

Phénotype des progéniteurs du système nerveux adulte : enfin le gold standard ?

Quand les cellules souches se laissent purifier... les problèmes en suspens se résolvent! Perry Bartlett et son équipe (Institut de recherche médicale, Victoria, Australie) viennent de donner une impulsion apparemment considérable à la recherche sur les cellules souches du système nerveux central adulte (localisées dans l'épendyme et la zone sous-ventriculaire) (*m/s* 1999, n° 5, p. 751) en mettant au point une purification, qui permet de les obtenir à un taux de près de 80 %, grâce à des tris cellulaires successifs fondés sur la taille (diamètre supérieur à 12µm), l'absence de liaison à la *peanut agglutinin* (PNA) et l'absence

d'expression du *heat-stable antigen* (HSA ou CD24) [1]. Ce résultat est bien supérieur au taux de collecte sans purification (qui ne dépasse pas un demi %) mais aussi à celui des techniques précédemment utilisées qui ne permettaient d'obtenir qu'un facteur 10 d'enrichissement. Mises en culture à l'échelon unicellulaire, ces grosses cellules PNA⁻/HSA⁻ se comportent comme des cellules souches *bona fide*, donnant naissance à des neurosphères capables d'engendrer tous les dérivés de l'ectoderme nerveux (neurones, astrocytes et oligodendrocytes) et, implantées chez l'animal, elles donnent naissance de

même à ces trois types de cellules. La souris mutante *querkopf*, chez laquelle existe un déficit majeur en cellules souches, présente en parallèle une réduction d'un facteur 6 du nombre des grosses cellules PNA⁻/HSA⁻. Armés de cet outil, les auteurs ont entrepris de résoudre plusieurs controverses en cours. La première, qui oppose depuis deux ans les équipes de Frisen ([2] et voir *m/s* 1999, n° 5, p. 751) et d'Alvarez-Buylla [3], concerne la localisation précise de ces progéniteurs: dans l'épendyme pour les premiers, dans la zone adjacente péri-ventriculaire pour les seconds (*figure 1*). Bartlett

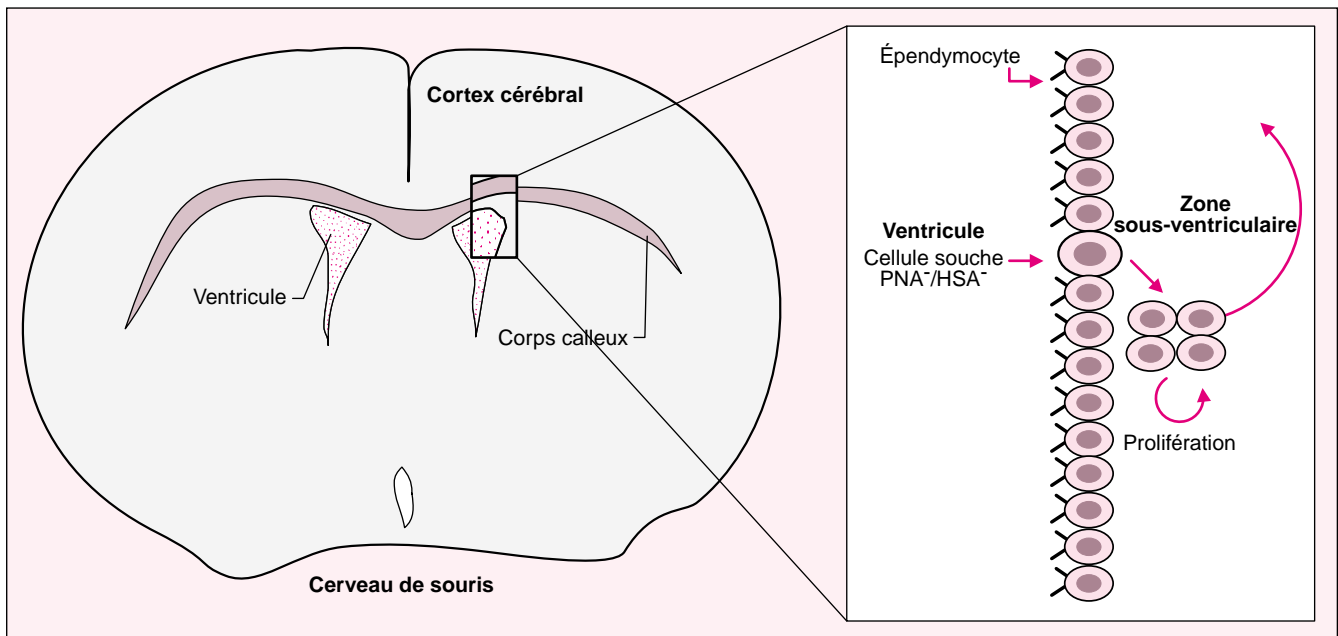


Figure 1. Localisation des progéniteurs dans le cerveau de la souris adulte. Les cellules souches sont essentiellement observées dans la région péri-ventriculaire, en bordure des ventricules latéraux (région encadrée à gauche). Dans cette région (schéma de droite), des cellules souches présumées (grosses cellules PNA⁻/HSA⁻) sont retrouvées dans l'épendyme, bien qu'elles ne présentent pas le phénotype cilié des épendymocytes, et dans la zone sous-ventriculaire. C'est dans cette zone qu'on observe en général leur prolifération, qui aboutit à la formation de cellules migratrices destinées à peupler le bulbe olfactif, après un long trajet caudo-rostral.

