

Greffe de neurones fœtaux dans le cerveau adulte : spécificité des connexions et plasticité

A la conception selon laquelle le cerveau adulte était une structure figée ne pouvant guère se modifier que par perte d'unités fonctionnelles, a fait place, ces dernières années, l'image d'un organe capable d'une certaine plasticité. Des neurones adultes peuvent notamment contracter de nouvelles liaisons spécifiques avec des neurones fœtaux implantés à des fins de reconstruction de zones endommagées. Les neurones implantés peuvent être réinnervés par les afférences physiologiques des neurones détruits, surtout par celles appartenant aux systèmes diffus ; ils peuvent aussi, dans certaines limites, projeter des axones en direction de cibles physiologiques. Ces résultats permettent de fonder l'espoir, certes lointain mais raisonnable, d'améliorer des syndromes neurologiques comportant une destruction neuronale par greffe de tissus fœtaux dans les régions lésées.

Ole Isacson

ADRESSE

O. Isacson : *directeur de recherche*. Laboratoire de neurorégénération, McLean Hospital. *Professeur assistant de neurologie et neurosciences*. Harvard Medical School. Neuroregeneration laboratory, McLean Hospital, Harvard Medical School, Belmont, MA 02178, États-Unis.

m/s n° 9, vol. 6, novembre 90

L'histoire des transplantations intracérébrales de neurones remonte au début de ce siècle, lorsque Tello [1], un élève de Ramón y Cajal, posait, dès 1911, le problème d'une repousse possible, dans un tissu transplanté, des neurites issus de cellules nerveuses adultes endommagées. Depuis une quinzaine d'années, ces études ont une croissance exponentielle et elles ont permis de définir certaines règles qui régissent la spécificité des connexions axonales et la plasticité neuronale dans le cerveau de mammifères adultes. Les recherches expérimentales ont par ailleurs débouché sur des tentatives d'application thérapeutique,

telle celle récemment couronnée de succès réalisée chez un malade parkinsonien par l'équipe regroupée autour d'Anders Björklund et Olle Lindvall [2].

Dans cet article, je présenterai plusieurs exemples de systèmes neuro-naux lésés puis reconstruits par greffe neuronale dans le cerveau adulte. A partir de ces études, j'essaierai de montrer que : (1) lors d'une perte neuronale, comme après apport de nouveaux neurones par greffe intracérébrale, le tissu se recompose au cours du temps de façon à assurer une densité relative de neurones, cellules gliales et fibres afférentes qui ressemble à celle du tissu normal ; (2) les axones issus des neurones

RÉFÉRENCES

1. Tello F. La influencia del neurotropismo en la regeneración de los centros nerviosos. *Trab Lab Invest Biol Univ Madrid* 1911 ; 9 : 123-59.
2. Lindvall O, Brundin P, Widner H, et al. Intra-striatal grafts of fetal dopamine neurons survive and improve motor function in Parkinson's disease. *Science* 1990 ; 247 : 575-7.
3. Coyle JT, Schwarcz R. The use of excitatory amino acids as selective neurotoxins. In : Björklund A, Hökfelt T, eds. *Handbook*. Amsterdam : Elsevier, 1983 : 508-27.
4. Isacson O, Brundin P, Kelly PAT, Gage FH, Björklund A. Functional replacement by grafted striatal neurons in the ibotenic acid lesioned rat striatum. *Nature* 1984 ; 311 : 458-60.
5. Isacson O, Wictorin K, Fischer W, Sofroniew MV, Björklund A. Fetal cortical suspension grafts to the excitotoxically lesioned neocortex : anatomical and neurochemical studies of trophic interactions. *Prog Brain Res* 1988 ; 78 : 13-27.
6. Isacson O, Sofroniew MV. Neurochemical and morphological evidence for remodelling of intrinsic and afferent systems following loss and replacement of cortical neurons. *J Neurosci* 1990 ; in press.
7. Isacson O, Dunnett SB, Björklund A. Graft-induced behavioural recovery in an animal model of Huntington's disease. *Proc Natl Acad Sci USA* 1986 ; 83 : 2728-32.
8. Coffey PJ, Perry VH, Rawlins JNP. An investigation into the early stages of the inflammatory response following ibotenic acid-induced neuronal degeneration. *Neuroscience* 1990 ; 35 : 121-32.
9. Nothias F, Onténiente B, Geffard M, Peschanski M. Dissimilar responses of adult thalamic monoaminergic and somatosensory afferent fibers to implantation of thalamic fetal cells. *Neuroscience* 1990 ; 35 : 153-66.
10. Cotman CW, Matthews DA, Taylor D, Lynch G. Synaptic rearrangement in the dentate gyrus : histochemical evidence of adjustments after lesions in immature and adult rats. *Proc Natl Acad Sci USA* 1973 ; 70 : 3473-77.
11. Raisman G. Neuronal plasticity in the septal nuclei of the adult brain. *Brain Res* 1969 ; 14 : 25-48.
12. Sotelo C, Palay SL. Altered axons and axon terminals in the lateral vestibular nucleus of the rat. Possible examples of neuronal remodelling. *Lab Invest* 1971 ; 25 : 653-71.
13. Björklund A, Johansson B, Stenevi U, Svengard NA. Reestablishment of functional connections of regenerating central adrenergic and cholinergic axons. *Nature* 1975 ; 253 : 446-8.
14. Björklund A, Stenevi U. *In vivo* evidence for a hippocampal adrenergic neurotrophic factor specifically released on septal deafferentation. *Brain Res* 1981 ; 229 : 403-28.

