

Figure 2. Modèle schématique. En réponse à une surcharge de travail du muscle, Srf dans les myofibrilles module l'expression de l'IL-6, de Cox2 et de l'IL-4, ce qui permet un contrôle paracrine de la prolifération des cellules satellites pour l'IL-6 et de leur fusion aux myofibrilles en croissance pour les deux autres facteurs.

pas fonctionnellement. Il reste maintenant à élucider la nature des signaux mécaniques interprétés par Srf dans la fibre musculaire et ensuite « traduits » en signaux paracrines pour les cellules souches.

Des pistes pour atténuer la fonte musculaire au cours du vieillissement ?

Au cours du vieillissement, on observe une fonte musculaire importante (sarcopénie) accompagnée d'une atténuation de la réponse hypertrophique qu'induit une surcharge fonctionnelle [10, 11]. Nos études précédentes ont

montré, chez la souris comme chez l'homme, une diminution naturelle importante des quantités de Srf au cours du vieillissement [8]. Ceci suggère un lien supplémentaire entre l'activité de Srf et les capacités de croissance du muscle au cours du vieillissement. Ainsi l'identification de Srf comme acteur clé de l'hypertrophie musculaire permet d'envisager de nouvelles voies de recherche pour tenter de contrecarrer l'atrophie musculaire et la sarcopénie. ♦

Srf: a key factor controlling skeletal muscle hypertrophy by enhancing the recruitment of muscle stem cells

NOUVELLE

Comment faire beaucoup avec peu dans le système nerveux

Engrailed recrute la mitochondrie

Olivier Stettler

> Lors du développement cérébral chez l'homme, pas moins de 100 milliards de neurones doivent établir chacun jusqu'à 100 000 connexions synaptiques avec d'autres cellules nerveuses. Le bon fonctionnement du cerveau dépend de la précision avec laquelle les axones, qui vont établir ces connexions, sont

préalablement guidés vers leurs territoires cibles. Le guidage axonal est contrôlé par des molécules extracellulaires agissant en général par l'intermédiaire de récepteurs associés à la membrane plasmique du cône de croissance, une structure sensorimotrice située à l'extrémité des axones en élongation

LIENS D'INTÉRÊT

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

RÉFÉRENCES

- Glass DJ. Signaling pathways perturbing muscle mass. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2010 ; 13 : 225-9.
- Kuang S, Gillespie MA, Rudnicki MA. Niche regulation of muscle satellite cell self-renewal and differentiation. *Cell Stem Cell* 2008 ; 2 : 22-31.
- Serrano AL, Baeza-Raja B, Perdiguerro E, et al. Interleukin-6 is an essential regulator of satellite cell-mediated skeletal muscle hypertrophy. *Cell Metab* 2008 ; 7 : 33-44.
- Horsley V, Jansen KM, Mills ST, Pavlath GK. IL-4 acts as a myoblast recruitment factor during mammalian muscle growth. *Cell* 2003 ; 113 : 483-94.
- Charvet C, Houbroun C, Parlakian A, et al. New role for serum response factor in postnatal skeletal muscle growth and regeneration via the interleukin 4 and insulin-like growth factor 1 pathways. *Mol Cell Biol* 2006 ; 26 : 6664-74.
- Fluck M, Carson JA, Schwartz RJ, Booth FW. SRF protein is upregulated during stretch-induced hypertrophy of rooster ALD muscle. *J Appl Physiol* 1999 ; 86 : 1793-9.
- Lamon S, Wallace MA, Leger B, Russell AP. Regulation of STARS and its downstream targets suggest a novel pathway involved in human skeletal muscle hypertrophy and atrophy. *J Physiol* 2009 ; 587 : 1795-803.
- Lahoute C, Sotiropoulos A, Favier M, et al. Premature aging in skeletal muscle lacking serum response factor. *PLoS One* 2008 ; 3 : e3910.
- Guerci A, Lahoute C, Hébrard S, et al. Srf-dependent paracrine signals produced by myofibers control satellite cell-mediated skeletal muscle hypertrophy. *Cell Metab* 2012 ; 15 : 25-37.
- Alway SE, Degens H, Krishnamurthy G, Smith CA. Potential role for Id myogenic repressors in apoptosis and attenuation of hypertrophy in muscles of aged rats. *Am J Physiol Cell Physiol* 2002 ; 283 : C66-76.
- Carson JA, Yamaguchi M, Alway SE. Hypertrophy and proliferation of skeletal muscle fibers from aged quail. *J Appl Physiol* 1995 ; 78 : 293-9.

