



Paris, le 15 avril 2013

Information presse

L'étonnante capacité des cellules souches sanguines à répondre aux situations d'urgences

Une équipe de chercheurs de l'Inserm, du CNRS et du MDC, dirigée par Michael Sieweke du Centre d'Immunologie de Marseille Luminy (CNRS, Inserm, Aix Marseille Université) et du Centre de Médecine Moléculaire Max Delbrück de Berlin-Buch, révèle aujourd'hui un rôle inattendu des cellules souches hématopoïétiques : outre leur capacité à assurer le renouvellement continu de nos cellules sanguines ces dernières sont aussi capables de produire, « à la demande » et en urgence, les globules blancs qui permettent à l'organisme de faire face à une inflammation ou une infection. Cette propriété insoupçonnée pourrait être utilisée pour protéger des infections les patients ayant bénéficié d'une greffe de moelle osseuse, le temps que leur système immunitaire se reconstitue. Ces travaux sont publiés dans la revue [Nature](#) datée du 10 avril 2013.

Les cellules de notre sang nourrissent, nettoient et défendent nos tissus mais leur durée de vie est limitée. Ainsi, l'espérance de vie d'un globule rouge ne dépasse guère trois mois, nos plaquettes meurent après une dizaine de jours et la grande majorité de nos globules blancs ne survivent que quelques jours.

Le corps doit donc produire en temps voulu des cellules de remplacement. C'est le rôle des cellules souches hématopoïétiques, plus communément appelées cellules souches sanguines. Nichées au cœur de la moelle osseuse (le tissu mou situé au centre des os longs comme ceux du thorax, du rachis, du bassin et de l'épaule), ces dernières déversent chaque jour des milliards de nouvelles cellules dans le flux sanguin. Pour accomplir cette mission stratégique, elles doivent non seulement se multiplier mais aussi se différencier, c'est à dire se spécialiser pour produire des globules blancs, des globules rouges ou des plaquettes.

Depuis de nombreuses années, les chercheurs s'intéressent à la façon dont les cellules souches déclenchent ce processus de spécialisation. Michael Sieweke et son équipe ont ainsi précédemment découvert que ces dernières ne s'engageaient pas de façon aléatoire dans telle ou telle voie de différenciation mais « décidaient » de leur destin sous l'influence de facteurs internes et de signaux venus de l'environnement.

Restait une question d'importance : comment la cellule souche parvient-elle à répondre avec discernement aux situations d'urgences en fabriquant, par exemple, des globules blancs mangeurs de microbes comme les macrophages pour lutter contre une infection ?

Jusqu'à présent la réponse était entendue : la cellule souche ne savait pas décoder ce genre de messages et se contentait de se différencier de façon aléatoire. L'équipe de Michael Sieweke vient de démontrer que loin d'être insensible à ces signaux, la cellule souche les perçoit et fabrique en retour les cellules les plus aptes à faire face au danger.

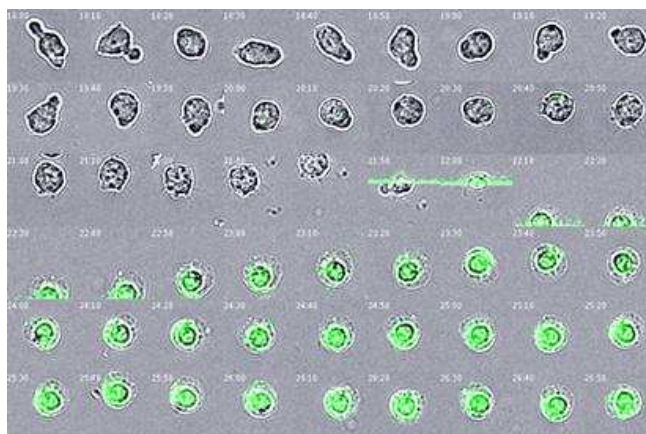
« Nous avons découvert qu'une molécule biologique produite en grande quantité par l'organisme lors d'une infection ou d'une inflammation indique le chemin à prendre aux cellules souches » déclare le Dr. Sandrine Sarrazin, chercheuse Inserm, co-signataire de la publication. « Sous l'effet de cette molécule dénommée M-CSF (Macrophage Colony-Stimulating Factor), l'interrupteur de la lignée myéloïde s'active (le gène PU.1) et la cellule souche produit rapidement les cellules les plus adaptées à la situation, au premier rang desquelles, les macrophages. »

