

**M/S : médecine sciences**



## **Des signaux mortels qui contrôlent la taille du cerveau Lethal signals controlling brain size**

Vanessa Depaepe and Pierre Vanderhaeghen

Volume 21, Number 10, octobre 2005

URI: <https://id.erudit.org/iderudit/011573ar>

[See table of contents](#)

Publisher(s)

SRMS: Société de la revue médecine/sciences  
Éditions EDK

ISSN

0767-0974 (print)  
1958-5381 (digital)

[Explore this journal](#)

Cite this article

Depaepe, V. & Vanderhaeghen, P. (2005). Des signaux mortels qui contrôlent la taille du cerveau. *M/S : médecine sciences*, 21(10), 795–797.

Tous droits réservés © M/S : médecine sciences, 2005

This document is protected by copyright law. Use of the services of Érudit (including reproduction) is subject to its terms and conditions, which can be viewed online.

<https://apropos.erudit.org/en/users/policy-on-use/>

**Érudit**

This article is disseminated and preserved by Érudit.

Érudit is a non-profit inter-university consortium of the Université de Montréal, Université Laval, and the Université du Québec à Montréal. Its mission is to promote and disseminate research.

<https://www.erudit.org/en/>



cancer, qui est susceptible de représenter une cible particulièrement importante en raison de la multiplicité des événements d'épissage alternatif, celle-ci même rend la situation très complexe et impose un travail important de défrichage préalable. ♦

### Selective modification of alternative splicing by indole derivatives that target SR protein splicing factors

## RÉFÉRENCES

1. Johnson JM, Castle J, Garrett-Engle P, et al. Genome-wide survey of human alternative pre-mRNA splicing with exon junction microarrays. *Science* 2003 ; 302 : 2141-4.
2. International Human Genome Sequencing Consortium. Finishing the euchromatic sequence of the human genome. *Nature* 2004 ; 431 : 931-45.
3. Tazi J, Durand S, Jeanteur P. Spliceosome: a novel multi-faceted target for therapy. *Trends Biochem Sci* 2005 ; 30 : 469-78.
4. Soret J, Tazi, J. Phosphorylation-dependent control of the pre-mRNA splicing machinery. *Prog Mol Subcell Biol* 2003 ; 31 : 89-126.
5. Rossi F, Labourier E, Forne T, et al. Mammalian DNA topoisomerase I specifically phosphorylates SR protein splicing factors. *Nature* 1996 ; 381 : 80-2.
6. Tazi J, Bakkour N, Soret J, et al. Selective inhibition of topoisomerase I and various steps of spliceosome assembly by diospyrin derivatives. *Mol Pharmacol* 2005 ; 67 : 1186-94.
7. Soret J, Bakkour N, Maire S, et al. Selective modification of alternative splicing by indole derivatives that target SR protein splicing factors. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005 ; 102 : 8764-9.
8. Gabut M, Mine M, Marsac C, et al. The SR protein SC35 is responsible for aberrant splicing of the E1 $\alpha$  pyruvate dehydrogenase mRNA in a case of mental retardation with lactic acidosis. *Mol Cell Biol* 2005 ; 8 : 3286-94.

## NOUVELLE

### Des signaux mortels qui contrôlent la taille du cerveau

Vanessa Depaepe, Pierre Vanderhaeghen

> De même que la puissance d'un ordinateur dépend du nombre de ses micro-constituants, le fonctionnement d'un cerveau dépend du nombre de ses neurones, qui est notamment reflété par la taille cérébrale. Les mécanismes développementaux responsables du contrôle de la taille cérébrale incluent la régulation de la prolifération, de la différenciation, de la survie et de la migration des cellules neurales. Le nombre de gènes identifiés qui contrôlent la taille cérébrale ne cesse de croître depuis quelques années, en particulier grâce à l'analyse de modèles de souris transgéniques, ainsi que par l'identification de gènes impliqués dans des pathologies humaines caractérisées par un cerveau de taille anormale, comme les microcéphalies [1].

À ce cortège de gènes déterminant la taille cérébrale vient maintenant s'ajouter, de façon inattendue, une famille de facteurs de guidage axonal, les éphrines et leurs récepteurs Eph. Une étude

récente a montré en effet que certaines éphrines peuvent contrôler la taille du cortex cérébral chez la souris, en régulant négativement le nombre de progéniteurs neuraux, via un mécanisme d'activation de l'apoptose [2]. Ce résultat est d'autant plus étonnant que l'implication des éphrines et leurs récepteurs Eph dans les cascades apoptotiques n'était pas connue : ces facteurs sont surtout bien caractérisés comme agents de guidage cellulaire et axonal, notamment au niveau du cortex cérébral [3, 4].

