



Dans les cas où  $v$  est positif, la polarité tend à s'aligner perpendiculairement à l'axe PD, à l'opposé de l'orientation observée dans l'aile. En revanche, pour un large éventail de valeurs négatives de  $v$ , la réorientation de la polarité prédite par l'équation (1) est en accord avec la réorientation observée dans l'aile (Figure 2). L'ensemble de ces résultats montre que la réorientation de la polarité est la conséquence des rotations locales et de l'alignement de la polarité dans la direction du cisaillement ( $v < 0$ ).

### Conclusion

Nous avons identifié un nouveau mécanisme coordonnant la polarité planaire avec la forme de l'aile. En particulier, nous avons décrit comment un flot cellulaire induit des contraintes mécaniques orientées qui concourent au pivotement de la polarité vers l'axe le plus long de l'aile (axe PD). Notre analyse théorique prédit aussi que le fait de changer la valeur de  $v$ , c'est-à-dire la manière dont le tissu répond au cisail-

ment, permettrait d'aligner la polarité perpendiculairement au cisaillement, dans l'axe court de l'épithélium, comme c'est le cas dans la cochlée. Enfin, nos travaux montrent l'existence et l'importance d'une polarité planaire initiale dont l'origine reste à déterminer. ♦

### Cell flow reorients planar polarity in the wing of *Drosophila*

#### REMERCIEMENTS

Les auteurs remercient Christine Petit pour la relecture de l'article et pour l'image de la cochlée dans la Figure 1. Ces travaux ont été soutenus par la Max Planck Gesellschaft, la Fondation pour la Recherche Médicale, le 7<sup>th</sup> EU Framework Program, le Natural Sciences and Engineering Research Council of Canada, le Deutscher Akademischer Austausch Dienst et les Boehringer Ingelheim Fonds.

#### CONFLIT D'INTÉRÊTS

Les auteurs déclarent n'avoir aucun conflit d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.

#### RÉFÉRENCES

- Schweisguth F. Bases génétiques de la polarité planaire. *Med Sci (Paris)* 2004 ; 20 : 424-30.
- Simons M, Mlodzik M. Planar cell polarity signaling: from fly development to human disease. *Annu Rev Genet* 2008 ; 42 : 517-40.
- El-Amraoui A, Petit C. Thérapie cellulaire dans l'oreille interne : nouveaux développements et perspectives. *Med Sci (Paris)* 2010 ; 26 : 981-5.
- Amonlirdviman K, Khare NA, Tree DR, et al. Mathematical modeling of planar cell polarity to understand domineering nonautonomy. *Science* 2005 ; 307 : 423-6.
- Tree DR, Ma D, Axelrod JD. A three-tiered mechanism for regulation of planar cell polarity. *Semin Cell Dev Biol* 2002 ; 13 : 217-24.
- Tree DR, Shulman JM, Rousset R, et al. Prickle mediates feedback amplification to generate asymmetric planar cell polarity signaling. *Cell* 2002 ; 109 : 371-81.
- Aigouy B, Farhadifar R, Staple DB, et al. Cell flow reorients the axis of planar polarity in the wing epithelium of *Drosophila*. *Cell* 2010 ; 142 : 773-86.
- Classen AK, Anderson KI, Marois E, Eaton S. Hexagonal packing of *Drosophila* wing epithelial cells by the planar cell polarity pathway. *Dev Cell* 2005 ; 9 : 805-17.
- De Gennes PG, Prost J. *The physics of liquid crystals*, 2<sup>e</sup> ed. Gloucestershire, UK : Clarendon Press, 1993.
- Joanny JF, Julicher F, Kruse K, Prost J. Hydrodynamic theory for multi-component active polar gels. *N J Phys* 2007 ; 9 : 422.