UMR CNRS 8192, laboratoire de dynamique membranaire et maladies neurologiques, université Paris Descartes, 45, rue des Saints-Pères, 75005 Paris, France. olivier.stettler@parisdescartes.fr

[1]. Ces molécules de guidage exercent des effets attractifs ou répulsifs sur l'axone en modifiant la dynamique du cytosquelette du cône de croissance. Dès les années 1960, Sperry introduit le concept d'une connectivité cérébrale s'établissant sous l'action combinée de molécules de guidage spécifiques.



Cependant, le nombre de molécules distinctes nécessaire à l'élaboration d'un réseau synaptique complexe (10^{15} connexions chez l'homme) semble excéder les capacités codantes du génome (30 000 gènes). Aujourd'hui, le problème ne se pose plus en ces termes : les molécules impliquées dans le guidage se sont avérées être polyvalentes, donc le concept de gènes exclusivement dédiés à une fonction de guidage semble avoir fait long feu. Des protéines d'abord décrites comme facteurs de guidage axonal (éphrines et sémaphorines) ont en effet été impliquées ensuite dans d'autres fonctions, comme l'angiogénèse ou la plasticité synaptique. Inversement, des protéines dont on ne soupçonnait pas initialement le rôle dans le guidage interviennent dans ce processus. C'est le cas de morphogènes (Shh [sonic hedgehog], certaines homéoprotéines, Wnt, FGF [fibroblast growth factor], BMP [bone morphogenic protein]) dont la fonction classique est la mise en place précoce des structures primaires de l'embryon. Utilisées plus tardivement au cours du développement, ces protéines vont en fait participer aussi à l'élaboration de la circuiterie nerveuse. Engrailed, une homéoprotéine qui intervient très tôt dans la spécification du territoire mésencéphalique dans le cerveau embryonnaire, contribue plus tard au guidage et à la stabilisation des axones rétiniens par des mécanismes originaux mis à jour récemment.

Mise en place des connexions rétino-tectales dans le système visuel

Chez les vertébrés, les axones des cellules ganglionnaires rétiniennes (RGC) se projettent de façon ordonnée dans une structure cérébrale nommée colliculus supérieur ou tectum. Les axones dont les corps cellulaires sont situés dans la rétine nasale¹ se projettent dans la partie postérieure du tectum et ceux venant de la rétine temporale dans

la partie antérieure de cette structure (Figure 1A). On observe également dans le tectum une projection ordonnée des axones rétiniens dorsaux et ventraux. Cette ségrégation des afférences est indispensable à la vision binoculaire et elle dépend de gradients de molécules de guidage de la famille des éphrines. Des gradients croissants antéropostérieurs d'éphrine-A dans le tectum repoussent préférentiellement les cônes de croissance temporaux (Figure 1). Cette sélectivité s'explique en partie par une concentration plus élevée de récepteurs de l'éphrine-A (EphA) dans les cônes de croissance des axones temporaux. D'autres molécules sont exprimées en gradient dans le tectum, dont Engrailed, qui participe à la signalisation des éphrines en augmentant localement la transcription des gènes correspondants [2]. L'inactivation des principales éphrines chez la souris [3] perturbe fortement mais pas complètement les projections rétiniennes dans

le tectum, ce qui indique que d'autres molécules de guidage sont à l'œuvre. Une série d'études récentes montre qu'une fraction extracellulaire de la protéine Engrailed dans le tectum agit de façon non conventionnelle sur le guidage axonal [4-6].

