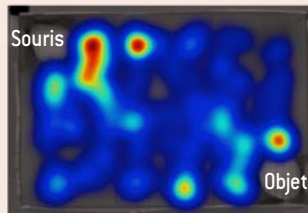
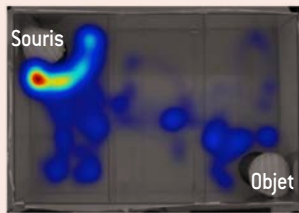
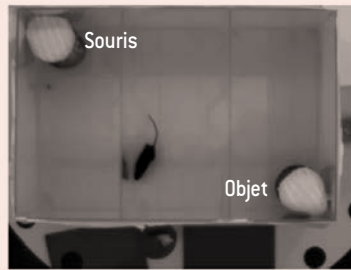
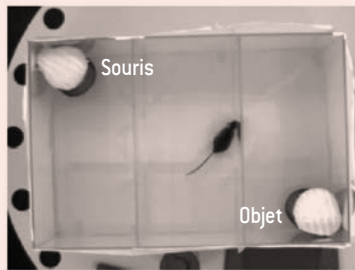


De la polarité au comportement

Depuis la découverte des gènes centraux de la polarité cellulaire planaire dans les années 1980, les biologistes s'aperçoivent, au fil des recherches, que ces gènes interviennent non seulement dans la peau en orientant les poils, les plumes ou les écailles, mais aussi dans le développement et l'organisation de bien d'autres tissus : le système cardiovasculaire, les muscles, les os, et même les oreilles et le système nerveux seraient sous leur contrôle.

Au départ, ces gènes n'étaient étudiés que chez les insectes. Mais en 2003, notre équipe a montré que leur fonction est conservée chez les mammifères en identifiant deux gènes de polarité planaire dans l'oreille interne, cette minuscule structure complexe renfermant la cochlée, qui analyse les sons, et

le vestibule, qui contrôle notre équilibre. Il suffit de regarder la surface d'un épithélium cochléaire pour comprendre que la moindre perturbation dans l'orientation des touffes ciliaires couvrant cet épithélium sera facilement identifiable (voir les photos page ci-contre). En effet, chez des souris dont l'un



© M. Moreau / Inserm U1215

UNE SOURIS dont la voie de polarisation planaire a été perturbée (à droite) se comporte différemment d'une souris normale (à gauche) : dans une boîte où un objet et une autre souris occupent deux angles, la souris mutante ne présente pas de préférence pour l'animal, contrairement à celle non modifiée (plus la souris passe de temps dans une zone, plus celle-ci est rouge).

de ces gènes était muté, les touffes ciliaires étaient désorganisées. Depuis ces travaux, l'oreille interne a largement été utilisée pour identifier d'autres gènes de la polarité planaire, certains déjà connus chez les invertébrés, d'autres dont la fonction semble plus spécifique aux vertébrés et aux mammifères.

Le point commun de tous les organes affectés par la mutation de gènes de polarité planaire est une mauvaise coordination de la croissance du tissu, qui conduit à un organe mal formé et non fonctionnel. Ainsi, la voie de signalisation de la polarité planaire, définie par l'action coordonnée de ses gènes centraux, est une voie fondamentale du développement embryonnaire, au même titre que les voies classiques de signalisation (wnt, FGF, SHH). Mais alors que ces voies de signalisation s'appuient sur la diffusion de molécules, la voie de la polarité planaire, elle, dépend de contacts cellulaires couplés à des modifications précises et coordonnées du squelette des cellules.

Chez les mammifères, y compris l'homme, des mutations dans les gènes de polarité planaire conduisent à des anomalies de la fermeture du tube neural, dont la conséquence la plus grave est une mise à nu du cerveau ou de la moelle épinière, incompatible avec la vie. Des fermetures incomplètes du tube neural de type *spina bifida* ont une issue généralement moins dramatique, mais conduisent parfois à de graves paralysies accompagnées de troubles sensitifs, voire cognitifs ou du comportement social.

expériences sur les insectes, les structures les plus faciles à étudier pour commencer se sont révélées être les poils de la peau. Contrairement à l'aile de la mouche, où chaque cellule produit un poil, chez les mammifères, chaque poil provient d'un follicule composé de dizaines à quelques centaines de cellules. De plus, à la différence des cellules voisines sur l'aile d'un insecte, chez le mammifère, les follicules pileux ne se touchent pas. En général, ils sont séparés les uns des autres par des dizaines de cellules cutanées. Malgré ces différences, l'élimination des gènes de polarité planaire produit à peu près le même résultat.

En 2004, Nino Guo, alors doctorant dans le laboratoire de Jeremy Nathans, a

utilisé des méthodes de génie génétique pour supprimer le gène *Frizzled6* chez des souris. Nino Guo et Jeremy Nathans ont constaté avec surprise que les follicules pileux de ces souris mutantes n'étaient plus parallèles, mais s'étaient réorientés en une série de volutes qui évoquaient les motifs observés sur les ailes de la drosophile mutante (voir encadré page 66).

