

Les cellules souches de la moelle osseuse au secours de la maladie d'Alzheimer

Alain R. Simard, Serge Rivest



Endocrinologie Moléculaire,
Centre de recherche du CHUL et Département
d'anatomie et de Physiologie, Faculté de médecine, Université
Laval, 2705, boulevard Laurier,
Québec (Québec) G1V 4G2, Canada.
Serge.Rivest@crchul.ulaval.ca

► La maladie d'Alzheimer est la forme la plus courante de démence chez les humains. Cette maladie est caractérisée par la présence de dépôts de peptide β -amyloïde (β A) dans le parenchyme du cerveau et le réseau microvasculaire. Ces dépôts extracellulaires sont aussi connus sous le nom de plaques amyloïdes ou plaques séniles. Le développement des plaques va de pair avec le déficit cognitif, cependant le mécanisme exact en cause dans la mort des neurones qui s'ensuit et qui marque la maladie reste aujourd'hui encore hypothétique et fortement débattu comme en témoignent les nombreuses publications sur le sujet. Les corps amyloïdiens sont toujours accompagnés de microglies, les cellules immunitaires du cerveau.

Rôle des microglies dans la maladie d'Alzheimer

Beaucoup d'études ont démontré la présence de microglies dans les amas amyloïdes de cerveaux humains et de souris transgéniques exprimant la maladie [1-3]. Le rôle de ces cellules dans la progression des plaques séniles et du déficit cognitif représente actuellement un sujet très discuté. Les plaques séniles de souris transgéniques APP (β -amyloid precursor protein) (ces souris portent l'APP humaine mutée et développent la maladie après 15 mois) sont constituées de microglies dont les ramifications atteignent le centre de la plaque, ce qui remet grandement en question l'idée selon laquelle ces cellules n'infiltrent pas la forme sphérique des agrégats extracellulaires [4]. On peut remarquer que ce phénomène ne se limite pas seulement à quelques plaques, mais touche la très grande majorité des corps amyloïdiens (Figure 1).