#### NOUVELLE

## Sauver ou tuer L'ambivalence des récepteurs des neurotrophines

Vincent Bischoff, Vassiliki Nikolettou, Yves-Alain Barde

Biozentrum-University of Basel,  
Klingelbergstrasse 50/70,  
CH-4056 Bâle, Suisse.  
[vincent.bischoff@unibas.ch](mailto:vincent.bischoff@unibas.ch)

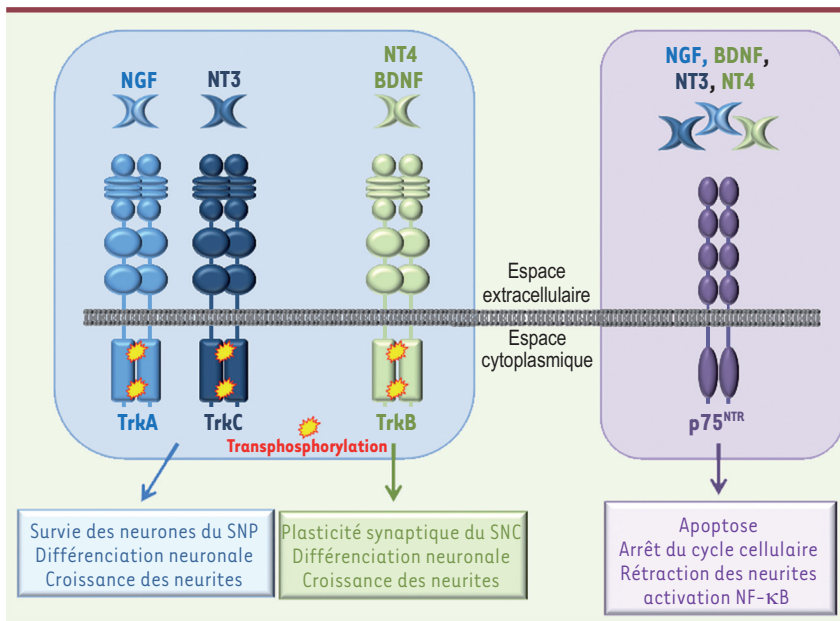
> Au cours du développement des vertébrés, l'homéostasie des différents tissus, et en particulier le contrôle du nombre de cellules, sont assurés par des voies de signalisation régulant la survie et la mort cellulaires. Les mêmes mécanismes sont souvent impliqués dans des processus pathologiques, comme par exemple le développement de tumeurs dans les tissus matures. La connaissance des voies moléculaires permettant de contrôler l'homéostasie tissulaire est donc un sujet important, tant pour la compréhension des mécanismes développementaux que pour celle des voies modulant la cancérogenèse. Certains de ces processus fondamentaux, notamment la mort cellulaire programmée,

sont maintenant bien compris grâce en particulier à l'apport de la génétique et des modèles expérimentaux comme le nématode *C. elegans* [1]. En revanche, concernant le développement du système nerveux des vertébrés, l'absence de modèles tant génétiques que cellulaires adéquats fait qu'il reste beaucoup à découvrir.

#### Rôle et mode d'action des neurotrophines

Chez les vertébrés, le contrôle du nombre de cellules pendant le développement du système nerveux obéit à des mécanismes que l'on pensait en grande partie résolus

après la découverte, il y a une cinquantaine d'années, d'une molécule désignée *nerve growth factor* (NGF) [2]. Des expériences aussi précoces que convaincantes ont en effet permis de montrer que le développement du système nerveux périphérique (SNP), en particulier la survie de la plupart des neurones sympathiques et sensoriels nouvellement différenciés, requièrent la présence de NGF. Au cours des décennies suivantes, il est cependant apparu que la survie d'une grande majorité de neurones du système nerveux central (SNC) était indépendante de la présence de facteurs trophiques de type NGF [3]. Trois autres molécules proches



