

EMBARGO Jeudi 25 juillet, 11 am EST (5 PM heure de Bruxelles)

Être ou ne pas être... un neurone

Une équipe de chercheurs menée par Pierre Vanderhaeghen et Jérôme Bonnefont (IRIBHM, ULB et VIB, KULeuven) ont élucidé un nouveau mécanisme moléculaire favorisant la différenciation des cellules souches neurales pendant le développement du cerveau. Ils ont découvert un facteur spécifique qui rend les cellules souches « sourdes » aux signaux de prolifération, ce qui les pousse à se différencier en neurones. Ces recherches sont publiées dans le numéro de *Neuron* de cette semaine.

Le cerveau est un organe extraordinairement complexe, constitué de milliards de cellules aux fonctions diverses. Les mécanismes qui orchestrent la formation de ce réseau dans sa phase de développement ont valu aux chercheurs en neurosciences de nombreuses nuits blanches.

L'équipe de Pierre Vanderhaeghen étudie le développement du cortex cérébral, la couche extérieure de neurones de notre cerveau qui joue un rôle essentiel pour déterminer qui nous sommes, à la fois en tant qu'espèce et en tant qu'individus.

« Pendant le développement neural, un jeu d'interactions complexes, basées sur des signaux intrinsèques et extrinsèques, détermine le sort des cellules progénitrices neurales, indique le professeur Vanderhaeghen. Dans un premier temps, ces cellules progénitrices continuent de se multiplier, produisant toujours plus de cellules pour le cerveau pendant sa croissance, mais à un certain stade elles doivent arrêter cette multiplication et commencer à se différencier. En d'autres termes, elles doivent se spécialiser pour devenir chacune un type spécifique de cellule cérébrale. »

Devenir sourde au bon moment pour devenir une cellule nerveuse

L'équipe du professeur Vanderhaeghen a cherché à comprendre ce qui détermine le passage de la croissance à la différenciation et a découvert un facteur moléculaire, appelé *Bcl6*, qui rend les cellules progénitrices « sourdes » au signal de prolifération qui les faisait jusqu'alors se multiplier : c'est alors que commence la différenciation.

Jérôme Bonnefont, post-doctorant dans le laboratoire du professeur Vanderhaeghen et premier auteur de la publication, explique : *« Nous avons fait appel à une large gamme d'outils génomiques et cellulaires et découvert qu'une protéine appelée Bcl6 joue un rôle de répresseur global pour une série d'éléments et de voies de signalisation, dont on sait qu'ils favorisent la multiplication des cellules. La protéine Bcl6 n'étant exprimée que dans certaines cellules progénitrices et certains neurones pendant le développement du cerveau, elle permet une régulation fine des processus mis en jeu dans ce développement. »*

Différenciation, cellules souches et cancer

Pierre Vanderhaeghen se félicite de cette découverte : « Ces résultats nous permettent de mieux comprendre la logique moléculaire de ce que l'on appelle la conversion neurogénique. Grâce à cet ingénieux "interrupteur", la différenciation peut avoir lieu en dépit de la présence de nombreux signaux extrinsèques, dont certains sont même contradictoires. »

« Nous avons fait cette découverte en nous concentrant sur les cellules souches neurales, mais je prédirais que des mécanismes similaires sont à l'œuvre dans toutes les cellules souches chez l'embryon et même chez l'adulte, pour veiller à leur différenciation, continue-t-il. Ces résultats pourraient également avoir une importance dans le domaine de la biologie du cancer, étant donné que les cellules souches et les cellules cancéreuses répondent généralement aux mêmes signaux de prolifération qui sont justement inhibés par la protéine Bcl6. »

De futurs travaux devraient permettre de déterminer si d'autres répresseurs, présents dans d'autres parties du système nerveux et du corps, peuvent également moduler la sensibilité aux signaux extrinsèques et, si oui, de quelle manière. Cela permettrait de mieux comprendre la différenciation non seulement pendant le développement, mais également plus tard, dans le cerveau adulte et dans les cellules cancéreuses.

Ce travail est le fruit d'une collaboration entre l'Université libre de Bruxelles (ULB) et le VIB de la KU Leuven, en Belgique, et le Crick Institute, au Royaume-Uni. Il a été financé par le Conseil européen de la recherche (ERC Advanced Grant GENDEVOCORTEX), le FRS/FNRS (Belgique), le VIB, la Queen Elisabeth Medical Foundation, le programme « Pôles d'attraction interuniversitaires » (PAI), le programme WELBIO de la Région wallonne, l'AXA Research Fund, la Fondation ULB, le projet ERA-net « Microkin » et l'EMBO.

Référence

Bonnefont et al., Cortical neurogenesis requires Bcl6-mediated transcriptional repression of multiple self-renewal-promoting extrinsic pathways, Neuron (2019)

<https://doi.org/10.1016/j.neuron.2019.06.027>

Contacts

Jérôme Bonnefont

ULB Neuroscience Institute & IRIBHM, Faculté de Médecine, ULB

VIB-KU Leuven

jerome.bonnefont@ulb.ac.be

+32 2 555 4199

Pierre Vanderhaeghen

ULB Neuroscience Institute & IRIBHM, Faculté de Médecine, ULB

VIB-KU Leuven

pvdhaegh@ulb.ac.be

+32 2 555 4186

/!\ à l'étranger et joignable dès lundi