foetaux greffés sont à même de reconnaître des signaux produits par l'environnement adulte et de rétablir, ainsi, un réseau de connexions appropriées ; et (3) les phénomènes de plasticité manifestés par les neurones de l'hôte adulte s'accompagnent du respect de la spécificité anatomique et chimique des connexions. Les résultats obtenus dans les expériences de greffe intracérébrale soulignent la capacité du cerveau adulte à se remodeler, permettant d'envisager des thérapies futures pour certaines maladies neurodégénératives.

Le nombre de neurones détermine l'environnement local

Le cerveau adulte est caractérisé par un volume et une densité cellulaire qui diffèrent nettement suivant les espèces. On ne connaît pas, cependant, les règles qui régissent cette densité et les rapports locaux entre

neurones, cellules gliales et autres cellules non nerveuses. Les expériences au cours desquelles des neurones sont éliminés localement puis remplacés par des neurones transplantés permettent d'étudier comment le tissu cérébral adulte maintient ces caractéristiques cytoarchitecturales.

La découverte de substances excitotoxiques comme l'acide kaïnique ou l'acide iboténique [3] a permis de réaliser des lésions purement neuronales dans des régions circonscrites du cerveau, en épargnant aussi bien les fibres nerveuses afférentes à la lésion ou de passage que les autres types de cellules formant le tissu cérébral. De telles lésions neuronales peuvent servir de modèle à certaines maladies neurodégénératives. Ainsi, lorsqu'elles sont réalisées dans le striatum, elles ressemblent par bien des aspects aux atteintes liées à la chorée de Huntington [4]. On peut de même obtenir un modèle expérimental reproduisant certains aspects de

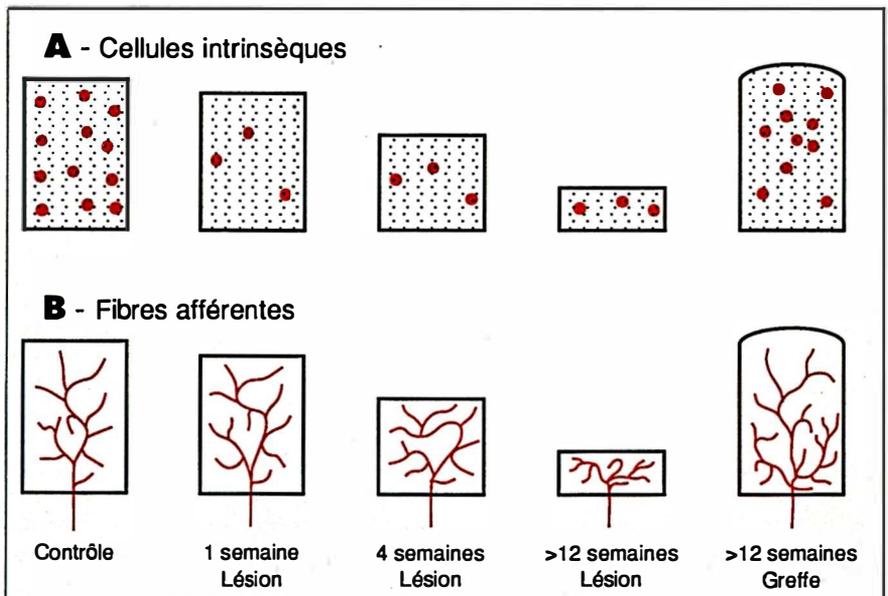


Figure 1. **Série de schémas montrant successivement, dans le cortex cérébral normal, 1, 4 et plus de 12 semaines après lésion excitotoxique, enfin plus de 12 semaines après une greffe de neurones embryonnaires réalisée une semaine après la lésion excitotoxique, les modifications de la cytoarchitecture (en haut) et des fibres afférentes appartenant aux systèmes globaux (en bas) [6].**

l'atrophie corticale liée à la maladie d'Alzheimer en appliquant des excitotoxines sur le cortex cérébral ou l'hippocampe [5, 6, 7]. A partir de ce modèle, nous avons examiné l'évolution de ces systèmes après déplétion neuronale puis lorsque des neurones fœtaux étaient transplantés dans la zone de lésion. Les arborisations axonales terminales des neurones cholinergiques, sérotoninergiques, noradrénergiques et dopaminergiques dans le cortex cérébral font partie de ce que l'on nomme des systèmes globaux (ou diffus) parce que chaque neurone à leur source innerve des territoires extrêmement larges dans le cerveau. De façon hypothétique, il a été suggéré que le maintien de ces riches arborisations axonales dans le cortex dépendrait d'un apport en facteurs neurotrophiques.

