

# Ces animaux qui se régénèrent...



JEUNE  
« TRITON  
vert  
à pois  
rouges »



HYDRE ADULTE  
se reproduisant  
par bourgeonnement.

© JOHN WALSH/SPL/COSMOS

Hydres, tritons, salamandres... Certains animaux éveillent la curiosité par leur étonnante capacité à se reconstituer lorsqu'ils sont amputés. Cette faculté pourrait-elle être mise à profit par les scientifiques qui tentent de construire une médecine régénérative ?

**Silvia Pei**  
est journaliste scientifique.

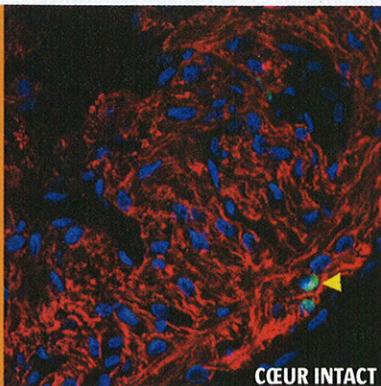
© JOE McDONALD/CORBIS

Apprécié des aquariophiles, le petit poisson-zèbre originaire des tropiques est aussi l'un des objets d'étude privilégiés des spécialistes de biologie du développement, qu'il ne cesse d'étonner. Dernière surprise en date : comme ses nageoires et sa rétine, son cœur, lui aussi, peut se régénérer. Amputé de 20 %, il recouvre en deux mois sa forme initiale et sa fonction, car les cellules cardiaques se mettent à proliférer à la périphérie de la blessure et reconstruisent l'organe [1]. Rien à voir avec la cicatrice fibreuse observée chez les mammifères en pareil cas ! Comment expliquer cette différence ? Les auteurs de l'étude sont sur la piste d'une protéine en l'absence de laquelle le phénomène de cicatrisation prend le pas sur la régénération. À supposer que les différents facteurs régissant cette balance soient identifiés, serait-il possible de la faire pencher à loisir dans le sens souhaité ? Ce type de recherche constitue le projet avoué de Mark Keating, auteur de l'étude, directeur du laboratoire Mécanismes moléculaires de la régénération, au Howard Hughes Medical Institute, et cofondateur de

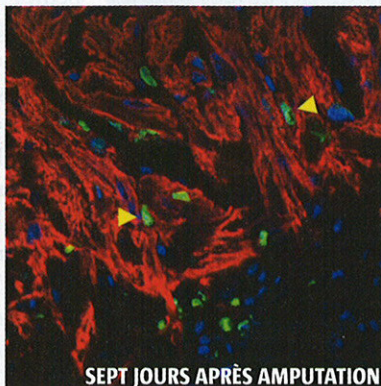
l'entreprise de biotechnologie Hydra Bioscience. Hydres, tritons, et maintenant poisson-zèbre, sont les modèles qu'il utilise pour rechercher les gènes et les molécules qui permettraient, espère-t-il, de faire avancer le champ balbutiant de la médecine régénérative et de l'utilisation des cellules souches. Sur le papier, l'idée est attrayante. Dans la pratique, elle semble quelque peu irréaliste. Que sait-on, au juste, sur la façon dont ces animaux se régénèrent ?

*Mémoire pour l'histoire des polypes d'eau douce* : l'ouvrage date de 1744. Son auteur, Abraham Trembley, savant genevois expatrié aux Pays-Bas, y décrit par le menu les expérimentations qu'il a menées sur l'hydre d'eau douce. Par exemple que, après amputation d'une partie du corps, l'hydre régénère la partie manquante en quelques jours. Ou encore que, lorsqu'elle est coupée transversalement en son milieu, deux à trois jours suffisent pour qu'un pied repousse d'un côté, et une tête de l'autre. Abraham Trembley avait découvert une forme de régénération animale complète. Aujourd'hui, on sait que l'hydre doit cette extraordinaire capacité à la présence, dans la « peau » de l'adulte,

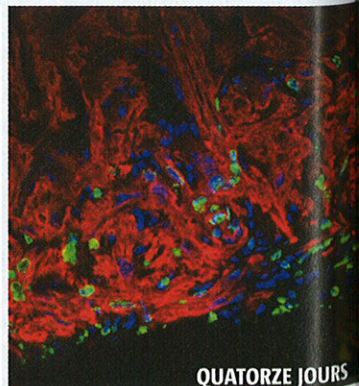
**LA RÉGÉNÉRATION DU CŒUR DU POISSON-ZÈBRE** résulte-t-elle d'une hypertrophie des cellules restantes ou de leur prolifération ? D'après ces photographies, la seconde hypothèse semble être la bonne. Les cellules musculaires en division (vertes) ne représentent que 3 % des cellules dans le cœur intact, mais 17 % et 32 % à sept et quatorze jours après amputation. Leur proportion diminue par la suite (20 % à trente jours).



