

CELLULES SOUCHES

Totipotence : tout est dans le mouvement

Capables de donner n'importe quel type cellulaire, les cellules totipotentes présentent un intérêt majeur en médecine régénérative. Pour espérer un jour les produire en culture, les scientifiques traquent leurs marqueurs moléculaires. Or, une équipe de l'IGBMC vient tout juste de mettre en évidence l'une de leurs caractéristiques : la dynamique de la chromatine.

Les cellules totipotentes, issues des toutes premières divisions de l'œuf, ont l'incroyable capacité de pouvoir se transformer en n'importe quel type cellulaire (neurones, hépatocytes...) et de donner, à elles seules, un organisme entier. Mais cette propriété disparaît rapidement, dès que l'embryon atteint le stade de 8 cellules. Aujourd'hui, il est impossible, en culture, de les recréer à partir de cellules déjà différenciées.

Pour y parvenir un jour, il est nécessaire d'en identifier les caractéristiques biologiques mesurables. C'est l'objectif de l'équipe coordonnée par Maria-Elena Torres-Padilla (☞) à l'Institut de génétique et de biologie moléculaire et cellulaire d'Illkirch. Son intérêt principal : l'étude de la chromatine, l'association de l'ADN et de protéines telles que les histones, aux stades précoces

du développement. Les chercheurs ont donc évalué sa dynamique, plus précisément la mobilité à différents stades embryonnaires des histones.

Leur approche ? La technique de redistribution de la fluorescence après photoblanchiment (FRAP). Après avoir rendu les histones du noyau fluorescentes en les étiquetant avec la GFP – une protéine issue d'une méduse –, on applique un traitement laser dans une zone donnée pour éteindre localement et de façon irréversible cette fluorescence. Les autres histones, non touchées, vont ensuite venir prendre la place de celles qui ont été « éteintes », redistribuant ainsi la fluorescence dans le noyau. C'est la vitesse de réapparition de cette dernière, liée au degré de mobilité des histones, qui est alors évaluée.

« Utilisée dans des cellules en culture – in vitro – depuis une dizaine d'années, c'est la première fois que cette technique est mise au point in vivo, dans l'embryon en cours de développement », souligne la chercheuse.

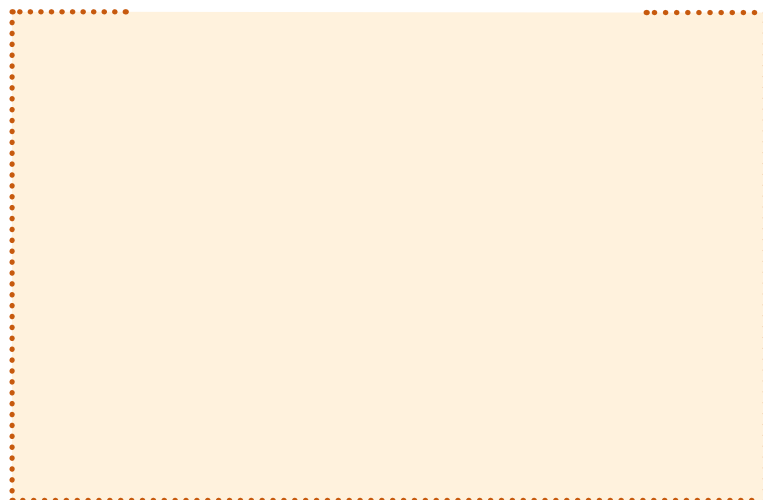
En comparant cette mobilité entre les stades de 2 et de 8 cellules du développement,

Anna Bošković (☞), qui a mené les travaux, a constaté « une nette diminution au stade le plus avancé, révélant une chromatine de moins en moins dynamique à mesure que le développement progresse et que la totipotence disparaît ». Et ce n'est pas tout. L'équipe a également mis en évidence dans des cultures de cellules souches embryonnaires