A la suite de la déplétion neuronale induite par l'excitotoxine dans le cortex cérébral (figure 1), ces systèmes afférents ne sont pas modifiés dans un premier temps, ce qui est reflété également par une absence d'altération des concentrations tissulaires des neurotransmetteurs qu'ils contiennent ou de leurs enzymes de synthèse [5]. La plupart des neurones sont éliminés mais pas tous, et le volume tissulaire est tout d'abord préservé par une réaction gliale et une invasion de cellules circulantes, comme c'est le cas lors d'une réaction inflammatoire [8]. Cela conduit à une nette augmentation du rapport entre le nombre de fibres afférentes et les neurones survivants. Secondairement, la perte neuronale provoque une lente atrophie tissulaire. Dans les conditions de l'expérience présentée dans la figure 1, le cortex cérébral n'occupe plus que 20 % du volume d'origine après trois à quatre mois d'évolution. Durant ce processus lent au cours duquel le nombre des cellules gliales décroît dans le cortex, la densité des neurones survivant à la lésion devient plus forte que juste après la déplétion neuronale. Le tissu ressemble alors plus, du point de vue microscopique, à celui observé chez l'adulte intact [6]. De même, on observe une certaine normalisation du rapport entre le nombre des fibres afférentes et celui des neurones.

Dans un second protocole expérimental, la lésion excitotoxique a été suivie, sept jours plus tard, par une transplantation de neurones fœtaux qui se sont ensuite développés en occupant le territoire libéré par les neurones éliminés. Trois mois plus tard, ces neurones greffés forment des lobules dans lesquels le neuropile ressemblait en partie à celui du cortex cérébral adulte. Ainsi, des fibres nerveuses afférentes de l'hôte ont-elles pu pousser dans ce tissu et l'innerver (voir plus loin).

Les analyses neurochimiques des régions lésées et transplantées confirment les résultats anatomiques [5] (figure 2). Immédiatement après la lésion, les marqueurs neurochimiques correspondant aux neurones corticaux

veuses afférentes de l'hôte ont-elles pu pousser dans ce tissu et l'innerver (voir plus loin).

Les analyses neurochimiques des régions lésées et transplantées confirment les résultats anatomiques [5] (figure 2). Immédiatement après la lésion, les marqueurs neurochimiques correspondant aux neurones corticaux

