

Du mythe à la réalité : l'hémangioblaste existe

L'association étroite des lignées hématopoïétique et endothéliale au moment de l'émergence de l'hématopoïèse dans le sac vitellin suggérait aux morphologistes il y a un siècle déjà l'existence d'un précurseur commun à ces deux lignées [1]. Ce progéniteur bipotent (ou hémangioblaste), n'avait jusqu'à récemment jamais été directement identifié, l'analyse des tissus embryonnaires à un stade précédant la formation des îlots hématopoïétiques étant particulièrement difficile. Cette approche expérimentale a été transformée par le modèle des cellules embryonnaires de souris (cellules ES), outil idéal pour analyser *in vitro* les événements associés à l'émergence des progéniteurs hématopoïétiques et endothéliaux à partir de cellules totipotentes. L'équipe de G. Keller en tire parti en identifiant dans la descendance des cellules ES des précurseurs doués d'une double potentialité hématopoïétique et endothéliale, confirmant l'hypothèse de l'hémangioblaste. L'an dernier, les auteurs avaient montré que les corps embryoides, issus de la différenciation de cellules ES cultivées 3-3,5 jours (J3-3,5) en l'absence de *leukemia inhibitory factor* (LIF), contiennent des progéniteurs hématopoïétiques très particuliers [2]. En effet, lorsque les cellules des corps embryoides J3 sont cultivées en présence de *vascular endothelial growth factor* (VEGF), de kit-ligand (ou *stem cell factor*) et de milieu conditionné d'une lignée endothéliale, il y a formation de colonies de cellules immatures appelées « colonies blastiques ». Les cellules composant ces colonies expriment des gènes communs aux lignées hématopoïétique et endothéliale, tels que *tal-1/SCL*, *CD34* et le gène d'un des récepteurs du VEGF, *flk-1* (*fetal liver kinase-1*). Il était donc

plausible que coexistent, au sein de ces colonies, des cellules endothéliales et hématopoïétiques. Dans ce modèle, l'hémangioblaste bipotent exprimerait *flk-1* (*VEGFR-1*), et répon-

draît au VEGF, mais alors que l'expression de *flk-1* se maintiendrait dans les cellules endothéliales mûres, elle serait perdue au cours de la différenciation hématopoïétique [2].

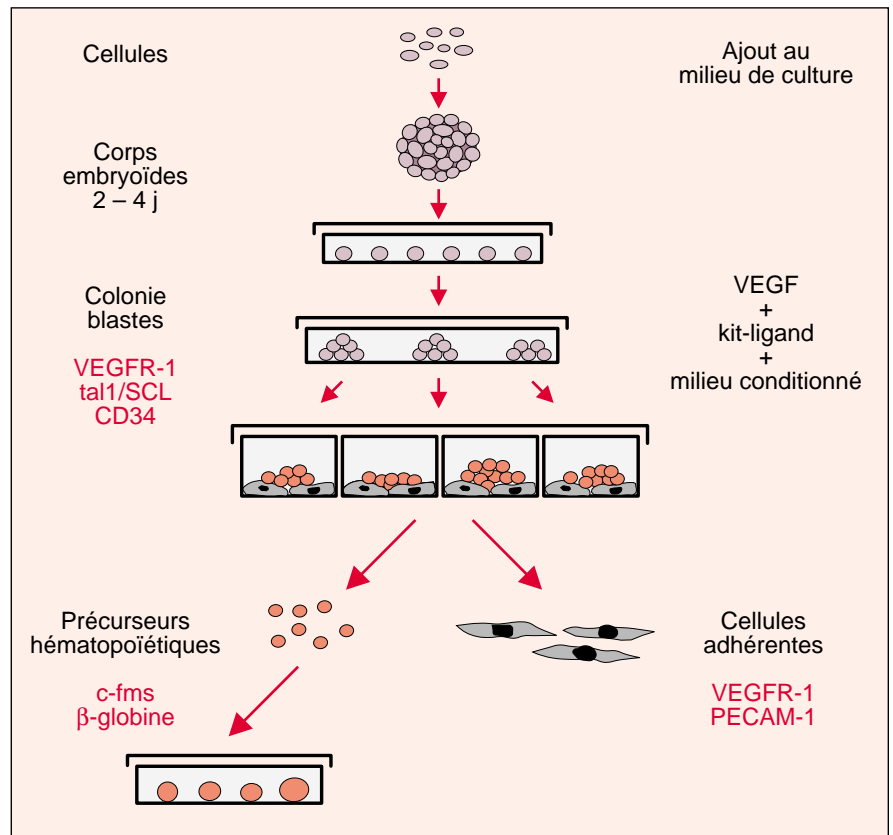


Figure 1. Une cellule unique à l'origine des cellules hématopoïétiques et endothéliales. Les cellules ES murines forment des corps embryoides qu'on laisse se différencier pendant 2 à 4 jours. Ensemencées sur un milieu de méthylcellulose en présence de VEGF (vascular endothelial growth factor) et de kit-ligand, elles engendrent des colonies blastiques qui expriment à la fois des gènes de cellules endothéliales et de cellules hématopoïétiques et, en 2-3 jours, donnent naissance à des cellules rondes non adhérentes et à des cellules adhérentes. Isolées, les cellules rondes cultivées en présence de cytokines hématopoïétiques donnent naissance aux précurseurs hématopoïétiques et les cellules adhérentes à des cellules ayant des caractéristiques endothéliales.

