► La découverte d'une signalisation Sonic Hedgehog (Shh) dans le système nerveux central des vertébrés adultes a ouvert la voie à la caractérisation de ses rôles fonctionnels dans le cerveau normal et pathologique. Shh participe notamment au maintien des niches de neurogenèse et à la régulation de la prolifération des précurseurs neuraux ou gliaux dans plusieurs aires cérébrales. Le dysfonctionnement de la signalisation Shh est associé à la genèse de tumeurs tandis que sa mobilisation dans les tissus cérébraux endommagés pourrait faire partie du processus de réparation. Les données les plus récentes indiquent que sa modulation par des agents pharmacologiques pourrait constituer une nouvelle approche thérapeutique des pathologies cérébrales dégénératives et tumorales. ◀

Chez les mammifères, le morphogène Sonic Hedgehog (Shh) joue un rôle primordial au cours du développement du système nerveux central notamment lors du développement de la partie ventrale du tube neural où Shh est indispensable à la génération des motoneurones, interneurones et oligodendrocytes [1]. La découverte d'une voie de signalisation Shh dans le cerveau de rongeurs adultes a révélé de nouvelles fonctions associées à cette protéine [2]. La présente revue dresse le bilan des connaissances acquises sur la distribution cérébrale des effecteurs de la voie Shh, mais aussi sur le rôle de cette voie dans le maintien des précurseurs neuraux adultes et la régulation de l'activité neuronale, ou encore son implication dans les tumeurs cérébrales et les maladies neurodégénératives.

La voie de signalisation Hedgehog

La protéine Shh est synthétisée sous forme d'un précurseur capable de s'autoprotéolyser et de générer un polypeptide amino-terminal actif (Figure 1A), désigné par la suite ShhN. Ce dernier exerce ses activités en se fixant sur la protéine membranaire Patched (Ptc),

Sonic Hedgehog, un morphogène en quête de fonction dans le cerveau adulte

Martial Ruat, Élodie Angot, Élisabeth Traiffort

CNRS, Institut de neurobiologie Alfred Fessard, Laboratoire de neurobiologie et développement, équipe transduction du signal et neuropharmacologie développementale, UPR-3294 du CNRS, 1, avenue de la Terrasse, Bâtiment 33, F-91198, Gif-sur-Yvette, France.
ruat@inaf.cnrs-gif.fr
elisabeth.traiffort@inaf.cnrs-gif.fr

levant ainsi l'inhibition que Ptc exerce sur le récepteur à sept domaines transmembranaires Smoothened (Smo). L'activation de la voie Shh est à l'origine d'une cascade de signalisations intracellulaires complexes qui met notamment en jeu les facteurs de transcription de la famille Gli et aboutit à la régulation de l'expression de gènes cibles tels *Patched* lui-même (Figure 1C). Une activité Shh déficiente au cours de l'embryogenèse, liée par exemple à des mutations de Shh localisées dans la partie codant pour le fragment actif amino-terminal ShhN ou dans la partie carboxy-terminale impliquée dans l'autoprotéolyse, peut se traduire par une pathologie, l'holoprosencéphalie (Figure 1B). Cette dernière associe des anomalies cérébrales à des malformations de la tête chez l'homme. Plus récemment, le cil primaire, un organite (comportant un axonème de quelques microns) présent à la surface de la plupart des cellules chez les vertébrés, a également été impliqué dans la transmission du signal Shh *in vitro* et *in vivo* [3, 4]. Des réponses qui mettent en jeu les composants de la voie Shh, mais n'utilisent pas les mécanismes initialement décrits ont également été rapportées. Il s'agit, par exemple, des effets antiprolifératifs ou proapoptotiques médiés par Ptc en l'absence de son ligand, ou de réponses transmises indépendamment de la cascade Ptc-Smo-Gli ou ne faisant pas appel à l'induction transcriptionnelle par les facteurs Gli tels que, respectivement, les effets de Shh sur la migration des cellules de la crête neurale ou sur le guidage axonal [5, 6].

Voie de signalisation Hedgehog neuronale

Expression des effecteurs de Shh

En 1998, l'identification de neurones exprimant Shh ou encore ses récepteurs Ptc et Smo dans diverses aires cérébrales chez le rongeur

Figure 1. Synthèse de la protéine Shh, localisation des mutations associées à l'holoprosencéphalie et transduction du signal Shh. A.

La protéine Shh est sécrétée sous forme d'un précurseur de 48 kDa possédant un peptide signal à son extrémité amino-terminale. Le précurseur est capable de s'autoprotéolyser grâce à l'activité de son domaine autocatalytique et de générer une protéine amino-terminale ShhN de 20 kDa constituant le domaine de la protéine responsable de la signalisation. ShhN est modifiée de façon covalente par un acide gras et une molécule de cholestérol respectivement à ses extrémités amino- et carboxy-terminales. **B.** Les mutations, délétions et insertions identifiées chez des sujets atteints d'holoprosencéphalie sont distribuées dans le peptide signal (PS) (acides aminés 1-23) et les polypeptides amino- et carboxy-terminaux (respectivement, acides aminés 24-197 et 198-462). Les étoiles rouges et « del » indiquent respectivement des mutations non-sens et les délétions (une liste complète des mutations identifiées chez l'homme est disponible à l'adresse www.hgmd.cf.ac.uk). **C.** ShhN utilise le cil primaire pour transmettre son signal. En l'absence de son ligand (schéma de gauche), le récepteur Ptc, une protéine membranaire apparentée aux perméases bactériennes, est localisé dans le cil et réprime Smo, un membre potentiel de la famille des récepteurs à sept domaines transmembranaires couplés aux protéines G. Smo est alors majoritairement situé en dehors du cil. Le régulateur négatif Su(Fu) interagit avec les formes activatrices des facteurs de transcription Gli (GliA) et les maintient en dehors du noyau. À l'inverse, la forme répressive des

