Document generated on 08/10/2025 5:40 a.m.

M/S : médecine sciences

Cellules souches neurales adultes de la zone sous-ventriculaire et réparation des maladies démyélinisantes
Adult subventricular zone neural stem cells: a new paradigm to repair demyelinating diseases

Nathalie Picard-Riera, Laurence Decker, Brahim Nait-Oumesmar and Anne Baron-Van Evercooren

Volume 19, Number 3, mars 2003

URI: https://id.erudit.org/iderudit/006455ar

See table of contents

Publisher(s)

SRMS: Société de la revue médecine/sciences
Éditions EDK

ISSN

0767-0974 (print)
1958-5381 (digital)

Explore this journal

Cite this article

Picard-Riera, N., Decker, L., Nait-Oumesmar, B. & Evercooren, A. B. (2003). Cellules souches neurales adultes de la zone sous-ventriculaire et réparation des maladies démyélinisantes. *M/S : médecine sciences*, *19*(3), 263–265.

Tous droits réservés © M/S : médecine sciences, 2003

This document is protected by copyright law. Use of the services of Érudit (including reproduction) is subject to its terms and conditions, which can be viewed online.

https://apropos.erudit.org/en/users/policy-on-use/

érudit

This article is disseminated and preserved by Érudit.

Érudit is a non-profit inter-university consortium of the Université de Montréal, Université Laval, and the Université du Québec à Montréal. Its mission is to promote and disseminate research.

https://www.erudit.org/en/

MEDECINE/SCIENCES 2003; 19: 263-87

NOUVELLE

Cellules souches neurales adultes de la zone sous-ventriculaire et réparation des maladies démyélinisantes

Nathalie Picard-Riera, Laurence Decker, Brahim Nait-Oumesmar, Anne Baron-Van Evercooren

Inserm U.546, Faculté de médecine Pitié-Salpêtrière, 105, boulevard de l'Hôpital, 75634 Paris Cedex 13, France.
negi@chups.jussieu.fr

> Ces dernières décennies ont vu l'émergence de nombreux travaux mettant fin au dogme qui consistait à affirmer que le système nerveux central (SNC) adulte ne connaissait pas de renouvellement cellulaire (*voir* la *Nouvelle* de B. Onténiente et S. Rasika, *p. 265 de ce numéro*). Plusieurs zones germinatives ont été identifiées au sein du SNC de mammifères adultes dont la zone sous-ventriculaire (ZSV) des ventricules latéraux [1]. Les cellules de cette région sont particulièrement intéressantes puisque, outre leur capacité de proliférer, elles migrent sur plusieurs millimètres le long de la voie rostrale de migration (RMS) jusqu'au bulbe olfactif où elles participent au renouvellement des interneurones et des neurones périglomérulaires [2]. *In vitro*, selon les conditions de culture, les cellules de la ZSV retiennent un potentiel de différenciation en neurones, astrocytes ou bien oligodendrocytes [3]. De même, *in vivo*, certaines lésions induisent la différenciation de ces cellules en neurones et en astrocytes [4-6]. Au vu de ces résultats, on mesure tout l'intérêt que prennent les cellules souches neurales de la ZSV dans le cadre de la régénération du SNC.

Notre laboratoire s'intéresse aux mécanismes de réparation des maladies démyélinisantes, comme la sclérose en plaques (SEP). La SEP est la maladie neurologique chronique la plus fréquente de l'adulte jeune. À ce jour, les mécanismes physiopathologiques conduisant à la démyélinisation dans la SEP ne sont pas connus et aucun traitement n'est capable de modifier de façon significative le décours de la maladie. Celle-ci est caractérisée par le développement de lésions inflammatoires et démyélinisantes dans le cerveau, la moelle épinière et le nerf optique. Il existe parfois un potentiel de réparation des lésions, objectivé par la présence de plaques partiellement remyélinisées. Cependant, ce potentiel de remyélinisation reste insuffisant et diminue avec l'âge du patient. L'identification de précurseurs d'oligodendrocytes dans les lésions chroniques de SEP [7] indique que cette population cellulaire, à l'état quiescent, ne peut à elle seule contrer l'évolution de la maladie.

