

UN POISSON POUR COMPRENDRE LES CELLULES SOUCHES DU CERVEAU

Couteaux suisses de la biologie et de la médecine, les cellules souches portent de grands espoirs. Mais beaucoup reste à découvrir sur leur activité et leur potentiel, notamment dans le cerveau. **Laure Bally-Cuif** dévoile comment le poisson zébré a révolutionné ces recherches.

Dans le cadre de notre partenariat avec l'Académie des sciences, des académiciennes et académiciens analysent et apportent leur éclairage sur les grands enjeux du monde contemporain au travers de questions scientifiques qui font l'actualité.

Les cellules souches, cellules progénitrices présentes dans nos organes adultes, combinent deux propriétés. La première est de pouvoir proliférer et de générer des cellules filles engagées vers la différenciation, c'est-à-dire la formation de cellules spécialisées pour la construction et le fonctionnement des tissus et des organes. La seconde, appelée « autore-nouvellement », est de se maintenir à long terme, même après les nombreuses divisions qui donnent naissance aux cellules filles.

Chez l'homme, des cellules souches sont présentes dans de nombreux tissus, comme l'intestin et la peau, où leur activité assure le renouvellement permanent de l'épithélium (1) – barrière protectrice contre le monde extérieur –, ou le muscle, où elles permettent la reconstitution d'une fibre endommagée par l'effort. Cependant, tous les organes ne sont pas pourvus de cellules souches. Chez l'homme, elles sont absentes notamment du tissu cardiaque, et leur présence dans le cerveau jusqu'à l'âge adulte reste controversée. On

peut facilement imaginer l'intérêt de pouvoir manipuler les cellules souches endogènes, ou de les générer et de les orienter en laboratoire, in vitro, en vue d'une transplantation pour faciliter la réparation tissulaire en cas de lésions dues à un traumatisme, une ischémie (2) ou une dégénérescence.

MODÉLISER, COMPRENDRE ET SOIGNER

Notre compréhension des mécanismes de la formation des cellules souches chez l'animal reste incomplète. Mais de grandes avancées ont été permises par les recherches en biologie du développement, domaine absolument fondamental de la biologie qui vise à comprendre les choix de destin et la spécialisation des cellules de l'embryon pour la genèse des tissus, des organes, des formes et des fonctions. Ainsi, l'identification de facteurs responsables d'un état progéniteur précoce chez l'embryon, ou d'engagement dans la différenciation, permet aujourd'hui la production de cellules progénitrices in vitro et leur orientation vers un type cellulaire différent. Une véritable révolution pour modéliser, comprendre et espérer soigner de nombreux états pathologiques.

Il reste beaucoup à découvrir. Aujourd'hui, l'utilisation des cellules souches reste limitée à quelques tissus et le processus de réparation est souvent imparfait, notamment chez les mammifères, dont l'homme. Comment mieux comprendre les mécanismes de contrôle de l'activation des cellules souches, en particulier lorsqu'elles sont dans leur

EN PARTENARIAT AVEC



ACADÉMIE
DES SCIENCES
INSTITUT DE FRANCE



ACADÉMIE DES SCIENCES

environnement normal, dans l'animal, et non in vitro, coupées de leur milieu ?

C'est là qu'intervient le poisson zébré, de son nom latin « Danio rerio », un poisson d'aquarium qui appartient à la famille des téléostéens, comme la truite ou le saumon. De petite taille (environ 3 cm à l'âge adulte) et facile à élever, il a été choisi comme animal modèle pour la biologie du développement dans les années 1970 par George Streisinger (université d'Eugene, États-Unis). Grâce au développement rapide et hors de la femelle de ses embryons ainsi qu'à leur transparence, on peut suivre en temps réel au microscope les divisions, mouvements et destins de chaque cellule, ce qui est impossible avec un mammifère. Par ailleurs, il présente le même plan d'organisation corporelle que les mammifères et 70 % de gènes partagés avec le génome humain. Ses atouts et apports spectaculaires, associés à la mise en place d'outils génétiques, ont rapidement poussé son utilisation à toutes les échelles,

PROFIL

Neurobiologiste, membre de l'Académie des sciences, Laure Bally-Cuif dirige à l'Institut Pasteur le département de biologie du développement et cellules souches, et l'unité neurogénétique du poisson zébré. Ses travaux produisent d'importantes avancées dans la compréhension de l'activité des cellules souches du cerveau.