facteurs Gli (GliR) est générée et migre dans le noyau. La transcription des gènes cibles est bloquée. En présence de Shh (schéma de droite), Ptc est internalisé, l'inhibition exercée sur Smo est levée permettant sa translocation dans le cil vraisemblablement par interaction avec la β -arrestine (β -Arr). Dans le cil, Smo peut inhiber la formation de Gli-R et activer Gli-A dont la translocation dans le noyau permet d'induire la transcription des gènes cibles de la voie comme Ptc et Gli1. Sur la membrane de la cellule, les protéines Hip, Boc, Cdo et Gas1 sont également proposées comme des récepteurs de Shh capables de moduler son activité signalisatrice.

adulte a été l'indice d'une voie de signalisation Shh spécifique. La distribution des cellules exprimant les différents effecteurs impliqués dans cette signalisation a alors été établie (Figure 2A, 2B). Elle a également été rapportée dans quelques régions du cerveau de primates [2]. Chez les rongeurs, les cellules qui expriment Shh sont des neurones GABAergiques, les cellules de Purkinje du cortex cérébelleux et les motoneurons des noyaux moteurs des nerfs crâniens et de la moelle épinière. Ptc ainsi que Hip (*Hedgehog-interacting protein*), qui code

pour une protéine capable de fixer Shh et d'inhiber son activité, sont fréquemment détectés dans des régions n'exprimant pas les transcrits Shh, mais correspondant à des aires de projection des neurones exprimant ces transcrits. L'expression de Hip est par ailleurs détectée dans une population de neurones striataux exprimant l'enzyme de synthèse de l'oxyde nitrique, suggérant une possible interaction entre ces deux systèmes de signa-

Figure 2. Localisation des cellules exprimant Shh, Ptc, Smo et Hip dans le cerveau de rongeurs. **A, B.** Schéma d'une section frontale de cerveau de rat sur laquelle les transcrits de Shh (bleu, **A**), Ptc (vert, **B**), Smo (rouge, **B**) et Hip (noir, **B**) sont identifiés par des pastilles colorées. AA : amygdale antérieure ; Cx : cortex cérébral ; CPu : caudé putamen ; GP : *globus pallidus* ; Hyp : hypothalamus ; Rt : noyau réticulaire du thalamus ; SI : substance innominée ; VL : ventricule latéral. **C.** Expérience d'immunohistochimie réalisée sur une section sagittale de cerveau de souris en utilisant un antisérum anti-Smo. L'immunoréactivité Smo est observée au niveau des fibres moussues (fm) de l'hippocampe qui sont les axones des cellules granulaires (sphères grises) du gyrus denté (GD) projetant vers les cellules de la corne d'Ammon (CA, triangles jaunes). **D.** Schéma d'un neurone granulaire dans lequel la protéine Smo (rouge) est synthétisée dans le corps cellulaire, puis transportée jusqu'aux terminaisons de sa projection axonale, la fibre moussue.

lisation. Des structures comme le noyau facial coexpriment *Shh* et *Ptc*, laissant envisager l'existence d'une signalisation locale indépendante de Smo à l'inverse de ce qui est observé dans le cortex cérébelleux, le gyrus denté de l'hippocampe et l'hypothalamus où *Ptc* et *Smo* sont colocalisés. L'expression de *Smo* en l'absence de *Ptc* notamment dans les organes circumventriculaires et le noyau réticulaire du thalamus suggère que d'autres mécanismes moléculaires sont capables de réguler l'activité de Smo. De façon intéressante, dans la glande pinéale, qui joue un rôle central dans la régulation des rythmes biologiques, l'expression de *Ptc* serait potentiellement indépendante de Shh et serait régulée par un mécanisme d'horloge [7].

Localisation de Shh dans les aires cérébrales

Fortement exprimée avant la naissance et plus faiblement au cours des stades néonataux précoces chez les rongeurs, la protéine ShhN présente un niveau d'expression élevé chez l'adulte laissant supposer l'existence de nouveaux rôles pour Shh dans le cerveau mature [2]. ShhN est détectée dans le cortex cérébelleux, les régions ventrales du télencéphale, le cortex cérébral, mais aussi dans les passages de fibres