et son équipe répondent, en identifiant les cellules contenues dans l'épendyme par un marqueur fluorescent administré par voie intraventriculaire : dans les deux régions... Les grosses cellules PNA⁻/HSA⁻ fluorescentes (donc *a priori* de l'épendyme) ne présentent toutefois pas la morphologie des épendymocytes (elles ne sont, notamment, pas ciliées), et les non-fluorescentes (*a priori* de la zone subventriculaire) ne contiennent pas la protéine acide fibrillaire gliale (GFAP) qui signe le phénotype astrocytaire qu'on leur avait attribué. La seconde controverse qui reçoit une réponse grâce à cette purification exceptionnelle est celle qu'avait soulevée Cossu et ses collaborateurs en montrant que des cellules prélevées dans ces régions du système nerveux central adulte pouvaient (quoique très rarement) s'intégrer dans des fibres muscu-

laires [4]. Voilà qui est confirmé aujourd'hui. Enfin, la question avait été posée d'une origine commune de ces progéniteurs nerveux et des cellules souches de la moelle osseuse [5, 6]. Rien ne l'indique, répondent Bartlett et son équipe, qui ne retrouvent dans leurs cellules aucun des marqueurs identifiant ces cellules souches (CD34, CD31, etc.).

Il faut sans doute rester prudent, malgré l'enthousiasme que soulèvent cette spectaculaire avancée technique et les résultats qu'elle semble permettre d'engranger, et attendre la réplication de l'étude. Une fois celle-ci réalisée, ce qui vraisemblablement ne demandera que quelques mois aux équipes lancées sur le sujet, la technique en elle-même étant utilisée par tous en routine, la norme « grosse cellule PNA⁻/HSA⁻ » a de fortes chances de devenir le *gold standard* de la neurobiologie des cellules souches !

1. Rietze RL, Valcanis H, Brooker GF, Thomas T, Voss AK, Bartlett PF. Purification of a pluripotent neural stem cell from the adult mouse brain. *Nature* 2001; 412: 736-9.
2. Johansson CB, Momma S, Clarke DL, Risling M, Lendahl U, Frisen J. Identification of a neural stem cell in the adult mammalian central nervous system. *Cell* 1999; 96: 25-34.
3. Doetsch F, Caille I, Lim DA, Garcia-Verdugo JM, Alvarez-Buylla A. Subventricular zone astrocytes are neural stem cells in the adult mammalian brain. *Cell* 1999; 97: 703-16.
4. Galli R, Borello U, Gritti A, et al. Skeletal myogenic potential of human and mouse neural stem cells. *Nat Neurosci* 2000; 3: 986-91.
5. Brazelton TR, Rossi FM, Keshet GI, Blau HM. From marrow to brain: expression of neuronal phenotypes in adult mice. *Science* 2000; 290: 1775-9.
6. Mezey E, Chandross KJ, Harta G, Maki RA, McKercher SR. Turning blood into brain: cells bearing neuronal antigens generated *in vivo* from bone marrow. *Science* 2000; 290: 1779-82.

Marc Peschanski

Inserm U. 421, Faculté de médecine, 8, rue du Général-Sarrail, 94010 Créteil Cedex, France.

■■■ BRÈVES ■■■

■■■ **Des cellules souches nerveuses humaines s'intègrent dans le cerveau de macaques.** S'il fallait résumer en quelques mots le travail de l'équipe d'Evan Snyder récemment publié [1] dans *Scienceexpress*, supplément en ligne de *Science*, il est probable que le titre de cette brève suffirait. Ces travaux n'avaient en effet guère d'autre prétention que de reproduire (les mêmes auteurs avaient publié leurs premiers travaux il y a presque 10 ans [2]) des expériences de transfert de cellules progénitrices du système nerveux dans le cerveau de receveurs fœtaux, de façon à suivre leur mode d'intégration. L'utilisation d'une lignée dérivée de progéniteurs nerveux fœtaux humains, et le choix du fœtus de macaques comme receveur, a toutefois fait vibrer certains journalistes. Ce travail de neurobiologie pure mon-

trait, assez prosaïquement, que les cellules de la lignée se séparait en deux populations après implantation, certaines suivant les voies de migration développementales, d'autres restant dans les zones germinatives. Certains journalistes ont pourtant interprété ce travail d'une façon que l'on peut, pour rester courtois, caractériser d'osée. On a ainsi pu lire, dans un grand journal français du soir, que ces travaux (d'implantation chez le fœtus) pourraient ouvrir la voie à un traitement de l'autisme (maladie que, comme chacun sait – sauf le journaliste en question apparemment – on ne diagnostique qu'à l'apparition des troubles cliniques comportementaux) ! Et, pour faire le pendant, un grand journal français du matin dissertait sur une pleine page sur la possibilité que ce travail ouvrirait selon lui de produire des

singes à l'intelligence humaine, le journaliste faisant directement référence à la sortie sur les écrans de la dernière resucée de « La planète des singes »... Réduire ainsi, contre toutes les évidences, l'intelligence d'une espèce à la cellule nerveuse de base permet sans doute de dire à peu près n'importe quoi ! Evan Snyder, surpris de ce débordement médiatique, a répondu à la presse qu'il ne fallait pas confondre science et science-fiction ; on ne peut que regretter avec lui la confusion des rubriques.

[1. Ourednik V, et al. *Scienceexpress* 2001; 10: 1-5.]

[2. Snyder EY, et al. *Cell* 1992; 68: 33-51.]