



descendance des CSEh et les analyses que nous avons conduites suggèrent qu'il s'agit plutôt des conséquences de l'activité proliférative normale des précurseurs neuraux que nous transplantons. En effet, les cellules de la zone germinative de l'éminence ganglionnaire latérale qui donne naissance au striatum fournissent également, dans les mois qui suivent, les interneurons corticaux et des vagues considérables en nombre de cellules gliales, d'astrocytes et d'oligodendrocytes. Il est vraisemblable que l'excès de croissance observé soit donc simplement le reflet de cette chronobiologie normale à laquelle, toutefois, nous devons nous opposer pour réussir le traitement des patients MH.

En conclusion, notre étude démontre qu'il est possible, à partir de cellules souches embryonnaires humaines, de produire en laboratoire et en quantité pertinente pour une utilisation thérapeutique, des populations de cellules neuro-

les enrichies en progéniteurs capables de se différencier en neurones striataux moyen-épineux aussi bien *in vitro* qu'*in vivo*. Cela donne une nouvelle arme à la thérapie cellulaire de la MH, susceptible de surmonter les obstacles logistiques qui en bloquent aujourd'hui l'extension. Cependant, la maîtrise de la capacité proliférative des cellules transplantées reste insuffisante, appelant à la mise en place de mesures de contrôle parfaitement efficaces avant d'envisager toute application clinique. ♦

Human embryonic stem cell derived striatal graft for Huntington's disease cell therapy

REMERCIEMENTS

Ce travail a été soutenu par : MediCenParis Region (programme IngeCell), FP6 de l'EC (STEM-HD). Le Genopole, l'Association Huntington France et la Fédération Huntington Espoir. L.A est financée par la Fondation pour la Recherche Médicale (Prix Pomaret Delalande 2006)

RÉFÉRENCES

1. Bachoud-Levi AC, Remy P, Nguyen JP, et al. Motor and cognitive improvements in patients with Huntington's disease after neural transplantation. *Lancet* 2000 ; 356 : 1975-9.
2. Bachoud-Levi AC, Gaura V, Brugieres P, et al. Effect of fetal neural transplants in patients with Huntington's disease 6 years after surgery: a long-term follow-up study. *Lancet Neurol* 2006 ; 5 : 303-9.
3. Thomson JA, Itskovitz-Eldor J, Shapiro SS, et al. Embryonic stem cell lines derived from human blastocysts. *Science* 1998 ; 282 : 1145-7.
4. Aubry L, Bugi A, Lefort N, et al. Striatal progenitors derived from human ES cells mature into DARPP32 neurons in vitro and in quinolinic acid-lesioned rats. *Proc Natl Acad Sci USA* 2008 ; 105 : 16707-12.
5. Perrier AL, Tabar V, Barberi T, et al. Derivation of midbrain dopamine neurons from human embryonic stem cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004 ; 101 : 12543-8.
6. Ericson J, Muhr J, Placzek M, et al. Sonic hedgehog induces the differentiation of ventral forebrain neurons: a common signal for ventral patterning within the neural tube. *Cell* 1995 ; 81 : 747-56.
7. Backman MM, Machon O, Myglund L, et al. Effects of canonical Wnt signaling on dorso-ventral specification of the mouse telencephalon. *Dev Biol* 2005 ; 279 : 155-68.
8. Watanabe K, Kamiya D, Nishiyama T, et al. Directed differentiation of telencephalic precursors from embryonic stem cells. *Nat Neurosci* 2005 ; 8 : 288-96.
9. Fluckiger AC, Dehay C, Savatier P. Cellules souches embryonnaires et thérapies cellulaires du système nerveux. *Med Sci (Paris)* 2003 ; 19 : 699-708.