[8] en accord avec la description de son transport axonal identifié entre les cellules ganglionnaires de la rétine et leur principale aire de projection, les collicules supérieurs. De façon surprenante, la protéine est enrichie dans des microdomaines de la membrane plasmique appelés radeaux lipidiques et considérés comme un lieu d'échafaudage de récepteurs de multiples voies de signalisation. Plusieurs hypothèses ont été avancées afin d'expliquer comment cette molécule lipidique peut être sécrétée. Au cours du développement embryonnaire, Dispatched, une protéine apparentée, comme *Ptc*, aux transporteurs bactériens et exprimée par les cellules qui synthétisent le morphogène, pourrait participer à cette sécrétion. Il en est de même des protéines de la matrice extracellulaire appelées protéoglycans à héparanes sulfates dont la présence est requise pour la modulation des activités de prolifération et de spécification induites par ShhN dans différentes régions du cerveau en développement [4]. L'identification des aires de réception du signal Shh repose soit sur l'utilisation d'anticorps reconnaissant les composantes réceptrices du signal ou participant à sa transmission intracellulaire, soit sur la caractérisation de lignées de souris exprimant un gène rapporteur contrôlé par le promoteur spécifique de l'une de ces composantes. Les lignées de souris *Ptc-LacZ* et *Gli1-LacZ* révèlent des localisations de *Ptc* et *Gli1* compatibles avec les sources endogènes de Shh [8]. L'étude de ces lignées ainsi que des lignées *Gli2-LacZ* et *Gli3-LacZ* ont permis de montrer que des populations d'astrocytes expriment l'ensemble de ces composantes [9]. Par ailleurs, des anticorps spécifiques ont permis de visualiser Smo dans les terminaisons synaptiques des fibres moussues du gyrus denté de l'hippocampe (Figure 2C, 2D), en association étroite avec les vésicules synaptiques observées en microscopie électronique [2].

Signalisation Shh dans les zones de neurogenèse et contrôle des propriétés des précurseurs neuronaux adultes

La zone sous-ventriculaire (ZSV) des ventricules latéraux est l'une des principales aires de neurogenèse du cerveau adulte générant de nouveaux neurones tout au long de la vie (Figure 3) [10]. La voie Shh est active dans ce système neurogénique [8, 11]. L'expression de *Gli1* par les cellules B (cellules souches astrocytaires) et C (les cellules transitoires à amplification rapide) [12] et celle de *Ptc* par les cellules A (neuroblastes migrants) [13] indiquent que l'ensemble des cellules constituant cette niche neurogénique sont capables de répondre à la signalisation Shh. De plus, la protéine

Figure 3. Shh régule la migration des neuroblastes du cerveau adulte. Le schéma illustre la niche neurogénique de la zone sous-ventriculaire (ZSV) où sont continuellement générées de nouvelles cellules, le trajet de migration rostral (TMR) à travers lequel migrent les précurseurs des neurones (neuroblastes visualisés par des sphères rouges) qui viennent d'être générés, et les bulbes olfactifs (BO), la destination finale de ces cellules. Le long du TMR, les neuroblastes migrent à l'intérieur d'un tunnel de cellules gliales (noir). L'agrandissement de la paroi du ventricule latéral (VL) indique que les cellules constituant la ZSV sont les cellules souches astrocytaires ou cellules B, les cellules transitoires à amplification rapide sont les cellules C et les neuroblastes migrants les cellules A. L'expression de Ptc, Smo et Gli1 est indiquée pour chacun de ces types cellulaires [12-14]. Les cellules épendymaires ou cellules E constituent la zone ventriculaire. Le transfert adénoviral de Shh dans le VL accroît la rétention que Shh exerce sur les neuroblastes migrants, ce qui freine le nombre de neuroblastes qui sortent de la niche et donc de ceux qui atteignent les BO. À l'inverse, le blocage de l'activité de Shh par le transfert adénoviral de son antagoniste physiologique Hip dans le VL diminue la rétention exercée par Shh sur les cellules A et conduit à une augmentation du nombre de cellules migrantes atteignant les BO [14].

ShhN, détectable dans la ZSV et le liquide céphalorachidien, pourrait être synthétisée soit localement, soit à distance par des neurones projetant à proximité de la ZSV ou par les cellules de la paroi du troisième ventricule qui pourraient sécréter la protéine dans le liquide céphalorachidien [13, 14].

L'induction de la transcription de *Ptc* observée dans la ZSV après l'injection intracérébrale de la protéine ShhN recombinante a suggéré pour la première fois le caractère fonctionnel de la voie Shh dans le cerveau adulte [2]. La modulation de la prolifération cellulaire dans la ZSV par des molécules capables d'activer ou de bloquer Smo [8, 14] confirme ces résultats. Plus récemment, il a été montré que la protéine Shh était capable de retenir les neuroblastes nouvellement générés dans la ZSV en restreignant leur migration en direction du bulbe olfactif (Figure 3) et en s'opposant à l'activité d'autres protéines qui, à l'inverse, favorisent cette migration. Shh serait donc un facteur qui régule la migration des neuroblastes du cerveau adulte [13]. La modulation de cette

activité de Shh par des molécules chimiques pourrait être intéressante dans le traitement de pathologies où le nombre et la capacité migratoire des neuroblastes sont réduits, comme dans le cas de la maladie de Parkinson. Cette nouvelle propriété de Shh permettra peut-être aussi de mieux comprendre les mécanismes qui aboutissent à la migration inappropriée des cellules cancéreuses à l'origine des métastases survenant dans les tumeurs cérébrales associées à une dérégulation de la signalisation Shh (voir plus loin).

