

La jouvence du bulbe olfactif: de nouveaux neurones dans le cerveau adulte

Des neurones néoformés apparaissent en permanence dans certaines structures du cerveau adulte. La manière très particulière dont s'effectue cette neurogenèse à partir de la zone germinative est maintenant connue mais les raisons et les conséquences fonctionnelles de celle-ci restent obscures. A côté de l'hippocampe et du néocortex, le bulbe olfactif offre un exemple de ces rares structures nerveuses dont les cellules sont renouvelées tout au long de la vie [1]. Dans le cadre d'une collaboration entre chercheurs en neurophysiologie et en éthologie du Cnrs*, nous venons de montrer que l'aptitude des souris à discriminer deux odeurs nécessite la production de nouveaux neurones dans le bulbe olfactif [2]. Ces travaux montrent que les capacités régénératrices du cerveau adulte peuvent avoir des conséquences fonctionnelles relativement importantes et offrent, par la même occasion, de nouvelles bases pour les stratégies thérapeutiques des maladies neurodégénératives.

Jusqu'à récemment on considérait le cerveau adulte comme un organe dépourvu de toute capacité régénératrice et condamné à perdre inéluctablement ses éléments les plus précieux: les neurones. La capacité du cerveau de produire de nouvelles cellules à l'âge adulte a reçu un premier témoignage il y a une trentaine d'années lorsque Joseph Altman et son groupe décrivent une prolifération de neurones chez le rat [3]. Curieusement, ces potentialités régénératrices du cerveau des mammifères suscitèrent alors si un intérêt limité. Goldman et Nottenbohm

réhabilitèrent dans les années 1980 la notion de neurogenèse dans le cerveau adulte en démontrant la production et la migration de neurones dans le cerveau du canari [4]. En revanche, la généralisation de ces observations à l'homme fut retardée, une première série de travaux n'ayant pu montrer l'existence d'une neurogenèse chez des macaques adultes. Quelques années plus tard, Gould et Eriksson apportèrent les preuves du renouvellement des neurones cérébraux à l'âge adulte, respectivement chez les primates non humains ([5] et *m/s* 1998, n° 12, p. 1453) et chez l'homme ([6] et *m/s* 1999, n° 12, p. 1448). On connaît aujourd'hui trois structures cérébrales qui présentent une neurogenèse permanente: l'hippocampe, le néocortex et le bulbe olfactif. Les neurones nouvellement formés ont pour origine une zone germinative constituée de cellules souches, la zone subgranulaire du gyrus denté de l'hippocampe et la zone sous-ventriculaire bordant les ventricules cérébraux. Ainsi, les cellules de la zone sous-ventriculaire, qui continuent de proliférer chez l'adulte, empruntent un courant de migration qui les conduit jusqu'au bulbe olfactif, premier relais cérébral du traitement de l'information olfactive [1]. Contrairement aux travaux menés sur l'hippocampe, les études relatives aux conséquences fonctionnelles du renouvellement des neurones dans le bulbe olfactif n'avaient jusqu'à présent suscité que peu d'attention. Nous avons utilisé des souris mutantes pour la molécule d'adhérence neuronale N-CAM (*neuronal cell adhesion molecule*), qui présentent un déficit de migration des précurseurs neuronaux du bulbe olfactif [7] pour étudier les conséquences,

sur le plan neuroanatomique et comportemental, d'une diminution du renouvellement des neurones bulbaires. Chez les animaux mutants, l'étude neuroanatomique et immunocytochimique a permis en premier lieu de montrer que le défaut de migration des neurones conduisait à une diminution du nombre de cellules localisées dans la couche granulaire du bulbe olfactif. L'identification du contenu des cellules a montré que cette population soumise au renouvellement était homogène et contenait du GABA, le neurotransmetteur inhibiteur des interneurons inhibiteurs du bulbe olfactif. Sur le plan comportemental, différentes épreuves permettant d'évaluer les performances olfactives ont révélé chez ces souris mutantes des difficultés substantielles à distinguer deux odeurs différentes. Après avoir vérifié que ce défaut de discrimination ne pouvait être attribué à une diminution de la sensibilité olfactive, nous avons constaté que les facultés d'acquisition et de stockage de l'information olfactive des souris mutantes étaient également intactes. Ces résultats montrent qu'un défaut de la neurogenèse bulbaire affecte de manière spécifique les capacités de discrimination olfactive chez la souris adulte et suggèrent un rôle déterminant des processus permanents de prolifération et de migration des neurones bulbaires dans ces fonctions olfactives. Il semble qu'un nombre critique de cellules contenant du GABA soit nécessaire aux facultés de discrimination olfactive. Ces travaux devraient non seulement enrichir nos connaissances dans le domaine des mécanismes et des fonctions régénératrices du système nerveux central, mais aussi offrir, sur le plan thérapeutique, de nouvelles

* Institut Alfred-Fessard, Gif-sur-Yvette, Laboratoire d'éthologie expérimentale et comparée, Villeteuse et IBDM, Marseille.

stratégies visant à transplanter ou à détourner depuis leur zone germinative, des neurones nouvellement formés dans le cerveau.

