

## Le développement radiaire du cortex cérébral remis en cause

Depuis près de 20 ans, l'ensemble des travaux qui concernent le développement du cortex cérébral s'appuie sur une théorie générale présentée au début des années 1970 par Pasko Rakic (Yale University, USA) [1-3]. Le système nerveux central se développe à partir d'une étroite couche de cellules germinatives qui forme les parois du tube neural. Dans la région céphalique, le tube s'élargit pour former trois renflements qui donneront naissance aux diverses parties du cerveau, le renflement antérieur (proscéphale) contenant les cellules souches des hémisphères cérébraux. La prolifération neuronale n'existe qu'au niveau des cellules souches, les cellules neuroépithéliales. Une fois atteinte la dernière mitose, le jeune neurone (neuroblaste) doit migrer vers sa place définitive où il termine sa maturation en développant son arborisation dendritique et son axone.

Le cortex cérébral du mammifère adulte est caractérisé par la superposition de deux organisations, une organisation laminaire — en couches parallèles à la surface corticale — et une organisation, perpendiculaire à la surface, en colonnes. Cette double organisation a des bases anatomiques : (a) une base morphologique, car les cellules situées dans une même couche ont des caractéristiques voisines en ce qui concerne leur taille et leur arborisation dendritique ; (b) une base hodologique, car d'une part les zones de projection axonale des neurones corticaux sont fonction de la couche dans laquelle est situé leur corps cellulaire et, d'autre part, les axones aboutissant au cortex (provenant des zones sous-corticales) l'innervent de façon radiaire en se conformant à l'organisation des colonnes. Cette double organisation laminaire et columnaire a des pendants fonctionnels importants que l'on peut schématiser en disant que les neurones qui font partie d'une

colonne traitent un même message nerveux de façon différente suivant leur couche, alors que les neurones situés dans une couche traitent de la même façon des messages nerveux qui diffèrent suivant la colonne concernée.

L'hypothèse de Rakic est que l'on peut associer une unité proliférative (« micro-colonne ») formée, au cours du développement, d'un très petit groupe de cellules prolifératives situées le long de la paroi du tube neural et une colonne corticale du cerveau adulte. La figure 1 montre le

schéma réalisé par Rakic pour expliquer sa théorie. Dans ce schéma, les neuroblastes, à la fin de leur dernière mitose, sont guidés par une cellule gliale « radiaire » (dont les expansions vont de la couche germinative à la surface corticale) jusqu'à leur localisation définitive dans l'épaisseur du cortex. C'est la localisation de la cellule souche dans la zone germinative qui impose donc la localisation du neurone dans une colonne précise du cortex. La localisation du neurone dans une couche est déterminée par sa « date de nais-