Des approches comparables ont permis de proposer le rôle critique de la signalisation Shh, via le cil primaire, dans l'expansion des progéniteurs neuronaux dans la zone sous-granulaire (ZSG) de l'hippocampe, la seconde aire majeure de neurogenèse du cerveau adulte [2, 8, 15, 16]. La signalisation Shh contrôle également les précurseurs neuronaux dans d'autres régions cérébrales. Ainsi, Shh participe à la maturation du cortex cérébelleux au cours des premières semaines post-natales en induisant la prolifération des précurseurs des cellules granulaires [17]. Par ailleurs, une augmentation du nombre de cellules en phase proliférative est détectable dans plusieurs aires cérébrales après administration intracérébrale de la protéine ShhN [18]. L'expression de marqueurs du lignage oligodendrocytaire par ces cellules en prolifération a permis de les identifier comme des précurseurs oligodendrocytaires [18]. La prolifération de précurseurs oligodendrocytaires est également observée dans un modèle de traumatisme lésionnel au cours duquel l'inflammation induirait l'expression de Shh dans des cellules astrocytaires [19]. Ces données laissent envisager un rôle modulateur de Shh dans les pathologies associées à un déficit du lignage oligodendrocytaire.

Contrôle des propriétés électrophysiologiques des neurones matures

La large distribution de ShhN dans le cerveau a très rapidement suggéré l'existence d'activités autres que celles impliquées dans la régulation des propriétés des précurseurs neuronaux. Cette hypothèse est confirmée par des études rapportant l'activité neuromodulatrice de Shh dans le noyau subthalamique [20], l'une des régions dont l'activité est altérée dans la maladie de Parkinson, et dans le noyau du tractus solitaire impliqué dans la régulation cardiorespiratoire. Shh a d'ailleurs été proposé comme participant au processus d'acclimatation à l'hypoxie associé à l'augmentation de la réponse ventilatoire induite par une hypoxie prolongée [21]. ShhN induit une inhibition de l'activité neuronale locale dans ces deux aires cérébrales suivie, dans le cas du noyau du tractus solitaire, d'une bouffée d'activité. Celle-ci

Régions cérébrales	Rôles potentiels/pathologies	Références
Cervelet	Maturation du cortex cérébelleux Médulloblastomes, neurotoxicité des glucocorticoïdes	[2, 22, 28]
Hippocampe Zone sous-granulaire	Transmission synaptique Maintien de la niche neurogénique Pathologies dépressives	[8, 15, 16, 26]
Zone sous-ventriculaire	Maintien de la niche neurogénique Maladie de Parkinson, accidents ischémiques, gliomes	[8, 11-14, 24]
Cortex cérébral Corps calleux	Régulation des précurseurs oligodendrocytaires Pathologies démyélinisantes	[18, 19, 29, 30]
Septum	Différenciation et survie des neurones cholinergiques Maladie d'Alzheimer	Pour revue [2]
Noyau subthalamique	Régulation de l'activité neuronale Maladie de Parkinson	[20]
Moelle épinière	Régulation des précurseurs neuraxiaux Lésions de la moelle	Pour revue [2]
Hypophyse	Régulation de la prolifération cellulaire Adénomes hypophysaires	Pour revue [2]

Tableau 1. Principaux rôles proposés pour la signalisation Sonic Hedgehog dans le cerveau adulte et intérêts potentiels en thérapeutique.

rappelle l'activité détectée au cours des processus développementaux de croissance axonale et de formation du réseau neuronal suggérant que ShhN pourrait induire la réapparition d'activités détectables dans les neurones immatures. Ces réponses survenant en quelques minutes après l'activation de la voie font vraisemblablement intervenir un mécanisme non transcriptionnel déclenché très rapidement.

La voie Shh, une cible thérapeutique potentielle dans les tumeurs cérébrales et les maladies neurodégénératives

Voie Hedgehog et tumeurs cérébrales

Les médulloblastomes, tumeurs cérébrales malignes les plus courantes chez l'enfant, sont des tumeurs primitives neuroectodermes du cervelet. Elles peuvent être liées à l'existence de mutations spontanées de l'un des effecteurs de la voie Shh, Ptc ou Smo, mais elles peuvent aussi faire partie du syndrome de Gorlin, une maladie génétique caractérisée par des mutations inactivatrices de Ptc [22]. La perte d'activité de suppresseurs de tumeurs, la dégradation de régulateurs négatifs, l'activation de proto-oncogènes ou encore la régulation anormale de microARN (petits ARN non codants capables d'induire la dégradation ou de réprimer la traduction d'ARN messagers spécifiques) ont été proposées comme des mécanismes capables de déréguler l'activité de la voie et donc de favoriser le développement de tumeurs. Les cellules cibles de l'activité oncogénique de la signalisation Shh sont les précurseurs des cellules granulaires du cervelet. Les cellules souches cancéreuses identifiées dans les médulloblastomes murins expriment fortement *Gli1* et ont perdu les mécanismes protecteurs qui condui-

sent les cellules souches non malignes à restreindre leur prolifération. La cyclopamine, un composé naturel et tératogène inhibant Smo, a été utilisée pour bloquer la voie Shh dans plusieurs modèles précliniques de médulloblastomes. Plus récemment, le composé GDC-0449 (Genentech, États-Unis) a permis une régression rapide de la tumeur dans un essai clinique de phase I chez un patient atteint d'un médulloblastome métastatique. Cette régression fut malheureusement suivie de l'apparition d'une résistance à la molécule liée à l'acquisition d'une mutation de Smo. L'investigation des mécanismes moléculaires et biochimiques impliqués dans cette résistance permettra d'améliorer l'efficacité des traitements. L'activation d'une famille de kinases (phosphoinositol 3-kinase) capables de phosphoryler des lipides a été récemment proposée comme l'un de ces mécanismes [23].