Comment en est-on arrivé à faire le lien entre éphrines, taille cérébrale et apoptose ? Afin d'étudier plus avant l'implication des éphrines dans la genèse des connexions corticales, nous avons produit des souris transgéniques présentant une expression ectopique de l'éphrine-A5 dans le cortex en développement. L'ana-

Institut de Recherches Interdisciplinaires en Biologie humaine et moléculaire (IRIBHM), Université Libre de Bruxelles (ULB), Campus Erasme, 808, route de Lennik, B1070 Bruxelles, Belgique. [pvdhaegh@ulb.ac.be](mailto:pvdhaegh@ulb.ac.be)

lyse de ces souris nous a révélé une surprise... de taille [2]. En effet, à la suite de l'expression ectopique du ligand éphrine-A5 par les progéniteurs corticaux, les souris présentaient une diminution sévère de la taille du cortex cérébral. L'analyse subséquente de ces souris a permis de montrer que cette microcéphalie corticale résultait d'une déplétion prématurée en

cellules progénitrices du cortex, consécutive à une vague apoptotique induite par l'expression ectopique d'éphrine dans ces cellules (Figure 1). En outre, cette vague apoptotique était observée en l'absence de toute altération notable de la prolifération, de la différenciation et de la migration neurale dans le cortex, suggérant un effet directement pro-apoptotique des éphrines dans ce modèle. Afin de tester cette hypothèse, des expériences *in vitro* ont été réalisées, qui ont montré que l'éphrine-A5 recombinante était capable d'induire rapidement la mort de progéniteurs neuronaux dissociés, et que cette mort cellulaire

impliquait l'activation de la caspase 3, confirmant ainsi l'effet direct des éphrines et de leurs récepteurs sur une ou plusieurs cascades apoptotiques [2]. Par la suite, afin d'évaluer l'importance physiologique de cette voie pro-apoptotique dépendante des éphrines, des souris présentant une invalidation du gène du récepteur EphA7 (récepteur de l'éphrine-A5 exprimé dans les progéniteurs corticaux) ont été étudiées. L'analyse de ces mutants par perte de fonction a permis de mettre en évidence un phénotype exactement inverse à celui précédemment observé dans le modèle de gain de fonction : une diminution de l'apoptose des progéniteurs corticaux, corrélée à une augmentation de la taille du cortex (Figure 1). En outre, une hypercroissance exencéphalique de tout le cerveau antérieur a pu être observée dans les cas les plus extrêmes. Ce dernier phénotype rappelle de façon frappante celui observé à la suite de l'invalidation de plusieurs

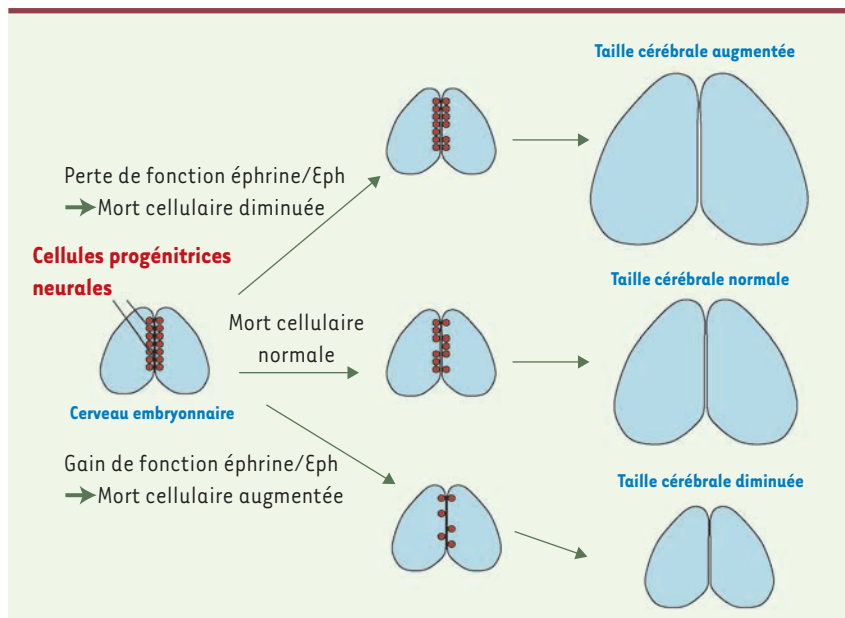
gènes de cascades apoptotiques (caspases 3-9, APAF-1) [5]. Ces observations suggèrent donc que certaines éphrines sont nécessaires au contrôle de la taille du cortex cérébral, via une régulation des voies pro-apoptotiques des progéniteurs neuraux [2].

