

Information presse

La nétrine, un facteur de croissance qui guide à la fois les cellules nerveuses et les cellules vasculaires

L'équipe d'Anne Eichmann*, de l'Unité Inserm 36 « Pathologie vasculaire et endocrinologie rénale » (Collège de France, Paris), vient de révéler qu'un facteur de croissance nerveux, la nétrine, est en fait doté d'un rôle plus large et plus important qu'on ne le suspectait. Jusqu'à présent connue pour guider la croissance de l'axone des neurones, cette molécule se révèle également impliquée dans la morphogenèse du système vasculaire. Lorsqu'elle interagit sur son récepteur, elle exerce un effet répulsif sur les cellules endothéliales en croissance, ces cellules qui tapissent les parois du cœur et des vaisseaux. L'étude publiée le 27 octobre 2004 sur le site de la revue *Nature*, éclaire les mécanismes du guidage vasculaire et ouvre la voie à des développements thérapeutiques dans des champs *a priori* aussi éloignés que la lutte contre les cancers et la prévention de l'ischémie.

Les mécanismes précis de la croissance de l'arbre vasculaire sont encore mal connus. Comment les cellules endothéliales en développement sont-elles guidées vers leur cible, pour former des réseaux artérioveineux fonctionnels? Répondre à cette question permettrait de mieux comprendre les mécanismes qui conduisent à inhiber l'angiogenèse (formation de réseaux vasculaires) pour limiter l'évolution de tumeurs cancéreuses, ou, à l'inverse, faire « bourgeonner » de nouveaux vaisseaux sanguins au sein de tissus ischémiés** permettrait d'éviter leur nécrose.

Si les premiers traitements antiangiogéniques sont prêts d'apparaître sur le marché, la thérapie proangiogénique est peu développée. Les travaux que publient ces jours-ci les chercheurs de l'Inserm pourraient en partie accélérer son développement, en clarifiant les mécanismes cellulaires impliqués.

De façon surprenante, c'est l'étude de facteurs de croissance nerveux qui a mené sur la voie de cette découverte Anne Eichmann et ses collaborateurs. Ces facteurs, répartis en 4 familles, comprennent une cinquantaine de membres. Ils agissent tous en se fixant sur des récepteurs correspondants, pour, selon les cas, attirer ou repousser le cône de croissance axonale. A la fin des années 1990, des équipes américaines ont remarqué, par hasard, la présence de certains de ces récepteurs sur les cellules vasculaires ; des modèles de souris *knock-out (k.o)*, c'est-à-dire rendus incapables d'exprimer ces récepteurs, présentent des défauts vasculaires majeurs et meurent durant l'embryogenèse.

Mais pour quelles raisons les cellules vasculaires se comportent-elles, dans ce cas, anormalement ? Sont-elles guidées vers des cibles inadéquates ? Voici les questions qui ont poussé l'équipe d'Anne Eichmann à entreprendre de plus amples investigations, aidée par une découverte fortuite effectuée par leurs collègues de l'unité Inserm 495 « Interactions neurones-glie » (Paris).

Le récepteur UNC5B de la nétrine-1, l'un des facteurs de guidage axonal, s'exprime

* Anne Eichmann est Directrice de recherche CNRS

** L'ischémie est la diminution de la circulation artérielle dans un organe ou une partie du corps

principalement dans le système artériel, et non dans le système nerveux. Il se trouve notamment sur les cellules à l'extrémité des capillaires (tip cells). Ces cellules sont dotées de filopodes (prolongements), similaires au cône de croissance axonal, qui « explorent » l'environnement ; en présence de facteurs attractifs, ils croissent et entraînent le reste de la cellule. Ils se rétractent au contraire sous l'effet de facteurs répulsifs. Pour clarifier leur comportement, l'équipe d' Anne Eichmann a examiné la croissance de l'arbre vasculaire dans deux espèces ; les résultats obtenus sont à la fois inédits et importants. Ainsi, le poisson zèbre et la souris mutés pour le récepteur de la nétrine présentent une vascularisation anarchique : les vaisseaux développent un nombre excessif de branchements. L'observation à fort grossissement révèle que les cellules vasculaires en migration ont trop de « filopodes » .