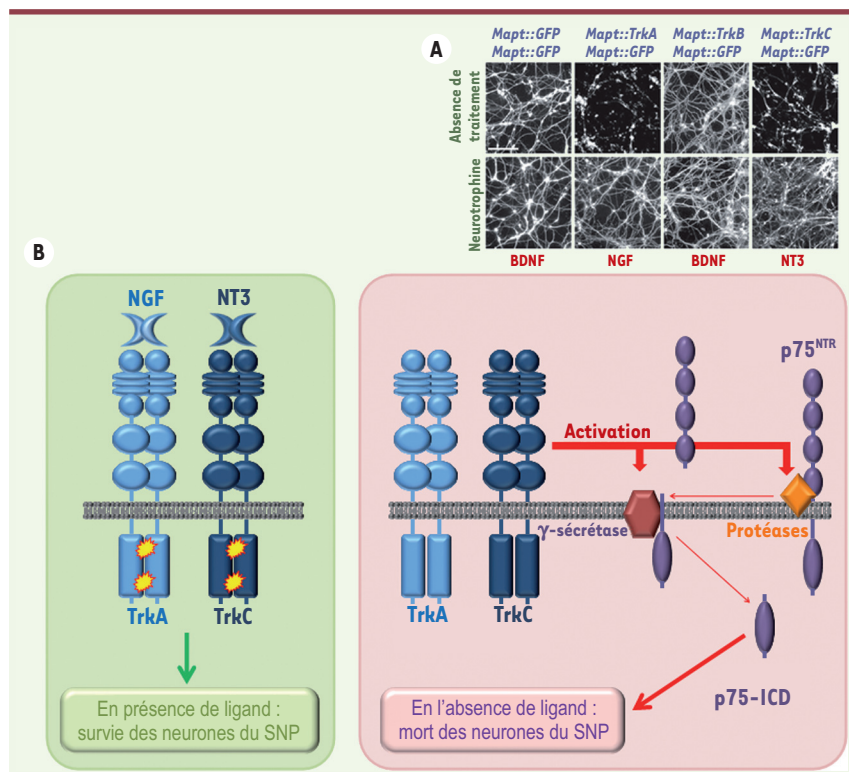
**Figure 1. Les neurotrophines et leurs récepteurs.** Les neurotrophines activent deux types de récepteurs. Les récepteurs Trk présentent une spécificité de liaison, alors que p75 possède une affinité comparable pour toutes les neurotrophines. Les effets physiologiques consécutifs à l'activation par les neurotrophines sont divers et dépendent aussi bien du récepteur que du contexte tissulaire.

### Des cellules souches embryonnaires à l'élucidation d'un mécanisme de mort neuronale

Le pas en avant décisif dans la compréhension de ce paradoxe a pu être franchi récemment grâce à l'introduction par notre laboratoire d'un nouveau modèle expérimental permettant la production de cultures homogènes et synchrones de neurones à partir de cellules souches embryonnaires murines [7]. Ces cellules pouvant être manipulées de façon ciblée, l'idée de départ fut de comparer les conséquences de l'expression de chacun des récepteurs Trk dans des neurones par ailleurs identiques. Différentes lignées cellulaires exprimant chaque récepteur Trk sous le contrôle du même promoteur furent ainsi générées et différenciées en neurones [8]. De façon très surprenante, la seule expression des récepteurs TrkA et TrkC suffit à induire la dégénérescence des neurones *in vitro*, alors que celle de TrkB n'a pas d'incidence sur leur survie (Figure 2A). D'autre part, l'ajout de neurotrophine permet le sauvetage complet de la mort neuronale causée par TrkA et TrkC, en induisant la phosphorylation de leur domaine kinase et l'activation de voies pro-survie. Différentes observations *in vivo* chez des souris mutantes ont par la suite confirmé la pertinence des résultats obtenus *in vitro*, et notamment que l'absence de NGF, mais non de TrkA, cause la mort de nombreux neurones. De plus, la surexpression de TrkA et TrkC dans tous les neurones au cours du développement induit une dégénérescence du SNP et du SNC, indiquant que tous les neurones semblent posséder l'ensemble de la machinerie cellulaire