Dans notre recherche de cellules effectrices de la remyélinisation, les progéniteurs issus de la ZSV nous ont semblé être des candidats intéressants. Des expériences de démyélinisation focale du corps calleux de souris adultes ont mis en évidence la migration et la différenciation des cellules de la ZSV en astrocytes et en oligodendrocytes au site de la lésion [8]. Nous avons ensuite concentré nos travaux sur l'étude du comportement de ces cellules dans un modèle approchant au mieux la physiopathologie de la SEP. Nous avons donc évalué les potentiels de prolifération, migration et différenciation des cellules de la ZSV dans un modèle inflammatoire comportant de multiples foyers de démyélinisation, l'encéphalomyélite auto-immune expérimentale (EAE) chez la souris adulte [9]. L'EAE est induite par injection sous-cutanée d'une préparation de myéline et d'adjuvant complet de Freund. Ce traitement induit chez les souris une inflammation du SNC, des lésions de démyélinisation disséminées dans tout l'encéphale, et les signes cliniques accompagnant ces lésions permettent d'évaluer l'évolution de la maladie.

Nous avons analysé la prolifération et la migration des progéniteurs neuraux 30 jours après induction de la maladie. La prolifération de la ZSV en réponse à des traumatismes ou à des lésions démyélinisantes avait déjà été démontrée. Ce résultat est confirmé dans notre modèle puisque nous avons observé une augmentation de prolifération des cellules dans la ZSV (d'un facteur 2) et dans la RMS (d'un facteur 4). L'importante prolifération des cellules dans la RMS est intéressante et renvoie aux travaux de Gritti *et al.* [10] mettant en évidence l'existence de cellules souches dans la RMS. La RMS, voie de passage des cellules de la ZSV, constitue donc également un réservoir de cellules réactivables. L'étude du corps calleux et du striatum, des régions de substance blanche de la zone périventriculaire, a mis en évidence une population de précurseurs d'oligodendrocytes endogènes proliférant en réponse aux phénomènes conjugués d'inflammation et de démyélinisation provoqués par l'EAE. Cette population correspond certainement aux précurseurs d'oligodendrocytes identifiés dans les lésions de SEP.

Un protocole de traçage au BrdU (bromodésoxyuridine) des cellules issues de la ZSV a révélé que l'EAE induisait une migration accrue des cellules vers le bulbe olfactif. Les cellules de la ZSV atteignant le bulbe olfactif étaient 4 fois plus nombreuses chez les souris atteintes d'EAE que chez les sou-

ris témoins non traitées. De plus, des cellules s'échappaient de la RMS pour migrer dans le corps calleux et dans le striatum, zones cibles des événements de démyélinisation. Le potentiel migratoire des cellules de la ZSV est cependant apparu restreint à la substance blanche environnant les ventricules latéraux et la RMS. Ainsi, aucune des cellules marquées dont nous suivions la trace n'a été détectée dans le cervelet, en dépit de la présence dans cette région de zones démyélinisées. La caractérisation des cellules originaires de la ZSV a permis de confirmer leur multipotentialité. Dans le bulbe olfactif, siège d'une neurogenèse continue, les progéniteurs neuraux marqués au BrdU se sont différenciés non seulement en neurones, mais également en astrocytes et en oligodendrocytes. Dans le corps calleux - principalement constitué de substance blanche - les cellules recrutées ont adopté un phénotype essentiellement glial (astrocytes et oligodendrocytes).

Dans un contexte de démyélinisation associée à de l'inflammation, les progéniteurs neuraux de la ZSV peuvent donc être activés et exprimer un potentiel de migration. De plus, bien que destinées à la neurogenèse, les cellules de la ZSV sont capables de se différencier en oligodendrocytes.

Cependant, il reste nécessaire d'améliorer le potentiel migratoire de ces cellules pour répondre efficacement aux lésions éparses présentes dans des maladies telles que la SEP. De même, bien que les cellules adoptent le destin de cellules oligodendrocytaires, la démonstration de leur capacité de remyéliniser les lésions n'est pas encore établie. Une stratégie possible pourrait être d'utiliser des facteurs de croissance tels que le FGF-2 (*fibroblast growth factor*) qui semble augmenter les capacités de prolifération, de migration et de différenciation en oligodendrocytes des progéniteurs neuraux [11-13]. Dans l'optique d'une remyélinisation efficace des lésions dans la SEP, il serait également intéressant de pouvoir co-stimuler les deux populations potentiellement effectrices: les cellules souches de la ZSV et de la RMS ainsi que les précurseurs d'oligodendrocytes résidant dans la substance blanche. ◊

Adult subventricular zone neural stem cells: a new paradigm to repair demyelinating diseases

REMERCIEMENTS

Ce travail a été réalisé avec le soutien de l'Inserm, de la FRM, de l'ARSEP et de l'AFM.