Les autres tumeurs associées à une dérégulation de la voie Shh sont les gliomes (tumeurs cérébrales les plus communes chez l'adulte et qui possèdent les caractéristiques géniques et morphologiques des cellules gliales) et les adénomes hypophysaires. Les cellules souches cancéreuses identifiées dans les gliomes dérivent de cellules exprimant le facteur de transcription *Gli1*. Le blocage de la voie Shh par la cyclopamine s'est révélé capable d'inhiber la prolifération de cellules dérivées de ces tumeurs [24]. Dans le cas des adéno-

mes hypophysaires, l'analyse de tumeurs humaines a suggéré que la signalisation Shh pourrait maintenir les cellules de l'hypophyse dans un état non prolifératif et que toute diminution de son activité pourrait être impliquée dans la genèse des adénomes hypophysaires (pour revue, voir [2]).

Voie Hedgehog et autres pathologies cérébrales

De nombreuses données expérimentales suggèrent que la signalisation Shh pourrait constituer une approche thérapeutique potentielle de plusieurs pathologies dégénératives cérébrales [2] (Tableau 1). Pour la maladie de Parkinson et à un moindre degré pour la maladie d'Alzheimer, ces hypothèses reposent sur les activités de survie et de différenciation induites par Shh seul ou en présence d'autres facteurs de croissance. Ces activités ont été identifiées soit *in vitro* dans des cultures de précurseurs neuronaux ou de neurones dopaminergiques, soit *in vivo* après transfert adénoviral de Shh ou de Gli1 dans des modèles animaux de la maladie de Parkinson. Par ailleurs, comme mentionné précédemment, Shh est capable de réduire *in vitro* l'activité des neurones du noyau subthalamique [20] dont la majorité des afférences sont issues du globus pallidus. Or, une réduction de la transcription de Shh a été rapportée dans le globus pallidus d'animaux modèles de la maladie de Parkinson. La normalisation des taux de Shh dans le noyau subthalamique pourrait donc constituer une nouvelle approche permettant de contrôler l'hyperactivité neuronale de cette aire cérébrale au cours de cette pathologie [20]. La modulation de l'activité Shh pourrait aussi être intéressante dans la maladie de Huntington puisque Shh a été proposé comme l'un des médiateurs des effets neuroprotecteurs du BDNF (*brain derived neurotrophic factor*) lors du dysfonctionnement mitochondrial induit par l'acide 3-nitropropionique dans des cultures primaires de neurones corticaux [25].

Des liens ont aussi été établis entre les perturbations de la transmission monoaminergique cérébrale et la signalisation Shh. La déplétion combinée en sérotonine et norépinéphrine induit une réduction significative de *Ptc* et *Smo* dans l'hippocampe. Cependant les traitements aigus et chroniques par les antidépresseurs, capables de moduler la neurotransmission monoaminergique, ne régulent pas la cascade d'expressions des acteurs de la voie Shh contrairement aux chocs électroconvulsifs utilisés avec succès dans les désordres dépressifs majeurs. De plus amples investigations sont requises afin de déterminer le rôle potentiel de la signalisation Shh dans l'activité des antidépresseurs [26].

Les lésions traumatiques des nerfs et les accidents ischémiques sont d'autres conditions pathologiques où la modulation de la signalisation Shh pourrait être bénéfique pour la régénération neuronale [2]. Ainsi, la surexpression de Shh est capable de s'opposer à la mort neuronale induite dans un modèle de lésion du nerf facial. De plus, étant donné le rôle de Shh dans le guidage des axones au cours de l'embryogenèse [27], on peut envisager que l'activation de la signalisation Shh puisse faciliter la croissance et le branchement des connexions axonales lésées. Par ailleurs, Shh serait responsable de la régulation des progéniteurs neuronaux induite par un dérivé de l'érythropoïétine qui possède des propriétés neuroprotectives dans les accidents ischémiques aigus. Enfin, la modulation de la signalisation Shh permettrait de bloquer

les effets néfastes des glucocorticoïdes sur le développement du cervelet chez les nouveau-nés recevant ce traitement dans le cadre d'une détresse respiratoire ou d'un pontage cardiaque [28].

Dans la sclérose en plaques et plusieurs modèles animaux de la maladie, une diminution ou une augmentation du niveau d'expression de la protéine Shh ont été toutes deux rapportées. Malgré des données parfois contradictoires, il apparaît que Shh pourrait participer à l'amélioration clinique et à l'atténuation de la démyélinisation observées dans des modèles animaux traités par l'interféron β ou la tri-iodothyronine, utilisés pour leur effet sur la maturation oligodendrocytaire [29, 30]. Par ailleurs, des greffes de précurseurs oligodendrocytaires, associées à l'administration de Shh ou d'un agoniste de la voie, améliorent la symptomatologie clinique dans un modèle de contusion de la moelle épinière et augmentent la prolifération d'une population de précurseurs neuronaux endogènes (pour revue, voir [2]). La modulation de la signalisation Shh comme nouvelle approche des maladies démyélinisantes mérite une étude plus approfondie.

