



## RÉFÉRENCES

1. Kotloff KL, Winickoff JP, Ivanoff B, *et al.* Global burden of *Shigella* infections: implications for vaccine development and implementation of control strategies. *Bull WHO* 1999; 77: 651-66.
2. Perdomo OJ, Cavaillon JM, Huerre, Ohayon H, Gounon P, Sansonetti PJ. Acute inflammation causes epithelial invasion and mucosal destruction in experimental shigellosis. *J Exp Med* 1994; 180: 1307-19.
3. Cornelis, GR, Van Gijsegem F. Assembly and function of type III secretory systems. *Annu Rev Microbiol* 2000; 54: 735-74.
4. Weinrauch Y, Drujan D, Shapiro SD, Weiss J, Zychlinsky A. Neutrophil elastase targets virulence factors of enterobacteria *Nature* 2002; 417: 91-4.
5. Veale CA, Bernstein PR, Bohnert CM, *et al.* Orally active trifluoromethyl ketone inhibitors of human leukocyte elastase. *J Med Chem* 1997; 40: 3173-81.
6. Owen CA, Campbell EJ. The cell biology of leukocyte-mediated proteolysis. *J Leuk Biol* 1999; 65: 137-50.

## NOUVELLE

### Les astrocytes contrôlent la neurogenèse dans le système nerveux central adulte

Hervé Chneiweiss

> Les astrocytes forment la principale population de cellules gliales du système nerveux. Depuis le milieu du XIX<sup>e</sup> siècle, où le tissu nerveux non-neuronal fut qualifié de « glue » par Virchow, et jusqu'à ces dernières années, les astrocytes ont été considérés comme des éléments passifs, des cellules de soutien. De fait, les étroites interactions que ces cellules entretiennent les unes avec les autres par l'intermédiaire de jonctions serrées de type *gap* ont longtemps laissé croire aux électrophysiologistes que le syncytium astrocytaire était inerte. Une conception balayée dès l'apparition des techniques de *patch-clamp*, démontrant la vaste gamme de canaux ioniques, dépendant ou non du voltage, exprimés à la surface cellulaire. En parallèle, leur faible imprégnation par la technique de coloration argentique développée par Golgi ne permettait pas de trancher nettement en faveur de la théorie cellulaire, tandis que les neurones offraient à Cajal un magnifique champ de démonstration. Ici encore le progrès technique, et l'apparition de la microscopie électronique, vinrent bouleverser les dogmes et établir la réalité. Ainsi, au cours des dernières années, de nombreuses fonctions ont été reconnues aux astrocytes [1]. Parmi celles-ci figure la

constitution de l'architecture cérébrale au cours du développement. Les astrocytes embryonnaires de la glie radiaire servent de « rails » lors de la migration des neurones immatures de l'espace périventriculaire vers les couches externes du cortex cérébral. L'astrocyte est également nécessaire à la formation de la barrière hémato-cérébrale. De plus, son rôle majeur dans la formation et la plasticité des synapses entre neurones a été mis en évidence [2, 3]. Par ailleurs l'astrocyte est le seul lieu de stockage du glucose dans le système nerveux, donc la seule source énergétique des neurones, et les facteurs de croissance sécrétés par les astrocytes sont essentiels à la conservation des fonctions neurales et à la survie cellulaire. L'ensemble de ces données permet de modifier profondément notre conception de l'astrocyte, qui apparaît maintenant comme une cellule très active qui participe en particulier au contrôle de l'environnement local dans le système nerveux central. Un autre dogme mis à mal au cours de la dernière décennie a été celui de neurones immuables de la naissance à la mort [4]. Deux zones du cerveau, la zone sous-ventriculaire et la zone sous-granulaire de l'hip-

pocampe, abritent des cellules souches qui donnent naissance à de nouveaux neurones tout au long de la vie, y compris à l'âge adulte. Mais il existe également des cellules souches adultes capables de donner nais-

sance aux différentes lignées cellulaires du système nerveux central, y compris des neurones, dans d'autres régions du cerveau, comme le striatum, ou la moelle

épinière. Toutefois ces cellules restent quiescentes dans le contexte de la physiologie normale du système nerveux. D'où l'idée simple: l'environnement local conditionne la capacité des cellules souches adultes à proliférer et à se différencier. Reste à le démontrer et à en déterminer les mécanismes. Un article du groupe de Fred Gage [5], l'un des pionniers du domaine avec Sam Weiss et Arturo Alvarez-Buylla, a récemment mis en évidence le rôle des astrocytes dans le contrôle de la neurogenèse dans l'hippocampe chez l'adulte. Pour suivre le devenir des cellules souches, les auteurs utilisent une technique préalablement décrite qui leur permet d'isoler de façon clonale des cellules souches d'hippocampe de rat adulte, puis de les transfecter avec un rétrovirus qui s'intègre dans le génome des cellules hôte, et permet l'expression du marqueur fluorescent (GFP) dans la descendance de ces cellules. En présence de FGF-2 (*fibroblast growth factor-2*), les cellules prolifèrent et restent indifférenciées. Les auteurs observent, après retrait du FGF-2, une différenciation spon-