du NGF ont été identifiées et désignées BDNF (*brain-derived neurotrophic factor*), NT3 (*neurotrophin-3*) et NT4. Avec le NGF elles constituent la famille des neurotrophines qui se lient de façon spécifique à l'un des 3 récepteurs *tropomyosin receptor kinase* désignés TrkA, TrkB et TrkC (Figure 1). L'activation par phosphorylation de leur domaine tyrosine kinase déclenche trois types de voies moléculaires : PI3K/AKT (synonyme : PKB), Ras/Rak/Mek/Erk et PLC- $\gamma$ /PKC, permettant la régulation de processus comme la survie et la différenciation neuronales, la croissance des neurites ou la plasticité synaptique [4]. Un quatrième récepteur nommé p75<sup>NTR</sup> (un membre de la famille des récepteurs du type *tumor necrosis factor TNFR*) présente pour sa part une affinité de liaison comparable pour chacune des neurotrophines. P75<sup>NTR</sup> ne possède pas de domaine catalytique intrinsèque mais sa liaison aux neurotrophines induit le recrutement de différents adaptateurs cytoplasmiques qui entraînent en général la rétraction des neurites ou même la mort cellulaire. Une des fonctions majeures et largement documentée des neurotrophines est de promouvoir la survie des neurones sympathiques et sensoriels du SNP au cours du développement [4]. Une fois différenciés, ces neurones projettent

leurs axones en direction des tissus cibles qu'ils innervent comme le derme, la musculature lisse ou des organes spécialisés tels ceux de l'oreille interne ou les barorécepteurs. Une quantité très limitée de neurotrophines est produite et sécrétée par ces cellules cibles, de sorte que seul un nombre réduit de neurones en bénéficient pour leur survie, les autres dégénérent. Ce processus développemental permet par conséquent d'ajuster l'innervation de chacun des différents tissus cibles en fonction de la quantité de neurotrophines qu'ils secrètent. De nombreuses observations faites lors du développement de la moelle épinière, de la rétine ou du cervelet, suggèrent depuis longtemps l'existence de mécanismes équivalents dans le SNC. La découverte de molécules structurellement semblables au NGF, en particulier du BDNF qui est la neurotrophine de loin la plus abondante dans le SNC [5], a contribué à renforcer l'hypothèse selon laquelle les mécanismes contrôlant la survie des neurones dans le SNC pourraient être similaires à ceux opérant dans le SNP. Cependant, un nombre croissant d'observations ont montré de plus en plus clairement que même en l'absence complète de BDNF ou d'autres facteurs de croissance, le SNC se développe sans perte massive de neurones [6].



**Figure 2.** *TrkA et TrkC sont des récepteurs à dépendance induisant la mort des neurones.* **A.**

Neurones dérivés de cellules souches embryonnaires exprimant chaque récepteur Trk en présence ou pas de neurotrophine. Coloration de la  $\beta$ -III tubuline. Mapt : promoteur de la neuron-specific microtubule-associated protein tau. **B.** Modèle d'action des récepteurs TrkA et TrkC. En présence de neurotrophine, la transphosphorylation des récepteurs active les voies assurant la survie des neurones. En l'absence de ligand, ces mêmes récepteurs activent les enzymes clivant p75 et entraînent la mort neuronale.

### Save or kill: the ambivalence of neurotrophin receptors

#### CONFLIT D'INTÉRÊTS

Les auteurs déclarent n'avoir aucun conflit d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.