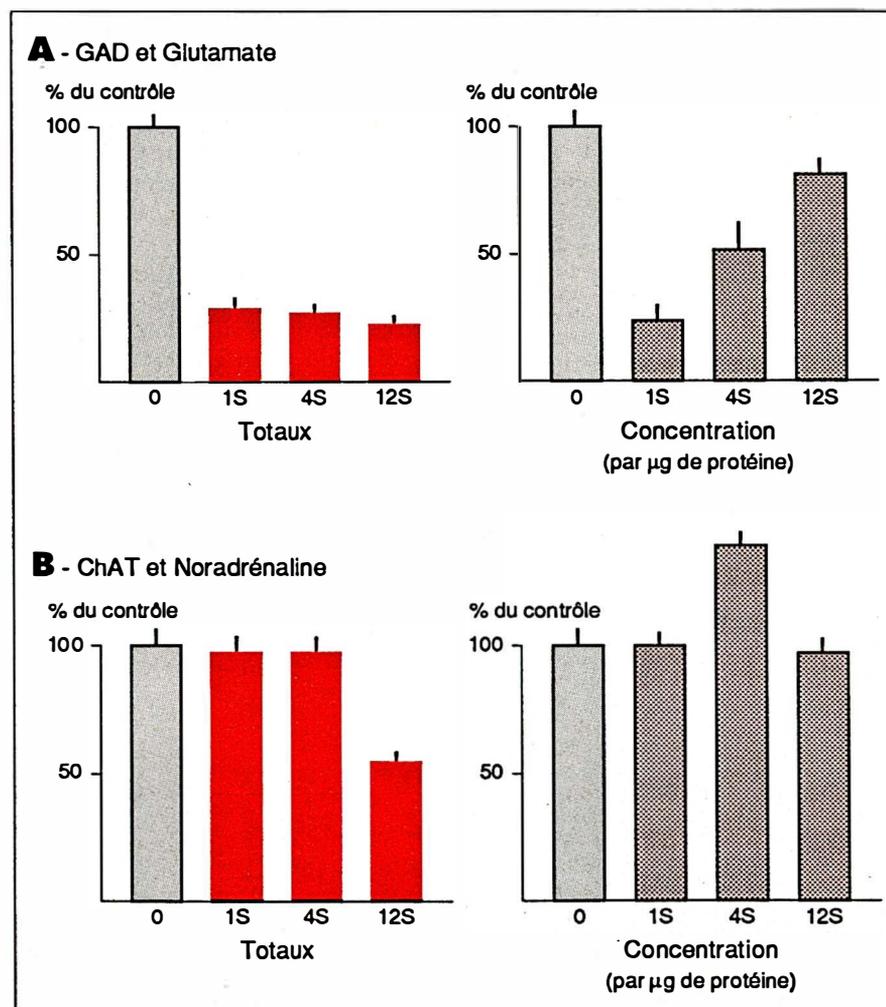


Figure 2. **Comparaison des résultats obtenus sur divers marqueurs neurochimiques après lésion excitotoxique et greffe dans le cortex cérébral.** En haut, les résultats portent sur le contenu global (à gauche) et la concentration (à droite) de deux marqueurs des neurones corticaux (intrinsèques) et en bas de deux marqueurs de fibres afférentes appartenant à des systèmes globaux. On voit que dans le premier cas, la quantité totale baisse immédiatement de façon abrupte et définitive alors que la concentration se rapproche progressivement de la normale. Dans le second cas, la quantité totale baisse à très long terme, alors que la concentration évolue peu [6]. GAD : acide glutamique décarboxylase ; chAT : choline acétyltransférase.

RÉFÉRENCES

15. Gage FH, Björklund A, Stenevi U. Reinnervation of the partially deafferented hippocampus by compensatory collateral sprouting from spared cholinergic and noradrenergic afferents. *Brain Res* 1983 ; 268 : 27-37.
16. Will B, Cassel JC, Kelche C. Deleterious and « overshoot » effects of intracerebral transplants. In : Gage F, Privat A, Christen Y, eds. *Neuronal Grafting and Alzheimer's Disease*. Berlin : Springer, 1989 : 189-98.
17. Peschanski M, Besson JM. Structural alteration and possible growth of afferents after kainate lesions in the adult rat thalamus. *J Comp Neurol* 1987 ; 258 : 185-203.
18. Peschanski M, Isacson O. Fetal homotypic transplants in the excitotoxically neuron-depleted thalamus. *J Comp Neurol* 1988 ; 274 : 449-63.
19. Peschanski M, Nothias F, Dusart I, Onténiente B, Geffard M, Isacson O. Differential neural plasticity of diffuse monoaminergic and point-to-point sensory afferents as demonstrated by responses to target deprivation and fetal neural transplants. In : Gage F, Privat A, Christen Y, eds. *Neuronal Grafting and Alzheimer's Disease*. Berlin : Springer, 1989 : 177-88.
20. Nothias F, Onténiente B, Geffard M, Peschanski M. Rapid growth of host afferents into fetal thalamic transplants. *Brain Res* 1988 ; 463 : 341-5.
21. Victorin K, Isacson O, Fischer W, Nothias F, Peschanski M, Björklund A. Connectivity of striatal grafts implanted into the ibotenic-acid lesioned striatum. I : Subcortical afferents. *Neuroscience* 1988 ; 27 : 547-62.
22. Victorin K, Simerly RB, Isacson O, Swanson LW, Björklund A. Connectivity of striatal grafts implanted into the ibotenic acid-lesioned striatum. II : Efferent projecting graft neurons and their relationship to host afferents within the grafts. *Neuroscience* 1989 ; 30 : 313-30.
23. Sotelo C, Alvarado-Mallart RM. Cerebellar transplants : immunocytochemical study of the specificity of Purkinje cells inputs and outputs. In : Björklund A, Stenevi U, eds. *Neural Grafting in the Mammalian CNS*. Amsterdam : Elsevier, 1985 : 205-17.
24. Freund T, Bolam JP, Björklund A. Efferent synaptic connections of grafted dopaminergic neurons reinnervating the host neostriatum : a tyrosine hydroxylase immunocytochemical study. *J Neurosci* 1985 ; 5 : 603-16.
25. Nilsson OG, Clarke DJ, Brundin P, Björklund A. Comparison of growth and reinnervation properties of cholinergic neurons grafted to the deafferented hippocampus. *J Comp Neurol* 1988 ; 268 : 204-22.
26. Nilsson OG, Brundin P, Strecker RE, Björklund A. Human fetal basal forebrain neurons grafted to the denervated hippocampus produce an organotypic cholinergic reinnervation pattern. *Brain Res* 1988 ; 456 : 193-8.

(acide glutamique décarboxylase pour les neurones GABAergiques, glutamate pour les neurones glutamatergiques) sont très diminués en contenu total aussi bien qu'en concentration. Après plusieurs semaines, cependant, il existe une dissociation entre les deux valeurs, car la rétraction du volume tissulaire ne s'accompagne pas d'une diminution supplémentaire de la quantité globale de ces marqueurs et il existe, en fin de compte, une normalisation de leur concentration. Au contraire, les marqueurs neurochimiques des systèmes afférents (choline acétyl transférase pour le système cholinergique et noradrénaline) ne sont pas touchés dans un premier temps. Au cours des mois qui suivent la déplétion neuronale, c'est leur quantité globale qui baisse alors que leur concentration reste relativement stable, s'adaptant apparemment au volume tissulaire à innover.

