

LES CELLULES SOUCHES DU CERVEAU ÉLIMINENT LES CELLULES MORTES PAR UN MÉCANISME DÉPENDANT DE LA VITAMINE K

Des chercheurs du laboratoire Signalisation et transports ioniques membranaires (STIM), Université de Poitiers-CNRS, en collaboration avec le laboratoire Inflammation, tissus épithéliaux et cytokines (LITEC), Université de Poitiers, viennent de démontrer que les cellules souches neurales sont capables de débarrasser le cerveau de débris de cellules mortes et que cette activité est régulée par la protéine S, un facteur vitamine K-dépendant, et son récepteur tyrosine kinase MerTK. Ces travaux ouvrent de nouvelles perspectives pour l'étude de cette nouvelle fonction des cellules souches ainsi que pour l'étude des pathologies qui pourraient être associées à une dérégulation de cette fonction, la phagocytose, au niveau du cerveau. Ce travail sera publié prochainement dans *Stem Cells*, un journal international de référence dans ce domaine.

La vitamine K est connue comme un nutriment essentiel à la coagulation du sang. Elle est nécessaire à la production de protéines, appelées protéines vitamine K dépendantes parmi lesquelles figure le facteur anti-coagulant, la protéine S. En plus de son rôle dans l'inhibition de la coagulation, des travaux récents ont montré que la protéine S régule la prolifération et la différenciation des cellules, ainsi que la phagocytose. La phagocytose consiste en l'élimination par ingestion de fragments de cellules mortes par des cellules vivantes. La protéine S se lie par l'une de ses extrémités à la surface des cellules mortes et par son autre extrémité au récepteur MerTK retrouvés à la surface des phagocytes, formant ainsi un pont entre le substrat à éliminer (débris cellulaires, cellules mortes) et le phagocyte, ce qui permet alors l'ingestion et l'élimination du substrat. Des travaux précédents (Gely et al, *Stem Cells*, 2012) avaient démontré que les cellules souches du cerveau produisent à la fois la protéine S et son récepteur MerTK.

Dans le cerveau de mammifères adultes, les cellules souches produisent de nouvelles cellules nerveuses dont plus de la moitié meurent et doivent donc être éliminées. Dans l'étude publiée dans *Stem Cells*, nous avons montré, pour la première fois, que les cellules souches du cerveau sont capables de phagocytose et que cette activité est régulée par le facteur vitamine K-dépendant, la protéine S, et son récepteur tyrosine kinase MerTK. L'utilisation de différentes techniques d'imagerie nous a permis d'établir que les cellules souches du cerveau sont capables d'ingérer aussi bien des substrats artificiels, des billes de latex par exemple, que des substrats naturels, des débris de cellules mortes. Ces résultats initialement obtenus à partir de cultures cellulaires ont été confirmés chez la souris. Nos travaux ont permis d'identifier la protéine S et son récepteur MerTK, tous deux produits par les cellules souches neurales, comme étant impliqués dans la régulation de cette activité de phagocytose.

Ainsi notre étude établit que les cellules souches du cerveau sont capables d'éliminer de débris de cellules mortes par un processus qui met en jeu le facteur vitamine K-dépendant, la protéine S, et son récepteur MerTK. Sachant qu'une perte de ce récepteur aboutit à des déficits fonctionnels, nos travaux ouvrent de nouvelles perspectives pour l'étude de pathologies qui pourraient être associées à une dérégulation de la phagocytose au niveau du système nerveux.

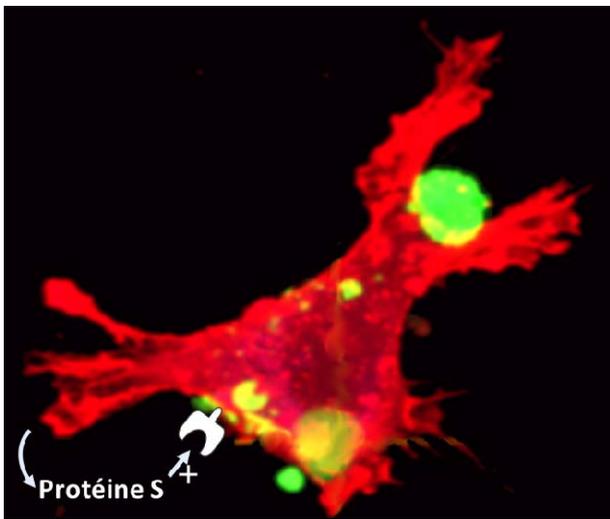


Image en microscopie confocale montrant des cellules souches neurales (en rouge) ingérant des fragments de cellules mortes (en vert). La protéine S, libérée par les cellules souches neurales, agit sur son récepteur MerTK et favorise l'élimination des fragments de cellules mortes. (© Stem Cells 2014 Oct 12. doi: 10.1002/stem.1862.)

L'ensemble de ces travaux a été réalisé par Aurélie Ginisty, Aurore Gély-Pernot, Loubna Abaamrane, Franck Morel, Patricia Arnault, Valérie Coronas et Omar Benzakour.

Cette étude a bénéficié du soutien financier de La Ligue Contre le Cancer Grand Ouest (Comités de la Vienne et des Deux-Sèvres), de la Région Poitou-Charentes, et d'une allocation de thèse de la Région Poitou-Charentes. Les travaux de microscopie ont été réalisés au moyen de la plateforme IMAGEUP de l'Université de Poitiers.

Pour en savoir plus/Reference: Evidence for a Subventricular Zone Neural Stem Cell Phagocytic Activity Stimulated by the Vitamin K-Dependent Factor Protein S. Ginisty A, Gély-Pernot A, Abaamrane L, Morel F, Arnault P, Coronas V, Benzakour O. Stem Cells. 2014 Oct 12. doi: 10.1002/stem.1862.

Contacts responsables de l'étude :

- **Valérie Coronas**, Professeur en Neurosciences (activité de recherche centrée sur les cellules souches neurales), Université de Poitiers, CNRS ERL 7368, Laboratoire Signalisation et transports ioniques membranaires (STIM)

valerie.coronas@univ-poitiers.fr

05 49 45 36 55

- **Omar Benzakour**, Professeur en Biologie cellulaire (activité de recherche centrée sur la phagocytose et les protéines vitamine K dépendantes), Université de Poitiers

omar.benzakour@univ-poitiers.fr

05 49 45 35 68

CONTACT PRESSE

Direction de la communication

Marion Sabourin

05 49 45 36 75

communication@univ-poitiers.fr