

SWITCH: Neurosciences 2008-10



BIOLOGIE & SANTÉ 2011

COORDINATION DE LA DIFFÉRENCIATION CELLULAIRE PENDANT LE DÉVELOPPEMENT DU CERVELET CHEZ LA SOURIS.

Coordinateur F Flamant IGFL ENS Lyon Partenaires: M Wassef ENS Paris I Dusart UPMC Paris 1

Contexte

Le développement normal du cervelet est sous-tendu par un réseau d'interactions entre un nombre limité de types cellulaires, combinant sécrétions de facteurs neurotrophiques et contacts cellulaires. Ces échanges permanents permettent de coordonner migration, différenciation et maturation

de chaque type de cellule gliale et neuronal. L'introduction de mutations germinales et somatiques chez la souris entraîne des variations du phénotype qui ouvrent une voie d'accès aux mécanismes cellulaires en jeu.

Objectifs

Les gènes $ROR\alpha$ (retinoid orphan receptor) $Otx2$ (orthodenticle homolog), $TR\alpha1$ (thyroid hormone receptor alpha 1), $Math1$ (atonal homolog 1), $Klf9$ (Krüppel-like factor 9), $six1$ (sine oculis-related homeobox 1 homolog) $Ascl1$ (achaete-scute homolog 1), $BarH1$ and $BarH2$ (BarH-like) codent pour des facteurs de transcription indispensables à un moment donné du processus de développement du cervelet. Le programme SWITCH prévoyait l'analyse détaillée du développement du cervelet de souris knock-out, ou de souris portant des mutations somatiques induites dans des types cellulaires prédéfinis (système CRE/loxP)

Résultats marquants

Développement précoce (M Wassef)
L'absence d'axones vestibulaires chez les souris $six1^{-/-}$ provoque une désorientation des axones de Purkinje lors de leur croissance.



L'analyse des souris $Ascl1^{-/-}$ révèle que ce facteur de transcription favorise la différenciation des progéniteurs du neuroépithélium en interneurons GABAergiques au détriment du lignage astroglial.

Une population transitoire de cellules exprimant la parvalbumine et ne proliférant pas cohabitent avec les précurseurs des neurones granulaires dans la couche externe. Développement post-natal (I Dusart) L'utilisation de cultures de tranches de cervelet post-natal révèle une interdépendance entre les facteurs $Klf9$, $ROR\alpha$, et $TR\alpha1$ au sein des cellules de Purkinje, nécessaire à leur maturation et à la croissance des dendrites.

Développement post-natal (F Flamant) Le récepteur de l'hormone thyroïdienne $TR\alpha1$ est exprimé de façon ubiquitaire et est requis pour la différenciation de tous les types cellulaires. Il n'agit de façon cellule autonome que pour la maturation des cellules de Purkinje, de la glie de Bergmann, et peut-être des interneurons GABAergiques. Ces atteintes primaires affectent indirectement les types cellulaires dont la différenciation dépend de signaux émis par ces types cellulaires.

Publications

- 2011 :
- >Juraver-Geslin HA, Ausseil JJ, Wassef M, Durand BC. Proc Natl Acad Sci U S A. 2011 Feb 8;108(6):2288-93
 - >Fauquier T, Romero E, Picou F, Chatonnet F, Nguyen XN, Quignodon L, Flamant F (2011) Dev. Biol. In press
 - >Chatonnet F, Fauquier T, Picou F, Guyot R, Flamant F. 2011 Ann Endocrinol (Paris). Apr 19. Review French.
 - >Repici M, Wehrlé R, Antoniou X, Borsello T, Dusart I. c-Jun N-Terminal Kinase (JNK) and p38 Play Different Roles in Age-Related Purkinje Cell Death in Murine Organotypic Culture. Cerebellum. 2011 in press
- 2010 :
- >Flamant F, Quignodon L. Heart Fail Rev. 2010 Mar;15(2):117-20. Review.
 - >Boukhtouche F, Brugg B, Wehrlé R, Boisjoeux B, Danan JL, Dusart I, Mariani J. 2010 Neural Dev. 27;5:18.
- 2009 :
- > Grimaldi P, Parras C, Guillemot F, Rossi F, Wassef M. Dev Biol. 2009 Apr 15;328(2):422-33.
 - >Sotelo C, Dusart I. Neuroscience. 2009 1;162(3):589-600 Review.
- 2008 :
- >Pierani A, Wassef M. Dev Growth Differ. 2009 Apr;51(3):325-42. Review.
 - >Repici M, Zanjani HS, Gautheron V, Borsello T, Dusart I, Mariani J. Specific JNK inhibition by D-JNKI1 protects Purkinje cells from cell death in Lurcher mutant mouse. Cerebellum. 2008;7(4):534-8.

CONTACT :

Frederic.FLAMANT@ens-lyon.fr