CŒUR INTACT



SEPT JOURS APRÈS AMPUTATION



QUATORZE JOURS

© REPRINT WITH PERMISSION FROM KENNETH D. POSS, LINDSAY G. WILSON, MARK T. KEATING/SCIENCE, COPYRIGHT 2002 AAAS

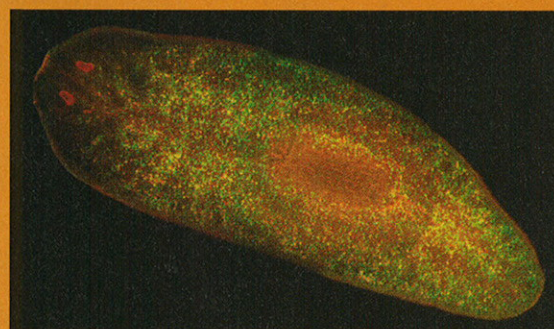
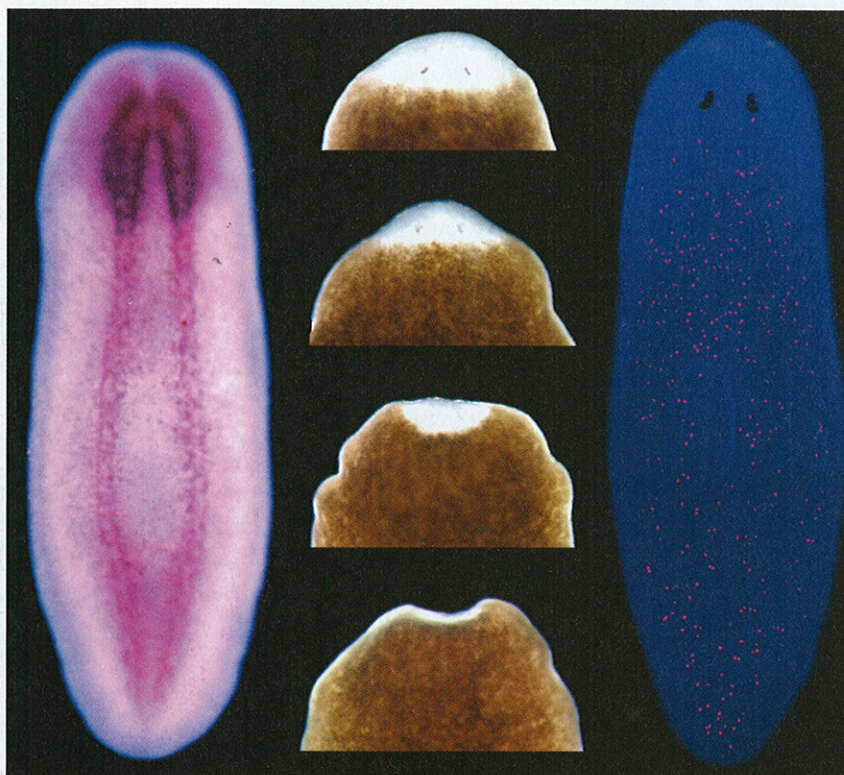


de cellules souches qui se divisent constamment et migrent vers l'une ou l'autre partie du corps. Ces cellules souches, pluripotentes, sont capables de remplacer n'importe quel type cellulaire dans l'organisme, en se différenciant selon l'endroit où elles migrent. Or, cette différenciation est sous le contrôle de molécules qui, chez les vertébrés supérieurs, interviennent au cours de l'embryogenèse [2] – ce qui constitue l'une des découvertes les plus intéressantes de ces dernières années du point de vue de la biologie du développement. Mais les chercheurs, qui aimeraient identifier de façon exhaustive les gènes impliqués dans ce processus, se trouvent, avec l'hydre, confrontés à deux problèmes majeurs. La génétique classique se heurte au fait que, en laboratoire, l'hydre ne se multiplie que par bourgeonnement asexué. Impossible, par conséquent, d'étudier l'héritabilité des caractères après croisement entre individus différents. La génétique moléculaire, elle, est confrontée à la taille du génome de l'hydre, aussi gros que le génome humain, mais loin de représenter une priorité pour les séquenceurs...

