

## Vers la neuroanatomie monocellulaire

Le système nerveux central est formé de plusieurs dizaines de milliards de cellules nerveuses qui envoient, chacune, des projections axonales – aboutissant à des contacts synaptiques – vers plusieurs dizaines au moins, plusieurs centaines de milliers parfois, d'autres neurones. Le déchiffrement de cette jungle de connexions inter-neuronales (dont l'objectif est de répondre à la question toute bête : qui parle à qui ?) est, depuis près de 50 ans, le travail de neuroanatomistes dont les techniques se sont progressivement raffinées. L'histoire de ce raffinement a été marquée par des étapes essentielles [1], parmi lesquelles on peut citer la technique de marquage par précipités argentiques des axones en dégénérescence (dites de Nauta, puis de Fink-Heimer) il y a près d'un demi-siècle, le transport axonal antérograde d'acides aminés radio-marqués au début des années 1970, le transport axonal rétrograde – puis antérograde – de la peroxydase du raifort quelques années plus tard, le transfert axonal antérograde de la lectine *phaseolus vulgaris* à la fin des années 1980, celui – rétrograde – de virus pseudorabiques dans les 5 dernières années. C'est sans doute une nouvelle étape majeure dans cette quête que viennent de réaliser Jeff Friedman et ses collaborateurs de l'Université Rockefeller de New York [2]. La résolution spatiale de l'ensemble des techniques utilisées jusqu'à présent était limitée par le volume occupé par le « marquage » originel (qu'il s'agisse d'une lésion ou de l'injection d'un traceur) à partir duquel étaient repérés les neurones afférents à cette zone, ou les axones qui en émergeaient. Or le cerveau contient, quasiment dans tous ses noyaux, des populations neu-

ronales hétérogènes dont les afférences ou les efférences étaient ainsi mélangées par l'artefact nécessaire au traçage des voies. Ce problème a été contourné d'une façon fort élégante par l'équipe de Rockefeller. Le traceur utilisé, qui marque les neurones afférents à une zone de façon rétrograde, après capture par les terminaisons synaptiques, est un virus pseudorabique. Ce virus se réplique dans les cellules présentes au site d'injection, il est ensuite libéré et capté par les synapses avant d'être transporté dans l'axone jusqu'au corps cellulaire dans lequel on peut le repérer. L'astuce des auteurs a consisté à introduire, dans un virus de ce type, une cassette *Lox-Stop-Lox* entre le promoteur et un transgène *GFP*, de façon à en interdire l'expression. Ils ont ensuite injecté ce virus dans le cerveau de souris transgéniques chez lesquelles la protéine Cre était exprimée sous le contrôle d'un promoteur spécifique, NPY (neuropeptide Y) dans un cas, récepteur de la leptine dans un autre. Cre, en excisant sur la cassette « stop » *Loxp* [3] a libéré l'expression du gène codant pour la GFP et, ainsi, révélé la présence du virus dans les neurones qui contactaient spécifiquement les cellules exprimant, dans le premier cas, le promoteur NPY, dans le second celui du récepteur de la leptine. Ainsi, une injection intracérébrale du virus qui affectait de très nombreux autres neurones dans lesquels la protéine Cre n'était pas présente, a révélé les connexions spécifiques de ces deux populations neuronales très minoritaires. Alors que le domaine s'essouffait un peu, voilà une technique de marquage conditionnel qui va sans doute redonner du grain à moudre (et des

coupes à regarder) à toute une nouvelle génération de neuroanatomistes !

1. Heimer L, RoBards MJ, *Neuroanatomical tract-tracing methods*. New York: Plenum Press 2001 : 567.
2. Defalco J, Tomishima M, Liu H, et al. Virus-assisted mapping of neural inputs to a feeding center in the hypothalamus. *Science* 2001; 291: 2608-13.
3. Babinet C, Cohen-Tannoudji M. Vingt ans d'interventions délibérées sur le génome de la souris : une révolution dans l'approche génétique de l'étude de la biologie des mammifères. *Med Sci* 2000; 16: 31-42.

### Marc Peschanski

Inserm U. 421, Faculté de médecine, 8, rue du Général-Sarraill, 94010 Créteil Cedex, France.