

Nogo : pas de régénération axonale en sa présence

Chez les mammifères adultes, les lésions traumatiques de la moelle épinière ou du cerveau entraînent la destruction de neurones mais aussi la section de faisceaux d'axones (axotomie) dont les neurones d'origine ne meurent pas. Les axones coupés ne régénèrent pas. Ces lésions provoquent donc une interruption du transfert des informations nerveuses et conduisent à des déficits permanents, comme la paralysie. La reconstitution des circuits lésés et, par là même, la récupération fonctionnelle, dépendent de la capacité du neurone à faire repousser son axone sectionné jusqu'à ses cibles. Comprendre comment stimuler la régénération axonale est donc une des questions majeures posées aux neurobiologistes.

Dès le début du siècle, S. Ramon y Cajal (1928) émettait l'hypothèse selon laquelle l'absence de régénération axonale dans le cerveau et la moelle épinière serait due à des facteurs situés dans l'environnement des axones plutôt qu'à une incapacité intrinsèque des neurones à régénérer [1]. En effet, contrairement à ce que l'on observe dans le système nerveux central (SNC), dans le système nerveux périphérique (SNP), il y a régénération axonale. Ainsi les neurones sensoriels, dont le corps cellulaire est situé dans les ganglions rachidiens, peuvent régénérer la branche de leur axone qui va vers la périphérie mais pas celle qui entre dans la moelle épinière.

Il a fallu attendre le début des années 1980 pour qu'Albert Aguayo et son équipe (Montréal, Canada) confirment qu'une grande variété de neurones du SNC peuvent régénérer leur axone dans des greffes de nerf

sciatique (environnement périphérique, donc favorable) [2]. En parallèle, Martin Schwab et Hans Thoenen (1985) ont observé que les neurones sensoriels en culture ne poussent pas dans un fragment de nerf optique (SNC) alors qu'ils poussent dans des fragments de nerf sciatique (SNP) [3], démontrant ainsi la présence de facteurs inhibiteurs. Martin Schwab (Zürich, Suisse) s'est alors attelé à l'identification de ces molécules inhibitrices de la régénération axonale.

Dès 1988, son équipe identifiait certaines protéines membranaires, localisées spécifiquement sur les oligodendrocytes matures (les cellules assurant la myélinisation des fibres nerveuses dans le SNC) et dans la myéline du SNC, qui inhibent fortement la croissance axonale [4]. Très vite, ces protéines ont été partiellement caractérisées biochimiquement ce qui a conduit à la production d'anticorps spécifiques [5]. L'application de ces anticorps au niveau de la moelle épinière sectionnée de rat adulte a entraîné, pour la première fois *in vivo*, une régénération axonale dans le SNC [6]. En revanche, la caractérisation biochimique complète et le clonage de ces molécules se sont avérés très difficiles.

Enfin, en janvier dernier, de longs efforts ont porté leurs fruits: *nogo* a été cloné, par trois groupes [7-9] dont celui de Martin Schwab. Ce gène code pour trois protéines, Nogo-A, Nogo-B et Nogo-C, issues de l'épissage alternatif d'un ARN primaire. Ces trois protéines possèdent le même domaine carboxy-terminal; Nogo-A et Nogo-B partagent le même domaine amino-terminal (figure 1). Seule Nogo-A remplit toutes les fonc-

tions attendues des inhibiteurs de la régénération axonale présents dans la myéline: elle contient toutes les séquences peptidiques identifiées dans les protéines inhibitrices partiellement caractérisées, elle est exprimée dans les oligodendrocytes et la myéline du SNC et est reconnue par les anticorps bloquant l'effet inhibiteur de la myéline sur la croissance axonale. Enfin, des extraits cellulaires de lignée CHO exprimant de façon stable Nogo-A inhibent la croissance axonale des neurones sensoriels en culture.

