m/s NOUVELLES

médecine/sciences 1996 ; 12 : 1111-2

Régulation par Indian hedgehog de la différenciation cartilagineuse

Outre *Sonic hedgehog* dont nous avons beaucoup parlé ces derniers mois *(m/s n°4, vol. 12, p. 514)* [1, 2], les vertébrés possèdent au moins deux autres gènes de la famille *Hedgehog* : *Desert hedgehog* et *Indian hedgehog*. L'action des protéines pour lesquelles ils codent pourrait être identique mais leurs profils d'expression sont extrêmement différents, indiquant qu'ils jouent des rôles bien spécifiques au cours du développement. La convergence des travaux du laboratoire de Tabin et de ceux du laboratoire Kronenberg (Boston, MA, USA) [3, 4] vient de démontrer superbement l'action d'Indian hedgehog (Ihh) dans le contrôle de la croissance cartilagineuse. La croissance des os longs est assurée au niveau du cartilage. Comme le montre la *figure 1*, une population de chondrocytes proliférants se différencie en cellules intermédiaires dites chondrocytes préhypertrophiques, puis en chondrocytes hypertrophiques qui expriment des marqueurs spécifiques (dont le collagène X [5]) et qui sont progressivement remplacés par le tissu osseux. Le cartilage est entouré d'un feuillet de cellules fusiformes formant le périchondrium. Le groupe de Tabin, travaillant sur le poulet, avait montré que Indian hedgehog bloquait la différenciation cartilagineuse, retardant par conséquent l'ossification, alors que le groupe de Kronenberg avait observé que des souris déficientes en un analogue de la PTH d'action paracrine, dénommé PTHrP *(parathormone related protein)* obtenues par recombinaison homologue, présentaient diverses malformations avec différenciation accélérée du cartilage et ossification prématurée *(m/s n°6, vol. 11, p. 920)*. C'est la conjonction de ces deux axes de recherche qui devait permettre d'aboutir aux modèles symbolisés par la *figure 1* et sa légende. Un système de rétrocontrôle négatif semble régler finement l'équilibre entre prolifération cartilagineuse et ossification. Dans leur processus de différenciation en chondrocytes hypertrophiques, les chondrocytes proliférants passent par une phase de chondrocytes préhypertrophiques qui synthétisent tout d'abord le récepteur de la parathormone et de la PTHrP. Continuant leur différenciation, ces cellules synthétisent et sécrètent