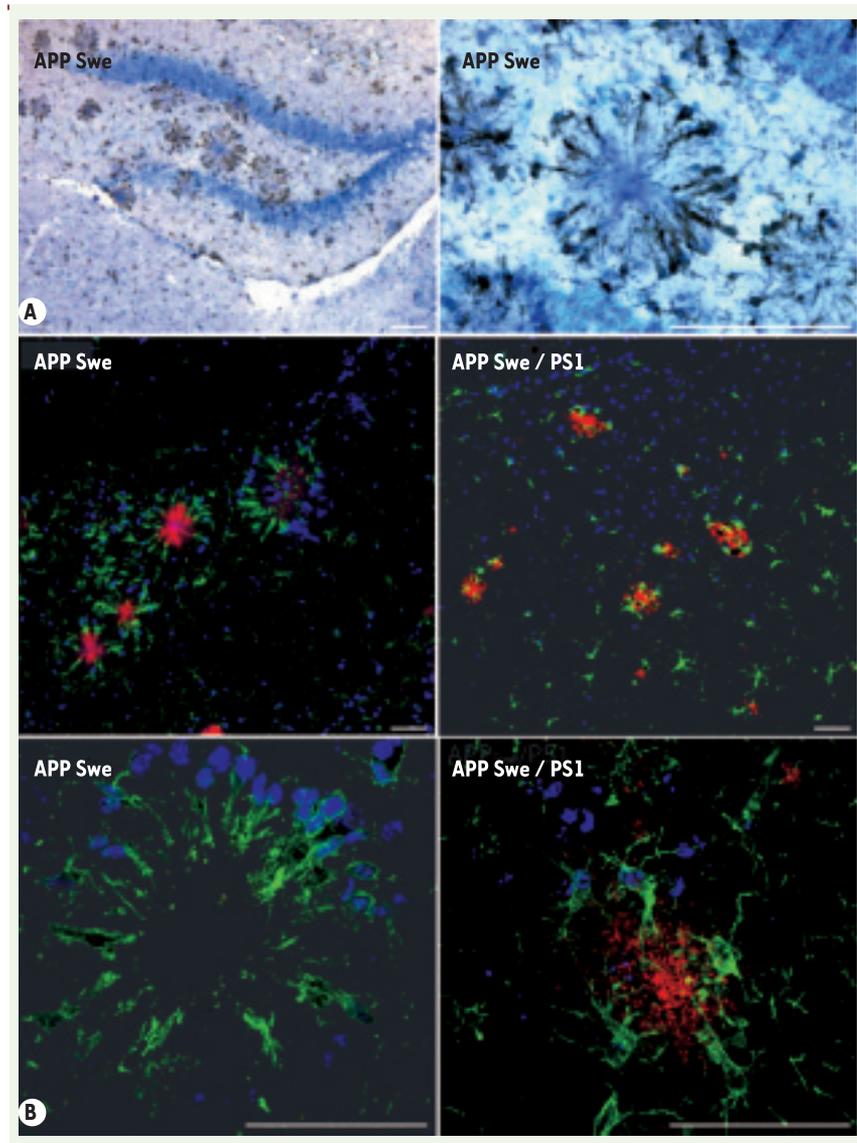


Figure 1. Infiltration des microglies dans les plaques séniles de souris transgéniques APP_{Swe}. A. Les microglies sont les cellules brunes dans les plaques (sphères étoilées de microglies). B. En rouge, les plaques ; en vert, les microglies ; en bleu, les noyaux (DAPI) (reproduit avec l'autorisation de Cell Press et Elsevier).



Nous avons voulu déterminer l'origine de ces cellules et greffer des souris APP/PS1 (*Presenilil 1*) : irradiées avec des cellules souches de la moelle osseuse marquées avec la protéine GFP (*green fluorescent protein*), ces souris expriment deux transgènes mutés et développent la maladie plus rapidement, c'est-à-dire après 6 mois. Nous avons observé que les microglies résidentes étaient attirées vers les plaques peu après le développement de la maladie. De leur côté, les cellules provenant de la moelle osseuse infiltrent les dépôts amyloïdiens seulement lorsque ceux-ci atteignent un certain volume. Cependant, ce processus de recrutement est très dynamique et semble disparaître chez les animaux plus âgés. Ce résultat est fort intéressant, puisqu'il suggère que les plaques sont constituées de deux types de cellules microgliales : les résidentes et celles qui sont originaires de la moelle osseuse. Ces dernières sont attirées durant une période précise de la maladie, tandis que les cellules microgliales résidentes sont associées à la β A tout au long de la progression de la maladie.

Les isoformes β A₄₀ et β A₄₂ se chargent de la transmigration des monocytes vers le tissu cérébral. Ces protéines favorisent la production de molécules inflammatoires sécrétées par les cellules microgliales et endothéliales. Ces dernières produisent des chimiokines qui amorcent la transmigration cellulaire vers le foyer inflammatoire et ainsi attirent ces nouvelles microglies immunocompétentes et phagocytaires (Figure 2). Par conséquent, ces cellules sont tout à fait en mesure d'éliminer les protéines toxiques du système nerveux central, mais elles n'effectuent ce travail que durant une très courte période. De plus, les microglies résidentes ne possèdent que peu – et parfois pas – cette capacité phagocytaire pour la β A.

D'où vient maintenant la controverse sur les propriétés neurodégénératives des microglies ? L'analyse des cerveaux se fait malheureusement lorsque le patient est décédé et, dans bien des cas, dans les phases très tardives de la maladie. Notre étude démontrant un recrutement

très transitoire des cellules phagocytaires du sang peut sans doute expliquer pourquoi les différentes analyses histopathologiques infirment la présence de β A dans les microglies et dénie à ces dernières la capacité de produire des molécules inflammatoires. Il faut noter que ceci est aussi le cas pour les souris APP vieillissantes dont les plaques sont dépourvues de cellules provenant de la moelle osseuse. Il est également possible que les microglies résidentes participent à la progression des dépôts d'amyloïdes, tandis que celles qui sont dérivées de la moelle osseuse éliminent la β A.

