

Quand l'érythropoïétine monte à la tête !

L'histoire de l'érythropoïétine (Epo) dans le cerveau débute en 1991 avec l'observation, chez l'homme, d'une production d'Epo par les cellules de tumeurs cérébrales, observation confirmée par la mise en évidence des transcrits codant pour cette hormone dans le cerveau de différentes espèces [1, 2]. Depuis, un nombre croissant d'études a permis de montrer que cette cytokine, dont la source principale est le rein et dont le rôle dans la régulation de l'érythropoïèse est connu de tous, a également un effet dans le système nerveux central, en particulier dans les maladies neurodégénératives.

Expression cellulaire de l'Epo et de son récepteur au niveau du cerveau

Les études initiales localisaient la production d'Epo dans les astrocytes (*m/s 1995, vol. 11, p. 947*) [1] mais, plus récemment, il a été démontré que les neurones synthétisent également cette cytokine [3, 4].

L'hypoxie tissulaire (notamment en cas d'hémorragie ou d'anémie) est le principal stimulus de la production d'Epo dans le rein, et l'hormone véhiculée jusqu'à la moelle osseuse y stimule la production de nouvelles hématies restaurant une oxygénation tissulaire adéquate. L'expression du gène de l'Epo est en effet sous le contrôle du facteur de transcription HIF-1 (*hypoxia-inducible factor-1*) dont la synthèse est augmentée lors d'une hypoxie. Cette même réponse existe aussi dans le cerveau puisque neurones et astrocytes augmentent leur synthèse d'Epo *in vivo* et *in vitro* dans des conditions d'hypoxie [1-4]. Les mécanismes moléculaires impliqués dans l'activation de HIF-1 semblent également similaires: la desferroxamine et le chlorure de cobalt, qui

miment l'effet de l'hypoxie sur la synthèse de HIF-1 et l'expression de l'Epo dans des cellules hépatiques, stimulent aussi l'expression du gène de l'Epo dans le système nerveux central (SNC) [4].

Si plus personne ne doute de la production d'Epo dans le cerveau, qu'en est-il de ses récepteurs ? Masuda *et al.* en 1993 les avaient détectés dans des lignées cellulaires exprimant des caractéristiques neuronales [1]. Leur expression par les neurones, les astrocytes et les cellules endothéliales a été confirmée chez la souris et chez l'homme [2-6].

L'expression simultanée de l'Epo et de son récepteur par des cellules du SNC a permis d'envisager une action paracrine et/ou autocrine de l'Epo au niveau cérébral.

Rôle de l'Epo dans le cerveau

Dès 1993, l'équipe de Tabira avait montré que l'Epo a un effet neurotrophique *in vivo* et *in vitro* (*m/s 1995, n° 7, p. 1050*). Quelques années plus tard, on s'est interrogé sur le rôle de l'Epo dans des pathologies neurodégénératives associées à une hypoxie tissulaire. Effectivement, un effet protecteur de l'Epo exogène, injectée par voie intracérébrale, mais également de l'Epo endogène, a été mis en évidence dans l'ischémie cérébrale globale [7] et focale [6, 8-10]. Puis, très récemment, cet effet protecteur a été également observé en cas de dommages neuronaux dus à une hémorragie sous-arachnoïdienne, de crises d'épilepsie induites par le kainate, ainsi que dans le modèle expérimental de sclérose en plaques (ou EAE pour *experimental autoimmune encephalomyelitis*) [6, 11]. Si les mécanismes responsables de cet effet de l'Epo dans le SNC restent actuellement encore très mal connus,

plusieurs hypothèses ont été toutefois évoquées. *In vitro*, l'Epo diminue la mort des neurones provoquée par une activation excessive des récepteurs glutamatergiques [5, 7, 9] ou par un stress oxydatif secondaire à un excès de monoxyde d'azote (NO) [7]. Cet effet de l'Epo sur les neurones pourrait faire intervenir une augmentation transitoire de Ca^{2+} intracellulaire [5]. Calapai *et al.* ont par la suite montré que l'administration d'Epo réduisait la production excessive de NO, observée au cours de l'ischémie cérébrale, aux dommages cérébraux [10].