Les données disponibles permettent d'ores et déjà de considérer la signalisation Shh comme un acteur essentiel dans les processus de réparation tissulaire au cours des pathologies cérébrales dégénératives, mais aussi comme la cible de nouvelles approches thérapeutiques des tumeurs cérébrales. Dans ce contexte, le développement d'agonistes et d'antagonistes Shh constitue un enjeu thérapeutique majeur. ♦

SUMMARY

Shh signal and its functional roles in normal and diseased brain

The identification of a Sonic Hedgehog (Shh) signaling pathway in the adult vertebrate central nervous system has paved the way to the characterization of the functional roles of Shh signals in normal and diseased brain. This morphogen is proposed to play a key role in the establishment and maintenance of adult neurogenic niches and to modulate the proliferation of neuronal or glial precursors. Consistent with its role during embryogenesis, alteration of Shh signaling is associated with tumorigenesis while its recruitment in damaged neural tissue might be part of the regenerating process. We will discuss the most recent data of the Hedgehog pathway in the adult brain and its relevance as a novel therapeutic approach for brain diseases including brain tumors. ♦

CONFLIT D'INTÉRÊTS

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

RÉFÉRENCES

- Dessaud E, McMahon AP, Briscoe J. Pattern formation in the vertebrate neural tube: a sonic hedgehog morphogen-regulated transcriptional network. *Development* 2008 ; 135 : 2489-503.
- Traiffort E, Angot E, Ruat M. Sonic Hedgehog signaling in the mammalian brain. *J Neurochem* 2010 ; 113 : 576-90.
- Goetz SC, Anderson KV. The primary cilium: a signaling centre during vertebrate development. *Nat Rev Genet* 2010 ; 11 : 331-44.
- Simpson F, Kerr MC, Wicking C. Trafficking, development and hedgehog. *Mech Dev* 2009 ; 126 : 279-88.
- Fabre P, Morin S, Charron F. Sonic hedgehog et Boc. Une histoire de guidage axonal très attirante. *Med Sci (Paris)* 2008 ; 24 : 129-31.
- Jenkins D. Hedgehog signalling: Emerging evidence for non-canonical pathways. *Cell Signal* 2009 ; 21 : 1023-34.
- Borjigin J, Deng J, Wang MM, et al. Circadian rhythm of patched1 transcription in the pineal regulated by adrenergic stimulation and cAMP. *J Biol Chem* 1999 ; 274 : 35012-5.
- Machold R, Hayashi S, Rutlin M, et al. Sonic hedgehog is required for progenitor cell maintenance in telencephalic stem cell niches. *Neuron* 2003 ; 39 : 937-50.
- Garcia AD, Petrova R, Eng L, Joyner AL. Sonic hedgehog regulates discrete populations of astrocytes in the adult mouse forebrain. *J Neurosci* 2010 ; 30 : 13597-608.
- Zhao C, Deng W, Gage FH. Mechanisms and functional implications of adult neurogenesis. *Cell* 2008 ; 132 : 645-60.
- Charytoniuk D, Traiffort E, Hantraye P, et al. Intrastriatal sonic hedgehog injection increases Patched transcript levels in the adult rat subventricular zone. *Eur J Neurosci* 2002 ; 16 : 2351-7.
- Ahn S, Joyner AL. *In vivo* analysis of quiescent adult neural stem cells responding to Sonic hedgehog. *Nature* 2005 ; 437 : 894-7.
- Angot E, Loulier K, Nguyen-Ba-Charvet KT, et al. Chemoattractive activity of sonic hedgehog in the adult subventricular zone modulates the number of neural precursors reaching the olfactory bulb. *Stem Cells* 2008 ; 26 : 2311-20.
- Palma V, Lim DA, Dahmane N, et al. Sonic hedgehog controls stem cell behavior in the postnatal and adult brain. *Development* 2005 ; 132 : 335-44.
- Lai K, Kaspar BK, Gage FH, Schaffer DV. Sonic hedgehog regulates adult neural progenitor proliferation *in vitro* and *in vivo*. *Nat Neurosci* 2003 ; 6 : 21-7.
- Spassky N, Aguilar A. Cil primaire et développement cérébral. *Med Sci (Paris)* 2008 ; 24 : 790-1.
- Fuccillo M, Joyner AL, Fishell G. Morphogen to mitogen: the multiple roles of hedgehog signalling in vertebrate neural development. *Nat Rev Neurosci* 2006 ; 7 : 772-83.
- Loulier K, Ruat M, Traiffort E. Increase of proliferating oligodendroglial progenitors in the adult mouse brain upon Sonic hedgehog delivery in the lateral ventricle. *J Neurochem* 2006 ; 98 : 530-42.
- Amankulor NM, Hambardzumyan D, Pyonteck SM, et al. Sonic hedgehog pathway activation is induced by acute brain injury and regulated by injury-related inflammation. *J Neurosci* 2009 ; 29 : 10299-308.
- Bezdard E, Baufreton J, Owens G, et al. Sonic hedgehog is a neuromodulator in the adult subthalamic nucleus. *Faseb J* 2003 ; 17 : 2337-8.
- Pascual O, Traiffort E, Baker DP, et al. Sonic hedgehog signalling in neurons of adult ventrolateral nucleus tractus solitarius. *Eur J Neurosci* 2005 ; 22 : 389-96.
- Gulino A, Arcella A, Giangaspero F. Pathological and molecular heterogeneity of medulloblastoma. *Curr Opin Oncology* 2008 ; 20 : 668-75.
- Low JA, de Sauvage FJ. Clinical experience with hedgehog pathway inhibitors. *J Clin Oncol* 2010 ; 28 : 5321-6.
- Bar EE, Chaudhry A, Lin A, et al. Cyclopamine-mediated hedgehog pathway inhibition depletes stem-like cancer cells in glioblastoma. *Stem Cells* 2007 ; 25 : 2524-33.
- Wu CL, Chen SD, Yin JH, et al. Erythropoietin and sonic hedgehog mediate the neuroprotective effects of brain-derived neurotrophic factor against mitochondrial inhibition. *Neurobiol Dis* 2010 ; 40 : 146-54.
- Banerjee SB, Rajendran R, Dias BG, et al. Recruitment of the Sonic hedgehog signalling cascade in electroconvulsive seizure-mediated regulation of adult rat hippocampal neurogenesis. *Eur J Neurosci* 2005 ; 22 : 1570-80.
- Charron F, Tessier-Lavigne M. Novel brain wiring functions for classical morphogens: a role as graded positional cues in axon guidance. *Development* 2005 ; 132 : 2251-62.
- Heine VM, Rowitch DH. Hedgehog signaling has a protective effect in glucocorticoid-induced mouse neonatal brain injury through an 11betaHSD2-dependent mechanism. *J Clin Invest* 2009 ; 119 : 267-77.
- Harsan LA, Steibel J, Zaremba A, et al. Recovery from chronic demyelination by thyroid hormone therapy: myelinogenesis induction and assessment by diffusion tensor magnetic resonance imaging. *J Neurosci* 2008 ; 28 : 14189-201.
- Mastroratti FG, Min W, Wang H, et al. Attenuation of experimental autoimmune encephalomyelitis and nonimmune demyelination by IFN-beta plus vitamin B12: treatment to modify notch-1/sonic hedgehog balance. *J Immunol* 2004 ; 172 : 6418-26.