Rôle non conventionnel de la protéine Engrailed

Engrailed, comme d'autres homéoprotéines, agit classiquement comme un facteur de transcription (fonction qui ne dépend que de la cellule ou *cell autonomous*). Des travaux de A. Prochiantz *et al.* ont montré que les homéoprotéines agissent également de façon non conventionnelle comme molécules de signalisation intercellulaire (fonction cellulaire qui dépend de facteurs autres que strictement cellulaires ou *cell non-autonomous*) [4-9]. Dans le tectum de poulet, une fraction des molécules Engrailed sécrétées participe ainsi au guidage des axones rétiniens

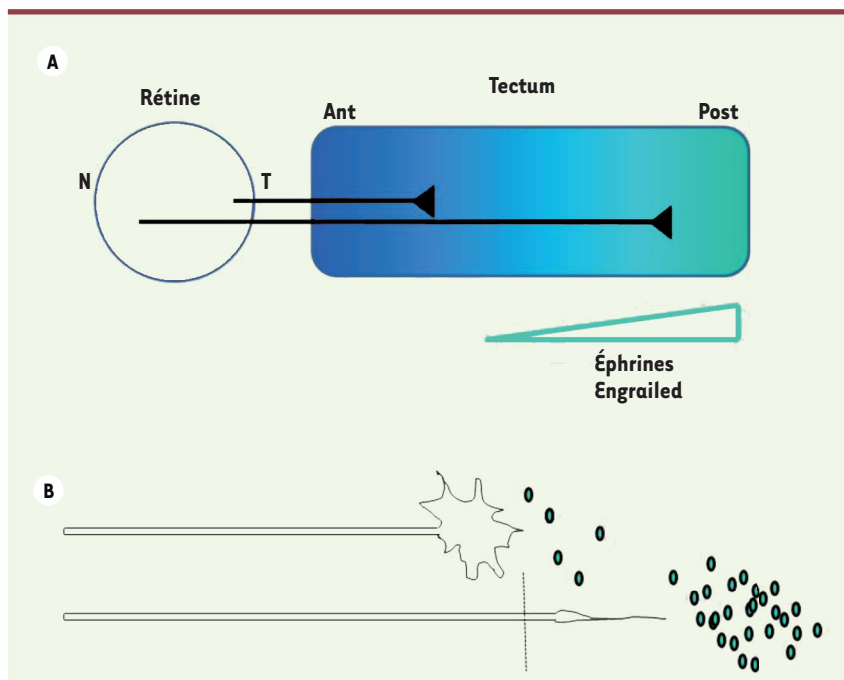


Figure 1. Guidage des axones rétiniens dans le tectum. A. Projection ordonnée des axones rétiniens dans le tectum dans un gradient croissant antéropostérieur d'éphrines et d'Engrailed. B. Collapsus du cône de croissance d'un axone de la rétine temporale au contact de concentrations élevées de signaux répulsifs, et rétraction de l'axone vers une position antérieure où leur concentration est moins élevée.

¹ Chaque rétine est divisée en deux hémirétines : une nasale interne et une temporale externe.