## De la planaire au triton

Qu'à cela ne tienne. Un autre petit animal, pourtant infiniment plus complexe qu'une hydre sur le plan structural, semble pouvoir se prêter avec plus de facilité à l'exercice : la planaire. Ce ver plat et transparent d'environ un centimètre de long est, lui aussi, virtuellement immortel. En effet, tout fragment de planaire peut donner naissance à un nouvel individu, grâce aux cellules souches disséminées dans presque tout le corps de l'animal. Ces « néoblastes » sont les seules cellules de planaire capables de proliférer. Quand l'animal est intact, elles sont mises à profit pour assurer le remplacement des cellules en fin de vie. Chez l'animal blessé, elles prolifèrent et migrent vers la lésion, où elles se regroupent en un amas nommé blastème, à partir duquel s'effectue la régénération. Mais, à ce stade, les inconnues sont nombreuses : quels sont les facteurs qui provoquent la différenciation de ce blastème ? Ce dernier est-il constitué de cellules souches pluripotentes, ou de cellules souches déjà partiellement engagées dans une voie de différenciation donnée ? Là encore, les travaux en cours comptent sur l'étude des gènes [3]. Certes, la

planaire est, tout comme l'hydre, réfractaire aux techniques de génétique classique. Mais les chercheurs ont réussi à lui appliquer la technique des ARN interférents, qui permet d'étudier le profil d'expression et la fonctionnalité des gènes sans avoir à manipuler le génome. Aujourd'hui, ce sont plus de 4 000 gènes



**CHEZ LA PLANIAIRE**, petit ver de 1 centimètre de long, les seules cellules capables de se multiplier sont des cellules souches. Visibles ci-contre en vert, elles sont réparties dans presque tout le corps de l'animal et lui confèrent ses capacités de régénération (ci-dessus, au niveau de la tête). Les scientifiques espèrent identifier les gènes impliqués dans ce mécanisme parmi les 4 000 répertoriés, chacun étant exprimé de façon spécifique dans le corps de l'animal (par exemple ci-dessus à gauche et à droite).

qu'ils ont répertoriés dans leur « cartographie » de la planaire. Leur projet ? Identifier ceux qui interviennent dans la régénération. Mais ensuite ? Tisser un lien entre ce type d'animal et une future médecine régénérative humaine semble, au vu des données disponibles, un défi difficile à relever.

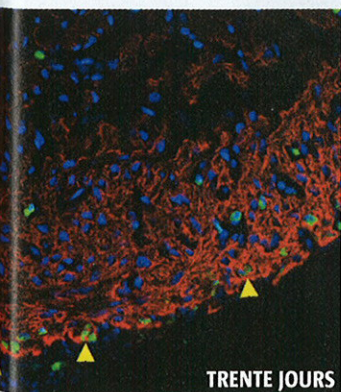
Aussi, c'est plus probablement en multipliant les approches que les scientifiques pourront obtenir des informations exploitables. À cet égard, ces amphibiens que sont les tritons constituent un objet d'étude plein de promesses. Les tritons, uniques vertébrés, avec les salamandres, dont une patte amputée puisse repousser [4]. Comment le processus se déroule-t-il ? Lorsqu'on coupe un membre à cet amphibien, la plaie est rapidement recouverte par la migration des cellules adjacentes de l'épiderme. Plusieurs études

[2] B. Hobmayer *et al.*, *Nature*, 407, 186, 2000 ; K.M. Smith *et al.*, *Development*, 127, 4743, 2000 ; D. Gauchat *et al.*, *PNAS*, 97, 4493, 2000.

[3] P.A. Newmark *et al.*, *Nat. Rev. Genet.*, 3, 210, 2002.

[4] J.P. Brockes *et al.*, *Nat. Rev. Mol. Cell. Biol.*, 3, 566, 2002.

[5] K. Echeverri *et al.*, *Science*, 298, 1993, 2002.



TRENTE JOURS





**CHEZ LE TRITON**, un membre amputé est capable de repousser. Les cellules situées sous l'épithélium qui recouvre la blessure commencent par se dédifférencier, puis se multiplient. Elles se différencient ensuite en tous les types cellulaires constitutifs d'une patte. La façon dont le processus aboutit à un membre bien structuré reste un mystère.



⇒ indiquent que les cellules qui se trouvent sous cet épiderme transitoire – des cellules dites mésenchymateuses – perdent leur caractère différencié. Elles deviennent en quelque sorte des cellules souches qui forment, au niveau de la blessure, un blastème rappelant celui des planaires. Après avoir proliféré, elles se différencient en tous les types cellulaires nécessaires pour reconstruire la patte. Une patte, donc un système complexe en trois dimensions. Et ce n'est pas le moindre des mystères qu'un amas de cellules indifférenciées puisse se structurer ainsi.