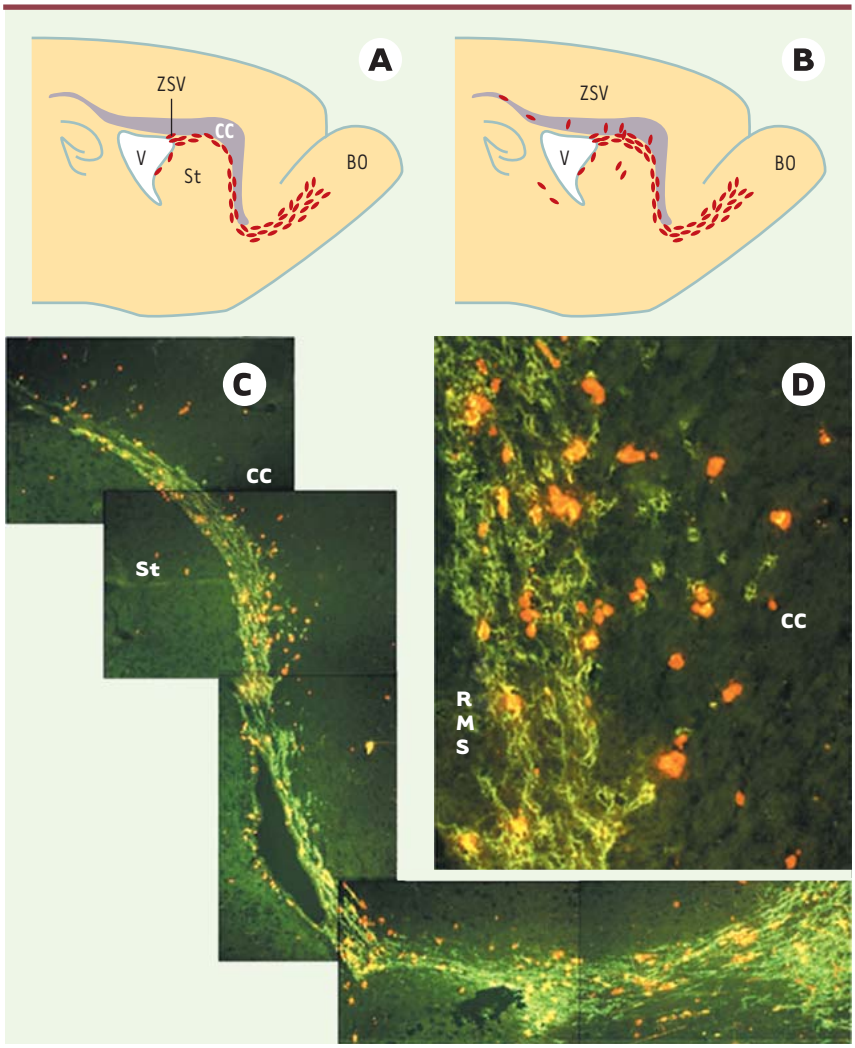

Figure 1. ***Recrutement des cellules de la zone sous-ventriculaire dans le corps calleux en réponse à une encéphalomyélite auto-immune expérimentale (EAE). A.*** Représentation d'une coupe sagittale de cerveau de souris adulte. En condition non pathologique, les cellules de la zone sous-ventriculaire (ZSV) (en rouge) migrent le long de la voie rostrale de migration (RMS), entre le corps calleux (CC) et le striatum (St) jusqu'au bulbe olfactif (BO) pour y produire de nouveaux neurones. ***B.*** L'induction de l'EAE, caractérisée par des lésions éparses dans l'encéphale, induit une migration accrue des cellules de la ZSV vers le bulbe olfactif ainsi que leur mobilisation vers les zones cibles de la démyélinisation, le corps calleux et le striatum. ***C.*** Montage photographique illustrant le recrutement des cellules de la ZSV dans le corps calleux d'une souris chez laquelle une EAE a été induite. Un protocole d'injections de bromo-désoxyuridine (BrdU), réalisées avant l'induction de l'EAE, permet de visualiser les différents sites de migration des progéniteurs neuraux issus de la ZSV (cellules tracées révélées par la détection du BrdU en rouge). Ces cellules migrent en chaîne dans la RMS et expriment le marqueur PSA-NCAM (*neural cell adhesion molecule*) (révélé en vert par immunofluorescence). ***D.*** Agrandissement d'une partie de C illustrant la migration de cellules marquées à la fois par le BrdU et le PSA-NCAM hors de la RMS. V: ventricule.