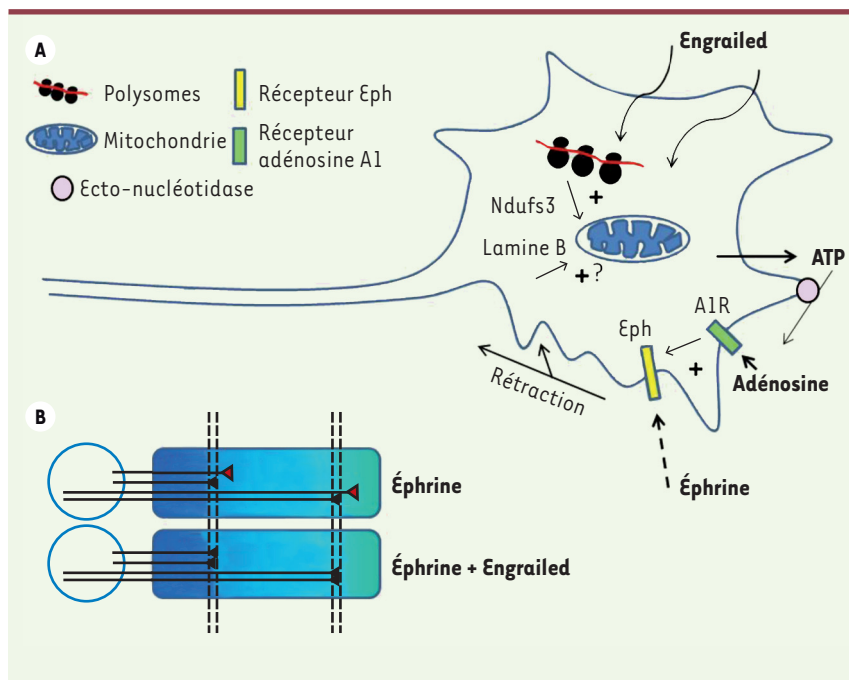


Figure 2. Schéma de la signalisation non conventionnelle d'Engrailed au cours du guidage axonal. **A.** Engrailed internalisée par le cône de croissance stimule la traduction locale de protéines mitochondriales et la sécrétion d'ATP. L'ATP est dégradé en adénosine qui active les récepteurs adénosine A1R, lesquels potentialisent les effets de faibles doses d'éphrine et la rétraction du cône de croissance. **B.** En potentialisant les effets d'éphrine, Engrailed augmenterait la précision des projections rétino-tectales (voir [6]).

en potentialisant les effets répulsifs de l'éphrine-A5 [5]. Chez l'amphibien, des gradients extracellulaires d'Engrailed repoussent *in vitro* les cônes de croissance temporaux et attirent les cônes de croissance nasaux. Ces fonctions requièrent un contrôle local de la traduction protéique par Engrailed après son transfert dans le cône de croissance [4]. Les homéoprotéines peuvent en effet réguler la traduction protéique via leur interaction avec le facteur d'initiation de la traduction eIF4E [7]. Les effets de la fraction extracellulaire d'Engrailed sont significatifs car l'administration *in vivo* d'anticorps dirigés contre cette protéine perturbe l'organisation des axones rétiniens [5].

La mitochondrie : un partenaire d'Engrailed dans l'axone

Les cibles protéiques permettant à Engrailed de rendre les cônes de croissance plus sensibles à l'éphrine-A5 ont été caractérisées et, de manière inattendue, elles se sont révélées être localisées à la mitochondrie. En effet, Engrailed augmente la traduction de protéines du complexe I mitochondrial (Ndufs1 et Ndufs3 [*NADH dehydrogenase ubiquinone Fe-S protein*]). Le complexe I

de la chaîne respiratoire est l'un des cinq complexes mitochondriaux nécessaires à la production d'ATP via la phosphorylation oxydative. L'augmentation de l'expression des protéines Ndufs semble déterminante, car Engrailed augmente aussi la production mitochondriale d'ATP et sa sécrétion par les cônes de croissance [6]. L'ATP et ses dérivés purinergiques sont des molécules de signalisation importantes du système nerveux et une analyse pharmacologique indique que le composant actif dans la voie de signalisation d'Engrailed est l'adénosine [6]. L'adénosine agit via les récepteurs A1, car un antagoniste A1 bloque la potentialisation d'éphrine-A5 par Engrailed ainsi que le guidage des axones rétiniens *in vitro*. Pour résumer, une fraction extracellulaire d'Engrailed influence le guidage des axones rétiniens en stimulant la sécrétion d'ATP par le cône de croissance. Ce mécanisme, qui implique la mitochondrie et une traduction protéique locale, conduit à une stimulation autocrine des récepteurs A1 de l'adénosine (Figure 2A). On trouve des équivalents à cette boucle autocrine dans d'autres systèmes. Par exemple, la stimulation autocrine des récepteurs A3 en réponse à la sécrétion d'ATP permet

