle diminue dans celles qui deviennent des cellules stromales.

Chez la souris, enfin, on sait que l'organe de Corti contient quatre rangées de cellules ciliées, chaque cellule ciliée étant séparée de sa voisine par une cellule intermédiaire de soutien, conséquence de l'inhibition latérale. Il existe normalement trois rangées de cellules externes et une rangée de cellules internes. Un groupe américain vient de démon-

trer que le programme de différenciation est contrôlé par *Notch1*, qui code pour un récepteur transmembranaire, et *Jag2*, codant pour un ligand activateur de Notch1 [5].

Entre E 12 et 14,5 (jours de vie embryonnaire), *Notch1* est fortement exprimé dans le conduit cochléaire, puis son expression diminue vers E 18 dans les cellules devenant des cellules ciliées, alors qu'elle reste élevée jusqu'au deuxième jour après la naissance dans les cellules stromales. Ces dernières, comme chez l'oiseau [3], peuvent changer de destinée: si une cellule ciliée est détruite au laser, la cellule de soutien adjacente la remplace en se différenciant en cellule ciliée [6]. *Jag2* commence à être exprimé à E 14,5 dans une bande étroite débutant à la base de la cochlée qui se poursuit ensuite vers l'apex pour former la structure à trois rangées de cellules externes et une rangée de cellules internes du labyrinthe antérieur (*figure 1A*). Chez les souris chez lesquelles le gène *Jag2* a été invalidé, on trouve quatre rangées de cellules ciliées externes et deux rangées de cellules ciliées internes dont certaines sont contiguës, sans l'interposition d'une cellule de soutien (*figure 1B*). De plus, l'orientation des touffes de stéréocils, à l'apex des cellules ciliaires est souvent anormale. Chez les souris hétérozygotes pour la mutation nulle de *Jag2*, les images sont moins caractéristiques mais le nombre de cellules ciliées est plus élevé que chez la souris sauvage.

Il existe donc une très grande analogie entre le développement des structures mécano-sensorielles de la

■■■ BRÈVES ■■■

■■■ **La peau et les poils: les fonctions du gène *Hairless*.** L'homologue humain du gène *Hairless* de la souris, localisé en 8p21.2, code pour un facteur de transcription multifonctionnel [1] et fut d'abord impliqué dans l'*alopecia universalis*, maladie récessive autosomique rare, caractérisée par une absence de poils isolée (*m/s* 1998, n°5, p.664). Ce même gène fut mis en cause dans une autre forme d'alopecie congénitale: l'atrachie avec lésions papuleuses (APL). Une totale chute des poils survient rapidement après la naissance et, des années plus tard, apparaît une éruption papuleuse et des kystes folliculaires kératineux, surtout localisés à la face et au cou, au cuir chevelu et aux membres. Si l'APL ne peut être confondue avec l'*alopecia universalis*, il devient intéressant de comparer les mutations du gène *Hairless* dans chacune de ces deux maladies. D'après une équipe de chercheurs israéliens qui vient de trouver une mutation dans une grande famille consanguine palestinienne de la région de Galilée, celle-ci – une délétion d'une cytosine en position 3434 dans l'exon 18 – devrait provoquer une terminaison prématurée dans la région carboxy-terminale de la protéine, région très conservée et probablement impliquée dans l'activité transcriptionnelle [2]. Cette région serait déterminante pour les dernières phases du développement du follicule pileux, alors que les autres mutations (dans les exons 6, 12, 15 et 17), décrites dans des cas d'*alopecia universalis*, compromettraient les phases précoces du développement des follicules (*m/s* 1996, n°11, p.1278). Cette hypothèse mérite confirmation, ce qui ne sera pas facile en raison de la rareté de ces atrichies.

[1. Thompson CC, Bottcher MC. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996; 94: 8527-32.]

[2. Sprecher E, et al. *Am J Hum Genet* 1999; 64: 1323-9.]

