

comme les interactions immuno-épithéliales, pourraient être impliquées dans la marche atopique.

Ainsi, la mise en évidence du rôle de la TSLP dans la dermatite atopique et son prurit, ainsi que du rôle des neurones, ouvre de nombreuses pistes. Il reste à savoir quelle est la part de la TSLP par rapport à d'autres cytokines et quelle est l'importance relative du système nerveux. ◊

TSLP, the key of pruritus in atopic dermatitis

LIENS D'INTÉRÊT

L'auteur déclare avoir des liens d'intérêt avec des entreprises travaillant sur le prurit et/ou la derma-

tite atopique : Almirall, Astellas, BASF, Bioderma, Galderma, GSK, Maruho, Novartis, Pierre Fabre, Uriage.

RÉFÉRENCES

1. Misery L. Atopic dermatitis: new trends and perspectives. *Clin Rev Allerg Immunol* 2011 ; 41 : 296-7.
2. Carmi-Levy I, Homey B, Soumelis V. A modular view of cytokine networks in atopic dermatitis. *Clin Rev Allerg Immunol* 2011 ; 41 : 245-53.
3. Leyva-Castillo JM, Hener P, Jiang H, Li M. TSLP produced by keratinocytes promotes allergen sensitization through skin and thereby triggers atopic march in mice. *J Invest Dermatol* 2013 ; 133 : 154-63.
4. Misery L. Atopic dermatitis and the nervous system. *Clin Rev Allerg Immunol* 2011 ; 41 : 259-66.
5. Darsow U, Pfab F, Valet M, et al. Pruritus and atopic dermatitis. *Clin Rev Allerg Immunol* 2011 ; 41 : 237-44.
6. Steinhoff M, Neisius U, Ikoma A, et al. Proteinase-activated receptor-2 mediates itch: a novel pathway for pruritus in human skin. *J Neurosci* 2003 ; 23 : 6176-80.
7. Wilson SR, Thé L, Batia LM, et al. The epithelial-cell derived atopic dermatitis cytokine TSLP activates neurons to induce itch. *Cell* 2013 ; 155 : 285-95.
8. Hovnanian A. Netherton syndrome: skin inflammation and allergy by loss of protease inhibition. *Cell Tissue Res* 2013 ; 351 : 289-300.
9. Elmariah SB, Lerner EA. The missing link between itch and inflammation in atopic dermatitis. *Cell* 2013 ; 155 : 267-9.
10. Pereira U, Boulais N, Lebonvallet N, et al. Mechanisms of the sensory effects of tacrolimus on the skin. *Br J Dermatol* 2010 ; 163 : 70-7.
11. Soumelis V. La lymphopoïétine stromale thymique (TSLP). *Med Sci (Paris)* 2007 ; 23 : 692-4.
12. Danigo A, Magy L, Demiot C. TRPV1 dans les neuropathies douloureuses : des modèles animaux aux perspectives thérapeutiques. *Med Sci (Paris)* 2013 ; 29 : 597-606.
13. Le Deist F, Capiod T. Immunodéficiences et pathologies associées aux mutations dans STIM1/ORAI1. *Med Sci (Paris)* 2011 ; 27 : 737-45.

NOUVELLE

Organisation des lignées d'interneurones du cortex cérébral

Gabriele Ciceri, Nathalie Dehorter

Instituto de Neurociencias de Alicante, CSIC-Universidad Miguel Hernández, Campus de Sant Joan, 03550 Sant Joan d'Alacant, Espagne. ndehorter@umh.es

