

Sonic hedgehog et Boc

Une histoire de guidage axonal très attirante

Pierre Fabre, Steves Morin, Frédéric Charron

Laboratoire de biologie moléculaire
du développement neuronal,
Institut de recherches cliniques de Montréal
(IRCM) et Faculté de médecine,
Université de Montréal,
110, avenue des Pins Ouest,
Montréal, Québec, H2W 1R7 Canada.
Frederic.Charron@ircm.qc.ca

> Le système nerveux est composé d'environ 100 milliards de neurones qui doivent se brancher de façon appropriée afin de former les circuits neuronaux nécessaires à ses fonc-

tions. Lors du développement du système nerveux, les axones neuronaux sont dirigés vers leurs cibles par des molécules de guidage axonal attractives et répulsives extrêmement bien

conservées entre les espèces [1]. Dans la moelle épinière en développement, la protéine chemoattractive Nétrine-1 est sécrétée par la plaque basale et attire les axones des

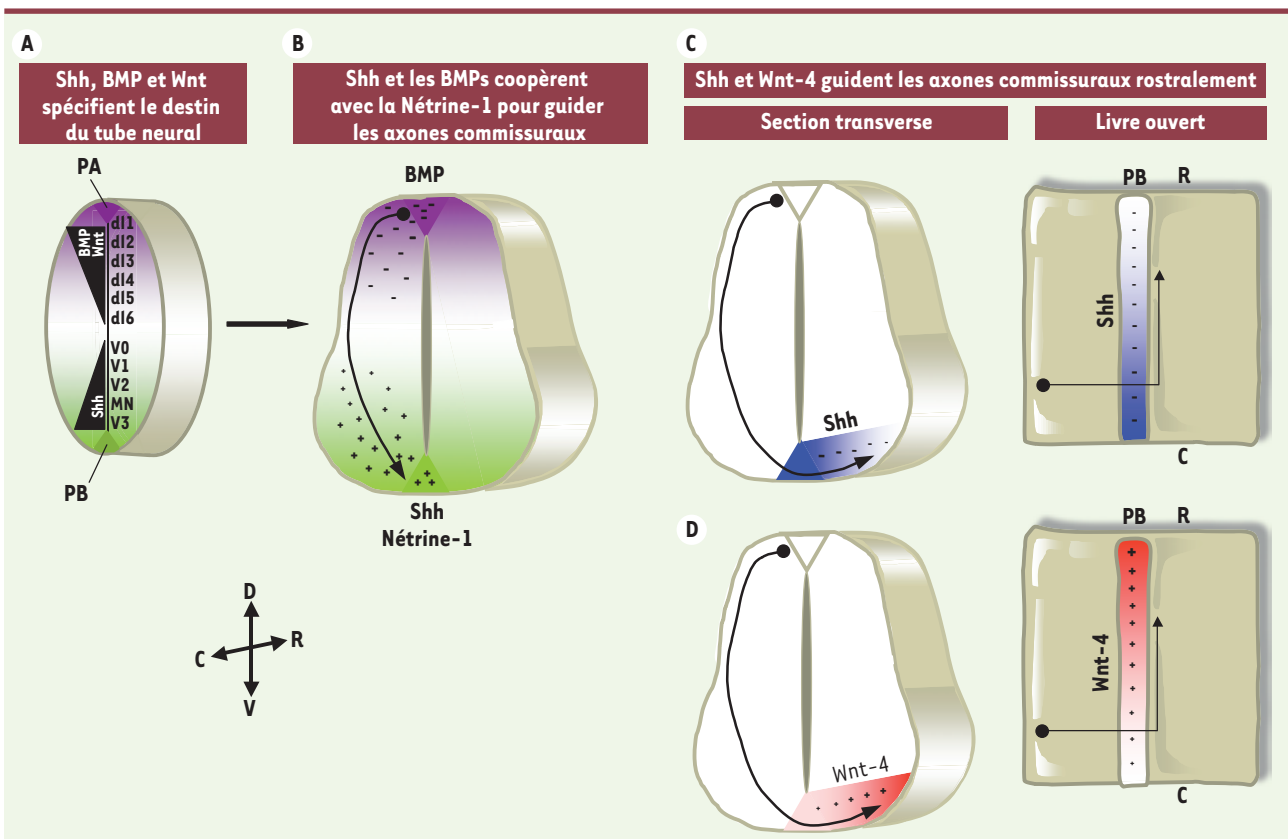


Figure 1. Détermination du destin neuronal et guidage des axones commissuraux par les morphogènes et la Nétrine-1. Trois groupes de morphogènes, Shh, BMP et les Wnt, qui servent de prime abord à induire la différenciation des progéniteurs neuronaux de la moelle épinière sont par la suite réutilisés comme molécules de guidage par les neurones commissuraux. **A**. Dans le tube neural primitif, les gradients de protéines Shh, BMP et Wnt déterminent le destin neuronal dans la moelle épinière ventrale et dorsale. **B**. Plus tard, les axones des neurones commissuraux différenciés sont repoussés de la ligne médiane dorsale par les BMP (violet) et attirés vers la ligne médiane ventrale par les chemoattractants Nétrine-1 et Shh (vert). **C, D**. Après le croisement de la plaque basale, les axones commissuraux sont attirés rostralement par un gradient de Wnt-4 (**D**, rouge) et repoussés caudalement par un gradient de Shh (**C**, bleu). **A, B**, et les panneaux de gauche en **C** et **D** sont des représentations de sections transverses de la moelle épinière en développement ; les panneaux de droite en **C** et **D** sont des représentations à livre ouvert. V0-3 : sous-populations d'interneurones ventraux ; d1-6 : sous-populations d'interneurones dorsaux ; MN : motoneurones ; PA : plaque alaire ; PB : plaque basale ; D : dorsal ; V : ventral ; C : caudal ; R : rostral (adapté de [2]).