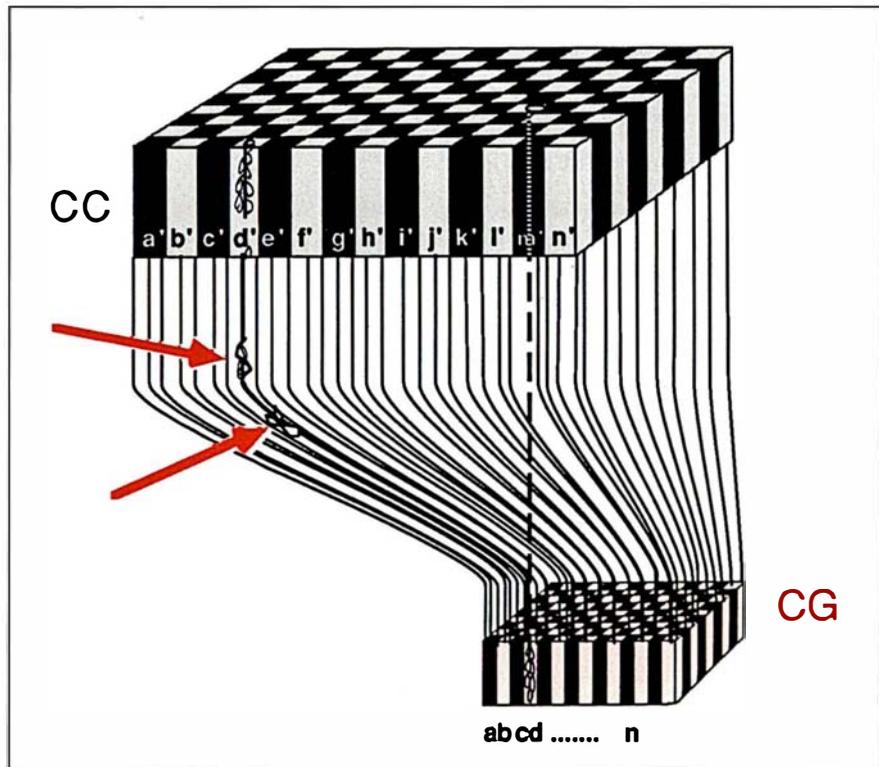


Figure 1. Schéma illustrant la théorie de Pasko Rakic. A chaque micro-colonne de cellules souches (a... n) situées dans la couche germinative (CG) correspond une colonne de cellules corticales (a'... n') dans le cortex cérébral (CC) qui ont migré le long des guides formés par les cellules gliales arrangées en « grille » (flèches). (Adapté de [3].)

sance» de telle façon que les neuroblastes les plus précoces occupent les couches les plus profondes et les plus tardifs, les couches superficielles. Quoique Pasko Rakic s'en défende aujourd'hui [3], selon cette théorie, le placement des neurones corticaux au cours de l'ontogenèse présente un caractère tout à fait inexorable.

C'est cette inexorabilité qui est discutée depuis longtemps, et que de nombreux auteurs ont cherché à remettre en cause, sans jamais véritablement contester la théorie générale. Deux travaux que vient de publier la revue *Science* font partie de cet effort pour atténuer la rigidité de la théorie de Pasko Rakic en soulignant qu'elle n'est pas forcément applicable à tous les neurones, à toutes les espèces et à toutes les phases du développement.

Le premier travail [4, 5] a été réalisé par l'équipe de Nicole Le Douarin (CNRS) et concerne le développement de chimères caille-poulet. Cette équipe étudie depuis longtemps le développement du système nerveux en remplaçant, chez l'embryon de poulet, des régions du tube neural (ou des crêtes neurales à l'origine du système nerveux périphérique) par leur homologue prélevé chez des embryons de caille du même âge développemental. L'intérêt de cette transplantation est l'identification naturelle des cellules provenant du transplant, après l'éclosion, grâce à une caractéristique nucléaire aisément discernable sur les coupes histologiques [6]. Il est possible, ainsi, de déterminer ce que sont devenues les cellules nées de la prolifération de cellules germinatives localisées dans une région précise du tube neural (ou des crêtes neurales) et, en particulier, de les suivre dans leur migration.

Cette fois, les transplantations ont concerné les régions les plus antérieures du tube neural, c'est-à-dire les renflements donnant naissance aux diverses régions du cerveau. Les auteurs ont alors observé que les premières phases de migration s'effectuent effectivement de façon radiaire — comme cela est prévu par la théorie de Pasko Rakic — ce qui se traduit par une claire démarcation entre les tissus formés respectivement

par les cellules souches de poulet et de caille placées côte à côte dans la paroi du tube neural. Après quelques jours, des migrations tangentielles sont en revanche tout à fait évidentes dans les premier et second renflements, en particulier donc dans les régions qui donnent naissance aux hémisphères cérébraux. Le mélange de cellules de caille et de poulet est d'autant plus important que l'on s'éloigne des zones germinatives, et la zone d'interpénétration atteint dans certaines régions 400  $\mu\text{m}$ . Migrations radiaire et tangentielle sont donc présentes dans le cerveau embryonnaire de ces chimères, elles concernent les neurones et les cellules gliales. Il ne s'agit cependant pas d'un phénomène ubiquitaire et, par exemple, il n'existe dans l'hippocampe qu'une migration radiaire. Mais le développement cortical

aviaire est peut-être sensiblement différent de celui des primates sur lesquels Pasko Rakic a établi sa théorie. L'article de Walsh et Cepko [7] suggère cependant lui aussi, chez un mammifère cette fois (le rat), l'existence d'une migration tangentielle au cours du développement du cortex cérébral. Nous avons déjà présenté dans *médecine/sciences* la technique utilisée par Constance Cepko pour suivre la descendance de cellules souches en introduisant dans la couche germinative, grâce à un rétrovirus, le gène codant pour la  $\beta$ -galactosidase provenant d'*Escherichia coli*. Le gène intégré au génome des cellules souches se transmet aux descendants et s'exprime, ce qui permet de le reconnaître chez l'animal adulte à l'aide d'une réaction enzymatique relativement simple. Les résultats de cette étude indi-