Les rapports entre les densités relatives de neurones, cellules gliales et fibres afférentes sont donc très semblables, que l'on s'intéresse au cortex cérébral normal, à un cortex atrophié ou à un tissu cortical greffé. On peut tirer de ces résultats la conclusion qu'il existe des mécanismes biologiques dont l'action tend à modifier l'environnement cérébral local de façon à régulariser des situations transitoirement affectées. Dans les expériences rapportées ci-dessus,

la principale variable a été le nombre de neurones, et il est tentant de conclure que le déterminant essentiel du volume tissulaire cérébral, du contenu en cellules gliales et de la densité des fibres afférentes est ce nombre de neurones, dans les conditions normales comme après perte neuronale ou greffe. En d'autres termes, dans un cortex partiellement déplété en neurones, le tissu se réorganise de façon à retrouver une certaine densité neuronale, et un rapport entre neurones, cellules gliales et fibres afférentes qui se rapproche de la normale. Des résultats voisins de ceux obtenus dans le cortex cérébral ont été rapportés dans d'autres modèles expérimentaux de déplétion neuronale suivie de greffe, dans le néostriatum [4, 7] et dans le thalamus [9].

Pousse axonale à partir du cerveau adulte vers le greffon, différences entre systèmes

La plupart des axones ne repoussent pas spontanément après une lésion dans la substance blanche ou la substance grise du système nerveux central d'un mammifère adulte. Ce résultat est très différent de celui observé après lésion dans le système nerveux périphérique, et cette différence de capacité régénérative est un important sujet d'études pour les

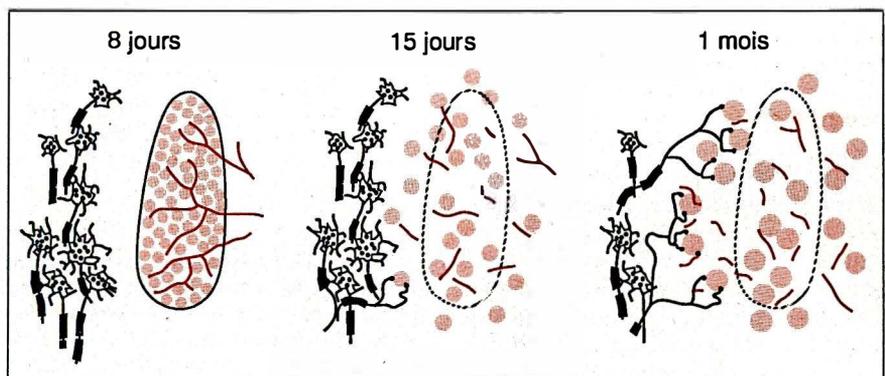


Figure 3. Schémas montrant le comportement différent de fibres du système somatosensoriel (à gauche) et de systèmes globaux (à droite) face au développement de neurones fœtaux greffés dans le thalamus somatosensoriel, respectivement, depuis 8, 15 et 30 jours [19].

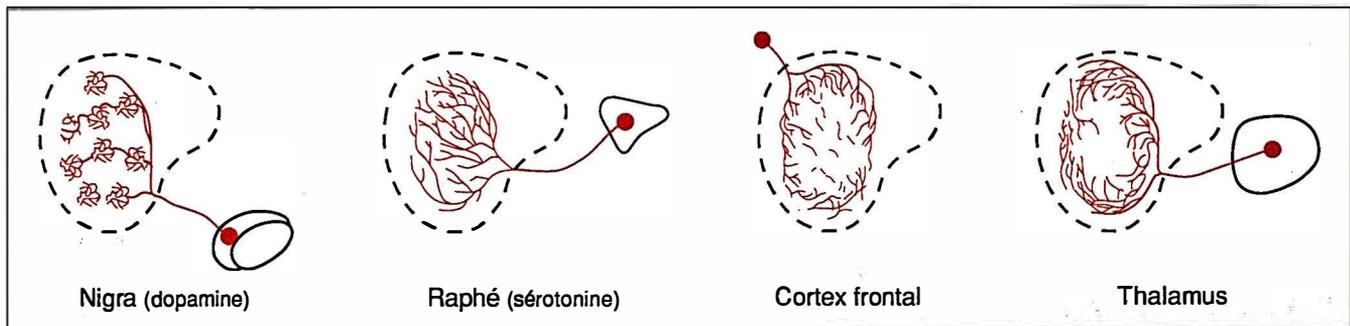


Figure 4. **Distribution différente dans un transplant striatal de fibres de l'hôte adulte provenant de sources diverses : la substance noire (voie dopaminergique) et le raphé (voie sérotoninergique) pour les systèmes globaux, le cortex frontal et le thalamus pour les systèmes spécifiques** (d'après K. Victorin et al.)

neurobiologistes. Toutefois, alors que l'on était très pessimiste quant à la moindre possibilité de régénération centrale dans les années 50, quelques études datant d'une vingtaine d'années ont suggéré qu'une pousse axonale terminale était possible dans certaines conditions expérimentales [10, 11, 12]. Lorsque deux systèmes afférents contactent un même neurone, l'interruption de l'un d'eux provoque ainsi une pousse locale du second qui vient occuper les sites synaptiques laissés vacants. On a ensuite démontré que les fibres appartenant aux systèmes globaux (ou diffus) sont de plus capables d'une croissance collatérale, et ce sur des distances assez longues cette fois, lorsqu'elles sont amenées à réinnervier un territoire précédemment privé des afférences homologues [13, 14, 15]. On doit signaler, cependant, qu'une telle réinnervation ne produit pas obligatoirement une récupération fonctionnelle et peut même avoir, dans certains cas, un effet défavorable sur le comportement des animaux expérimentaux [16].