Plusieurs mécanismes d'action de l'Epo, bien décrits dans les organes périphériques, pourraient aussi être fonctionnels dans le cerveau. Ainsi, les récepteurs de l'Epo sont exprimés de façon constitutive *in vitro* par les cellules endothéliales, et *in vivo* au cours de l'ischémie cérébrale, par les vaisseaux sanguins localisés dans la zone lésée [9]. On peut donc envisager que l'Epo favorise l'angiogenèse cérébrale et/ou inhibe l'apoptose des cellules endothéliales, ces deux actions permettant d'améliorer la vascularisation et l'oxygénation cérébrales. Dans l'ischémie cérébrale, l'Epo pourrait également freiner le processus inflammatoire [9] comme elle le fait dans une autre pathologie cérébrale: si on traite des souris soumises à un traumatisme crânien par de l'Epo recombinante injectée par voie intraveineuse, l'infiltration du cerveau par des cellules périphériques décroît [6]. Enfin, l'Epo contrôle peut-être la synthèse d'une nouvelle globine exprimée principalement dans le cerveau et fixant l'oxygène, la neuroglobine [12] (*m/s 2000, n° 12, p. 1455*). Dans ce cas, l'Epo pourrait contribuer à améliorer l'apport en oxygène au niveau des cellules nerveuses.

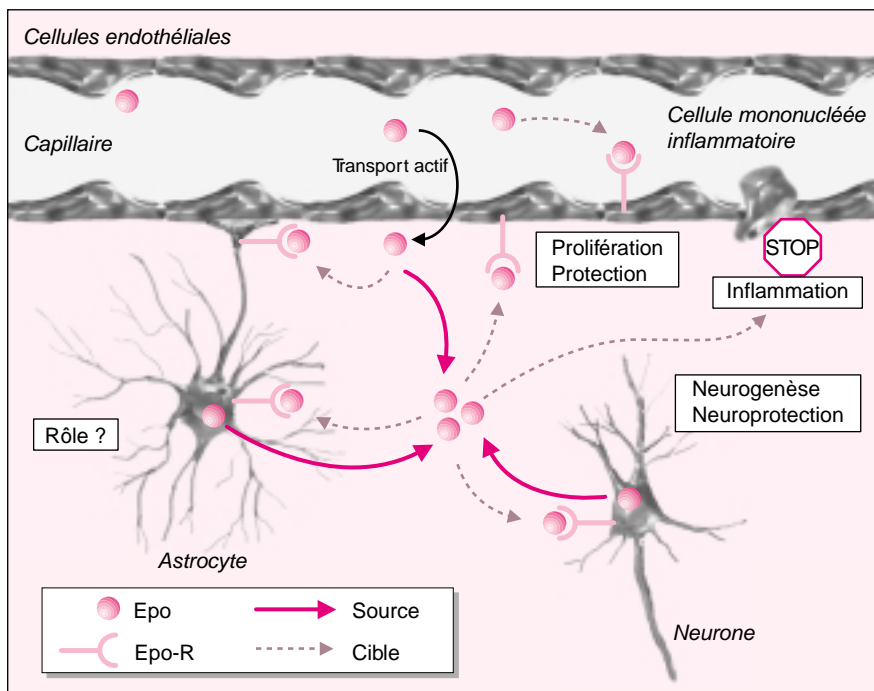


Figure 1. **Synthèse et rôles de l'Epo dans le système nerveux central.** L'érythropoïétine est synthétisée par les astrocytes et par les neurones, ses récepteurs sont présents au niveau des neurones, des astrocytes et des cellules endothéliales. Le caractère neuroprotecteur de cette cytokine pourrait résulter de plusieurs effets: action neurotrophique, diminution des processus inflammatoires en diminuant l'infiltration de cellules mononucléées, amélioration de la circulation sanguine et de l'oxygénation cérébrales en favorisant l'angiogenèse ou en inhibant l'apoptose des cellules endothéliales.