Pour déterminer le rôle de chaque sous-type de microglies, nous avons créé une

nouvelle souris transgénique exprimant la thymidine kinase (TK) sous le contrôle du promoteur CD11b afin de permettre l'expression de la TK uniquement dans les cellules myéloïdes. L'administration du ganciclovir, qui permet d'inhiber la répllication de l'ADN dans ce système, cause chez ces souris un arrêt de la différenciation de toutes les cellules myéloïdes, et notamment des microglies provenant de la moelle osseuse, sans pour autant altérer l'activité des microglies résidentes. En accouplant ces souris avec les souris APP/PS1, nous avons été en mesure d'inhiber complètement la prolifération de nouvelles microglies dans les plaques durant une période déterminée. L'inhibition de la prolifération microgliale entre

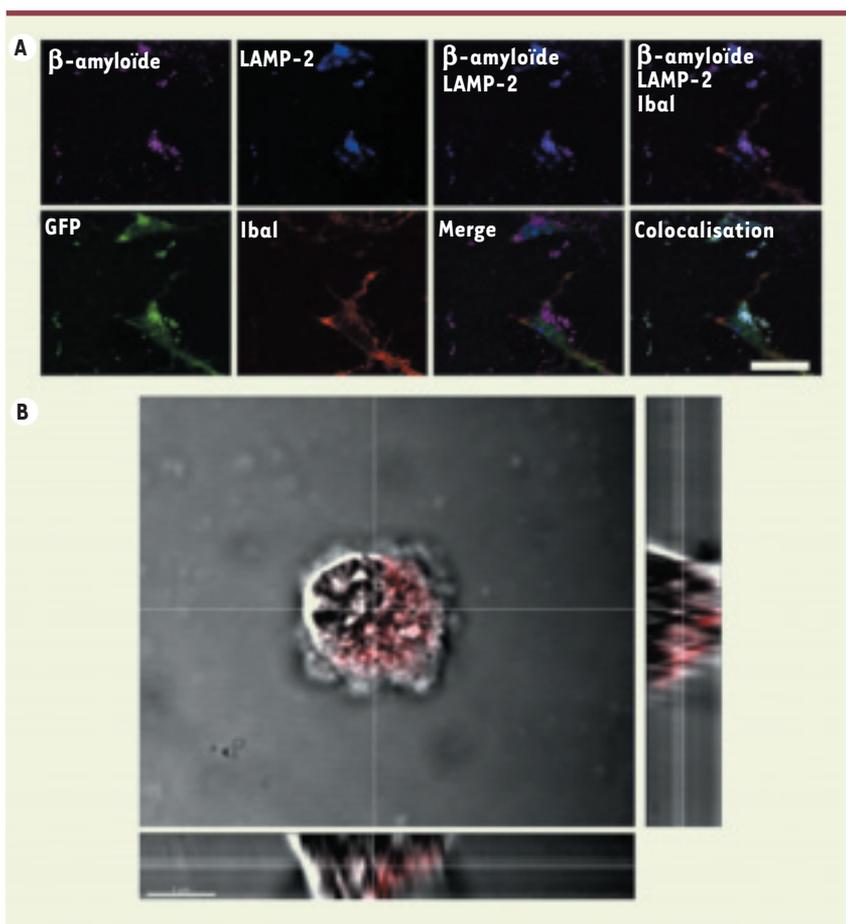


Figure 2. Les microglies provenant de la moelle osseuse phagocytent le peptide β -amyloïde *in vivo* (A et B). Il faut noter la présence du peptide β -amyloïde (rouge) dans les lysosomes (LAMP-2) des microglies (iba1) provenant de la moelle osseuse (GFP) (reproduit avec l'autorisation de Cell Press et Elsevier).

la période de 5 à 6 mois a eu pour conséquence l'augmentation très significative du nombre de plaques, ainsi que leur volume, mettant ainsi en évidence le rôle neuroprotecteur et naturel de ces cellules dans la maladie d'Alzheimer. De plus, ces effets sont propres à cette période où le recrutement est le plus intense et le plus dynamique.