aux polynucléaires neutrophiles de migrer sur un substrat chémoattractif [8]. D'autres découvertes sont venues renforcer le lien entre Engrailed et la mitochondrie. Dans un modèle murin de la maladie de Parkinson, Engrailed exerce un rôle neuroprotecteur en stimulant la traduction de protéines du complexe I de la chaîne respiratoire [9]. Chez l'amphibien, Engrailed pourrait stimuler les mitochondries des axones rétiniens en croissance en induisant localement la traduction d'une lamine-B [10] (Figure 2). L'interaction de cette lamine ordinairement nucléaire avec la mitochondrie est manifestement critique, car son élimination du compartiment axonal altère la morphologie des mitochondries et induit une dégénérescence des axones. L'analyse de la voie de signalisation non conventionnelle (ou paracrine) de la protéine Engrailed dans une autre cellule que celle qui la produit dévoile un rôle inédit des mitochondries dans l'axone et oriente les études à venir sur le rôle des mitochondries dans la formation ou la plasticité de la connectivité cérébrale. Parions qu'Engrailed avec son petit air de couteau suisse moléculaire et son tropisme pour la signalisation mitochondriale saura encore nous surprendre ! ♦

How to do more with less within the nervous system: Engrailed chooses the mitochondria

LIENS D'INTÉRÊT

L'auteur déclare n'avoir aucun lien d'intérêt concernant les données publiées dans cet article.



REMERCIEMENTS

L'auteur remercie B. Gasnier pour sa relecture critique du manuscrit. Il remercie tout spécialement A. Prochiantz et F. Darchen pour leur soutien.

RÉFÉRENCES

- Mehlen P, Rama N. Nétrine-1 et guidage axonal : signalisation et traduction asymétrique. *Med Sci (Paris)* 2007 ; 23 : 311-5.
- Logan C, Wizenmann A, Drescher U, et al. Rostral optic tectum acquires caudal characteristics following ectopic engrailed expression. *Curr Biol* 1996 ; 6 : 1006-14.
- Cang J, Wang L, Stryker MP, Feldheim DA. Roles of ephrin-as and structured activity in the development of functional maps in the superior colliculus. *J Neurosci* 2008 ; 28 : 11015-23.
- Brunet I, Weigl C, Piper M, et al. The transcription factor Engrailed-2 guides retinal axons. *Nature* 2005 ; 438 : 94-8.
- Wizenmann A, Brunet I, Lam JS, et al. Extracellular Engrailed participates in the topographic guidance of retinal axons *in vivo*. *Neuron* 2009 ; 64 : 355-66.
- Stettler O, Joshi RL, Wizenmann A, et al. Engrailed homeoprotein recruits the adenosine A1 receptor to potentiate ephrin A5 function in retinal growth cones. *Development* 2012 ; 139 : 215-24.
- Brunet I, Di Nardo AA, Sonnier L, et al. The topological role of homeoproteins in the developing central nervous system. *Trends Neurosci* 2007 ; 30 : 260-7.
- Chen Y, Corriden R, Inoue Y, et al. ATP release guides neutrophil chemotaxis via P2Y2 and A3 receptors. *Science* 2006 ; 314 : 1792-5.
- Alvarez-Fischer D, Fuchs J, Castagner F, et al. Engrailed protects mouse midbrain dopaminergic neurons against mitochondrial complex I insults. *Nat Neurosci* 2011 ; 14 : 1260-6.
- Yoon BC, Jung H, Dwivedy A, et al. Local translation of extranuclear lamin B promotes axon maintenance. *Cell* 2012 ; 148 : 752-64.