Mais le laboratoire de Jeremy Nathans a obtenu des résultats plus surprenants encore lorsqu'il s'est intéressé à la façon dont les neurones sont connectés les uns aux autres dans le cerveau des mammifères. Les principales voies de connexion de ce réseau complexe s'établissent au cours du développement embryonnaire – lorsque

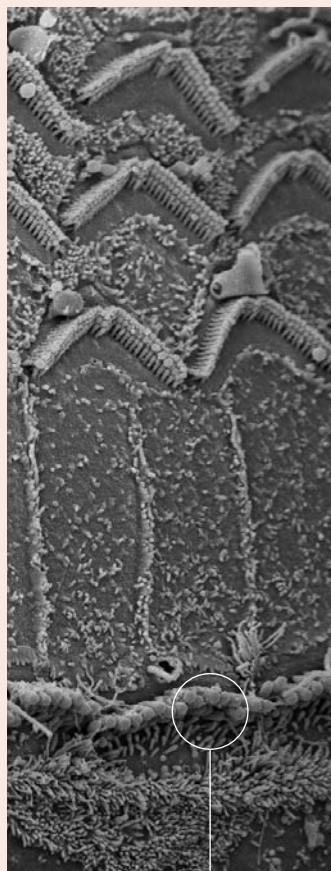
des neurones individuels projettent des axones (ces prolongements qui assurent la communication de longue portée dans le cerveau) vers leurs cibles le long de routes prédéfinies. Jeremy Nathans et son collègue Yanshu Wang ont découvert que *Frizzled3* joue un rôle essentiel dans le guidage des axones à travers le dédale du tissu neural embryonnaire.

Ils ont d'abord observé que, dans des souris mutantes privées du gène *Frizzled3*, les axones ne trouvaient plus leur chemin et suivaient des trajectoires aberrantes. L'équipe de Jeremy Nathans a ensuite voulu voir si le gène *Frizzled6*, si important pour l'organisation des poils, pouvait remplacer *Frizzled3*, et *vice versa*. En

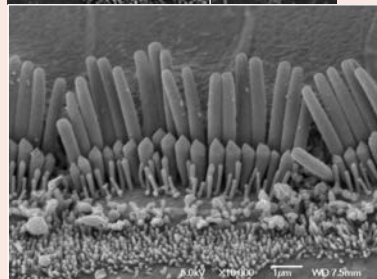
DANS LA COCHLÉE – l'élément de l'oreille interne qui perçoit et analyse les sons –, les cellules auditives sont coiffées chacune d'une touffe de stéréocils parallèles. Que ce soit dans la partie proximale (*en bas*) ou distale (*en haut*), les touffes sont toutes orientées de la même façon par rapport au plan défini par l'épithélium, et définissent ainsi un axe de polarité planaire. Quand des gènes de la polarité planaire sont mutés, l'orientation des touffes les unes par rapport aux autres est perturbée, ce qui peut conduire à des déficits auditifs.

Plus récemment, des études ont établi des liens entre des pathologies neurodéveloppementales ou neurologiques de type autistique ou épileptique et des mutations de gènes de polarité planaire. En mutant ces gènes chez la souris, notre équipe s'attache à comprendre comment la voie de signalisation contrôle la formation et la fonction de nos organes sensoriels et de notre système nerveux. Notamment, certaines régions de notre cerveau telles que l'hippocampe, crucial pour la mémoire, ne finissent leur maturation qu'après la naissance. Des résultats de notre laboratoire suggèrent que des perturbations de certaines formes de mémoire et des comportements sociaux anormaux seraient dus à un mauvais fonctionnement de la voie de polarité planaire (voir la figure page ci-contre). Le rôle des gènes de la polarité planaire s'étendrait donc bien au-delà de l'embryogénèse. Ils participeraient non seulement à la mise en place, mais aussi au maintien des fonctions sensorielles et cérébrales.

– Mireille Montcouquiol et Nathalie Sans
Neurocentre Magendie, INSERM U1215,
université de Bordeaux



© Andrew Forge / UCL / UK



utilisant des souris génétiquement modifiées, l'équipe a découvert que *Frizzled3* était tout à fait capable de remplacer *Frizzled6*, et de fournir un système pileux normal. En revanche, *Frizzled6* n'a pu que partiellement remplacer *Frizzled3* pour orienter la croissance des neurones. Ainsi, les systèmes de polarité planaire de la peau et du cerveau de la souris sont similaires, mais non identiques.

Depuis, l'étude des gènes impliqués dans la polarité planaire se poursuit. Chez les mammifères, par exemple, on recense à présent dix gènes ressemblant au gène *frizzled* de la drosophile, et l'équipe de Jeremy Nathans essaye de comprendre leurs rôles dans le développement. L'étude

de souris mutantes dépourvues d'un ou plusieurs de ces gènes a ainsi révélé que la voie de signalisation *frizzled* intervient dans des aspects très variés du développement tels que le guidage axonal, la croissance vasculaire, le développement de l'oreille interne, la fermeture du tube neural, le développement des reins et l'orientation du pelage. Ce qui soulève toujours plus de questions : cette voie de signalisation interviendrait-elle encore ailleurs ? Comment fonctionne-t-elle ? Des maladies seraient-elles liées à son dysfonctionnement ? Les biologistes sont loin d'avoir fini d'explorer ce qui, au début, ne semblait être qu'un petit groupe de gènes qui peignaient les poils... dans le sens du poil. ■

■ BIBLIOGRAPHIE

N. Sans et al., Planar cell polarity (PCP) gene mutations in autism spectrum disorder, intellectual disabilities and related deletion/duplication syndromes, dans C. Sala et C. Verpelli (éd.), *Neuronal and Synaptic Dysfunction in Autism Spectrum Disorder and Intellectual Disability*, Academic Press, pp. 189-219, 2016.

D. Devenport, The cell biology of planar cell polarity, *J. Cell Biol.*, vol. 207(2), pp. 171-179, 2014.

Y. Wang et al., When whorls collide : The development of hair patterns in *Frizzled6* Mutant Mice, *Development*, vol. 137, n° 23, pp. 4091-4099, 2010.

P. N. Adler, Planar signaling and morphogenesis in *Drosophila*, *Developmental Cell*, vol. 2, n° 5, pp. 525-535, mai 2002.

W. McGinnis et M. Kuziora, Les gènes du développement, *Pour la Science*, n° 198, avril 1994.