RÉFÉRENCES

1. Morshead CM, Reynolds BA, Craig CG, *et al.* Neural stem cells in the adult mammalian forebrain: a relatively quiescent subpopulation of subependymal cells. *Neuron* 1994; 13: 1071-82.
2. Lois C, Alvarez-Buylla A. Long-distance neuronal migration in the adult mammalian brain. *Science* 1994; 264: 1145-8.
3. Reynolds BA, Weiss S. Generation of neurons and astrocytes from isolated cells of the adult mammalian central nervous system. *Science* 1992; 255: 1707-10.
4. Fallon J, Reid S, Kinyamu R, *et al. In vivo* induction of massive proliferation, directed migration, and differentiation of neural cells in the adult mammalian brain. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000; 97: 14686-91.
5. Weinstein DE, Burrola P, Kilpatrick TJ. Increased proliferation of precursor cells in the adult rat brain after targeted lesioning. *Brain Res* 1996; 743: 11-6.
6. Holmin S, Almqvist P, Lendahl U, Mathiesen T. Adult nestin-expressing subependymal cells differentiate to astrocytes in response to brain injury. *Eur J Neurosci* 1997; 9: 65-75.
7. Chang A, Nishiyama A, Peterson J, Prineas J, Trapp BD. NG2-positive oligodendrocyte progenitor cells in adult human brain and multiple sclerosis lesions. *J Neurosci* 2000; 20: 6404-12.
8. Nait-Oumesmar B, Decker L, Lachapelle F, Avellana-Adalid V, Bachelin C, van Evercooren AB. Progenitor cells of the adult mouse subventricular zone proliferate, migrate and differentiate into oligodendrocytes after demyelination. *Eur J Neurosci* 1999; 11: 4357-66.
9. Picard-Riera N, Decker L, Delarasse C, *et al.* Experimental autoimmune encephalomyelitis mobilizes neural progenitors from the subventricular zone to undergo oligodendrogenesis in adult mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002; 99: 13211-6.
10. Gritti A, Bonfanti L, Doetsch F, *et al.* Multipotent neural stem cells reside into the rostral extension and olfactory bulb of adult rodents. *J Neurosci* 2002; 22: 437-45.
11. Ruffini F, Furlan R, Poliani PL, *et al.* Fibroblast growth factor-II gene therapy reverts the clinical course and the pathological signs of chronic experimental autoimmune encephalomyelitis in C57BL/6 mice. *Gene Ther* 2001; 8: 1207-13.
12. Lachapelle F, Avellana-Adalid V, Nait-Oumesmar B, Baron-Van Evercooren A. Fibroblast growth factor-2 (FGF-2) and platelet-derived growth factor AB (PDGF AB) promote adult SVZ-derived oligodendrogenesis *in vivo*. *Mol Cell Neurosci* 2002; 20: 390-403.
13. Decker L, Picard-Riera N, Lachapelle F, Baron-Van Evercooren A. Growth factor treatment promotes mobilization of young but not aged adult subventricular zone precursors in response to demyelination. *J Neurosci Res* 2002; 69: 763-71.

NOUVELLE

Cellules souches endogènes : une vraie perspective thérapeutique pour les accidents vasculaires cérébraux ?

Brigitte Onténiente, Sowmyalakshmi Rasika

Inserm U.421,
Faculté de Médecine,
8, rue du Général Sarrail,
94010 Créteil Cedex, France.
ontenien@im3.inserm.fr

> En 1921, Santiago Ramón y Cajal décrit les cellules immatures observées dans le cerveau comme des « cellules neuro-épithéliales transformées déplacées ». Le concept de l'existence de cellules susceptibles de se diviser et de renouveler des populations neuronales dans le cerveau adulte s'oppose depuis quelque temps au principe de base de la neurogenèse qui est de s'achever avec la période développementale. Ce principe était, il est vrai, déjà bien malmené par les observations accumulées depuis deux décennies, des capacités de remodelage liées à l'activité physiologique ou aux réponses post-lésionnelles. Quelques démonstrations de l'existence de précurseurs neuraux étaient pourtant parues à deux reprises, au début des années 1960 [1] et dans le milieu des années 1980 [2], donnant les prémices de ce qui est devenu une aventure scientifique enthousiasmante, couplée à des perspectives thérapeutiques sans précédent [3-5].

Contrairement aux autres vertébrés, notamment les oiseaux [5], la neurogenèse dans le système nerveux central (SNC) des mammifères adultes est restreinte à deux régions, la zone sous-ventriculaire (ZSV) des ventricules latéraux et la couche sous-granulaire du gyrus dentelé (GD) dans l'hippocampe. Les précurseurs qui naissent dans la ZSV migrent le long du trajet rostral jusqu'au bulbe olfactif où ils se différencient en interneurones dans les couches granulaire et glomérulaire *(voir Figure 1* de la *Nouvelle* de N. Picard-Riera *et al., p. 264 de ce numéro)*. Au niveau de l'hippocampe, les neurones nouvellement formés s'intègrent dans le circuit de la couche granulaire du GD. Dans les deux cas, il s'agit de