

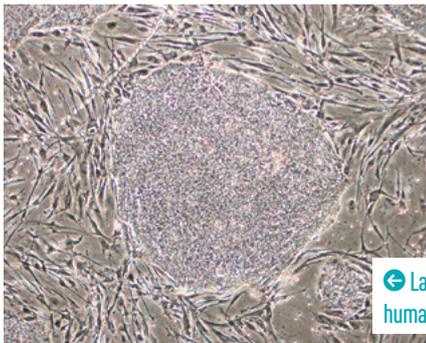
## DÉVELOPPEMENT EMBRYONNAIRE

## La nétrine-1 aiguille les cellules souches

**Au cours du développement embryonnaire, certaines cellules souches se multiplient pour atteindre un nombre suffisant avant de se différencier pour former toutes les cellules spécialisées de notre organisme. Une protéine – la nétrine-1 – et ses récepteurs, situés à la surface des cellules souches, semblent jouer un rôle d'arbitrage prépondérant dans la coordination de ce processus complexe.**

**La science réserve bien des surprises.**

Rien ou presque ne laissait penser que la nétrine-1 puisse avoir un rôle déterminant dans le devenir des cellules souches pluripotentes, ces cellules capables de se différencier en n'importe quel type cellulaire sans pour autant produire un organisme entier à elles seules. « Cette protéine sert de guidage au prolongement des neurones – les axones – lors du développement du système nerveux. Or, cette étape a lieu après l'implantation de l'embryon dans l'utérus, tandis que le sort des cellules souches pluripotentes se joue bien avant », explique **Fabrice Laval**, chercheur au Centre de recherche en cancérologie de Lyon. Toutefois, à la suite d'un criblage<sup>1</sup>, la nétrine-1 a été identifiée parmi d'autres molécules comme ayant un effet potentiel



➡ La génération des cellules souches pluripotentes humaines (ici) est accompagnée d'un déficit en nétrine-1.

dans le maintien des cellules souches dans un état indifférencié. Une apparente contradiction qui a suffisamment intrigué le chercheur pour qu'il décide d'en savoir plus. Bonne intuition ! Car non seulement la nétrine-1 est présente avant l'implantation de l'embryon, mais son rôle est important et tout à fait original : elle est capable de donner aux cellules souches des ordres contradictoires : rester souche ou se différencier. « Les cellules souches pluripotentes de l'embryon reçoivent de nombreux signaux leur demandant de se multiplier ou de se différencier. Ce qu'on ne comprenait pas bien, c'est comment une cellule, qui est exposée à tous ces signaux à un instant T, va s'orienter vers une destinée plutôt qu'une autre. Nos travaux suggèrent que la nétrine-1 contribue à cet arbitrage », révèle le chercheur lyonnais.

Plus que la nétrine-1, ce sont les récepteurs à la surface des cellules sur laquelle elle se fixe de manière spécifique en tant que ligand qui jouent le rôle d'aiguillage : « Cette protéine peut se lier à deux récepteurs : *Unc5b* et *Neo1*. En fonction de la quantité respective de chacun d'entre eux, la nétrine-1, en s'y fixant, va orienter la cellule vers telle ou telle destinée, rapporte Fabrice Laval. *In vitro*, nous avons modifié le ratio des récepteurs sur des cellules souches pluripotentes, ce qui nous a permis de montrer qu'une forte induction de *Unc5b* active les voies de différenciation en réponse à la nétrine-1. Au contraire, une

grande quantité de récepteurs *Neo1* maintient les cellules souches indifférenciées. »

Ces découvertes indiquent qu'il ne faut pas se fier seulement aux ligands ou à leurs quantités respectives, mais également aux récepteurs présents sur les cellules souches. « Nous avions jusque-là une vision trop manichéenne de la façon dont un ligand fournit une information, commente le chercheur. Nous essayons maintenant de découvrir ce qui contrôle la dynamique de ce ligand nétrine-1, et la quantité respective de ses récepteurs, et ce à l'échelle de la cellule unique. »

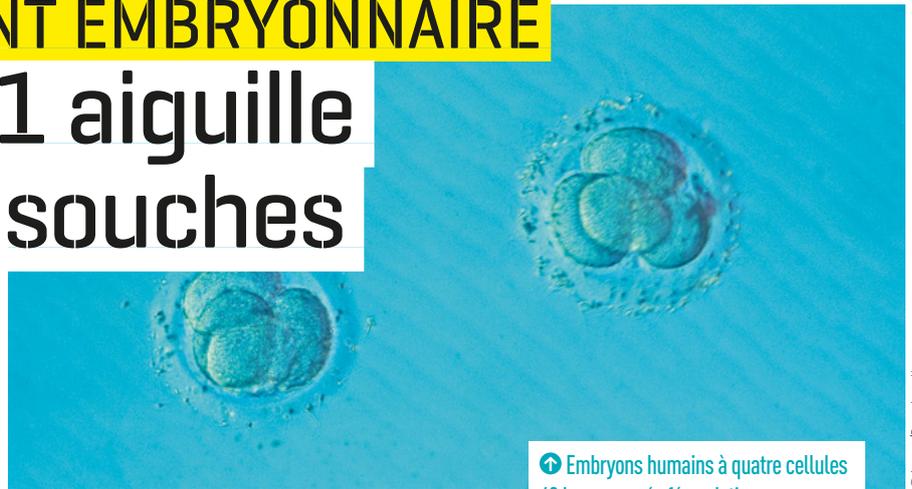
Ces travaux changent notre compréhension de la régulation du devenir des cellules souches. Mais ils pourraient aussi avoir une application en oncologie. « La nétrine-1 est surexprimée dans de nombreux cancers et nos résultats suggèrent qu'elle pourrait conférer aux cellules cancéreuses des propriétés souches. Or les cellules souches cancéreuses sont difficiles à éliminer et responsables des rechutes. En bloquant l'action de la nétrine-1 dans certains contextes pathologiques, on pourrait en théorie restaurer leur capacité à se différencier et ainsi les supprimer plus facilement », envisage Fabrice Laval pour conclure.

**Bruno Scala**

<sup>1</sup> **Criblage.** Technique qui consiste à passer en revue une bibliothèque de molécules pour identifier celles susceptibles d'interagir avec une cible précise

**Fabrice Laval :** unité 1052 Inserm/Centre de recherche en cancérologie de Lyon/Université Claude-Bernard-Lyon 1, Laboratoire de reprogrammation cellulaire et oncogénèse

A. Huyghe et al. *Nature Cell Biol.*, 30 mars 2020 ; doi : 10.1038/s41556-020-0483-2



➡ Embryons humains à quatre cellules 48 heures après fécondation