TIRÉS À PART

M. Ruat

Hépatite B

Jean-Michel Pawlotsky
Daniel Dhumeaux

ISBN : 978-2-8425-4131-6 576 pages

Bon de commande

À retourner à EDK, 25, rue Daviel - 75013 Paris
Tél. : 01 58 10 19 05 - Fax : 01 43 29 32 62 - E-mail : edk@edk.fr

NOM : Prénom :

Adresse :

Code postal : Ville :

Pays :

Fonction :

Je souhaite recevoir l'ouvrage **Hépatite B** : 54 € + 3 € de port = **57 € TTC** offre exceptionnelle réservée aux abonnés à m/s jusqu'au 31 décembre 2010

en exemplaire, soit un total de €

☐ Par chèque, à l'ordre de **EDK**

☐ Par carte bancaire : ☐ Visa ☐ Eurocard/Mastercard

Carte n° | | | | | | | | | | | | | | | | | |

Signature :

Date d'expiration : | | | | |

N° de contrôle au dos de la carte : | | | | |

Ateliers de formation 2012

213

**Épidémiologie Biographique :
Modèles et Méthodes**

Organisateurs : Michel Chavance
(Inserm U1018, France), Cyrille
Delpierre (Inserm 1027, France),
Thierry Lang (Inserm 1027, France)

Phase I • Le point sur...

21-23 Mars 2012 • Bordeaux

Conférenciers pressentis : Mel Bartley
(Londres, UK), David Blane (Londres,
UK), Kenneth A. Bollen (North
Carolina, USA), Jérémie Botton
(Villejuif, France), Tim Cole (Londres,
UK), Daniel Commenges (Bordeaux,
France), Bianca De Stavola (Londres,
UK), Dominique Dedieu (Toulouse,
France), Cyrille Delpierre (Toulouse,
France), Maria Glymour (Boston,
USA), Rebecca Hardy (Londres, UK),
Michelle Kelly - Irving (Toulouse,
France), Benoît Lepage (Toulouse,
France), Gita Mishra (Queensland,
Australie), Archana Singh-Manoux
(Londres, UK).

**Phase II • Maîtrise technique •
7-8 juin 2012 • Toulouse**

**Date limite d'inscription : 13 Janvier
2012**

214

**L'analyse du métabolome
pour la recherche
biomédicale :
enjeux et état des lieux**

Organisateurs : Christophe Junot
(CEA, France), Alain Paris (INRA,
France)

Phase I • Le point sur...

2-4 avril 2012 • Bordeaux

Conférenciers pressentis : Agnès
Conjard-Duplany (France), Marc-
Emmanuel Dumas (UK), Mike Gibney
(Irlande), Christophe Junot (France),
Elaine Holmes (UK), Rima Kaddurah-
Daouk (USA), Hector Keun (UK),
Laurence Le Moyec (France), Fanny
Mochel (France), Matej Oresic
(Finlande), Alain Paris (France),
Pauline Rudd (Irlande), Jean-Louis
Sebedio ou Estelle Pujos (France),
Karsten Suhre (Qatar).

**Phase II • Maîtrise technique •
Octobre 2012 • Paris**

**Date limite d'inscription : 1^{er} Février
2012**

215

**Diversité des transcriptomes
non codants révélée
par RNA-seq**

Organisateurs : Jean-Christophe
Andrau (CIML, France), Antonin
Morillon (Institut Curie, France)

Phase I • Le point sur...