CHEZ LE POISSON ZÉBRÉ, CES CELLULES PROGÉNITRICES SONT PRÉSENTES EN ABONDANCE DANS TOUS LES ORGANES.

incluant physiologie, comportement et pathologie. Aujourd'hui, plus de 1 200 laboratoires universitaires et industriels l'étudient.

Sur cette base commune entre téléostéens et mammifères, les variations sont d'autant plus intéressantes. À la pointe de celles-ci figurent les cellules souches et leur potentiel. Chez le poisson zébré, les études des quinze dernières années démontrent qu'elles sont présentes en abondance dans tous les organes. Mieux, il ne s'agit pas d'un ajout tardif, mais d'un maintien. Au stade embryonnaire, le nombre de cellules progénitrices pour chaque organe est comparable entre poisson zébré et souris (en proportion de leur taille). Mais alors qu'elles sont progressivement perdues chez le rongeur, elles se maintiennent chez ce poisson pour donner naissance à des cellules souches de longue durée.

Ainsi, dans le cerveau du poisson zébré adulte, jusqu'à 16 niches (3) de cellules souches neurales ont été décrites (contre deux ou trois chez la souris) qui sont impliquées dans la formation permanente de neurones. Ceux-ci s'intègrent dans les circuits existants, augmentant leur taille et permettant notamment de connecter de nouvelles informations sensorielles à partir d'organes périphériques.

UNE IMAGERIE À TRAVERS LA PEAU ET LE CRÂNE

Quels sont les mécanismes qui permettent le maintien de ces cellules souches et de leur activité à long terme ? Une batterie d'outils est accessible chez le poisson zébré pour les étudier. On peut par exemple les marquer génétiquement ou chimiquement pour les suivre au cours du temps, modifier les gènes qui y sont actifs, et même les filmer au sein de leur niche. Cette dernière méthode, mise au point dans notre équipe en collaboration avec celle du Dr Emmanuel Beaurepaire à l'École polytechnique, est particulièrement puissante. Appelée imagerie intra-vitale, elle s'appuie sur des poissons spontanément dépourvus de pigments et donc transparents même à l'âge adulte : on peut ainsi, et ce de manière totalement non invasive, filmer à travers la peau et le crâne les populations de cellules souches, sur des semaines voire des mois.

Ces analyses ont mis en lumière au moins trois composantes impliquées dans le maintien et l'activité »

APRÈS UNE LÉSION, LA RÉACTION IMMUNITAIRE DE CE POISSON, TRANSITOIRE, PERMET UNE RÉPARATION AVANCÉE. CHEZ LE MAMMIFÈRE, ELLE EST DÉLÉTÈRE À LONG TERME.

» des cellules souches neurales dans le cerveau adulte du poisson zébré : dans les cellules souches elles-mêmes ; au niveau de leur niche ; et lors de la maturation de leurs cellules filles en neurones.

Concernant les composantes intrinsèques des cellules souches, nos travaux récents sur le cerveau antérieur et principalement le cortex ont révélé l'existence d'une sous-population capable de divisions permettant un autorenouvellement systématique en même temps que la production de neurones. Chez la souris, les cellules correspondantes existent mais elles ont perdu cette capacité.

S'agissant de la niche, l'imagerie intra-vitale, qui permet d'analyser à chaque instant et dans la durée les comportements comparés de cellules souches voisines, a apporté des informations aussi inédites qu'inattendues. Par exemple, lorsqu'une cellule souche s'active pour se diviser, ses voisines immédiates ne le font généralement pas. Il existe ainsi une coordination des cellules souches dans leur niche qui limite les événements d'activation pour les répartir de façon homogène dans cet espace physique, et préserver les cellules souches d'une activation excessive qui conduirait à leur épuisement. Cette coordination pourrait être facilitée par la juxtaposition directe des cellules souches dans leur niche, alors que chez la souris leur organisation spatiale est plus lâche.