Chez les souris k.o. les « cellules à filopodes » du cerveau construisent un réseau vasculaire présentant 40% de branchements excédentaires. Par ailleurs, de nombreuses artères sont anormales ; les embryons meurent au bout de 12 jours. Des expériences complémentaires écartent la responsabilité de phénomènes de mort cellulaire programmée (apoptose) ou prolifératif. Par élimination, l'hypothèse d'un défaut sélectif du guidage vasculaire est privilégiée. Cette hypothèse est confirmée par l'examen en temps réel de culture *in vitro* de cellules endothéliales filmées pendant 2 à 3 heures, chez qui, en présence de nétrine, les filopodes se rétractent. Argument supplémentaire : *In vivo*, chez les souris sauvages, l'injection de nétrine durant le développement provoque la rétraction des filopodes. Elle n'a en revanche aucun effet biologique chez les souris k.o.

Des investigations plus poussées seront bientôt entreprises afin, notamment, de préciser les relations entre la structure du récepteur UNC5B et sa fonction, et d'analyser son expression chez l'homme dans des biopsies de tumeurs malignes et de prélèvements à partir de tissus ischémiés.

Les perspectives thérapeutiques qui se profilent sont intéressantes : les agonistes devraient être dotés d'une action antiangiogénique, et les antagonistes, via leurs propriétés proangiogéniques supposées, pourraient favoriser la « repousse » de réseaux vasculaires au sein d'organes (tels que le cœur) ou de membres. À l'heure actuelle, l'ischémie critique des membres inférieurs représente en effet un défi thérapeutique majeur, faute de moyens pharmaceutiques capables de ralentir la nécrose ; l'amputation du membre est malheureusement nécessaire.

Ces résultats pourraient également déboucher sur l'étude plus précise des interactions entre systèmes nerveux et vasculaire au cours du développement.

-> Anne Eichmann est lauréate du programme *Avenir*, lancé par l'Inserm en 2001, pour la première fois.

***Avenir* est un appel à projets de recherche destiné à soutenir les travaux scientifiques innovants de jeunes chercheurs titularisés et de post-doctorants (ces étudiants qui ont souhaité après leur thèse compléter leur formation par un stage effectué à l'étranger, pour la plupart, et qui peuvent rencontrer des difficultés à exercer leurs activités de recherche en France). L'objectif du programme *Avenir* est de permettre à ces scientifiques de mener, plus librement et bien plus tôt dans leur carrière, des projets originaux de recherche grâce à la mise à disposition de moyens très attractifs durant 3 ans : une aide financière annuelle de 60k€, un espace d'environ 50 m2 pour exercer leur activité, le libre accès à du matériel de pointe, la possibilité de monter leur propre équipe de recherche, et pour les post-doctorants l'attribution d'une allocation mensuelle de 2300 €net.**

Pour en savoir plus

> Source

"The Netrin receptor UNC5B mediates guidance events controlling morphogenesis of the vascular system".

Xiaowei Lu*\$, Ferdinand le Noble1\$, Li Yuan1\$, Quingjan Jiang1, 2, Benjamin de Lafarge1, Daisuke Sugiyama3, Christiane Bréant1, Filip Claes4, Frederik De Smet4, Jean-Léon Thomas5, Monica Autiero4, Peter Carmeliet4, Marc Tessier-Lavigne*6 and Anne Eichmann1, 7
1Unité Inserm 36, Collège de France, 11 Place Marcelin Berthelot, 75005 Paris, France
*Department of Biological Sciences, Howard Hughes Medical Institute, Stanford University, Stanford, CA 94305
2present address: College of Animal Science, South China Agricultural University, Guangzhou, 510642 P.R. China
3CNRS UMR 7622, 9 Quai St. Bernard, 75252 Paris, France
4Center for Transgene Technology & Gene Therapy, Flanders Interuniversity Institute for Biotechnology(VIB), University of Leuven, Herestraat 49B-3000, Leuven, Belgium
5Inserm U495, IFR Neurosciences, Hôpital de la Salpêtrière, Paris, France
6 Present address: Genentech Inc., 1 DNA Way, South San Francisco, CA 94080
Nature, publication avancée en ligne le 27 octobre 2004 <http://dx.doi.org/10.1038/nature03080>

> Contact chercheur

Anne Eichmann
Unité Inserm 36
Collège de France
tel: 01 44 27 16 93/59
fax: 01 44 27 16 91
e-mail anne.eichmann@college-de-france.fr.