

Paris, le 20 juin 2014

Information presse

Comment une cellule souche voit rouge

De nombreuses situations médicales nécessitent un apport en globules rouges: anémies, accidents de la route ou chimiothérapie. Mais la pénurie de sang est réelle. Des chercheurs du monde entier s'attèlent donc à trouver des solutions pour pallier ces manques avec en ligne de mire l'espoir de pouvoir créer à l'infini globules rouges, plaquettes, etc., à partir de cellules souches et selon les besoins. Naomi Taylor, directrice de recherche Inserm, et son équipe à l'Institut de Génétique Moléculaire de Montpellier (CNRS/Université de Montpellier) viennent de franchir un pas dans cette étape. Ils montrent que deux substances : le glucose et la glutamine dictent le chemin pour qu'une cellule souche sanguine devienne un globule rouge ou au contraire donne d'autres types de cellules sanguines.

Ces travaux sont publiés dans la revue [Cell Stem Cell](#).

La durée de vie d'une cellule sanguine peut être très variable : de plusieurs décennies pour certains lymphocytes à 120 jours pour un globule rouge, 8 jours pour les plaquettes, voire seulement 1 jour pour les neutrophiles. Il faut donc que l'organisme renouvelle quotidiennement et spécifiquement certaines de ces cellules pour assurer les besoins en sang "frais" tout en maintenant l'équilibre entre les différents types de cellules sanguines.

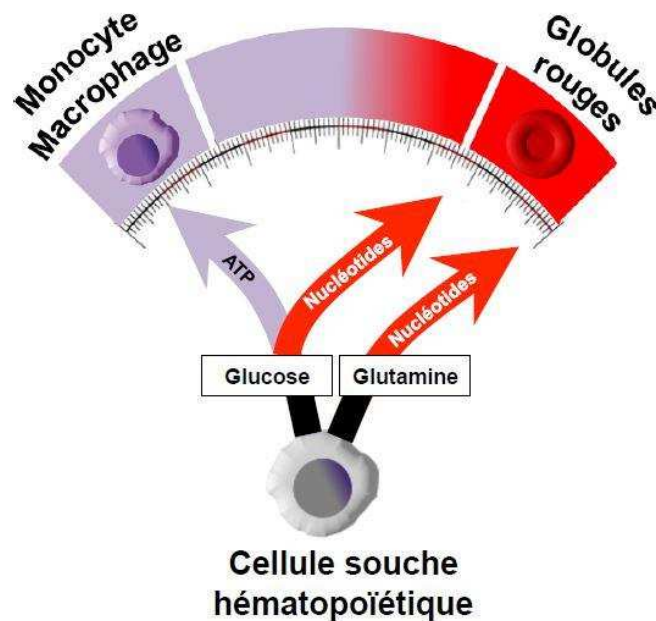
De nombreuses recherches ces dernières décennies se sont concentrées sur l'élucidation du rôle de certaines cytokines pour favoriser la multiplication des cellules souches sanguines et leur différenciation soit en globule rouge, soit en "globules blancs" ou en cellules productrices de plaquettes. C'est ainsi que l'EPO est désormais bien connue pour stimuler et favoriser la multiplication des globules rouges tandis que le GM-CSF, par exemple, stimule la multiplication des cellules du type monocytes/macrophages, les fameuses cellules "nettoyeuses" circulantes. Les cytokines comme l'EPO ou le GM-CSF sont utilisées pour aider à la reconstitution hématopoïétique, après chirurgie, pendant une chimiothérapie anticancéreuse, après une greffe de moelle osseuse ou encore lors d'une infection par le VIH, le virus du SIDA par exemple.

Mais il semble que ces cytokines, pourtant déterminantes, ne suffisent pas à assurer l'aiguillage vers les différentes lignées sanguines. La question se pose alors des paramètres et facteurs complémentaires qui vont orienter plus efficacement les cellules souches hématopoïétiques vers un type cellulaire plutôt qu'un autre.