## Et chez les mammifères ?

Toutefois, les spécialistes de la régénération en restent pour l'instant au niveau de la cellule. Dans le cas du triton, une cellule différenciée d'un type donné est, on l'a vu, capable de se transformer en une cellule différenciée d'un autre type : on dit qu'elle s'est transdifférenciée. Ce phénomène a récemment été observé chez un autre amphibien très utilisé en laboratoire : l'axolotl. Karen Echeverri et Elly Tanaka, de l'institut Max Planck de Dresde, ont en effet montré que les cellules de la moelle épinière de cet animal étaient capables de former du muscle et du cartilage lors du processus de régénération de la queue [5]. Or, il se trouve que cette capacité de transdifférenciation est au cœur d'une large controverse chez les mammifères : existe-t-elle chez ces derniers ? Ou pas ? Les articles allant dans un sens ou dans l'autre ne cessent de se croiser. Un modèle tel que le triton pourrait-il apporter des informations susceptibles

d'éclairer les observations faites chez les mammifères ? Mark Keating et Shannon Odelberg, de l'université de l'Utah, ont adopté cette démarche en regardant si les conditions qui permettaient aux tritons de se régénérer pouvaient induire un phénomène analogue chez les mammifères. Dans une première étude, ils ont, *in vitro*, modifié des cellules musculaires de souris pour pouvoir, sur commande, y activer un gène actif lors du développement embryonnaire chez la souris, et connu pour s'exprimer lors de la régénération chez le triton. Dans une seconde étude, ils ont testé l'effet d'un extrait de blastème de salamandre broyé sur, là encore, des cellules musculaires de souris en culture. À la surprise générale, ces cellules se sont dédifférenciées dans les deux cas, et ont commencé à proliférer [6]. Conclusion : les voies moléculaires autorisant le processus de dédifférenciation semblent présentes chez les cellules de mammifères (ou du moins chez certaines d'entre elles). En revanche, l'environnement indispensable à leur mise en œuvre fait, lui, défaut. D'où la question suivante : même si la dédifférenciation des cellules pouvait être initiée *in situ*, les facteurs locaux suffiraient-ils à diriger le développement de ces cellules dédifférenciées pour former un nouveau tissu ? Des résultats préliminaires, obtenus après injection de cellules souches lors de l'infarctus du myocarde chez la souris, suggèrent que, dans cet environnement, leur différenciation a effectivement lieu [7].

David Stocum, du centre de biologie et de médecine régénérative d'Indianapolis, écrivait récemment que comparer la façon dont évolue une blessure chez les salamandres et les mammifères pouvait constituer une stratégie de recherche susceptible de profiter à la médecine régénérative [8]. Mais, jusqu'à présent, le travail sur les animaux capables de régénération est resté aux franges de la recherche en biologie. Cela changera-t-il ? « En France, il y a quinze ans, on considérait que cette recherche ne servait à rien. Or, il y a une véritable nécessité de recherche fondamentale », a affirmé Jacques Samarut, professeur à l'ENS de Lyon, à l'occasion d'une récente conférence sur les cellules souches. Des efforts en ce sens sont en cours de réalisation, notamment au travers de congrès internationaux où hydres, tritons et cellules souches commencent à être considérés comme les différentes facettes d'une seule et même problématique. ■ S. P.

## POUR EN SAVOIR PLUS

■ A. Sánchez Alvarado, « Regeneration in the metazoans : why does it happen ? », *BioEssays*, 22, 578, 2000 (disponible sur <http://planaria.neuro.utah.edu>).

■ P.A. Newmark et A. Sánchez Alvarado, « Regeneration in planaria », *Encyclopaedia of Life Sciences*, Nature Publishing Group, 2001 (disponible sur [www.life.uiuc.edu/csb/faculty/newmark.html](http://www.life.uiuc.edu/csb/faculty/newmark.html)).

[www.unige.ch/~galliot/NDLS\\_Tremb\\_apport.html](http://www.unige.ch/~galliot/NDLS_Tremb_apport.html)

Site consacré au savant genevois Abraham Trembley, qui, le premier, observa de façon scientifique la régénération des hydres.

[6] S.J. Odelberg *et al.*, *Cell*, 103, 1099, 2000 ; C.J. Mc Gann *et al.*, *PNAS*, 98, 13699, 2001.

[7] D. Orlic *et al.*, *Nature*, 410, 701, 2001.

[8] D.L. Stocum, *Science*, 298, 1901, 2002.

mer du muscle et du cartilage lors du processus de régénération de la queue [5]. Or, il se trouve que cette capacité de transdifférenciation est au cœur d'une large controverse chez les mammifères : existe-t-elle chez ces derniers ? Ou pas ? Les articles allant dans un sens ou dans l'autre ne cessent de se croiser. Un modèle tel que le triton pourrait-il apporter des informations susceptibles