La complexité de la formation du cortex cérébral

Le cortex cérébral joue un rôle primordial dans le cerveau puisqu'il intègre de multiples informations sensorielles et contrôle des fonctions complexes. Pour traiter les informations correctement, il requiert l'activité coordonnée de deux principales classes de neurones : les cellules pyramidales excitatrices de projection - qui transmettent l'information entre les régions corticales et extracorticales - et les interneurones inhibiteurs - qui modulent localement les réponses des cellules pyramidales. Dans un plan tangentiel, le cortex est subdivisé en couches tandis que dans un plan radial, les neurones sont organisés en colonnes [1]. Cette structure se forme au cours du développement via une série d'étapes telles que la prolifération, la migration cellulaire et l'intégration finale. Comprendre les mécanismes à l'origine

de ce processus complexe de maturation représente l'un des principaux défis dans le domaine. Les cellules pyramidales et les interneurones naissent dans des zones germinales distinctes et éloignées, et utilisent différentes stratégies pour atteindre le cortex. Plus particulièrement, les cellules pyramidales sont produites par les cellules progénitrices du pallium embryonnaire, et migrent radialement pour atteindre leur position finale [2]. Les interneurones, quant à eux, naissent dans le sous-pallium embryonnaire à partir de trois principales sources : l'éminence médiane ganglionnaire (MGE), l'éminence ganglionnaire caudale (CGE) et l'aire préoptique (POA) [3]. Chacune de ces régions contient des populations de cellules souches qui donnent naissance en proportion différente à des populations d'interneurones corticaux extrêmement diverses en termes de morphologie, de profil physiologique et de

contenu neurochimique [4-6]. En outre, les interneurones atteignent le cortex via une migration tangentielle de longue distance, et acquièrent leur position finale laminaire après une migration intracorticale complexe [7] (Figure 1). Ce type de migration rend plus difficile l'étude de l'impact des lignées cellulaires sur le développement cortical.

Nous résumons ici et discutons nos résultats récents sur la façon dont la relation de filiation influence la distribution finale et la différenciation des interneurones corticaux [8].

Afin d'étudier comment s'organisent les interneurones corticaux au cours du développement, nous avons analysé la distribution de petites cohortes d'interneurones issus d'un nombre limité de cellules progénitrices en tirant parti de la méthode de marquage rétroviral associé à des marqueurs fluorescents. Les vec-

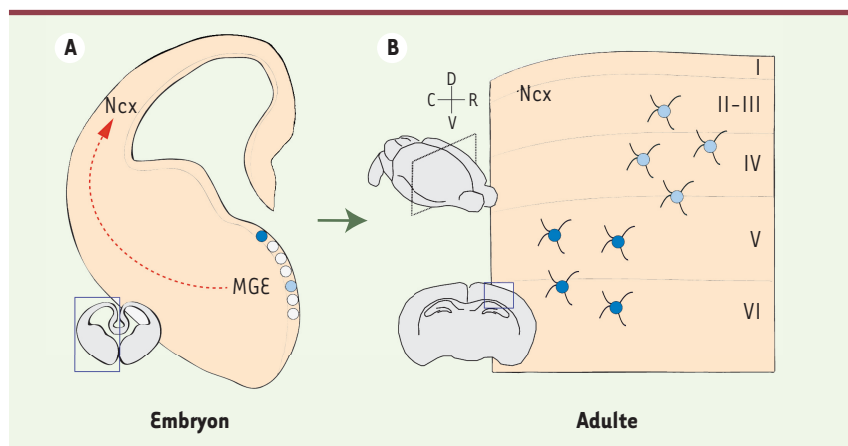


Figure 1. Schéma de tranches coronales de cerveau de souris représentant l'origine embryonnaire (A) et l'organisation chez l'adulte (B) de groupes d'interneurons corticaux. La majorité des interneurons corticaux sont produits à partir de cellules progénitrices de la MGE (A, cercles bleu foncé et clair) et migrent tangentiellement à travers le néocortex (A, MGE, flèche rouge), où ils s'organisent en groupes de cellules (B). Selon notre modèle, au moins deux types différents de cellules progénitrices coexistent dans la MGE, dont la proportion relative varie au cours du développement. Chaque classe de progéniteurs est pré-déterminée et produit respectivement des interneurons des couches corticales profondes (B, cellules bleu foncé) et superficielles (B, cellules bleu clair). Ncx : néocortex ; R : rostral ; C : caudal ; V : ventral ; D : dorsal ; MGE : éminence ganglionnaire médiane.