Des expériences récentes utilisant les techniques de greffes de neurones intracérébrales ont permis de préciser l'étendue et les limites de cette pousse axonale dans le cerveau adulte. Tout d'abord, on a démontré que le cerveau adulte peut accueillir des axones provenant de la greffe et permet la réalisation de nouvelles connexions synaptiques (voir plus loin). Une reconstruction de circuits nerveux, encore apparemment plus improbable, a été observée lors-

que des greffes neuronales dites de substitution ont été réalisées de façon homotopique, c'est-à-dire lorsque des neurones fœtaux ont été implantés au site même de la déplétion neuronale. Dans ce type d'expériences, le problème posé est en effet de savoir non seulement si les neurones greffés peuvent faire pousser un axone dans le tissu hôte adulte, mais aussi si les fibres afférentes adultes sont capables de retrouver des connexions avec les cibles nouvelles qui leur sont ainsi offertes. Une étude de ce genre a été conduite par l'équipe de M. Pechanski sur un modèle de déplétion neuronale du thalamus somatosensoriel (complexe ventrobasal du thalamus) chez le rat. Le fondement de cette expérience était l'observation [17] que des fibres afférentes privées de leurs cibles normales dans cette région formaient de larges varicosités ressemblant à des cônes de croissance axonaux. Ces auteurs suggéraient que ces cônes de croissance pouvaient traduire l'existence de tentatives réalisées par les fibres adultes pour retrouver de nouvelles cibles. Afin de vérifier cette hypothèse, de telles cibles potentielles ont été proposées grâce à la transplantation de neurones thalamiques embryonnaires, et de nombreux systèmes de l'hôte adulte ont effectivement repris des contacts [8, 18, 19]. Un résultat important de cette série d'études a été la démonstration de différences entre des systèmes de fibres adultes quant à leur capacité régénérative. Dans le thalamus déplété en neurones puis greffé, les systèmes mono-

aminergiques de l'hôte poussent activement dès la première semaine qui suit la transplantation [20] (figure 3). Dans le même temps, les fibres du système somatosensoriel spécifique — dont l'origine se situe dans les noyaux des colonnes dorsales et le trijumeau — restent en dehors du greffon, tout en continuant à présenter la morphologie en cônes de croissance. Au cours des semaines suivantes, les neurones greffés se déplacent au cours de leur développement et occupent le tissu avoisinant. Ils entrent alors dans les territoires innervés par les fibres somatosensorielles et des contacts sont alors formés (figure 3). Dans une série d'expériences très comparables, portant sur un modèle expérimental de chorée de Huntington produit par déplétion neuronale du striatum, Victorin *et al.* [21, 22] ont observé, de même, des capacités régénératives différentes selon les systèmes de fibres adultes considérés. Les fibres dopaminergiques de l'hôte qui croissent dans le greffon entrent en contact avec les neurones fœtaux suivant une distribution en mosaïque (figure 4). Cette distribution est différente de celle, diffuse et régulière, observée avec un autre système global prenant son origine dans les noyaux du raphé et contenant, lui, de la sérotonine. Comme dans le thalamus, les systèmes spécifiques — provenant du cortex frontal, par exemple — se mêlent aux neurones greffés beaucoup moins profusément (figure 4) et forment des contacts essentiellement dans les régions périphériques du greffon. Ces

RÉFÉRENCES

27. Clarke DJ, Nilsson OG, Brundin P, Björklund A. Synaptic connections formed by grafts of different types of cholinergic neurons in the host hippocampus. *Exp Neurol* 1990 ; 107 : 11-22.
28. Dunnett SB, Wishaw IQ, Bunch ST, Fine A. Acetylcholine-rich neuronal grafts in the forebrain of rats ; effects of environmental enrichment, neonatal noradrenaline depletion, host transplantation site and regional source of embryonic donor cells on graft size and acetylcholinesterase-positive fibre outgrowth. *Brain Res* 1986 ; 378 : 357-73.
29. Sotelo C. Transplantation de neurones embryonnaires dans le cervelet de souris. *médecine/sciences* 1988 ; 4 : 507-14.
30. Sotelo C, Alvarado-Mallart RM. Embryonic and adult neurons interact to allow Purkinje cell replacement in mutant cerebellum. *Nature* 1987 ; 327 : 421-3.

deux séries d'expériences concourent donc à montrer que les fibres qui ont habituellement de très vastes territoires d'innervation (systèmes globaux) et celles qui normalement contactent un nombre réduit et topographiquement regroupé de neurones (systèmes spécifiques) répondent d'une façon différente à l'implantation de nouvelles cibles synaptiques.