LA QUESTION DE LA RÉGÉNÉRATION NEURONALE

Enfin, nous avons observé que la maturation des neurones nouveaux dans le cerveau adulte est efficace, conduisant à la connexion et à la survie de la grande majorité des neurones formés, alors que chez la souris seule une minorité y parvient. Des recherches sont en cours pour identifier les mécanismes exacts de ces différences et déterminer s'il est possible de les exploiter.

Une autre différence majeure entre poisson zébré et mammifères concerne la capacité de régénération neuronale. Chez la souris, après lésion ou dégénérescence, elle est faible, voire absente : les cellules souches peuvent montrer une certaine activation mais les progéniteurs neuronaux générés ne mûrissent pas. Chez le poisson zébré, au contraire, la régénération est rapide et efficace. Ainsi, une lésion mécanique dans la région du cortex est suivie sous

quelques jours d'une activation massive des cellules souches locales et de la genèse de nombreux neurones matures. S'il n'a pas été possible d'évaluer de façon fiable la restauration fonctionnelle dans le cortex, cela a été fait dans d'autres territoires répondant à des informations sensorielles ou contrôlant des comportements faciles à mesurer, comme la vision ou la locomotion. La régénération neuronale chez le poisson zébré apparaît ainsi efficace, rapide et ciblée. Dans la plupart des territoires cérébraux, elle met en jeu une activation augmentée des cellules souches endogènes, et est capable de réorienter leur destin vers la production spécifique des neurones manquants.

CŒUR, FOIE OU NAGEOIRES RENOUELÉS

Un composant majeur de la différence entre poisson zébré et mammifères semble être la réaction inflammatoire, qui est massive à la suite d'une lésion et permet l'activation des cellules souches. Elle est cependant délétère à long terme chez les mammifères, conduisant à la formation d'une cicatrice dite gliale qui empêche la maturation et l'intégration des neurones générés. Chez le poisson zébré, cette réaction immunitaire est transitoire, et son arrêt rapide permet une réparation avancée. Il reste à comprendre les mécanismes qui stoppent cette réaction, ou les différences de facteurs inflammatoires entre espèces. Les exemples ne se limitent pas au système nerveux : le poisson zébré est capable de régénérer la plupart de ses organes (cœur, foie, nageoires...), et ce de façon complète : il produit non seulement les cellules manquantes mais aussi leur organisation, ainsi que la forme et la taille des organes.

Les cellules souches endogènes des tissus adultes ont ainsi beaucoup à nous apprendre sur les facteurs qui les maintiennent, les activent pour le renouvellement des tissus, les ralentissent au cours du vieillissement, les recrutent en cas de réparation. Ainsi que sur les mécanismes de l'efficacité réparatrice, dans la perspective de les adapter pour stimuler les cellules souches neurales endogènes chez les mammifères, ou pour mieux préparer ou orienter les cellules souches qui servent à produire in vitro des progéniteurs à transplanter. Le poisson zébré est bien placé pour de nouvelles découvertes importantes dans ces domaines. ●

EN SAVOIR PLUS

Le site de l'Académie des sciences : www.academie-sciences.fr

« Lumière sur la coordination de l'activation des cellules souches neurales », communiqué de l'Institut Pasteur, 6 avril 2021, en ligne sur www.pasteur.fr

« Le poisson-zèbre, organisme modèle », d'Alexandra Gros, blog « Aux frontières du cerveau » sur « CNRS le Journal », 15 mai 2017, en ligne sur lejournal.cnrs.fr

(1) Tissu constitué d'une mince couche de cellules spécialisées, il recouvre les surfaces externes et internes de l'organisme, formant la limite entre les organes du corps, ou entre le corps et son environnement externe.

(2) Insuffisance ou arrêt de la circulation du sang dans une partie du corps ou un organe privant les cellules d'apport d'oxygène et aboutissant à une nécrose.

(3) Environnement tissulaire immédiat d'une population de cellules souches.