« Maintenant que nous avons identifié ce signal, il serait possible de l'utiliser pour accélérer artificiellement la fabrication de ces cellules chez les malades confrontés à un risque aiguë d'infections » souligne le Dr Michael Sieweke, Directeur de recherche CNRS. « C'est le cas des 50 000 patients dans le monde qui sont totalement démunis face aux infections juste après une greffe de moelle osseuse*. Le M-CSF pourrait stimuler la production des globules blancs utiles tout en évitant de fabriquer des cellules susceptibles d'attaquer l'organisme de ces patients. Ainsi, ils seraient protégés des infections le temps que leur système immunitaire se reconstitue »

A propos de la découverte

Cette découverte apparemment toute simple est pourtant très originale tant par son approche que par les technologies de pointe qu'elle a nécessité. Ainsi, pour parvenir à leurs conclusions, l'équipe a dû mesurer le changement d'état au niveau de chaque cellule ce qui a constitué un double défi : les cellules souches sont en effet non seulement très rares (on en compte à peine une pour 10 000 cellules dans la moelle osseuse d'une souris) mais aussi parfaitement indistinguables de leurs descendantes.

« Pour distinguer les protagonistes, nous avons utilisé un marqueur fluorescent pour signaler l'état (on ou off) de l'interrupteur des cellules myéloïdes : la protéine PU.1. D'abord chez l'animal, puis en filmant les cellules en accéléré sous un microscope, nous avons ainsi montré que les cellules souches « s'allument » presque instantément en réponse au M-CSF » rappelle Noushine Mossadegh-Keller, assistante ingénieure CNRS, co-signataire de cette publication. « Pour en avoir le cœur net, nous avons alors récupéré une à une chaque cellule et confirmé que dans toutes les cellules où l'interrupteur était passé au vert, les gènes de la lignée myéloïde étaient bien activés : une fois perçu le message d'alerte elles avaient bien changé d'identité. »



Sous l'effet du M-CSF, la cellule souche « passe au vert » et se différencie en macrophage.
Image de vidéomicroscopie, laboratoire de Michael Sieweke, CIML.

* Worldwide Network for Blood & Marrow Transplantation (WBMT), Jan 2013

Source

M-CSF instructs myeloid lineage fate in single haematopoietic stem cells

Noushine Mossadegh-Keller^{1,2,3,7,*}, Sandrine Sarrazin^{1,2,3,*,#}, Prashanth K. Kandalla^{1,2,3},
Leon Espinosa⁴, Richard E. Stanley⁵, Stephen L. Nutt⁶, Jordan Moore⁷, Michael H. Sieweke^{1,2,3,8,#}

¹ Centre d'Immunologie de Marseille-Luminy (CIML), Aix-Marseille Université, UM2, Campus de Luminy, Case 906, 13288 Marseille Cedex 09, France

² Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale (INSERM), U1104, Marseille, France

³ Centre National de la Recherche Scientifique (CNRS), UMR7280, Marseille, France

⁴ Laboratoire de Chimie Bactérienne, Centre National de la Recherche Scientifique (CNRS), UMR 7283, 31 Chemin Joseph Aiguier, 13009 Marseille, France

⁵ Department of Developmental and Molecular Biology, Albert Einstein College of Medicine, Bronx, New York 10461, USA

⁶ Walter and Eliza Hall Institute, 1G Royal Parade, Parkville, Victoria 3052, Australia

⁷ Fluidigm Inc., San Francisco, CA, USA

⁸ Max-Delbrück-Centrum für Molekulare Medizin (MDC), Robert-Rössle-Str. 10, 13125, Berlin, Germany