Au cours de la différenciation, de nombreuses divisions cellulaires ont lieu au fur et à mesure que les cellules filles acquièrent leurs caractéristiques propres. Ce processus nécessite non seulement de l'énergie mais aussi des molécules telles que les acides aminés, des nucléotides et des lipides pour synthétiser respectivement les protéines, les ADN, les ARN et les membranes des nouvelles cellules.

Dans cette étude, Leal Oburoglu, étudiante du laboratoire en dernière année de thèse, a montré que la glutamine, l'acide aminé le plus abondant dans le sang, est indispensable pour qu'une cellule souche sanguine devienne un globule rouge, notamment car elle permet la production des nucléotides. Des tests menés en laboratoire in vitro puis in vivo chez la souris ont montré que le blocage de l'utilisation de la glutamine ou de son transporteur empêche les cellules souches sanguines de devenir des globules rouges. Dans ces conditions, les cellules souches sanguines vont alors se différencier en cellules du type monocyte/macrophage.

A l'inverse, si on empêche le glucose d'être dégradé pour fournir de l'énergie sous forme d'ATP (glycolyse), il permettra alors la synthèse des nucléotides. Ceci aura pour effet global d'augmenter la fabrication de globules rouges à partir des cellules souches hématopoïétiques (érythropoïèse).



En d'autres termes, l'utilisation coordonnée et ciblée de la glutamine et du glucose vers la synthèse des nucléotides permettrait à la cellule souche de fournir plus de globules rouges.

Pour la première fois, une étude met en lumière que les ressources métaboliques extérieures à la cellule déterminent le devenir de la cellule souche sanguine.

Pour Naomi Taylor et Sandrina Kinet qui ont coordonné cette étude : *Il est passionnant de penser qu'on puisse un jour faire une différenciation "à la demande" des cellules du sang en influençant l'état métabolique de la cellule".*

Sources

Glucose and glutamine metabolism regulate human hematopoietic stem cell lineage specification

Leal Oburoglu^{1,2}, Saverio Tardito³, Vanessa Fritz^{1,2}, Stéphanie C. de Barros^{1,2}, Peggy Merida^{1,2}, Marco Craveiro^{1,2}, João Mamede^{1,2}, Gaspard Cretenet^{1,2}, Cédric Mongellaz^{1,2}, Xiuli An^{4,5}, Dorota Klysz^{1,2}, JawidaTouhami^{1,2}, Myriam Boyer-Clavel¹, Jean-Luc Battini^{1,2}, Valérie Dardalhon^{1,2}, Valérie S. Zimmermann^{1,2}, Narla Mohandas⁴, Eyal Gottlieb³, Marc Sitbon^{1,2}, Sandrina Kinet^{1,2*} and Naomi Taylor^{1,2*}

¹Institut de Génétique Moléculaire de Montpellier, Centre National de la Recherche Scientifique UMR5535, Université de Montpellier, F-34293 Montpellier, France;

²Laboratory of Excellence GR-Ex, Paris 75015, France;

3 Cancer Research UK, Beatson Institute, Glasgow, G61 1BD, United Kingdom;
4 New York Blood Center, New York, NY 10032, USA; 5Department of Bioengineering, Zhengzhou University, Zhengzhou 450051, China

Cell Stem Cell, <http://dx.doi.org/10.1016/j.stem.2014.06.002>

Contact chercheur

Naomi Taylor,

Directrice de recherche Inserm

Institut de Génétique Moléculaire de Montpellier (CNRS/Université de Montpellier)

naomi.taylor@igmm.cnrs.fr

04 34 35 96 28/29/30

Sandrina Kinet

Chargé de recherche au CNRS

Institut de Génétique Moléculaire de Montpellier (CNRS/Université de Montpellier)

sandrina.kinet@igmm.cnrs.fr

04 34 35 96 28

Contact presse

presse@inserm.fr