teurs rétroviraux sont utilisés dans les études de traçage de lignées cellulaires car ils n'infectent que les cellules en mitose et s'intègrent dans leur génome, marquant ainsi de manière permanente la descendance des cellules. Pour cibler spécifiquement les progéniteurs des interneurons, nous avons produit - en combinant la méthode de traçage rétroviral avec le système Cre/loxP - des rétrovirus porteurs de marqueurs fluorescents qui s'expriment de façon conditionnelle. En clair, l'injection de faibles doses de rétrovirus à des embryons qui expriment la Cre sous le contrôle de certains promoteurs nous a permis de marquer spécifiquement et de façon clonale, les cellules progénitrices et leur descendance ainsi que les différentes classes d'interneurons post-mitotiques.

Les lignées d'interneurons s'organisent en cohortes

Nous nous sommes intéressés en premier lieu aux interneurons dérivés de la MGE en injectant les rétrovirus dans le ventricule latéral du cerveau. Nous avons

examiné la distribution et les relations spatiales des interneurons marqués présents dans le néocortex adulte dans un volume en 3D. Nous avons constaté que de nombreux interneurons apparaissent sous la forme de groupes de cellules spatialement distincts les uns des autres (Figure 1B). Cette observation nous a conduits à émettre l'hypothèse selon laquelle les lignées d'interneurons ne se dispersent pas aléatoirement dans le cortex, mais s'organisent d'une manière particulière. Pour vérifier le caractère non aléatoire de la répartition des interneurons marqués, nous avons analysé par des méthodes statistiques la distribution des cellules en comparant les populations expérimentales avec des échantillons aléatoires simulés par ordinateur. Cette analyse a révélé de fortes différences dans l'organisation spatiale des données expérimentales et simulées. En effectuant des infections rétrovirales dans différentes lignées de souris génétiquement modifiées, nous avons ciblé les différents sous-types d'interneurons au niveau clonal et analysé leur distribution comme

précédemment. Nous avons constaté que les trois principales classes d'interneurons corticaux ont une forte tendance à s'organiser en groupes. Fait intéressant, cette organisation caractérise non seulement les différents types d'interneurons dérivés de la MGE, mais aussi ceux qui dérivent de la CGE. Par conséquent, le regroupement d'interneurons semble être une caractéristique partagée par tous les interneurons corticaux, indépendamment de leur sous-type et de leur origine. Notre étude concorde avec des découvertes récentes sur la distribution des lignées d'interneurons [9] tout en élargissant l'analyse à d'autres sous-types d'interneurons.

Les groupes d'interneurons corticaux s'organisent préférentiellement en couches

Afin d'analyser comment les groupes d'interneurons sont organisés spatialement dans le cortex, nous avons développé une approche non biaisée de regroupement des cellules marquées en cohortes individuelles. Cette approche, basée sur des méthodes de classification hiérarchique, regroupe les interneurons en fonction de leurs relations de proximité. Un avantage de l'algorithme est qu'il identifie les groupes sans introduire de biais en ne considérant comme facteur de regroupement que la distance entre les groupes. En utilisant cette méthode, nous avons constaté que la majorité des amas de cellules contiennent des interneurons situés dans une couche unique ou deux couches adjacentes ; très peu de groupes comportent des interneurons s'étalant sur de multiples couches corticales. Ainsi, contrairement à une récente étude [9], nos résultats suggèrent que les lignées d'interneurons s'organisent dans le cortex en suivant principalement sa structure laminaire plutôt que son organisation en colonnes. Les interneurons peuplent le cortex en suivant un ordre temporel, en corrélation avec leur date de naissance : les interneurons qui naissent précocement

peuplent les couches corticales profondes, tandis que ceux qui naissent tardivement s'installent progressivement dans les couches superficielles [10]. Par conséquent, en combinant l'analyse de traçage des lignées avec des études de naissance des neurones, nous avons trouvé que les groupes intralaminaires sont composés d'interneurons isochroniques, tandis que les groupes interlaminaires sont plus hétérogènes quant au moment de leur origine.

