

■■■ **Peut-être un magistral tête-à-queue...** Nos certitudes ont commencé à être ébranlées l'an dernier à la lecture de l'article d'Angelo Vescovi montrant que les neurosphères, agrégats cellulaires issus des divisions de cellules souches du système nerveux central pouvaient reconstituer le système hématopoïétique de souris adultes lorsqu'elles étaient injectées par voie intraveineuse (résultats qui n'ont d'ailleurs jamais été confirmés y compris dans le travail résumé ci-dessous) (*m/s* 1999, n° 2, p. 299)... mais il y a pire ! Une équipe suédoise démontre maintenant que ces mêmes cellules souches dérivées du cerveau adulte, si elles sont cultivées en présence de corps embryonnaires qui se forment lors de l'induction de la différenciation de cellules ES (*embryonic stem cells*) totipotentes, se différencient en cellules musculaires [1]. Intrigués, les auteurs ont injecté ces neurosphères (non dissociées) dans la cavité amniotique d'embryons aviaires au jour 4, avec l'espoir qu'elles s'intégreraient dans l'ectoderme primitif, et participeraient, après la gastrulation, aux trois dérivés primordiaux. Pari gagné, puisque sur 26 % d'embryons viables, 25 % étaient chimériques, et que les cellules murines contribuaient non seulement au système nerveux central, mais aussi aux tissus dérivés du mésoderme (mesonéphros), et de l'endoderme (foie, intestin). Des résultats identiques ont été acquis en partant d'une seule neurosphère (produit d'une seule cellule souche du SNC), et tous les contrôles nécessaires rendent cette étude parfaitement convaincante. Les cellules de neurosphères ont aussi été agrégées avec des cellules embryonnaires murines au stade de morula, ou injectées dans des blastocystes de souris. La première stratégie conduit à 1 % d'embryons chimériques, et la seconde à 12 %. Cette étude rappelle celle du groupe de A. Müller en 1998, montrant la flexibilité du contrôle du locus de la β globine dans les progéniteurs érythroïdes adultes qui, injectés dans un blasto-

cyste, synthétisaient à nouveau de l'hémoglobine embryonnaire (*m/s* 1998, n° 10, p. 1143). Une chose est sûre maintenant, il existe dans l'organisme adulte des cellules souches dont le répertoire est très proche de celui des cellules ES embryonnaires. S'agit-il de vraies cellules totipotentes, ou d'une reprogrammation induite par l'environnement, et autre question fondamentale, peuvent-elles donner des cellules germinales... ? Les amateurs de science fiction ont de beaux jours devant eux...

[1. Clarke DL, *et al.* *Science* 2000; 288: 1660-3.]

■■■ **Voie Notch et squelette axial chez les mammifères.** Les dysostoses spondylocostales (SD) regroupent un ensemble d'anomalies vertébrales associées à des malformations costales. Le terme de dysostose sous-entend que ces anomalies sont précoces, non évolutives, car elles résultent de défauts de gènes intervenant aux premiers stades du développement embryonnaire à la différence des « dysplasies » qui peuvent être plus tardives. Qu'il s'agisse d'hémi-vertèbres ou de blocs vertébraux, elles peuvent se situer à tous les étages du rachis, accompagnées de malformations thoraciques et/ou de fusions de côtes. Elles sont soit sporadiques soit familiales (autosomiques dominantes ou récessives) et grâce à deux grandes familles consanguines, la forme récessive a été localisée l'an passé en 19q13 [1]. Le gène responsable, qui vient d'être identifié, est un homologue du gène *Delta* de la drosophile : *DLL3* [2]. Chez la mouche, les gènes *Delta* et *Serrate* interagissent dans les premiers stades du développement en contrôlant la différenciation des cellules du neurectoderme par l'intermédiaire de la voie de signalisation Notch. Cette voie Notch est très conservée au cours de l'évolution des espèces [3] et se retrouve chez les mammifères avec deux familles de ligands qui sont des protéines membranaires, *Delta* et *Jagged*, présentant à la surface cellulaire des

répétitions EGF nécessaires à l'interaction ligand-récepteur (*m/s* 1999, n° 3, p. 414). La mutation de l'orthologue murin, *Dll3*, obtenue par irradiation, donne chez la souris le phénotype *pudgy* (*pu*), ensemble d'anomalies costo-vertébrales semblables à celles que l'on observe chez les malades atteints de SD [4]. L'étude du mutant *pudgy* et des autres gènes intervenant dans la cascade de signalisation Notch montre que *Dll3* intervient dans la somitogenèse (pour former les vertèbres), les côtes et la musculature axiale mais qu'il s'exprime aussi dans le système nerveux en voie de développement (cerveau et moelle épinière). Toutefois, aucun trouble neurologique n'a été observé chez les malades atteints de SD. L'importance de la voie Notch chez l'homme n'est cependant plus à démontrer puisqu'elle est atteinte dans le syndrome CADA-SIL et le syndrome d'Alagille (*m/s* 1999, 15, p. 1158). C'est, en revanche, la première fois qu'un gène de la famille *Delta* est impliqué dans une maladie humaine. Sur les trois mutations observées dans les familles étudiées, deux d'entre elles (une insertion et une délétion) doivent avoir pour conséquence la production d'une protéine tronquée. La troisième mutation, faux-sens, doit substituer un acide aspartique à un résidu glycine dans la cinquième répétition EGF. Ce résidu est très conservé dans l'évolution et doit donc avoir une grande importance fonctionnelle [3]. Il reste à présent à rechercher des mutations d'autres récepteurs de la cascade Notch dans les cas de SD ne correspondant pas au locus *DLL3* en 19q13, mais il est désormais certain que cette voie Notch joue un rôle important dans la formation du squelette axial chez l'homme.

[1. Turnpenny PD, *et al.* *Am J Hum Genet* 1999; 65: 175-82.]

[2. Bulman MP, *et al.* *Nat Genet* 2000; 24: 438-40.]

[3. Schweisguth F, Israël A. *Med Sci* 1996; 12: 155-63.]

[4. Kusumi K, *et al.* *Nat Genet* 1998; 19: 274-8.]