neurones commissuraux vers celle-ci (Figure 1) [2]. Bien que l'inactivation du gène de la Nétrine-1 chez la souris ait confirmé le rôle crucial de ce facteur pour le guidage des axones commissuraux, une partie d'entre eux parvient encore à rejoindre la ligne médiane dans ces souris, indiquant que d'autres facteurs de guidage doivent collaborer avec la Nétrine-1 pour guider ces axones [2]. Dans ce contexte, nous avons démontré que Sonic hedgehog (Shh), protéine sécrétée elle aussi par la plaque basale et bien connue pour son rôle morphogénique dans la spécification du destin des cellules du tube neural, agit également comme molécule chemoattractive pour les axones des neurones commissuraux de la moelle épinière [3]. Le modèle actuel suggère donc que la présence de ces deux facteurs, Shh et Nétrine-1, soit requise pour le guidage approprié des axones des neurones commissuraux.

Au cours des dernières années, le mécanisme moléculaire d'action de la Nétrine-1 a été relativement bien décrit [4], en revanche le mécanisme de Shh demeure quant à lui totalement obscur. Plus particulièrement, bien qu'il ait été démontré que l'effet de guidage de Shh requiert l'activité de Smoothed (Smo), une protéine de type récepteur à sept domaines transmembranaires, Shh n'interagit pas directement avec Smo et le récepteur utilisé par Shh pour son rôle de guidage des axones des neurones commissuraux est demeuré inconnu jusqu'à tout récemment. Notre équipe, en collaboration avec celle du Dr Sue McConnell de l'Université Stanford et celle du Dr Marc Tessier-Lavigne de la firme Genentech, a démontré que la protéine Boc agit comme récepteur de Shh dans le guidage des neurones commissuraux [5]. Cdon (*Cell adhesion molecule-related/Downregulated by*