Si, de nos jours, l'existence d'un rôle de l'Epo au niveau du SNC est devenue indiscutable, les mécanismes d'action de cette molécule ainsi que les voies de signalisation impliquées dans ses effets restent en revanche encore largement inconnus. Il serait particulièrement intéressant de savoir si les mêmes voies de signalisation sont mises en jeu dans la réponse d'érythroblastes et de cellules nerveuses à l'Epo. Quoiqu'il en soit, les données récentes de la littérature sont très excitantes et prometteuses. Ainsi, indépendamment de la synthèse locale d'Epo dans le cerveau, les travaux de Brines *et al.* montrent que l'Epo d'origine systémique pourrait traverser la barrière hématoencéphalique [6]. On pourrait donc tirer un bénéfice thérapeutique de l'utilisation d'Epo recombinante injectée par voie périphérique dans le traitement de maladies cérébrales. De plus, l'Epo favoriserait la différenciation des précurseurs du SNC en

neurones dopaminergiques [13], ce qui pourrait être d'un grand intérêt dans le cadre des transplantations de cellules fœtales chez les patients atteints de maladie de Parkinson.

1. Lacombe C, Mayeux P. L'érythropoïétine. *Med Sci* 1995; 11: 947-55.
2. Marti HH, Wenger RH, Rivas LA, *et al.* Erythropoietin gene expression in human, monkey and murine brain. *Eur J Neurosci* 1996; 8: 666-76.
3. Juul SE, Anderson DK, Li Y, Christensen RD. Erythropoietin and erythropoietin receptor in the developing human central nervous system. *Pediatr Res* 1998; 43: 40-9.
4. Bernaudin M, Bellail A, Marti HH, *et al.* Neurons and astrocytes express Epo mRNA: oxygen-sensing mechanisms that involve the redox-state of the brain. *Glia* 2000; 30: 271-8.
5. Morishita E, Masuda S, Nagao M, *et al.* Erythropoietin receptor is expressed in rat hippocampal and cerebral cortical neurons, and erythropoietin prevents *in vitro* glutamate-induced neuronal death. *Neuroscience* 1997; 76: 105-16.
6. Brines ML, Ghezzi P, Keenan S, *et al.* Erythropoietin crosses the blood-brain barrier to protect against experimental brain injury. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000; 97: 10526-31.
7. Sakanaka M, Wen TC, Matsuda S, *et al.* *In vivo* evidence that erythropoietin protects neurons

from ischemic damage. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998; 95: 4635-40.

8. Sadamoto Y, Igase K, Sakanaka M, *et al.* Erythropoietin prevents place navigation and cortical infarction in rats with permanent occlusion of the middle cerebral artery. *Biochem Biophys Res Commun* 1998; 253: 26-32.
9. Bernaudin M, Marti HH, Roussel S, *et al.* A potential role for erythropoietin in focal permanent cerebral ischemia in mice. *J Cereb Blood Flow Metab* 1999; 19: 643-51.
10. Calapai G, Marciano MC, Corica F, *et al.* Erythropoietin protects against brain ischemic injury by inhibition of nitric oxide formation. *Eur J Pharmacol* 2000; 401: 349-56.
11. Buemi M, Grasso G, Corica F, *et al.* *In vivo* evidence that erythropoietin has a neuroprotective effect during subarachnoid hemorrhage. *Eur J Pharmacol* 2000; 392: 31-4.
12. Burmester T, Weich B, Reinhardt S, Hankeln T. A vertebrate globin expressed in the brain. *Nature* 2000; 407: 520-3.
13. Studer L, Csete M, Lee SH, *et al.* Enhanced proliferation, survival, and dopaminergic differentiation of CNS precursors in lowered oxygen. *J Neurosci* 2000; 20: 7377-83.

Remerciements

Nous remercions Jérôme Léguedé pour son aide dans la réalisation de la figure.

**Myriam Bernaudin
Edwige Petit**

UMR-Cnrs 6551, Université de Caen,
boulevard Henri-Becquerel, BP5229,
14074 Caen Cedex, France.

LE CYCLE CELLULAIRE

Institut Curie
Paris 1^{er} et 2 février 2001

**Société Française
de Génétique**

**Société de Biologie
Cellulaire de France**

Contact:

Michel Werner ou Carl Mann,

SBGM, Bâtiment 142, CEA/Saclay,
f-91191 Gif-sur-Yvette Cedex,
France.

Télécopie: + 33 (0) 1 69 08 47 12

E-mail:
CC2001@matthieusaclay.cea.fr

WEB:
<http://persolibertysurf.fr/sfg/colloq2001.html>