Intégrité chez l'adulte des déterminants neuronaux assurant la spécificité des interactions entre neurones greffés en croissance et cibles chez l'hôte

Une troisième question à laquelle les neurotransplantations apportent une réponse est celle de la possibilité

d'une reconstitution spécifique de connexions entre, cette fois, le greffon et ses cibles. Les travaux anciens démontraient, nous l'avons vu plus haut, que des neurones monoaminergiques fœtaux greffés au niveau de leurs cibles étaient capables de les réinnervier. Afin de tenter de reconstruire entièrement un circuit fonctionnel, nous avons implanté les neurones fœtaux dans la région déplétée en neurones elle-même (comme ci-dessus) et jugé de leur capacité à faire pousser un axone jusqu'à leurs cibles adultes. Utilisant le modèle expérimental de lésion striatale, nous avons démontré le rétablissement de telles connexions fonctionnelles entre le greffon et les neurones du *globus pallidus* de l'hôte [4, 23]. Ce résultat indique que les déterminants neuronaux identifiant les cibles spécifiques

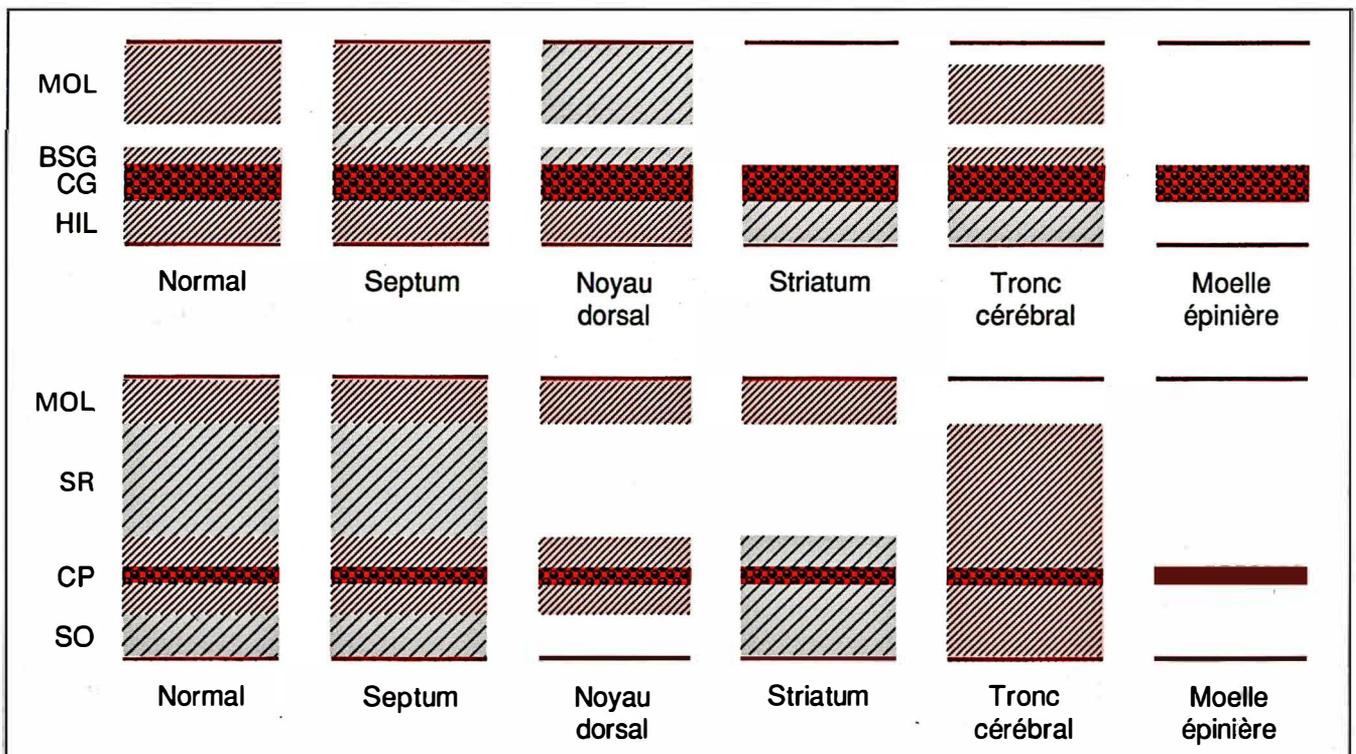


Figure 5. **Présentation schématique des résultats obtenus en transplantant des neurones cholinergiques de diverses origines dans l'hippocampe désafférenté.** En haut, distribution des afférences dans le gyrus dentatus ; en bas, dans la région CA3 de la corne d'Ammon. La densité est proportionnelle à celle des trames, les points indiquant une très faible innervation : MOL : couche moléculaire ; BSG : bande supragranulaire ; CG : couche des grains ; HIL : hilus ; SR : stratum radiatum ; CP : couche des cellules pyramidales ; SO : stratum oriens [25].

pour des axones en croissance, persistent dans le cerveau adulte. Quoique des connexions synaptiques inappropriées puissent être observées [23, 24], la règle générale veut que les neurones greffés présentent une sélectivité pour des régions cibles comparables à celles observées durant l'ontogenèse. Le tissu implanté peut donc, jusqu'à un certain point, reconstruire des voies anatomiques perdues.