Oncogenes) et Boc (*Brother of Cdon*) sont des protéines transmembranaires homologues des membres de la famille Robo et DCC (*deleted in colorectal cancer*), deux familles de molécules bien connues pour leur rôle dans le guidage axonal de nombreux types neuronaux. De façon consistante avec un rôle de Boc et Cdon comme récepteurs de Shh, nous avons montré que Boc et Cdon interagissent directement avec Shh [5]. Des expériences d'hybridation *in situ* et d'immunohistochimie ont établi que Boc (mais non Cdon) est exprimé dans les neurones commissuraux. L'inactivation génique de Boc chez la souris entraîne des défauts de guidage axonal des neurones commissuraux en route vers la plaque basale, confirmant ainsi pour Boc un rôle dans ces neurones. *In vitro*, l'inhibition de l'expression de Boc par interférence à l'ARN (ARNi) compromet la capacité des axones commissuraux d'être attirés vers une source de Shh. Collectivement, ces résultats suggèrent que Boc joue un rôle essentiel comme récepteur de Shh dans le guidage des axones commissuraux.

Ces travaux sont tout particulièrement intéressants car l'identification de Boc en tant que nouveau récepteur de Shh requis pour son activité de guidage axonal ouvre la porte à une meilleure compréhension des mécanismes moléculaires sous-jacents au guidage par Shh. Toutefois, plusieurs questions demeurent en suspens. Parmi celles-ci, notons entre autres que jusqu'à ce jour, il était communément admis que tous les rôles de Shh découverts auparavant ont été démontrés comme agissant de façon transcriptionnelle. Cependant, l'activité de guidage de Shh se produit en 15 à 20 minutes, ce qui semble incompatible avec un effet transcriptionnel (bien que ce point doive encore être formellement démontré). Il est donc intéressant de se demander par quel mécanisme Shh exerce

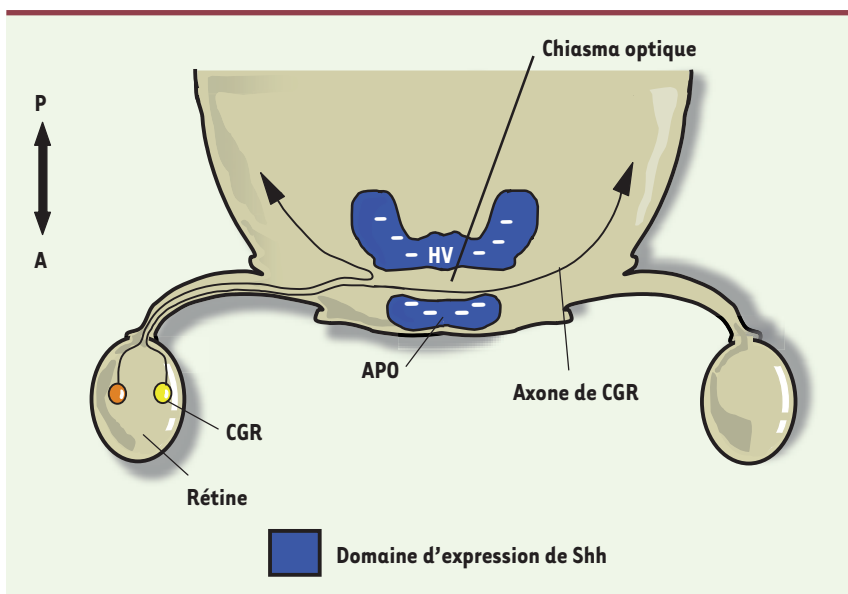


Figure 2. L'expression de Shh en bordure du chiasma optique définit une barrière au niveau de la ligne médiane ventrale qui sert au guidage des axones des CGR. Les axones des cellules ganglionnaires de rétine (CGR) en route vers la ligne médiane ventrale d'encéphale migrent soit controlatéralement soit ipsilatéralement en réponse aux molécules de guidage au niveau du chiasme. Pendant le développement, la diminution d'expression de Shh au chiasme permet la formation d'un canal pour les CGR et la décussation des fibres controlatérales. A : antérieur ; P : postérieur ; APO : aire pré-optique ; HV : hypothalamus ventral (adapté de [2]).