NOUVELLE

Un apport du modèle *C. elegans* sur le rôle des cellules gliales envers la réponse neuronale

Raphael Vazquez, Nicolas Offner, Christian Néri

Laboratoire de Biologie et Pathologie du Neurone, Centre de Psychiatrie et de Neurosciences, Inserm U894, 2ter, rue d'Alesia, 75014 Paris, France. christian.neri@inserm.fr

► La glie est une population de cellules non neuronales qui procure bien plus qu'un soutien logistique aux neurones. Parmi leurs nombreuses fonctions, les cellules gliales fournissent un support physique, maintiennent l'homéostasie et procurent des nutriments ; elles forment également la myéline qui isole les axones et surtout participent à la transmission des signaux dans le système nerveux. Malgré cela, le rôle de la glie dans les organes sensoriels n'est pas clairement établi. Appréhender la fonction de la glie dans ces organes est d'un grand intérêt pour la compréhension de son

rôle dans le cerveau humain, et pourrait avoir un impact en médecine. Il a en effet été montré que certaines cellules gliales d'origine sensorielle sont capables de promouvoir la régénération nerveuse chez des rats paraplégiques [1]. Ces cellules constituent donc une voie de traitement possible de la paraplégie chez l'homme. Dans leur article publié dans la revue *Science*, Bacaj et al. [2] montrent que les cellules gliales du nématode *C. elegans* sont un bon modèle d'étude de la fonction de ces cellules. Les organes sensoriels d'espèces différentes présentant des similitudes struc-

turelles, fonctionnelles et moléculaires, ces auteurs ont étudié les plus grands organes sensoriels du nématode, les amphides.

Ablation de la cellule gliale des amphides

Les amphides sont l'organe chémosensoriel principal du nématode, mais transmettent également des informations tactiles et thermiques. Elles constituent une paire de sensilles sur la tête, chacune contenant 12 neurones qui envoient des dendrites vers la partie antérieure du nématode (Figure 1). Les neurones

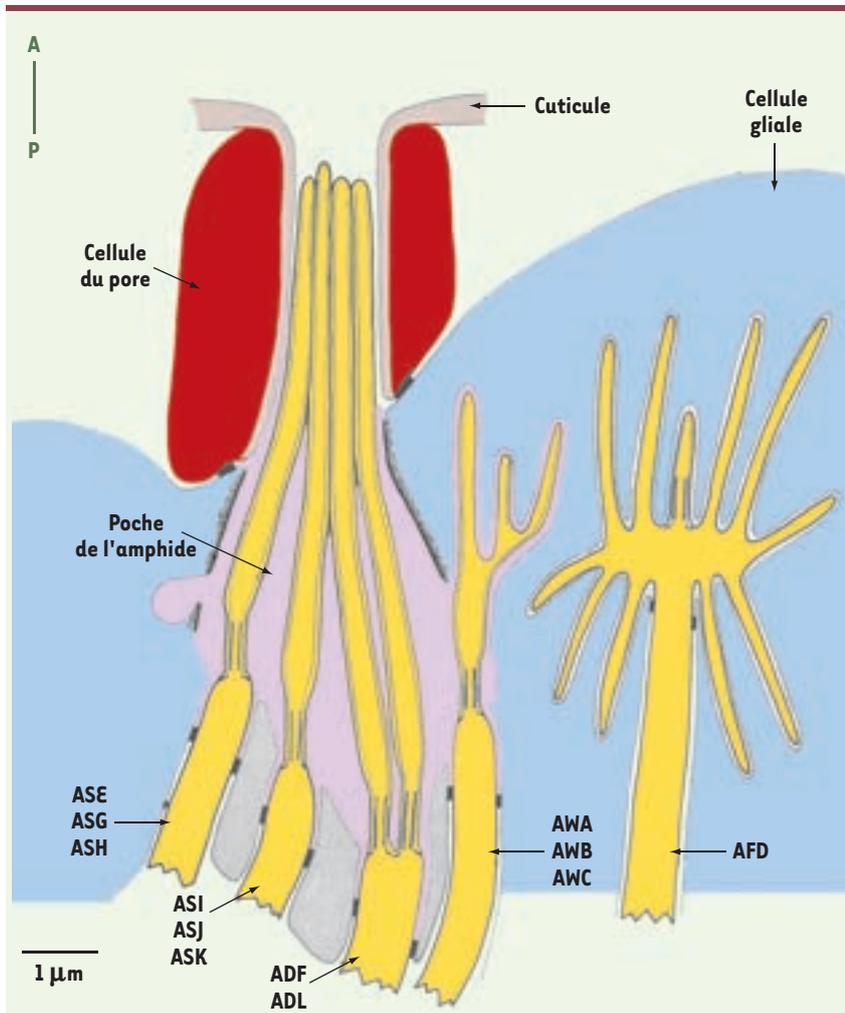


Figure 1. Structure qui décrypte le rôle de l'ouverture dans l'amphide (adapté de [5]).

est donc posée d'un rôle plus général des cellules gliales, qui pourraient modifier la fonction de certains neurones. Un autre exemple intéressant chez les animaux privés de cellules gliales est la perte dans le neurone ASH de la réponse calcique au stress osmotique, en dépit de la présence de la machinerie protéique nécessaire à cette réponse, ce qui suggère une contribution de la cellule gliale à la sensibilité à l'osmolarité. Toutes ces expériences indiquent que les cellules gliales sont requises pour la sélection, le traitement et la transmission des signaux neuronaux.