Si l'importance de la mort cellulaire des neurones dans le développement cérébral est bien établie depuis des décennies, la signification physiologique de l'apoptose des progéniteurs neuraux reste un domaine controversé [5]. Dans ce contexte, l'identification des éphrines comme signaux pro-apoptotiques suggère que ces facteurs pourraient être utilisés dans le contrôle spatial et temporel de la mort cellulaire des progéniteurs, comme cela a été démontré pour certains gènes *HOX* au cours du développement neural de la drosophile [6]. Par ailleurs, une étude de bio-informatique publiée récemment [7] a montré que des gènes de plusieurs caspases, eux-mêmes régu-

lés par les éphrines [2], avaient subi une sélection positive au cours de l'évolution des hominidés. Ainsi, il est tentant de spéculer que des changements évolutifs du contrôle de la mort cellulaire neurale feraient partie des facteurs ayant permis l'émergence d'un cerveau de plus grande taille dans notre espèce.

Les éphrines sont loin d'être les seuls facteurs de guidage impliqués dans les mécanismes de mort cellulaire : ainsi, les nétrines et leurs récepteurs, les sémaphorines, la molécule RGM (*repulsive guidance molecule*) ont également été impliqués dans le contrôle de la mort cellulaire [8-11]. Dans la plupart des cas, cependant, l'apoptose induite résulte de l'absence de stimulation des récepteurs par leurs ligands, selon le concept de récepteur de dépendance [10]. Dans le cas des éphrines, l'apoptose semble au contraire résulter d'une stimulation directe par les ligands, d'une façon analogue à la mort induite par le ligand Fas ou certaines neurotrophines [12]. De façon intrigante, d'autres données récentes ont impliqué des effecteurs ou régulateurs de l'apoptose (comme la caspase 3 ou IAP1) dans le contrôle du guidage axonal et cellulaire [13, 14], suggérant que les voies de transduction pro-apoptotiques et de guidage cellulaire pourraient être liées, peut-être à travers le contrôle du cytosquelette.

Récemment, une autre étude a mis en évidence un effet anti-prolifératif de certaines éphrines sur les cellules souches neurales chez la souris adulte, influençant ainsi la neurogenèse du bulbe olfactif [15]. À l'instar des neurotrophines, les éphrines semblent donc constituer des facteurs multipotentiels capables de contrôler des fonctions très différentes (guidage axonal et cellulaire, prolifération, apoptose) en fonction du contexte cellulaire. Les mécanismes sous-jacents à cette pléiotropie restent inconnus à ce jour, mais, quoi qu'il en soit, la mise en évidence des effets pro-apoptotiques et anti-prolifératifs des éphrines pourrait avoir des implications importantes dans d'autres aspects de la biologie du



**Figure 1.** Les cellules progénitrices neurales (en rouge) sont à l'origine de l'ensemble des neurones engendrés au cours du développement cérébral. Une certaine proportion de ces cellules meurt par apoptose, notamment sous l'effet de signaux éphrine/Eph. En cas de gain de fonction de la voie éphrine/Eph, la mort cellulaire des progéniteurs est augmentée, causant une déplétion des progéniteurs ; il en résulte une diminution de la taille cérébrale à la naissance. En cas de perte de fonction de la voie éphrine/Eph, la mort cellulaire des progéniteurs est diminuée, avec, pour résultat, une augmentation de la taille du cerveau.



développement et des cellules souches, voire dans l'oncogénèse, puisque le dérèglement de certains gènes *ephrin/Eph* semble être associé au développement de tumeurs humaines [16]. ♦

### Lethal signals controlling brain size

#### REMERCIEMENTS

Le travail des auteurs est soutenu par le FNRS, le FRSM et la Fondation Médicale Reine Elizabeth. P.V. est chercheur qualifié au FNRS.