1. Lledo PM, Carleton A, Desmaisons D, Salin PA, Vincent JD. Mémoire olfactive et migration neuronale chez l'adulte. *Med Sci* 1998; 14: 771-6.
2. Gheusi G, Cremer H, McLean H, Chazal G, Vincent JD, Lledo PM. Importance of newly generated neurons in the adult olfactory bulb for odor discrimination. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000; 97: 1823-8.

3. Altman J. Are new neurons formed in the brains of adult mammals? *Science* 1962; 135: 1127-8.
4. Goldman SA, Nottebohm F. Neuronal production, migration, and differentiation in a vocal control nucleus of the adult female canary brain. *Proc Natl Acad Sci USA* 1983; 80: 2390-4.
5. Gould E, Reeves AJ, Graziano MS, Gross CG. Neurogenesis in the neocortex of adult primates. *Science* 1999; 286: 548-52.
6. Eriksson PS, Perfilieva E, Bjork-Eriksson T, et al. Neurogenesis in the adult human hippocampus. *Nat Med* 1998; 11: 1313-7.
7. Cremer H, Lange R, Christoph A, et al. Inacti-

vation 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.

Gilles Gheusi
Pierre-Marie Lledo

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

■■■■ BRÈVES ■■■■

■■■■ **Les mécanismes de la colinéarité spatio-temporelle des gènes *Hox*.** On connaît depuis longtemps l'importance des gènes *Hox* au cours du développement embryonnaire [1, 2]. La séquence d'activation de ces gènes, organisés en complexes multigéniques, est corrélée à leur position relative au sein du complexe: cette propriété remarquable est connue sous le nom de «colinéarité spatio-temporelle». Jusqu'à présent, le mécanisme qui organise cette activation séquentielle n'a pu être déterminé. Des expériences visant à relocaliser de façon ciblée des gènes *Hoxd* à une position plus postérieure avaient permis de proposer un modèle de régulation gouvernant l'activation des gènes *Hox* en fonction de leur position relative au sein du complexe [3]. Par ailleurs, une série de délétions en amont du complexe *HoxD* avait mis en évidence l'existence de séquences dont l'absence se traduisait par une expression précoce et simultanée des gènes de ce complexe [4]. La colinéarité résulterait de la levée de cette répression au cours du développement, d'abord au profit des gènes situés en 3' puis progressivement au profit de gènes situés plus en 5' du complexe. Cependant, un tel mécanisme ne permet pas à lui seul d'expliquer les résultats d'expériences de transgénèse classique montrant que certains gènes *Hox* ont un profil d'expression simi-

laire à leur copie endogène, qu'ils soient intégrés au sein de leur complexe ou en dehors. C'est le cas par exemple pour *Hoxb1*. Que se passerait-il donc si ce gène *Hoxb1*, exprimé normalement très précocement, était inséré à l'extrémité 5' (tardive) du complexe *HoxD*? Les résultats de cette expérience viennent d'être publiés [5] et montrent que plusieurs mécanismes semblent impliqués dans l'expression colinéaire des gènes *Hox*. Placé dans le complexe *HoxD*, *Hoxb1* ne s'exprime plus dans le cerveau postérieur, ce qui est en accord avec le modèle initialement proposé. En revanche, dans le mésoderme, *Hoxb1* reste exprimé précocement: il ne suit donc pas un profil d'activation en accord avec la position qu'il occupe alors au sein du complexe *HoxD*. De plus, cette relocalisation provoque une activation précoce du gène voisin *Hoxd13*. Un effet semblable est observé dans le cas de la relocalisation de *Hoxd9* à la même position, en amont de *Hoxd13*. Les séquences régulatrices portées par les transgènes *Hoxb1* et *Hoxd9* peuvent donc modifier le processus d'activation et rompre la colinéarité. La colinéarité spatio-temporelle des gènes *Hox* semble ainsi régie par différentes phases de régulation impliquant différents types de mécanismes. Une première phase d'activation initiale serait gouvernée par une régulation globale qui aurait pour but d'empê-

cher l'activation précoce des gènes tardifs. Dans une seconde phase, l'expression (ou le maintien de l'expression) serait sous le contrôle de séquences *cis*-régulatrices locales.

- [1. Jacob F, et al. *Med Sci* 1994; 10: 145-8.]
- [2. Renucci A, et al. *Med Sci* 1993; 9: 157-64.]
- [3. Van der Hoeven F, et al. *Cell* 1996; 85: 1025-35.]
- [4. Kondo T, et al. *Cell* 1999; 97: 407-17.]
- [5. Kmita M, et al. *Genes Dev* 2000; 14: 198-211.]