Inserm U.114, Collège de France, 11, place Marcellin Berthelot, 75231 Paris Cedex 05, France.  
[herve.chneiweiss@college-de-france.fr](mailto:herve.chneiweiss@college-de-france.fr)

tanée en neurones (MAP 2 $\alpha\beta$ +), oligodendrocytes (RIP+, GalC+) et astrocytes (GFAP+), dans une très faible proportion: 1 à 2 % des cellules. Cette proportion peut atteindre 5 % si les conditions de culture incluent la laminine, l'acide rétinoïque et le sérum de veau fœtal. Mais plus de 10 % de neurones ou d'astrocytes sont détectables si les cellules souches sont cultivées en milieu défini sur une monocouche d'astrocytes et de neurones prélevés sur des animaux nouveau-nés. La substitution des astrocytes par des fibroblastes est inefficace. Curieusement, une monocouche constituée seulement de neurones stimule la différenciation en oligodendrocytes, tandis qu'une monocouche uniquement composée d'astrocytes de l'hippocampe reproduit l'effet inducteur neurogénique. Les astrocytes produisent donc un ensemble de facteurs solubles et transmembranaires qui favorisent la différenciation des cellules souches adultes en neurones. De plus, cet effet est dépendant

du stade de développement, les astrocytes issus d'animaux nouveau-nés ayant un effet plus marqué que les astrocytes adultes. Il existe également une spécificité régionale: en effet, s'il existe des cellules souches isolées dans de multiples endroits du système nerveux central, y compris la moelle épinière, seuls les astrocytes de l'hippocampe sont capables de stimuler la neurogenèse. Les auteurs indiquent même que les astrocytes de la moelle épinière stimulent préférentiellement la différenciation en astrocytes et en oligodendrocytes, sans toutefois détailler les données.

Une nouvelle voie est donc ouverte vers la caractérisation des facteurs qui, probablement en combinaison, induisent la sortie du cycle cellulaire des cellules souches et leur engagement dans un lignage spécifique. Une voie importante pour la médecine régénérative du système nerveux central. ♦

#### Astrocytes control neurogenesis in the adult central nervous system

## RÉFÉRENCES

1. Castellano-Lopez B, Nieto-Sampedro M. Glial cell function. *Prog Brain Res* 2001; 132.
2. Rakic PJ. Adult neurogenesis in mammals: an identity crisis. *Neuroscience* 2002; 22: 614-8.
3. Haydon PG. Glia: listening and talking to the synapse. *Nat Rev Neurosci* 2001; 2: 185-93.
4. Oliet S, Piet R, Poulain D. Control of glutamate clearance and synaptic efficacy by glial coverage of neurons. *Science* 2001; 292: 923-6.
5. Song H, Stevens CF, Gage F. Astroglia induce neurogenesis from adult neural stem cells. *Nature* 2002; 417: 39-44.

## NOUVELLE

### Les lymphocytes T régulateurs CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> : vers une immunomodulation thérapeutique ?

Benoît Salomon

► Le thymus produit des lymphocytes T (Ly T) présentant un répertoire très large de spécificités pour les antigènes. Certains de ces Ly T ont un rôle déterminant dans l'élimination spécifique des agents infectieux. D'autres, spécifiques d'antigènes du soi, seront éliminés (délétion clonale) ou leur fonction sera neutralisée; dans ce dernier cas, on parle alors d'anergie. Toutefois, malgré ces « garde-fous » il persiste des Ly T fonctionnels qui reconnaissent des antigènes du soi. Ces Ly T « auto-réactifs », s'ils sont activés, exposent au risque de

maladies auto-immunes. Ce processus est contrôlé par des Ly T dits régulateurs qui empêchent l'action des Ly T auto-réactifs potentiellement pathogènes, prévenant ainsi l'émergence de maladies auto-immunes, ce que l'on désigne par le terme de « tolérance dominante ». Des données récentes montrent que les Ly T CD4<sup>+</sup> exprimant de façon constitutive la chaîne  $\alpha$  du récepteur de l'interleukine-2 (CD25) (soit 7-10 % des Ly T CD4<sup>+</sup>) jouent un rôle majeur dans la prévention des maladies auto-immunes. En effet,

lorsque l'on provoque un déficit spécifique en Ly T régulateurs CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> (Ly T<sub>reg</sub>) chez des rongeurs qui ne développent pas normalement de maladies auto-immunes, un syndrome auto-immun touchant de nombreux organes apparaît [1]. Par ailleurs, un déficit en Ly T<sub>reg</sub> aggrave considéra-

blement le diabète auto-immun des souris NOD (*non-obese diabetic*) qui développent de façon spontanée cette maladie [2]. Ces données indiquent que les Ly T<sub>reg</sub> exercent en permanence un contrôle de l'auto-immunité, ce qui leur a parfois valu la dénomination de *natural suppressors*.

Les mécanismes par lesquels les Ly T<sub>reg</sub> contrôlent l'émergence de maladies auto-immunes sont très mal connus. Des expériences récentes réalisées *in vivo*

Cnrs UMR 7087, CERVI,  
Hôpital de la Pitié-  
Salpêtrière,  
83, boulevard de l'Hôpital,  
75651 Paris Cedex 13, France.