31 mai-2 juin 2012 • Bordeaux

Conférenciers pressentis : Piero
Carninci (Kanagawa, Japon),
Philippe Coutet (Bale, Suisse), Daniel
Gautheret (Paris, France), Wolfgang
Huber (Heidelberg, Allemagne), Alain
Jacquier (Paris, France), Torben Jensen
(Aarhus, Danemark), John Lis (USA),
John Mattick (Brisbane, Australie),
Patrice Milos (Cambridge, USA),
Giocchino Natoli (Milan, Italie),
Ramesh Pillai (Grenoble, France),
Christopher Ponting (Oxford, UK),
Jörg Vogel (Wurzburg, Allemagne).

**Phase II • Maîtrise technique •
Octobre 2012 • Paris, Marseille**

**Date limite d'inscription : 26 mars
2012**

216

**De la cellule à la molécule
unique, le point
sur la Microscopie
à Force Atomique
pour la Biologie**

Organisateurs : Etienne Dague
(LAAS-CNRS, France), Grégory
Francius (LCPME, France)

Phase I • Le point sur...

13-15 juin 2012 • Bordeaux

Conférenciers pressentis : David
Alsteens (Louvain-La-Neuve, Belgique),
Alexandre Berquand (Manheim,
Allemagne), Terri Camesano
(Worcester, UK), Simon Foster
(Sheffield, UK), Heiko Haschke (Berlin,
Allemagne), Peter Hinterdorfer (Linz,
Autriche), Ratnesh Lal (San Diego,
California USA), Daniel Mueller
(Zurich, Suisse), Hans Oberleithner
(Munster, Allemagne), Juan Pelta
(Cergy-Pontoise, France), Emmanuelle
Trévisiol (Toulouse, France).

**Phase II • Maîtrise technique •
Octobre 2012 • Nancy, Toulouse**

**Date limite d'inscription : 9 avril
2012**

217

**Photocontrôle et
optogénétique des systèmes
et fonctions biologiques**

Organisateurs : Valentina Emiliani
(Université Paris Descartes, France),
Ludovic Jullien (ENS, France), Mathieu
Coppey (Institut de Biologie de l'Ecole
Normale Supérieure, France)

Phase • Le point sur...

10-12 septembre 2012 • Bordeaux

Conférenciers pressentis : Florin
Albeanu (NYC, USA), Alexander
Deiters (Raleigh, USA), Stéphane
Dieudonné (Paris), Jack Feldman
(LA, USA), Michael Hausser (London,
UK), Ehud Isacoff (Berkley, USA),
Anselm Levskaya (Stanford, USA),
David Ogden (Paris), Shoam Shy
(Haifa, Israël), Jeff Tabor (Rice, USA),
Tricoire Ludovic (Paris), Chandra
Tucker (Durham, USA).

**Phase II • Maîtrise technique •
17-20 Septembre 2012 • Paris**

**Date limite d'inscription : 7 Mai
2012**

218

**Biopuces à cellules pour
des études fondamentales
sur cellule unique jusqu'à
l'ingénierie tissulaire**

Organisateurs : Christian Bergaud
(LAAS-CNRS, France), Marc block
(Institut Albert Bonniot, France),
Mathieu Piel (Institut Curie, France)

Phase I • Le point sur...

24-25 septembre 2012 • Bordeaux

Conférenciers pressentis : Sangeeta
N. Bhatia (Cambridge, USA), Michel
Bornens (Paris, France), Klavs F.
Jensen (Cambridge, USA), Ralf
Kemkemer (Stuttgart, Allemagne), Ali
Khademhosseini (Cambridge, USA),
Eric Leclerc (Compiègne, France),
Matthias Lutolf (Lausanne, Suisse),
Mathieu Piel (Paris), Philippe
Renaud (Lausanne, Suisse), Joachim
Spatz (Stuttgart, Allemagne), Phong
Tran (Paris, France), Jean-Louis Viovy
(Paris, France), Janos Vörös (Zurich,
Suisse).

**Phase II • Maîtrise technique
• Février/Mars 2013 • Compiègne,
Grenoble, Paris**

**Date limite d'inscription : 18 mai
2012**

219

**Dispositifs
pour la médecine
régénératrice :
de la mise en œuvre
à l'évaluation**

Organisateurs : Joëlle Amédée
(Inserm U1026, France), Jérôme
Guicheux (Inserm U791, France),
Didier Letourneur (Inserm U698,
France)

Phase I • Le point sur...

26-27 septembre 2012 • Bordeaux

Conférenciers pressentis : Emmanuel
Barbier (Grenoble, France), Pierre
Corre (Nantes, France), Laurent
David (Lyon, France), Jean-Marie
Devoisselle (Montpellier, France),
Marlene Durand (Bordeaux, France),
Olivier Gauthier (Nantes, France),
Pedro Granja (Porto, Portugal),
Anelaziz Laouar (Paris, France),
David Mooney (Boston, USA), Melba
Navarro (Barcelona, Spain), Abhay
Pandit (Galway, Irlande), Philippe
Robert (Aulnay, France), Nouredine
Sahraoui (Toulouse, France), Arnaud
Scherberich (Basel, Suisse).

**Phase II • Maîtrise technique •
Janvier 2013 • Bordeaux, Paris**

**Date limite d'inscription : 18 mai
2012**

**Places limitées à 80 participants par
atelier (phase I)**

Renseignements
et inscriptions :

Ateliers de formation Inserm
101, rue de Tolbiac
75654 Paris Cedex 13

Tél. : 33 (0)1 44 23 62 04
/62 03

Fax : 33 (0)1 44 23 62 93
ateliers@inserm.fr