Conclusions

Les microglies provenant de la moelle osseuse offrent un potentiel formidable en vue du traitement de la maladie d'Alzheimer, puisqu'elles sont attirées vers les protéines toxiques et sont en mesure de les éliminer. Il est intéressant de noter que des protéines toxiques sont présentes dans d'autres maladies neurodégénératives, telle que l'alpha-synucléine dans la maladie de Parkinson et la superoxyde dismutase dans la sclérose latérale amyotrophique. Les cellules

souches de la moelle osseuse pourront ainsi se diriger vers les différents foyers inflammatoires provoqués par ces protéines toxiques. Elles ont aussi l'avantage, contrairement aux autres types de cellules souches, d'infiltrer de façon naturelle les régions endommagées et de s'adapter aux conditions inflammatoires. De plus, le prélèvement des cellules souches hématopoïétiques évitera le rejet des cellules génétiquement modifiées, puisque le patient servira à la fois de donneur et de receveur. Il nous reste maintenant à trouver la façon de rendre ces cellules plus résistantes, à sélectionner de meilleurs phagocytes par exemple, plus spécifiques à la β A (ou à d'autres protéines toxiques), tout en évitant l'emballement de la réponse inflammatoire. Un très beau défi scientifique et médical à relever ! \diamond

Bone marrow stem cells to the rescue of Alzheimer's disease

RÉFÉRENCES

1. Dickson DW, Farlo J, Davies P, *et al.* Alzheimer's disease. A double-labeling immunohistochemical study of senile plaques. *Am J Pathol* 1988 ; 132 : 86-101.
2. Malm TM, Koistinaho M, Parepalo M, *et al.* Bone-marrow-derived cells contribute to the recruitment of microglial cells in response to beta-amyloid deposition in APP/PS1 double transgenic Alzheimer mice. *Neurobiol Dis* 2005 ; 18 : 134-42.
3. Stalder AK, Ermini F, Bondolfi L, *et al.* Invasion of hematopoietic cells into the brain of amyloid precursor protein transgenic mice. *J Neurosci* 2005 ; 25 : 11125-32.
4. Simard AR, Soulet D, Gowing G, *et al.* Bone marrow-derived microglia play a critical role in restricting senile plaque formation in Alzheimer's disease. *Neuron* 2006 ; 49 : 489-502.

NOUVELLE



Propriétés inattendues de l'échangeur anionique du globule rouge
La leçon des poissons
 Hélène Guizouarn, Sonia Martial, Franck Borgese

Laboratoire de physiologie des membranes cellulaires, FRE2721 CNRS-Université de Nice. Bâtiment de sciences-naturelles, 28, avenue Valrose, 06108 Nice Cedex 2, France.
Helene.GUIZOUARN@unice.fr

> Bien qu'étudié depuis plus de 50 ans, l'échangeur anionique (ou AE, *anion exchanger*) $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$ encore appelé bande 3 dans les globules rouges, est toujours capable de nous surprendre. Cette protéine de 911 acides aminés chez l'homme, qui est la principale protéine membranaire dans les globules rouges fait partie de la famille des AE1 codés par le gène *slc4a1* que l'on retrouve dans tout le règne animal. L'AE1 catalyse l'échange électroneutre d'un ion

chlorure et d'un ion bicarbonate de part et d'autre de la membrane plasmique. Son abondance dans la membrane érythrocytaire permet une diffusion très rapide des ions bicarbonates à travers la membrane cellulaire. Ce phénomène contribue à la respiration en augmentant considérablement la capacité sanguine de transport de CO_2 qui, diffusant dans les globules rouges, est hydraté et transformé en ions bicarbonate rapidement expulsés contre

des chlorures [1, 2]. Par ailleurs, cette protéine joue un rôle structural important dans les érythrocytes en se fixant à diverses protéines du cytosquelette, elle intervient aussi dans le métabolisme érythrocytaire en interagissant avec l'enzyme glucose-6-phospho-déshydrogénase et joue également un rôle de signal de reconnaissance grâce aux motifs antigéniques qu'elle expose à la surface érythrocytaire [3].