* Equal contribution # Corresponding author

Nature, 10 avril 2013

<http://dx.doi.org/10.1038/nature12026>

Plus d'informations sur la découverte

<https://vimeo.com/63618456>

Tant que l'information est sous embargo, le mot de passe suivant est requis : ATCGCIML

Des rushes (au format TV) et des photos sont accessibles à l'adresse suivante :

<ftp://atcg.dyndns.org/> user : inviteciml, mdl : sieweke

Contact chercheur

Michael SIEWEKE

Centre d'Immunologie de Marseille-Luminy

Centre de Médecine Moléculaire Max Delbrück de Berlin-Buck

Mobile : +33 (0)6 26 94 18 53

sieweke@ciml.univ-mrs.fr

Contact presse

presse@cns-dir.fr

press@inserm.fr

A propos de l'équipe « biologie de la cellule souche et du macrophage »

Créé au CIML en 1999 par le Dr Michael SIEWEKE, le laboratoire « biologie de la cellule souche et du macrophage » tente de décrypter les mécanismes de différenciation des cellules souches sanguines. Groupe de recherche conjoint du CIML et du MDC Berlin-Buck, il est soutenu par :



Plus d'information sur : www.ciml.univ-mrs.fr/fr/science/lab-michael-sieweke/pour-tous

A propos du CIML

Fondé en 1976, le Centre d'immunologie de Marseille-Luminy est un institut de recherche internationalement reconnu dans la discipline. Le CIML est aussi un centre d'avant garde en matière d'organisation qui, dès sa création, a développé des pratiques et des usages propres à favoriser la créativité et la prise de risque de ses chercheurs.

Du ver à l'homme, de la molécule à l'organisme entier, du physiologique au pathologique, le CIML aborde, sur nombres de modèles et d'échelles, tous les champs de l'immunologie contemporaine: la genèse des différentes populations cellulaires, leurs modes de différenciation et d'activation, leurs implications dans les cancers, les maladies infectieuses et inflammatoires et les mécanismes de la mort cellulaire.

Membre fondateur du cluster Marseille Immunopôle, le CIML est une Unité Mixte de Recherche du CNRS, de l'Inserm et d'Aix-Marseille Université. Dirigé par le Professeur Eric Vivier, il comprend 17 laboratoires et un effectif de 250 personnes.

Plus d'information sur www.ciml.univ-mrs.fr

A propos du Centre de Médecine Moléculaire Max Delbrück de Berlin-Buch

Le Centre de Médecine Moléculaire Max Delbrück (MDC) est un institut de recherche médical allemand situé au nord est de Berlin. Fondé en 1992, sa mission est de transférer rapidement les découvertes de la biologie moléculaire en applications afin d'améliorer la prévention, le diagnostic et le traitement des maladies humaines.

Les 65 équipes de recherche du MDC explorent l'étiologie et la pathogénèse des maladies à l'échelle moléculaire, c'est à dire sur les gènes et les protéines présents à l'intérieur ou à la surface des cellules. Dans l'ère de cette médecine moléculaire, les scientifiques du MDC travaillent ainsi à l'interface du fondamental et de la clinique en concentrant leurs recherches sur des pathologies majeures : maladies métaboliques, cardiovasculaires, neurologiques et cancers.

Le MDC comprend un effectif de 1 620 membres parmi lesquels 488 scientifiques, 358 doctorants et 468 scientifiques invités venus de 56 pays. Ces dernières années, le MDC s'est progressivement imposé comme un institut de rang international. Ainsi en 2010, Thompson Reuters a positionné le MDC au 14^{ème} rang des meilleurs instituts de recherche en biologie moléculaire et génétique de la planète. Outre les collaborations avec les meilleurs instituts de recherche berlinois, au premier rang desquels le Charité-Universitätsmedizin, les instituts Max Planck, l'Université Humboldt, la Freie Universität, le MDC a également établi des partenariats avec les meilleurs centres de recherche du monde, notamment avec le Centre d'Immunologie de Marseille-Luminy

Plus d'information sur www.mdc-berlin.de