#### RÉFÉRENCES

1. Metzstein MM, Stanfield GM, Horvitz HR. Genetics of programmed cell death in *C. elegans*: past, present and future. *Trends Genet* 1998 ; 14 : 410-6.
2. Levi-Montalcini R, Meyer H, Hamburger V. In vitro experiments on the effects of mouse sarcomas 180 and 37 on the spinal and sympathetic ganglia of the chick embryo. *Cancer Res* 1954 ; 14 : 49-57.
3. Johnson J, Oppenheim R. Neurotrophins. Keeping track of changing neurotrophic theory. *Curr Biol* 1994 ; 4 : 662-5.
4. Bibel M, Barde YA. Neurotrophins: key regulators of cell fate and cell shape in the vertebrate nervous system. *Genes Dev* 2000 ; 14 : 2919-37.
5. Barde YA, Edgar D, Thoenen H. Purification of a new neurotrophic factor from mammalian brain. *EMBO J* 1982 ; 1 : 549-53.
6. Rauskolb S, Zagrebelsky M, Drenjak A, et al. Global deprivation of brain-derived neurotrophic factor in the CNS reveals an area-specific requirement for dendritic growth. *J Neurosci* 2010 ; 30 : 1739-49.
7. Bibel M, Richter J, Schrenk K, et al. Differentiation of mouse embryonic stem cells into a defined neuronal lineage. *Nat Neurosci* 2004 ; 7 : 1003-9.
8. Nikolettou V, Lickert H, Frade JM, et al. Neurotrophin receptors TrkA and TrkC cause neuronal death whereas TrkB does not. *Nature* 2010 ; 467 : 59-63.
9. Goldschneider D, Mehlen P. Dependence receptors: a new paradigm in cell signaling and cancer therapy. *Oncogene* 2010 ; 29 : 1865-82.
10. Tauszig-Delamasure S, Yu LY, Cabrera JR, et al. The TrkC receptor induces apoptosis when the dependence receptor notion meets the neurotrophin paradigm. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007 ; 104 : 13361-6.
11. Mehlen P. Patched est un « récepteur à dépendance ». *Med Sci (Paris)* 2003 ; 19 : 1062.

nécessaire à l'activation de cette voie neurodégénérative. Ce type de mécanisme, dans lequel un même récepteur envoie un signal moléculaire positif en présence de son ligand et négatif en son absence, était déjà connu avec les récepteurs dits « à dépendance » [9, 11] et avait même déjà été découvert pour TrkC, mais pas pour TrkA, probablement pour des raisons techniques [10]. TrkA et TrkC peuvent donc tous deux être considérés comme des récepteurs « à dépendance », qui permettent la survie des neurones en présence de neurotrophines, mais induisent leur mort en leur absence (Figure 2B). En ce qui concerne les modalités moléculaires de ce processus neurodégénératif, nos expériences mettent en lumière un rôle important du récepteur p75<sup>NTR</sup> : un processus catalytique libère son domaine cytoplasmique p75-ICD dont l'activité pro-apoptotique est connue. Ce mécanisme indirect requérant la participation d'un ou plusieurs autres récepteurs de la famille TNFR semble différent de celui proposé jusqu'ici pour les récepteurs à dépendance qui implique une action

directe des protéases de type caspase causant la protéolyse du récepteur à dépendance [9, 10] (Figure 2).

Les travaux résumés ici offrent un nouvel éclairage sur les mécanismes distincts qui régissent la dépendance aux neurotrophines du SNC et du SNP. Ils permettent en particulier de mieux comprendre l'importance croissante prise, au cours de l'évolution, par le système des neurotrophines dans le développement du SNP propre aux vertébrés, puisque dérivé de la crête neurale et de placodes épidermiques. Dans ce contexte, il est intéressant de noter que *Amphioxus* (un prochordé qui n'a pas de crête neurale) n'a qu'un récepteur de type Trk alors que tous les vertébrés analysés à ce jour en ont au moins trois. Ces résultats permettent également de mieux comprendre pourquoi certains neuroblastomes (dont les cellules dérivent de la crête neurale) exprimant TrkA ou TrkC régressent spontanément alors que ceux qui expriment TrkB ont un pronostic défavorable. Ils pourraient ainsi ouvrir la voie à de nouvelles stratégies de traitement de ces cancers touchant les jeunes enfants. ♦