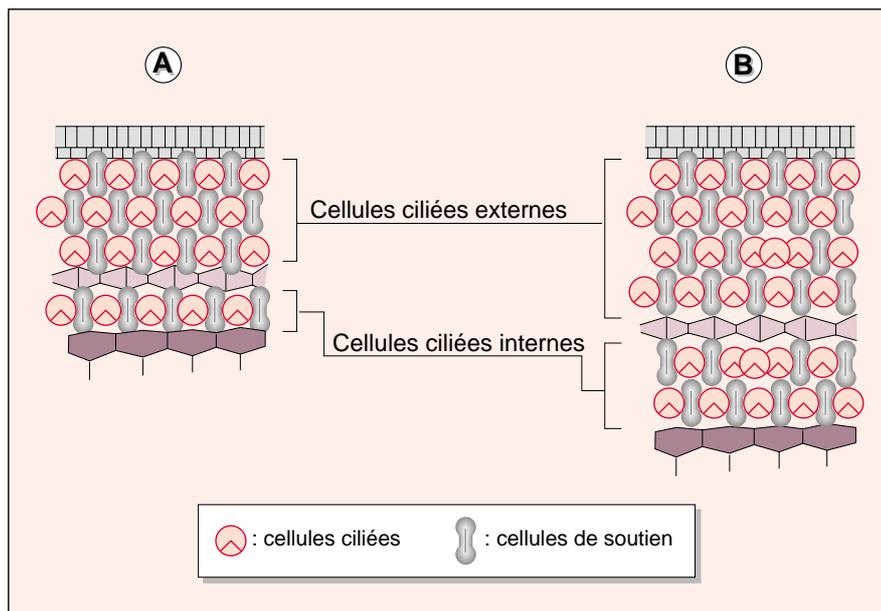


Figure 1. **Aspect schématique de l'organisation des cellules ciliées dans l'organe de Corti chez les mammifères.** **A.** Souris normale: trois rangées de cellules ciliées internes et une rangée de cellules ciliées externes. Les cellules ciliées sont séparées par des cellules de soutien. **B.** Souris dont le gène *Jag2* a été invalidé: quatre rangées de cellules ciliées externes et deux rangées de cellules ciliées internes, quelquefois contiguës. (D'après [6].)

drosophile et celui de l'oreille interne des vertébrés, et en particulier des mammifères. Cela implique-t-il un processus évolutif entre ces organes sensoriels? La voie de signalisation Notch est trop répandue dans de nombreux systèmes pour en venir à cette conclusion sans acquérir d'abord des connaissances encore plus complètes sur les régulateurs en amont et les cibles en aval de cette voie Notch, si fréquente au cours du développement et de la différenciation cellulaire (*m/s* 1997, n°6/7, p.914 et n°12, p.1481) [7].

1. Dulon D, Aran JM. Aspects cellulaires et moléculaires de la transduction mécano-sensorielle dans l'oreille interne. *Med Sci* 1990; 6: 744-54.

2. Haddon C, Jiang YJ, Smithers L, Lewis J. Delta-Notch signaling and the patterning of sensory cell

differentiation in the zebrafish ear: evidence from the mind bomb mutant. *Development* 1998; 125: 4637-44.

3. Adam J, Myat A, Le Roux I, et al. Cell fate choices and the expression of Notch, Delta and Serrate homologues in the chick inner ear: parallels with drosophila sense-organ development. *Development* 1998; 125: 4645-54.

4. Stone JS, Rubel EW. Delta1 expression during avian hair cell regeneration. *Development* 1999; 126: 961-73.

5. Lanford PJ, Lan Y, Jiang R, et al. Notch signaling pathway mediates hair cell development in mammalian cochlea. *Nat Genet* 1999; 21: 289-92.

6. Kelley MW, Talreja D, Corwin JT. Replacement of hair cells after laser microbeam irradiation in cultured organ of Corti from embryonic and neonatal mice. *J Neurosci* 1995; 15: 3013-26.

7. Posakony JW. Birds on a wire and tiling the inner ear. *Nat Genet* 1999; 21: 253-4.

Simone Gilgenkrantz

9, rue Basse, 54330 Clerey-sur-Brenon, France.