Une démonstration particulièrement frappante de la spécificité de la croissance axonale présentée dans le cerveau adulte par des neurones greffés a été apportée par l'utilisation de différents types de neurones cholinergiques fœtaux pour réinnervier l'hippocampe d'un hôte adulte privé de son innervation cholinergique par désafférentation sélective. Nilsson *et al.* [25, 26, 27] ont comparé l'innervation produite par des neurones cholinergiques fœtaux issus du *septum* (source normale) avec celle obtenue après greffe de neurones cholinergiques provenant du noyau basal, du *striatum*, du tronc cérébral ou de la moelle épinière. Les auteurs ont montré que seuls les greffons septaux produisaient une innervation comparable à la normale dans le hilus, la région supragranulaire du *gyrus dentatus* et certaines régions de la corne d'Ammon (*figure 5*). Les neurones du noyau basal — qui normalement innervent le néocortex — ont produit une innervation beaucoup moins dense et plus localisée dans le *gyrus dentatus*. Les neurones striataux n'ont fait pousser que peu d'axones dans les zones désafférentées, ceux provenant de la moelle épinière pratiquement aucun. Les neurones issus du tronc cérébral ont, en revanche, largement innervé l'hippocampe-hôte, mais de façon très différente de la normale, évitant certaines régions de la corne d'Ammon et la partie externe de la couche moléculaire (*figure 5*). En outre, l'analyse en microscopie électronique a démontré que seuls les greffons d'origine septale formaient des connexions comparables à la normale alors que ceux provenant de sources inhabituelles présentaient une morphologie et une organisation très différente. Ainsi, les études de Nilsson *et al.* indiquent que la formation de nouvelles connexions cholinergiques dans l'hippocampe

désafférenté est un processus très sélectif et contrôlé par des mécanismes autres que la simple reconnaissance du neurotransmetteur. En accord avec ce concept, Dunnett *et al.* [28] ont montré que des greffons de neurones cholinergiques provenant du noyau basal produisent une innervation beaucoup plus étendue dans le néocortex — leur cible normale — que ne le font des neurones septaux transplantés.

Enfin, une des plus claires démonstrations du respect de la spécificité des connexions après transplantation dans le cerveau adulte a été apportée par Sotelo *et al.* [29, 30]. Dans cette série d'études, les auteurs ont implanté des neurones du cervelet embryonnaire dans le cervelet de souris (PCD) génétiquement déficientes en cellules de Purkinje. Les cellules de Purkinje du greffon ont alors migré pour occuper les sites laissés vacants et repris des connexions morphologiquement et fonctionnellement normales avec les circuits de l'hôte. Dans ce cas, non seulement les axones se sont spécifiquement dirigés vers leurs cibles, mais les cellules greffées elles-mêmes se sont placées dans les sites appropriés. Dans le cerveau adulte, des déterminants neuronaux nécessaires à la reconnaissance entre un neurone et sa cible peuvent donc être préservés.

En conclusion, on peut dire que les résultats obtenus ces dernières années, quant à la possibilité de reconstruction anatomique et fonctionnelle de circuits nerveux adultes lésés par greffe neuronale, ont changé notre vision des problèmes de plasticité et de remodelage cérébraux. Le cerveau apparaît aujourd'hui comme un organe beaucoup moins rigide qu'il n'était considéré précédemment. Cette souplesse, notamment dans les suites d'une déplétion neuronale, permet d'envisager l'émergence de nouvelles thérapies pour des maladies neurodégénératives par l'administration locale, intracérébrale, d'unités biologiques — telles les cellules nerveuses — à côté des traitements plus classiques par administration systémique de drogue ■

TIRÉS A PART

O. Isacson.

Summary

Rules governing specificity and plasticity of neurons as demonstrated studies of neuronal transplants into the mature brain

The findings in recent years of anatomical and functional reconstruction by implanted nerve cells into the damaged adult CNS have changed our understanding of brain plasticity and remodeling capacity. Using these techniques we have found that :

- (1) neuronal number may be the main determinant for the morphology of the local environment of the brain. Since in both the terminal atrophic condition of the degenerated cortex and in the repleted transplanted cortex, as well as in the normal cortex, the neuronal-glia-fiber ratios are quite similar, we conclude that there is biological mechanisms regulating the local environment towards this balance. Since the main variable changed during these conditions is the neuronal number, we suggest that neuronal number is the major determinant ;
- (2) the regrowth capacity of the adult brain differs between anatomical systems. So called diffuse systems, mainly having unmyelinated axons distributed over many target regions of the brain, respond with rapid and profuse ingrowth and synaptogenesis into transplanted brain tissue. So called specific systems, mainly having myelinated axons terminating on a small set of target neurons, respond in a more limited fashion ;
- (3) the integrity of neuronal determinants specifying neuron-target interactions are maintained in the adult CNS. Extending fetal axons are capable of recognizing these cues. Anatomical and transmitter specificity is maintained in the selection of the correct target neurons. These findings, through the use of transplantation technique, highlight the remodeling capacity of the adult brain and suggest that future therapies for neurological and neurodegenerative diseases may include the local administration of biological units into specific brain regions.