Cette hypothèse a été confirmée [3]. En effet, les cellules composant les colonies blastiques, lorsqu'elles sont cultivées dans un milieu approprié, engendrent non seulement des cellules hématopoïétiques, mais aussi des cellules adhérentes identifiées comme endothéliales du fait de leur expression de CD31 (ou PECAM, *platelet endothelial cell adhesion molecule*), flk-1, flt-1, tie-2, de leur propriété de captage des LDL (*low density lipoproteins*) et de la présence de corps de Weibel-Palade intracytoplasmiques. Chaque colonie blastique étant issue d'une seule cellule, clonalité confirmée par l'absence de colonies chimériques dans des cultures débutées

avec des cellules de corps embryoides issues de cellules ES différentes, on peut affirmer que les cellules hématopoïétiques et endothéliales proviennent d'un même progéniteur, ou hémangioblaste. La fenêtre de temps pendant laquelle les hémangioblastes peuvent être détectés est très étroite, limitée à 3 à 3,5 jours après l'induction de la différenciation des cellules ES en corps embryoides, période qui précède l'émergence de l'hématopoïèse et de la vasculogenèse [3]. Reste à déterminer maintenant si ce modèle *in vitro* reflète la succession normale des étapes du développement hématopoïétique et endothélial, et si l'hémangioblaste peut être

identifié dans des tissus embryonnaires primaires comme l'AGM (*aorta gonad mesonephros*) ou le foie fœtal.

M.T.M.G.

1. Dieterlen-Lièvre F. L'émergence des cellules souches hématopoïétiques chez l'embryon de souris. *Med Sci* 1997; 13: 225-8.
2. Kabrun N, Bühring HJ, Choi K, Ullrich A, Risau W, Keller G. Flk-1 expression defines a population of early embryonic hematopoietic precursors. *Development* 1997; 124: 2039-48.
3. Choi K, Kennedy M, Kazarof A, Papadimitriou JC, Keller G. A common precursor for hematopoietic and endothelial cells. *Development* 1998; 125: 725-32.

■■■ BRÈVES ■■■

■■■ **Mona, une nouvelle molécule de signalisation impliquée dans la différenciation monocyttaire.** Le M-CSF (ou CSF-1) est une cytokine essentielle pour la production des monocytes. Son récepteur, codé par le gène *c-fms*, est un récepteur à activité tyrosine kinase dont on sait qu'il délivre des signaux distincts de prolifération et de différenciation dans les progéniteurs myéloïdes [1]. Les molécules impliquées jusqu'alors dans la transmission du signal issu de Fms étaient ubiquistes, suggérant l'existence possible de molécules originales responsables de la spécificité du signal lors de la différenciation monocyttaire. Une telle molécule vient d'être isolée après criblage de banques d'ADNc murins par double hybride chez la levure, en utilisant le domaine cytoplasmique de Fms comme appât [2]. Cette nouvelle protéine, de 38 kDa, comprend deux domaines SH3, un domaine SH2 et un domaine riche en proline (Pro), le tout sans site catalytique potentiel. Elle est apparentée à l'adaptateur Grb2 (50 %

d'identité), mais s'en distingue par le domaine Pro qui lui est spécifique. Cette nouvelle molécule présente donc les caractéristiques d'un adaptateur moléculaire, et a été dénommée Mona, pour *monocytic adapter*, du fait de son induction au cours de la différenciation monocyttaire induite par le M-CSF dans la lignée hématopoïétique murine NFS-60. Chez la souris, Mona est exprimée uniquement dans la rate et les cellules mononucléées du sang, notamment les lymphocytes T et les monocytes. Comme première approche du rôle biologique de Mona, les auteurs ont testé l'effet de sa surexpression dans des progéniteurs hématopoïétiques. Des cellules de moelle osseuse de souris ont été infectées à l'aide d'un vecteur rétroviral contenant le gène de résistance au G418 et l'ADNc de Mona, puis placées en culture en présence de M-CSF et de G418, ce qui permet la prolifération et la différenciation en macrophages des progéniteurs infectés. Lorsque Mona est surexprimée, on observe

une réduction considérable (de l'ordre de 80 %) du nombre de macrophages produits, comparé à une culture témoin infectée avec un vecteur contrôle. L'ensemble des résultats obtenus suggère fortement que Mona pourrait être un régulateur négatif de la prolifération en liaison avec la différenciation monocyttaire obtenue en réponse au M-CSF. L'identification de la tyrosine 697 de Fms comme site de fixation pour Mona et Grb2 permet d'envisager une compétition de ces deux molécules pour leur fixation sur le récepteur. Dès lors, l'induction de Mona au cours de la différenciation monocyttaire aboutirait-elle à changer la nature du signal émis par le récepteur du M-CSF? La caractérisation des molécules en aval de Mona devrait permettre de tester cette hypothèse.

- [1. Bourette RP, *et al.* *Cell Growth Diff* 1995; 6: 631-45.]
- [2. Bourette RP, *et al.* *EMBO J* 1998; 17: 7273-81.]