Gènes candidats de la glie intervenant dans la modulation de la réponse neuronale

Les auteurs ont recherché les gènes qui sont exprimés dans la glie et qui pourraient moduler la réponse neuronale. Une analyse du transcriptome leur a permis d'identifier 298 transcrits spécifiquement enrichis dans la glie. À l'aide de tests d'interférence ARN, les auteurs ont identifié *fig-1*, qui présente des domaines homologues aux thrombospondines et qui permettrait d'internaliser le Dil (un colorant internalisé par les neurones de l'amphide). Les nématodes mutants pour *fig-1* ne peuvent internaliser le Dil et, même si leur morphologie neuronale est normale, le comportement d'évitement de certaines substances par les nématodes (un comportement contrôlé par les neurones des amphides) s'en trouve perturbé. Ainsi FIG-1, et vraisemblablement d'autres protéines, jouent un rôle dans le contrôle du comportement et de la physiologie des neurones par les cellules gliales. Comme les auteurs le discutent, les thrombospondines sécrétées par les astrocytes ont une fonction importante au niveau des synapses [3]. L'extrémité des neurones sensoriels partage certaines caractéristiques structurales et moléculaires avec les synapses

de chaque amphide sont entourés d'une seule cellule gliale. Huit de ces neurones ont leurs dendrites exposées à l'environnement extérieur par un pore, les dendrites restantes se terminant à l'intérieur de la cellule gliale. Pour comprendre le rôle des cellules gliales dans le développement et la physiologie des neurones, les auteurs ont procédé à l'ablation de la cellule gliale de l'amphide, par élimination laser ou par expression localisée de la toxine diphtérique. Une observation importante issue de ces expériences est que la survie des neurones n'est pas compromise par l'ablation de la cellule gliale. L'observation est originale car dans d'autres modèles, l'ablation de la glie entraîne la mort neuronale. Ce modèle d'ablation dans l'amphide du nématode permet donc aux auteurs d'analyser la biolo-

gie du neurone dépourvu de sa glie. Ils montrent ainsi que l'ablation de la glie affecte la morphologie et la sensibilité de la plupart des neurones de l'amphide et que le comportement du nématode s'en trouve modifié. Ainsi, si les terminaisons dendritiques des trois neurones de l'amphide, AWA, AWB et AWC sont incorporées dans la cellule gliale, l'absence de cette cellule altère la réponse chémo-tactique des neurones AWA et AWC mais pas celle du neurone AWB, qui reste intacte. Chez les animaux dont la cellule gliale a été éliminée, ces trois neurones ont un même environnement extracellulaire. Comme le neurone AWB est le seul qui reste capable de répondre, cela signifie que la cellule gliale participe à l'intégration des signaux environnementaux pour les deux autres neurones AWA et AWC. La question



[4], et les auteurs font l'hypothèse que les analogies entre synapse et « synapses sensorielles » reflètent une vraie homologie.

Cette étude élégante souligne et clarifie le rôle des cellules gliales dans le système nerveux. En s'appuyant sur la simplicité du modèle amphide, les auteurs montrent que la cellule gliale permet d'accroître la spécificité et la sensibilité des neurones sensoriels, alors que ces neurones restent indépendants de la glie d'un point de vue trophique. Cette

situation reflète vraisemblablement une fonction ancestrale des cellules gliales dans la discrimination et l'analyse d'un signal neural. ♦

A contribution *C. elegans* model on the role of glial cells to the neuronal response