Les lignées d'interneurons sont spécifiques aux couches corticales

L'un de nos résultats les plus intéressants est que les *clusters* d'interneurons ne s'étendent généralement

pas sur toute l'épaisseur du cortex. Ainsi, une infection des progéniteurs de la MGE/POA à des stades précoces du développement marque principalement les interneurons des couches corticales profondes, tandis qu'une infection à des stades tardifs marque ceux des couches superficielles. En d'autres termes, les lignées d'interneurons organisées en groupes sont séparées selon qu'elles appartiennent aux couches profondes ou superficielles du cortex. Nos résultats suggèrent que les interneurons des couches profondes et superficielles proviennent de deux types différents de progéniteurs, chacun donnant naissance à une lignée d'interneurons restreinte à

une distribution laminaire. Dans notre modèle, les deux types de progéniteurs pourraient coexister dans le sous-pallium, mais leurs proportions relatives et/ou la dynamique de prolifération pourraient varier au cours du développement embryonnaire. En conséquence, les deux sources de cellules progénitrices donneraient lieu à des vagues de neurogenèse se chevauchant partiellement pour assurer la génération des interneurons de la couche superficielle et profonde.

D'autres études sont nécessaires pour élucider le rôle fonctionnel des groupes d'interneurons dans l'assemblage des circuits corticaux ainsi que pour définir les caractéristiques moléculaires et cellulaires des différentes lignées d'interneurons. ♦

Organization of interneurons lineages in the cerebral cortex

LIENS D'INTÉRÊT

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

RÉFÉRENCES

1. Jones EG, Rakic P. Radial columns in cortical architecture: it is the composition that counts. *Cereb Cortex* 2010 ; 20 : 2261-4.
2. Noctor SC, Flint AC, Weissman TA, et al. Neurons derived from radial glial cells establish radial units in neocortex. *Nature* 2001 ; 409 : 714-20.
3. Wonders CP, Anderson SA. The origin and specification of cortical interneurons. *Nat Rev Neurosci* 2006 ; 7 : 687-96.
4. Markram H, Toledo-Rodriguez M, Wang Y, et al. Interneurons of the neocortical inhibitory system. *Nat Rev Neurosci* 2004 ; 5 : 793-807.
5. Fogarty M, Grist M, Gelman D, et al. Spatial genetic patterning of the embryonic neuroepithelium generates GABAergic interneuron diversity in the adult cortex. *J Neurosci* 2007 ; 27 : 10935-46.
6. Flames N, Pla R, Gelman DM, et al. Delineation of multiple subpallial progenitor domains by the combinatorial expression of transcriptional codes. *J Neurosci* 2007 ; 27 : 9682-95.
7. Marín O, Rubenstein JLR. A long, remarkable journey: tangential migration in the telencephalon. *Nat Rev Neurosci* 2001 ; 2 : 780-90.
8. Ciceri G, Dehorter N, Sols I, et al. Lineage-specific laminar organization of cortical GABAergic interneurons. *Nat Neurosci* 2013 ; 16 : 1199-210
9. Brown KN, Chen S, Han Z, et al. Clonal production and organization of inhibitory interneurons in the neocortex. *Science* 2011 ; 334 : 480-6.
10. Pla R, Borrell V, Flames N, Marín O. Layer acquisition by cortical GABAergic interneurons is independent of Reelin signaling. *J Neurosci* 2006 ; 26 : 6924-34.

l'eau dans mon labo.net

Le 1^{er} site d'informations et conseils sur l'eau et ses usages dans les laboratoires

Le +Exclusif Service SOS GRATUIT !

www.leaudansmonlabo.net