NOUVELLE

Le microenvironnement immunitaire, complice de la voie Wnt/ β -caténine dans le cancer du foie

Marie Anson, Mireille Viguier, Christine Perret, Jean-Pierre Couty

Oncogénèse des épithéliums digestifs, équipe C. Perret, institut Cochin, Inserm U1016, UMR CNRS8104, université Paris Descartes, université Paris Diderot, 27, rue du Faubourg St-Jacques, 75014 Paris, France. jean-pierre.couty@inserm.fr

Le carcinome hépatocellulaire (CHC)

Le carcinome hépatocellulaire (CHC) est la tumeur primitive du foie la plus fréquente. Il s'agit de la 5^e cause de mortalité par cancer dans le monde avec une incidence estimée à plus de 500 000 nouveaux cas par an. Le pronostic vital est extrêmement faible, faute de traitements efficaces [1]. D'une façon générale, le CHC se développe fréquemment sur un foie cirrhotique ou dans le cadre d'une inflammation chronique. Les facteurs de risque sont bien identifiés : infection par les virus des hépatites B et C, exposition à des agents toxiques, abus d'alcool et désordres métaboliques. Toutefois, les mécanismes moléculaires qui conduisent à la transformation tumorale de l'hépatocyte restent encore mal compris. Trois voies de carcinogénèse sont le plus fréquemment impliquées : p53, Rb (*retinoblastoma protein*) et la voie Wnt/ β -caténine [2, 3]. La combinaison de données clinicobiologiques et de génomique fonctionnelle a permis d'établir une classification des tumeurs en deux principaux groupes. Très schématiquement, on distingue les tumeurs de mauvais pronostic ayant une forte instabilité génomique

(associées à une perte de fonction de l'axine 1 et de p53) et les tumeurs de faible instabilité génomique, de meilleur pronostic et où l'on classe les tumeurs exprimant des mutations gain de fonction dans le gène de la β -caténine [2].

Une voie de signalisation importante dans le cancer du foie : Wnt/ β -caténine

La voie de signalisation Wnt/ β -caténine est très conservée dans le règne animal. Elle joue un rôle majeur dans le développement embryonnaire et intervient également chez l'adulte dans le contrôle de la prolifération et du destin cellulaires (pour revue [4-6]). C'est la β -caténine qui est le partenaire fondamental de cette voie de signalisation. L'activation du signal Wnt permet la stabilisation de la β -caténine et son association aux facteurs de transcription de la famille LEF/TCF (Figure 1). Ce complexe β -caténine/LEF-TCF contrôle un programme génique requis pour la réponse biologique. Notre groupe de recherche a clairement démontré l'implication de cette voie de signalisation dans la physiologie normale du foie, mais également son rôle oncogénique [3, 7-9]. La voie de

signalisation Wnt/ β -caténine est constitutivement activée dans 30 à 40 % des CHC chez l'homme [3, 8].

Récemment, nous avons identifié une cible moléculaire contrôlée par la β -caténine appelée LECT2 pour *leukocyte cell-derived chemotaxin 2* [10]. On connaît encore très peu les fonctions de LECT2, bien qu'un rôle immunomodulateur lui ait été attribué. Ainsi, une augmentation du nombre des cellules *natural killer* T (NKT) est observée dans le foie des souris déficientes en LECT2. Ces données suggèrent l'interaction potentielle de la voie β -caténine avec le microenvironnement immunitaire hépatique.

Microenvironnement immunitaire hépatique et cancer du foie

Afin d'empêcher l'émergence de tumeurs, le système immunitaire assure en permanence une surveillance dynamique, vérification assidue du tissu/organe dont il contribue à assurer l'homéostasie. Toutefois, dans certains contextes, les effecteurs du système immunitaire favorisent paradoxalement la croissance tumorale. C'est de ces observations qu'est né le concept