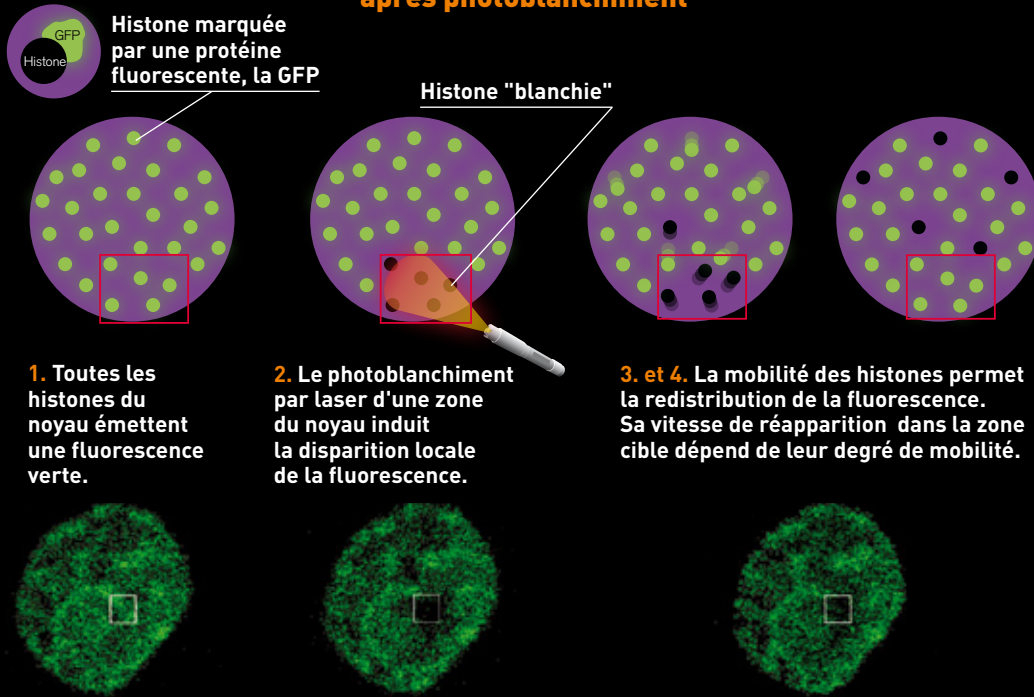
« Une chromatine de moins en moins dynamique à mesure que la totipotence disparaît »

☛ Maria-Elena Torres-Padilla, Anna Bošković : unité 964 Inserm/ CNRS - Université de Strasbourg

☛ A. Bošković et al. *Genes & Development*, 15 mai 2014 ; 28(10) : 1042-7



Technique de redistribution de la fluorescence après photoblanchiment



© INFOGRAPHIE : ALINE SÉVILLE/INSERM PHOTOS : IGBMC

pluripotentes [9], l'apparition aléatoire de cellules totipotentes « dont la mobilité des histones est équivalente à celle retrouvée au stade de 2 cellules ». Des résultats qui viennent renforcer ce lien entre totipotence et mouvement important des histones au sein de la chromatine. L'étape suivante consiste maintenant à comprendre l'origine de cette perte de mobilité au cours du processus de développement. Pour Maria-Elena Torres-Padilla, « il doit s'agir de changements globaux liés à la stabilité de la chromatine. L'identification de protéines à l'origine de la régulation de cette stabilité est actuellement en cours. » L'objectif

futur sera de tester ces protéines candidates. Seront-elles capables d'enclencher un processus de « marche arrière » pour rendre des cellules pluripotentes à nouveau totipotentes ? L'intérêt : en culture, les totipotentes pourraient alors se différencier en n'importe quel type cellulaire avec une « efficacité et un rendement beaucoup plus importants » que les pluripotentes. Ces dernières sont actuellement les seules à pouvoir être induites mais sont moins facilement manipulables. Avec un espoir : celui de générer n'importe quel tissu ou organe vivant fonctionnel grâce à des différenciations ciblées. ■ Clémentine Vignon

Cellules pluripotentes

Cellules qui peuvent se différencier en n'importe quel type cellulaire mais ne peuvent pas produire un organisme entier à elles seules.