RÉFÉRENCES

1. Ramón-Cueto A, Cordero MI, Santos-Benito FF, Avila J. Functional recovery of paraplegic rats and motor axon regeneration in their spinal cords by olfactory ensheathing glia. *Neuron* 2000 ; 25 : 425-35.
2. Bacaj T, Tevlin M, Lu Y, Shaham S. Glia are essential for sensory organ function in *C. elegans*. *Science* 2008 ; 322 : 744-7.
3. Christopherson KS, Ullian EM, Stokes CC, et al. Thrombospondins are astrocyte-secreted proteins that promote CNS synaptogenesis. *Cell* 2005 ; 120 : 421-33.
4. Sato K, Pellegrino M, Nakagawa T, et al. Insect olfactory receptors are heteromeric ligand-gated ion channels. *Nature* 2008 ; 452 : 1002-6.
5. Perkins LA, Hedgecock EM, Thomson JN, Culotti JG. Mutant sensory cilia in the nematode *Caenorhabditis elegans*. *Dev Biol* 1986 ; 117 : 456-87.

NOUVELLE

Maladies neurodégénératives et diabète

Corinne Lautier, Florin Grigorescu

C. Lautier : Inserm U679, Hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris, France.
Adresse actuelle : Université Montpellier 2, Laboratoire MMDN, Inserm U710, Bâtiment 24, CC105, Place Eugène Bataillon, 34095 Montpellier Cedex 5, France. Corinne.Lautier@univ-montp2.fr
F. Grigorescu : Laboratoire d'Endocrinologie Moléculaire, IURC (UMR 204), Université Montpellier I, Montpellier, France.

► Compte tenu du vieillissement continu de la population, et de l'augmentation de la prévalence du diabète sucré et des maladies neurodégénératives, on peut s'interroger sur une relation possible entre l'action de l'insuline ou des IGF (*insulin-like growth factor*) et le déterminisme des maladies neurodégénératives dont les représentants majeurs sont la maladie d'Alzheimer (MA) et la maladie de Parkinson (MP). Les interactions entre l'insuline et le système nerveux ont été ignorées pendant de nombreuses années. Ce n'est que grâce aux expériences récentes d'invalidation – dans les tissus nerveux – des gènes codant pour les récepteurs de l'insuline (RI) et de l'IGF-1 (R-IGF-1) que la conception classique d'un cerveau insensible à l'insuline a été remise en question [1].

Expression de l'insuline, des IGF et de leurs récepteurs dans le système nerveux

De nombreuses observations se sont accumulées montrant que les RI s'expriment dans les cellules neuronales et

gliales de plusieurs régions du système nerveux central – les bulbes olfactifs, l'hippocampe, l'hypothalamus, la *substantia nigra* et le cortex [2, 3]. Si les effets métaboliques sur le cerveau sont moins importants, le transport du glucose dépendant également de la distribution régionale des transporteurs GLUT4 et GLUT8, les effets de l'insuline sur la mémoire, l'apprentissage et le comportement alimentaire ont reçu une attention particulière ces dernières années [2].

Les mécanismes impliqués dans ces effets demeurent complexes. Par exemple, au niveau de l'hypothalamus, l'insuline serait capable de réguler la sécrétion des neuropeptides NPY, POMC (pro-opiomélanocortine), AgRP (*agouti-related protein*) et CART (*cocaine-amphetamine-related transcript*) en synergie avec les effets de la leptine [3]. Au niveau post-synaptique, elle modulerait l'action des neurotransmetteurs (acétylcholine et noradrénaline) et le recrutement des récepteurs de type GABA_A [3]. Cependant, le mécanisme le plus intéressant concerne les effets de

l'insuline et des IGF sur la différenciation, la survie et la régénération neuronales [4]. En effet, *in vitro*, les IGF stimulent la croissance des neurites de cellules de neuroblastome. Les IGF participent également à la régénération des neurones moteurs ou sensitifs. Lors d'une lésion expérimentale (pression sur le nerf sciatique par exemple), la régénération axonale qui en résulte s'accompagne d'une surexpression des IGF dans les cellules de Schwann. Le fait que l'application locale d'IGF-1 ou d'IGF-2 améliore la régénération des nerfs sensitifs suggère le rôle physiologique de ces molécules. Cela concorde avec l'observation que les cellules neuronales ainsi que les axones et les terminaisons nerveuses expriment les récepteurs des IGF et que ces hormones peuvent pénétrer dans l'espace péri-neuronal par les capillaires fenestrés [4]. Les effets des IGF et de l'insuline s'entrecroisent au niveau cellulaire, grâce notamment à leurs homologies de structure. En effet, les RI et les R-IGF appartiennent à une famille de protéines homologues possédant une