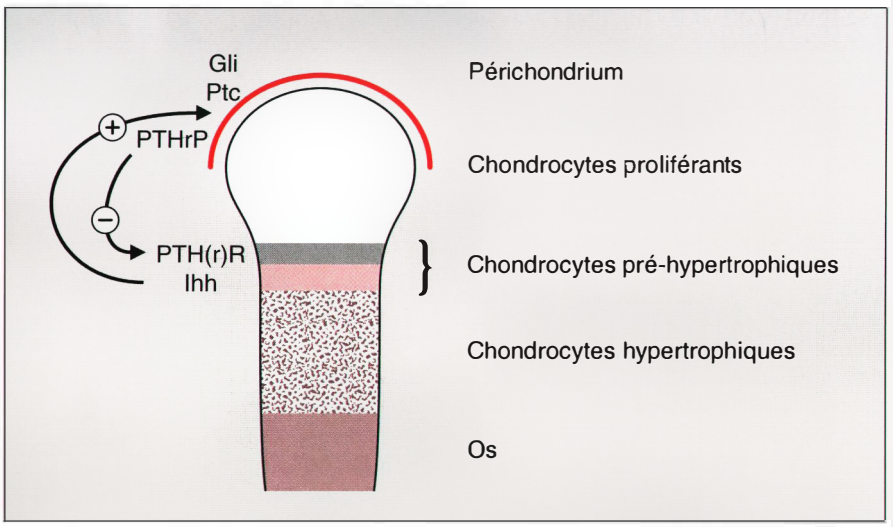

Figure 1. ***Schéma du contrôle de la différenciation cartilagineuse par Indian hedgehog et PTHrP.*** *Des chondrocytes proliférants commencent à se différencier en chondrocytes hypertrophiques, passant par le stade intermédiaire des chondrocytes préhypertrophiques. Certains d'entre eux, irréversiblement engagés dans la voie de différenciation, sécrètent Ihh (Indian hedgehog) alors que d'autres, à un stade antérieur, n'expriment que le récepteur PTH(r)R de la parathormone (PTH) et de la protéine reliée à la parathormone (PTHrP). Ihh active, au niveau du périchondrium, ses gènes cibles* Patched (Ptc) *et* Gli *et, conséquence directe ou indirecte, la sécrétion de PTHrP. PTHrP reconnaît son récepteur au niveau des chondrocytes préhypertrophiques précoces, ce qui bloque leur différenciation ultérieure en cellules synthétisant Ihh et en chondrocytes hyperplasiques. Lorsque les chondrocytes préhyperplasiques tardifs, synthétisant Ihh, se sont transformés en chondrocytes hyperplasiques, la production d'Ihh cesse, et cesse aussi la boucle de rétrocontrôle négatif de la différenciation cartilagineuse, aboutissant à la transformation de chondrocytes proliférants en cellules positives pour PTH(r)R, puis Ihh(+)... et le cycle recommence.*

ensuite Ihh qui diffuse et transmet un signal aux cellules du périchondrium, peut-être par l'intermédiaire d'un récepteur lié à une protéine G dénommée Smoothened [6] y activant ses gènes cibles que sont *Patched* et *Gli* [7]. Directement ou indirectement, cette induction aboutit à la synthèse et à la sécrétion par le périchondrium de PTHrP qui reconnaît et se fixe à son récepteur au niveau des chondrocytes préhypertrophiques précoces, inhibant leur différenciation ultérieure en cellules synthétisant Ihh, puis en chondrocytes hypertrophiques. Ainsi est bloqué le processus d'ossification. Cependant, cette inhibition de la différenciation cartilagineuse cesse lorsque les cellules synthétisant initialement Ihh continuent à se différencier en chondrocytes hypertrophiques, qui ne produisent plus le facteur Hedgehog. Des chondrocytes proliférants peuvent alors se transformer en chondrocytes préhypertrophiques précoces qui, avant de continuer leur différenciation, synthétiseront à nouveau Ihh pour limiter le processus. Des tissus cartilagineux prélevés à partir d'animaux déficients en PTHrP se différencient de manière accélérée en culture, à moins que l'on ne rajoute dans le milieu du PTHrP. Cependant, un facteur Hedgehog parfaitement efficace pour bloquer la différenciation du tissu cartilagineux normal, est ici inactif, démontrant bien que Indian Hedgehog agit par l'intermédiaire d'une induction de la production de PTHrP. Comme on peut s'y attendre, du tissu cartilagineux d'une souris dont les deux allèles du récepteur de la parathormone et du PTHrP ont été invalidés par recombinaison homologue se différencie également de manière accélérée en culture, mais cette hyperdifférenciation ne peut alors être bloquée ni par le PTHr, ni par des facteurs Hedgehog [4].

A.K.

1. Concordet JP. Morphogenèse, acide rétinoïque et Sonic Hedgehog. *médecine/sciences* 1994; 10: 570-3.

2. Concordet JP. Asymétries gauche-droite chez les vertébrés. *médecine/sciences* 1996; 12: 192-6.

3. Vortkamp A, Lee K, Lanske B, Segre GV, Kronenberg M, Tabin CJ. Regulation of rate of cartilage differentiation by Indian hedgehog and PTH-related protein. *Science* 1996 ; 373 : 613-22.

4. Lanske B, Karaplis AC, Lee K, Luz A, VortkampA, Pirro A, Karperien M, Defize LHK, Ho C, Mulligan RC, Abou-Samra AB, Jüppner H, Segre GV, Kronenberg HM. PTH/PTHrP receptor in early development and Indian hedgehog-regulated bone growth. *Science* 1996 ; 273 : 663-6.

5. Mallein-Gerin F, Van der Rest M. La culture de chondrocytes: outil d'analyse de la différenciation et de l'organisation moléculaire du cartilage. *médecine/sciences* 1996; 12: 1087-96.

6. Van den Heuvel M, Ingham PW. *Smoothened* encodes a receptor-like serpentine protein required for *hedgehog* signalling. *Nature* 1996; 382: 547-51.

7. Gorry P, Lacombe D, Concordet JP. Nævomatose baso-cellulaire et gène *patched*: un nouveau lien entre cancer et gènes du développement. *médecine/sciences* 1996: 12: 1105-8.