

Paris, le 1^{er} mars 2004

Information presse

Une nouvelle génération de neurones ... à partir de cellules souches embryonnaires

La collaboration de trois équipes Inserm* a permis de générer des cellules nerveuses à partir de cellules embryonnaires de souris. En utilisant deux peptides exprimés naturellement dans des stades précoces de l'embryogenèse, ils ont induit la différenciation de ces cellules en neurones fonctionnels. Ces premiers résultats ouvrent d'importantes perspectives. S'ils sont confirmés chez l'homme, ils laissent entrevoir un fort potentiel pour la régénération de tissus nerveux lésés. Ils apportent également de nouvelles connaissances sur la structure des cellules souches embryonnaires. Les résultats détaillés de cette étude sont publiés dans le numéro de février de *European Journal of Neuroscience*.

La différenciation de cellules souches embryonnaires de souris (cellules appelées ES) peut être induite sous l'effet de facteurs de différenciation. Les facteurs connus jusqu'à présent agissent sur les ES au niveau des récepteurs nucléaires. L'acide rétinoïque, par exemple, permet de les différencier en plusieurs types cellulaires : hématopoïétique (précurseur des différentes cellules du sang), glial (tissu de soutien des cellules nerveuses), ou nerveux. Jusqu'à ce jour, seuls des récepteurs nucléaires et membranaires aux facteurs de croissance avaient été identifiés sur les ES.

Michèle Cazillis et William Rostène ont découvert pour la première fois des récepteurs aux protéines G sur les cellules souches embryonnaires de souris, qui peuvent fixer d'autres facteurs de différenciation.

Pour parvenir à ces conclusions, les chercheurs ont sélectionné deux peptides se fixant tous deux sur des récepteurs aux protéines G et comportant une grande homologie de structure. L'un, appelé VIP (Vasoactive Intestinal Polypeptide), est exprimé très tôt dans l'embryogénèse, au niveau du cerveau. L'équipe de Pierre Gressens (Inserm 9935) avait déjà démontré qu'il est un facteur de croissance pour les embryons de souris. L'autre peptide, le PACAP (Pituitary Adenylate Cyclase-Activating Polypeptide) est exprimé dans le cerveau au cours du développement. L'équipe de Bruno Gonzalez (Inserm 413) avait démontré qu'il était notamment impliqué dans la formation du cervelet.

En traitant les ES avec ces deux peptides, les chercheurs ont pu montrer qu'ils s'y fixaient. D'autre part, ces expériences ont montré que VIP et PACAP agissent comme des facteurs de différenciation spécifique. En fixant ces peptides, les ES se différencient en cellules nerveuses uniquement. Les tests ont montré que toutes les cellules obtenues sont de type neuronal. En effet, les cellules ont développé des prolongements qui créent un réseau cellulaire et plus la

* William Rostène (Equipe Inserm 350), Pierre Gressens (Equipe Inserm 9935) et Hubert Vaudry (Unité Inserm 413)

quantité des peptides augmente, plus le nombre de ces prolongements et leur longueur augmentent. De plus, elles synthétisent des marqueurs spécifiques aux neurones. Enfin, les tests de stimulation d'AMP cyclique et de calcium intracellulaire ont démontré la fonctionnalité des récepteurs à ces peptides sur ces cellules neuronales.

L'ensemble de ces résultats montre donc que les peptides VIP et PACAP favorisent la différenciation spécifique des ES en cellules neuronales. Ces études seront approfondies notamment pour déterminer si la différenciation induite peut conduire à une spécialisation cellulaire d'un type neuronal particulier.

Ces premiers résultats ouvrent des nouvelles voies de recherche tant fondamentales qu'appliquées. La fabrication de cellules nerveuses à partir de cellules souches pourrait en effet être utile pour régénérer des tissus nerveux lésés. Ce travail est actuellement poursuivi par l'équipe de Pierre Gressens avec des essais sur des modèles animaux de tissus lésés.

En parallèle, l'Unité d'Hubert Vaudry étudie les gènes induits par VIP et PACAP impliqués dans la différenciation neuronale des ES.

Pour en savoir plus

« *VIP and PACAP induce selective neuronal differentiation of mouse embryonic stem cells* »

Michèle Cazillis², Bruno J. Gonzalez³, Claude Billardon¹, Alain Lombet¹, Alexandre Fraichard⁴, Jacques Samarut⁴, Pierre Gressens², Hubert Vaudry³ and William Rostène¹

¹ Equipe Inserm 350, Hôpital St Antoine, Paris

² Equipe Inserm 9935, Hôpital Robert Debré, Paris

³ Unité Inserm 413, Mont St Aignan

⁴ GenOway et CNRS UMR 49, Lyon

***European Journal of Neuroscience 19 n° 4, February 2004
online publication February 20, 2004.***

Contact chercheur

William Rostène

Equipe Inserm 350 « chimiokines et leurs récepteurs : fonctions cérébrales et neuroendocriniennes »

Hôpital St Antoine

184 rue du Fbg St Antoine

75012 Paris

tél: 01 49 28 46 76

fax: 01 43 40 82 70

mél: rostene@st-antoine.inserm.fr