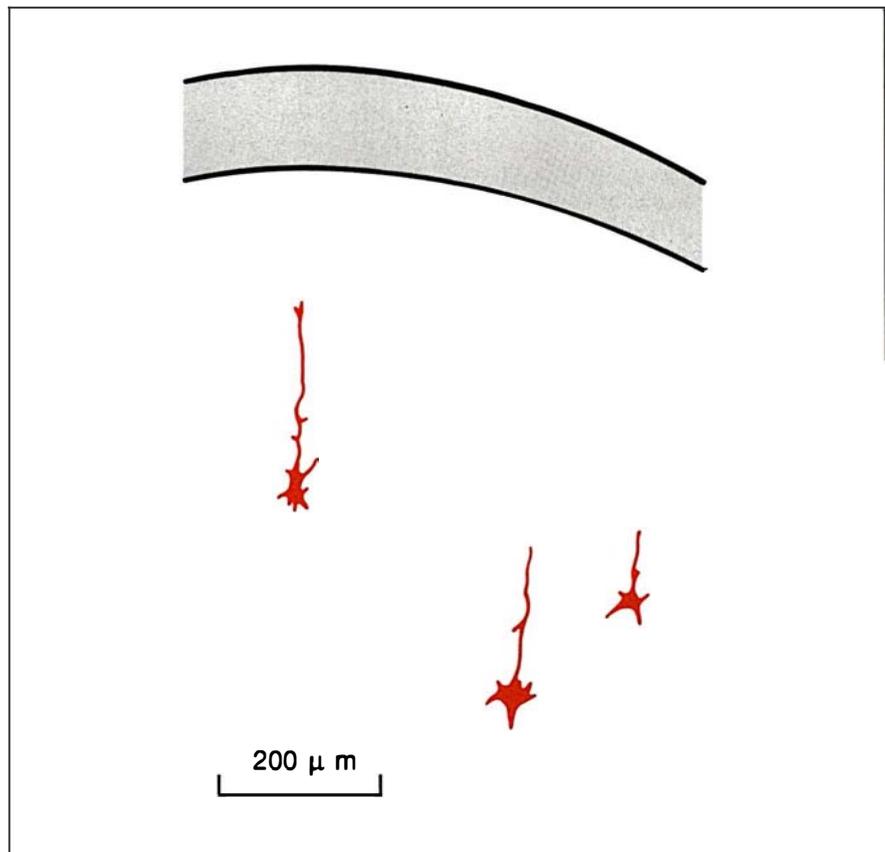


Figure 2. **Trois neurones corticaux appartenant probablement à un même clone, mais séparés les uns des autres de plus de 200  $\mu\text{m}$  et situés dans des colonnes différentes.** (Adapté de [7].)

quent que certains clones (mais pas tous) de cellules provenant d'une même cellule souche sont présents non seulement dans des couches différentes — ce qui était prévu par la théorie de Pasko Rakic — mais également dans des colonnes certes voisines mais différentes (*figure 2*). Incidemment, Constance Cepko a également vérifié dans cette expérience les résultats qu'elle avait obtenus dans la rétine, à savoir l'existence de progéniteurs communs pour les neurones et diverses sortes de cellules gliales (oligodendrocytes et astrocytes dans le cas du cortex).

La technique de marquage des lignées cellulaires de Constance Cepko n'est sans doute pas totalement inattaquable et l'on peut envisager qu'une partie de ces résultats soient liés à des transferts intercellulaires du virus ou à une dispersion au moment du marquage des cellules souches. Certains résultats restent cependant assez clairs pour démontrer une migration tangentielle, surajoutée à la migration radiaire parfaitement retrouvée.

Au total, donc, tant les résultats obtenus chez les chimères caille-poulet que ceux du marquage à la  $\beta$ -galactosidase suggèrent, de nouveau, non pas la nécessité de se débarrasser de la théorie de Rakic, mais bien plutôt le besoin d'en atténuer la rigidité. Une façon comme une autre de reconnaître la solidité de la théorie générale élaborée il y a presque vingt ans.

Marc Peschanski

#### RÉFÉRENCES

1. Rakic P. Guidance of neurons migrating to the fetal monkey neocortex. *Brain Res* 1971 ; 33 : 471-6.
2. Rakic P. Mode of migration to the superficial layers of fetal monkey neocortex. *J Comp Neurol* 1972 ; 145 : 61-83.
3. Rakic P. Specification of cerebral cortical areas. *Science* 1988 ; 241 : 170-6.
4. Barnes DM. Bird brain switch leads to new song. *Science* 1988 ; 241 : 1434-5.
5. Balaban E, Teillet MA, Le Douarin N. Application of the quail-chick chimera system to the study of brain development and behavior. *Science* 1988 ; 241 : 1339-42.
6. Le Douarin N. The neural crest. Cambridge : Cambridge University Press, 1982.
7. Walsh C, Cepko CL. Clonally related cortical cells show several migration patterns. *Science* 1988 ; 241 : 1342-5.