L'analyse de la séquence de NOGO ne révèle aucune homologie avec des protéines de surface, sécrétées ou présentes dans la matrice extracellulaire, et qui seraient impliquées dans la croissance axonale. En revanche, la partie C-terminale présente une grande homologie avec la famille des Réticulons (RTN), des protéines associées au réticulum endoplasmique dont la fonction est encore inconnue. Aucune des trois protéines codées par *nogo* n'a de peptide signal permettant leur adressage à la mem-

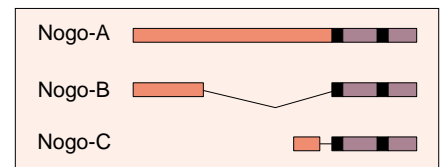


Figure 1. **Structure présumée des protéines Nogo.** Les trois protéines Nogo A, B et C sont issues de l'épissage alternatif du gène *Nogo*. Elles possèdent toutes trois le même domaine carboxy-terminal qui comprend deux domaines transmembranaires (en noir). Nogo-A et Nogo-B partagent le même domaine amino-terminal.

brane plasmique. Elles possèdent toutefois des domaines hydrophobes permettant leur incorporation dans la membrane plasmique. Même si la majorité de la protéine se situe dans le réticulum endoplasmique, au moins une fraction de Nogo-A est présente à la membrane plasmique. Toutefois, deux modèles différents d'intégration à la membrane ont été proposés.

Le clonage de *Nogo* est sans doute un pas décisif dans l'histoire de la régénération axonale, parce qu'il permettra de mieux comprendre la place de ce facteur parmi l'ensemble des facteurs inhibant la régénération axonale. En effet, le processus de régénération axonale ne dépend pas d'un seul facteur: il implique certes des facteurs environnementaux (présents dans la myéline et dans la cicatrice gliale consécutive à la lésion) mais également certaines propriétés intrinsèques du neurone lésé. Une étude récente *in vivo* a ainsi montré

que les neurones sensoriels peuvent régénérer dans la moelle épinière en présence de facteurs trophiques [10] (*m/s 2000*, n° 3, p. 444).

La découverte de *nogo* n'est donc qu'une étape dans la compréhension de l'absence de régénération axonale dans le SNC, mais il s'agit tout de même d'une étape décisive, ne serait-ce que parce qu'elle clôt une chasse ouverte il y a maintenant plus de 12 ans !

1. Cajal RS. Degeneration and regeneration of the nervous system. In: May RH, ed. New York: Hafner, 1928.
2. David S, Aguayo AJ. Axonal elongation into peripheral nervous system «bridges» after central nervous system injury in adult rats. *Science* 1981; 214: 931-3.
3. Schwab ME, Thoenen H. Dissociated neurons regenerate into sciatic but not optic nerve explants in culture irrespective of neurotrophic factors. *J Neurosci* 1985; 5: 2415-23.
4. Schwab ME, Caroni P. Oligodendrocytes and CNS myelin are nonpermissive substrates for neurite growth and fibroblast spreading *in vitro*. *J Neurosci* 1988; 8: 2381-93.

5. Caroni P, Schwab ME. Antibody against myelin-associated inhibitor of neurite growth neutralizes nonpermissive substrate properties of CNS white matter. *Neuron* 1988; 1: 85-96.

6. Schnell L, Schwab ME. Axonal regeneration in the rat spinal cord produced by an antibody against myelin-associated neurite growth inhibitors. *Nature* 1990; 343: 269-72.

7. Chen MS, Huber AB, van der Haar ME, et al. Nogo-A is a myelin-associated neurite outgrowth inhibitor and an antigen for monoclonal antibody IN-1. *Nature* 2000; 403: 434-9.

8. GrandPre T, Nakamura F, Vartanian T, Strittmatter SM. Identification of the Nogo inhibitor of axon regeneration as a Reticulon protein. *Nature* 2000; 403: 439-44.

9. Prinjha R, Moore SE, Vinson M, et al. Inhibitor of neurite outgrowth in humans. *Nature* 2000; 403: 383-4.

10. Ramer MS, Priestley JV, McMahon SB. Functional regeneration of sensory axons into the adult spinal cord. *Nature* 2000; 403: 312-6.

Isabelle Dusart

Inserm U. 106, Hôpital de la Salpêtrière, 47, boulevard de l'Hôpital, 75651 Paris Cedex 13, France.