#### RÉFÉRENCES

- Mochida GH, Walsh CA. Molecular genetics of human microcephaly. *Curr Opin Neurol* 2001 ; 14 : 151-6.
- Depaape V, Suarez-Gonzalez N, Dufour A, et al. Ephrin signalling controls brain size by regulating apoptosis of neural progenitors. *Nature* 2005 ; 435 : 1244-50.
- Vanderhaeghen P. Un gène qui contrôle l'homonculus. *Med Sci (Paris)* 2000 ; 16 : 860-1.
- Dufour A, Seibt J, Passante L, et al. Area specificity and topography of thalamocortical projections are controlled by ephrin/Eph genes. *Neuron* 2003 ; 39 : 453-65.
- Kuan CY, Roth KA, Flavell RA, Rakic P. Mechanisms of programmed cell death in the developing brain. *Trends Neurosci* 2000 ; 23 : 291-7.
- Bello BC, Hirth F, Gould AP. A pulse of the Drosophila Hox protein Abdominal-A schedules the end of neural proliferation via neuroblast apoptosis. *Neuron* 2003 ; 37 : 209-19.
- Dorus S, Vallender EJ, Evans PD, et al. Accelerated evolution of nervous system genes in the origin of *Homo sapiens*. *Cell* 2004 ; 119 : 1027-40.
- Bagnard D, Vaillant C, Khuth ST, et al. Semaphorin 3A-vascular endothelial growth factor-165 balance mediates migration and apoptosis of neural progenitor cells by the recruitment of shared receptor. *J Neurosci* 2001 ; 21 : 3332-41.
- Matsunaga E, Tauszig-Delamasure S, Monnier PP, et al. RGM and its receptor neogenin regulate neuronal survival. *Nat Cell Biol* 2004 ; 6 : 749-55.
- Bredesen DE, Mehlen P, Rabizadeh S. Apoptosis and dependence receptors: a molecular basis for cellular addiction. *Physiol Rev* 2004 ; 84 : 411-30.
- Mazelin L, Bernet A, Bonod-Bidaud C, et al. Netrin-1 controls colorectal tumorigenesis by regulating apoptosis. *Nature* 2004 ; 431 : 80-4.
- Raoul C, Pettmann B, Henderson CE. Active killing of neurons during development and following stress: a role for p75(NTR) and Fas? *Curr Opin Neurobiol* 2000 ; 10 : 111-7.
- Campbell DS, Holt CE. Apoptotic pathway and MAPKs differentially regulate chemotropic responses of retinal growth cones. *Neuron* 2003 ; 37 : 939-52.
- Geisbrecht ER, Montell DJ. A role for Drosophila IAP1-mediated caspase inhibition in Rac-dependent cell migration. *Cell* 2004 ; 118 : 111-25.
- Holmberg J, Armulik A, Senti KA, et al. Ephrin-A2 reverse signaling negatively regulates neural progenitor proliferation and neurogenesis. *Genes Dev* 2005 ; 19 : 462-71.
- Battle E, Bacani J, Begthel H, et al. EphB receptor activity suppresses colorectal cancer progression. *Nature* 2005 ; 435 : 1126-30.

## NOUVELLE

### Développement d'une leuco-encéphalopathie multifocale progressive consécutif au traitement par le natalizumab

Christian Schmitt, Armand Bensussan

Inserm U.659, Faculté de Médecine de Créteil, 8, rue du Général Sarrail, 94010 Créteil, France.

[christian.schmitt@im3.inserm.fr](mailto:christian.schmitt@im3.inserm.fr)

[im3.inserm.fr](mailto:im3.inserm.fr)

[armand.bensussan@im3.inserm.fr](mailto:armand.bensussan@im3.inserm.fr)

[im3.inserm.fr](mailto:im3.inserm.fr)

> Le *New England Journal of Medicine* a publié en ligne une série d'articles rapportant le développement d'une leuco-encéphalopathie multifocale progressive (LEMP) chez des patients sous traitement par natalizumab, un anticorps monoclonal humanisé dirigé contre les intégrines  $\alpha$ -4 [1-4]. Les trois patients rapportés à ce jour font partie de quelques 30 000 individus participant à des essais cliniques de traitement par natalizumab dans des cas de sclérose en plaques ou de maladie de Crohn.

Les intégrines  $\alpha$ -4 (ou VLA-4, CD49d) qui sont exprimées à la surface cellulaire

en association avec les intégrines  $\beta$ 1 (CD29) ou les intégrines  $\beta$ 7, sont des molécules d'adhérence portées par les cellules du système immunitaire telles que lymphocytes T activés, lymphocytes B, monocytes, éosinophiles, basophiles, lymphocytes NK (*natural killer*) et cellules dendritiques, ainsi que par l'endothélium vasculaire dans certains organes. Ces molécules sont impliquées dans le transport sélectif (*homing*) des leucocytes vers le système nerveux central et l'intestin. Le natalizumab fait ainsi partie de cette nouvelle classe d'agents thérapeutiques que sont les inhibiteurs

des SAM (*selective adhesion-molecules*), dont le principe est donc de bloquer la migration de cellules effectrices vers les zones d'inflammation ou de manifestation auto-immune. C'est la raison de l'utilisation du natalizumab dans divers protocoles d'essais cliniques multicentriques dans la maladie de Crohn et la sclérose en plaques. Son efficacité et sa bonne tolérance laissent entrevoir un futur prometteur pour le traitement de ces maladies contre lesquelles on manque d'armes efficaces.

La LEMP est une maladie infectieuse opportuniste du système nerveux central, causée par le virus JC (JCV), un membre de la famille des polyomavirus. Elle touche principalement des sujets atteints de sida (environ 2 % à 6 % des personnes vivant avec le VIH, notamment celles ayant moins de 100 CD4/mm<sup>3</sup>). Elle a