■■■ Des souris ont été rendues transgéniques pour le gène de l'enzyme superoxyde dismutase (SOD) humaine. Il s'agissait de voir si un excès de cette enzyme, localisée chez l'homme sur le chromosome 21, reproduirait certains des symptômes de la trisomie 21 (*voir m/s n° 2, vol. 4, p. 127*). Ces souris avaient un comportement normal ; cependant un examen approfondi, effectué par des chercheurs israéliens [1], a montré dans la langue de ces souris des anomalies de la jonction neuro-musculaire, notamment la destruction de certains axones terminaux et le développement de multiples petites terminaisons. Ces lésions ressemblent à celles qu'on observe normalement chez des animaux âgés, ainsi que dans la langue des sujets atteints de trisomie 21. Un autre travail a montré [2] que lorsque le gène de la SOD est introduit dans la lignée de cellules de rat PC 12, il provoque des troubles de la captation des neurotransmetteurs. Cependant, jusqu'à présent, aucune anomalie n'a été relevée dans le cerveau des animaux transgéniques malgré la forte élévation locale de l'activité SOD.

- [1. Avraham KB, *et al.* *Cell* 1988 ; 54 : 823-9.]
- [2. Elroy-Stein O, Groner Y. *Cell* 1988, 52 : 259-67.]

■■■ La signification fonctionnelle des multiples isoformes de récepteurs (notamment de neuromédiateurs) se précise dans plusieurs cas. Il existe au moins cinq types de séquences codantes pour les récepteurs muscariniques de l'acétylcholine, numérotés dans certains articles de M1 à M5. La distribution tissulaire de ces récepteurs varie ; leur couplage aussi ! Les récepteurs M1, M4 et M5 sont couplés, par l'intermédiaire d'une G-protéine, à la phospholipase C stimulant la voie des phospho-inositides alors que les isoformes M2 et M3, par l'intermédiaire d'une G-protéine de type Gi, sont couplées à l'inactivation de l'adénylate cyclase [1-3]. M1 et M4, qui stimulent la production d'inositol

phosphate lorsqu'ils sont activés par un agoniste, entraînent aussi une modification de canaux ioniques (ouverture d'un canal potassique dépendant du  $Ca^{++}$  et inhibition des canaux potassiques dépendant du voltage [4]). Ainsi apparaît-il que l'étonnante multiplicité des isoformes des récepteurs hormonaux et de neuromédiateurs est l'une des solutions retenues par l'évolution pour diversifier les réponses physiologiques à un même agent.

- [1. Barnard EA. *Nature* 1988 ; 335 : 301-2]
- [2. Peralta EG, *et al.* *Nature* 1988 ; 334 : 434-7.]
- [3. Lai J, *et al.* *Life Sci* 1988 ; 42 : 2489-502.]
- [4. Fukuda K, *et al.* *Nature* 1988 ; 335 : 355-8.]

■■■ Un déficit des processus de recombinaison à l'origine d'un déficit immunitaire. Le syndrome de déficit immunitaire combiné sévère SCID (*severe combined immunodeficiency*) de la souris affecte les lignées lymphocytaires B aussi bien que T. Il s'agit d'une mutation autosomique récessive spontanée de la souris. La recombinaison des segments V, D et J y est anormale au niveau des gènes de chaînes lourdes des immunoglobulines. La coupure au niveau des signaux « nona-mères-heptamères » [1] se fait normalement, mais la liaison entre les extrémités des fragments clivés est anormale [2]. Il est probable qu'un même phénomène survient au niveau des gènes des sous-unités des récepteurs pour l'antigène des lymphocytes T, expliquant les grandes délétions de ces régions qui sont observées. La « recombinaison VDJ » est commune aux lymphocytes B et T. Une anomalie d'un des composants de cette recombinaison pourrait donc expliquer la maladie.

- [1. Malissen M, Malissen B. *médecine/sciences* 1988 ; 6 : 304-11.]
- [2. Malynn BA, *et al.* *Cell* 1988 ; 54 : 452-60.]