

Caractérisation des signaux impliqués dans la spécification et la différenciation des oligodendrocytes myélinisants

Carlos Parras-Pardo

■ Thématiques de recherche

La sclérose en plaques (SEP) est une maladie inflammatoire, chronique et progressive du système nerveux central (SNC), qui affecte plus d'un million de personnes dans le monde et dont la cause reste méconnue. La caractéristique principale de la SEP est une démyélinisation des axones due à la destruction des gaines de myéline synthétisées par les oligodendrocytes. Les oligodendrocytes, cellules myélinisantes du SNC, se différencient à partir de cellules précurseurs oligodendrocytaires (POs). Chez l'homme, les POs sont présents dans le cerveau adulte en conditions normales et aussi chez les patients atteints de SEP. Ces POs sont capables de se différencier en oligodendrocytes myélinisants en réponse aux signaux démyélinisants et constituent une cible potentielle pour des thérapies de remyélinisation.

Afin de pouvoir développer de telles stratégies, une connaissance des mécanismes contrôlant la spécification et la diversité de ces POs du cerveau adulte est nécessaire. C'est là l'objectif de notre projet. Notre approche expérimentale est basée sur l'expression et le rôle important de deux facteurs de transcription, Olig2 et Mash1, dans les POs. Nous utilisons des souris transgéniques, (*Mash1KO* et *Olig2KO*, *Mash1-GFP* et *Mash1-Cre*) pour caractériser leur fonction dans la génération des POs pendant les stades postnatal et adulte. L'étude se développe en trois étapes: 1) Analyse de la fonction de Mash1 dans les POs postnatal et adultes; 2) Réponse des POs après démyélinisation focale chez certaines de ces lignées ; 3) Obtention des nouveaux facteurs impliqués dans la spécification des POs à travers la comparaison du transcriptome des embryons sauvages et mutants pour *Mash1* et *Olig2*.

Les retombées attendues de ce projet sont d'un part de révéler la contribution des facteurs Olig2 et Mash1 dans l'oligodendrogénèse et d'autre part dans la réponse à la démyélinisation. Le projet permettra également d'identifier de nouveaux facteurs régulateurs de la production des POs.

■ Techniques utilisées

Techniques de biologie moléculaire

Immunohistochimie et immunocytochimie

Hybridation in situ avec des sondes couplées à la dioxygénine et RT-PCR

Techniques de fluorescence classique et confocal

Transgénèse chez la souris

Trie de cellules par fluorométrie de flux

Lésions démyélinisantes dans le cerveau

Culture cellulaire primaire et de neurospheres

Analyse des microarrays et ChIPs

■ Publications

Ozen I, Galichet C, Watts C, Parras C, Guillemot F, Raineteau O (2007). Proliferating neuronal progenitors in the postnatal hippocampus transiently express the proneural gene Ngn2. *Eur J Neurosci.* 25(9):2591-603.

Parras CM, Hunt C, Sugimori M, Nakafuku M, Rowitch D, and Guillemot F (2007). The proneural gene Mash1 specifies an early population of telencephalic oligodendrocytes. *JNeurosci.* 27(16): 4233-4242.

Sugimori M, Nagao M, Bertrand N, Parras CM, Guillemot F, and Nakafuku M (2007). Molecular Code for Spatio-Temporal Control of Neurogenesis and Gliogenesis in the Developing Spinal Cord. *Development.* 134(8):1617-29.

Castro DS, Skowronska-Krawczyk D, Armant O, Donaldson IJ, Parras C, Hunt C, Critchley J, Nguyen L, Gossler A, Göttgens B, Matter JM, and Guillemot F (2006). Proneural bHLH and Brn proteins co-regulate a neurogenic programme through cooperative binding to a conserved DNA motif. *Dev. Cell.* 11(6): 831-844.

Nguyen L, Besson A, Heng JI, Schuurmans C, Teboul L, Parras C, Philpott A, Roberts JM, Guillemot F (2006). p27kip1 independently promotes neuronal differentiation and migration in the cerebral cortex. *Genes & Dev.* 20(11):1511-24

[Hand R](#), [Bortone D](#), [Mattar P](#), [Nguyen L](#), [Heng JI](#), [Guerrier S](#), [Boutt E](#), [Peters E](#), [Barnes AP](#), [Parras C](#), [Schuurmans C](#), [Guillemot F](#), [Polleux F](#) (2005). Phosphorylation of neurogenin2 specifies the migration properties and the dendritic morphology of pyramidal neurons in the neocortex. *Neuron* 48(1):45-62.

Guillemot F, Parras C (2005). Adult neurogenesis: a tale of two precursors. *Nat Neurosci. New and Views.* 8(7):846-8.

Parras CM, Galli R, Britz O, Soares S, Galichet C, Battiste J, Johnson J E, Nakafuku M, Vescovi A and Guillemot F. (2004). Mash1 specifies neurons and oligodendrocytes in the postnatal brain. *EMBO J* 23, 4495-505.

Parras, CM, Schuurmans, C, Scardigli, R, Kim, J, Anderson, DJ and Guillemot, F (2002). Divergent functions of the proneural genes Mash1 and Ngn2 in the specification of neuronal subtype identity. *Genes Dev.* 16, 324-338.