

Paris, le 23 novembre 2021

Information presse

Comprendre la capacité du poisson-zèbre à reconstituer sa nageoire ouvre des pistes pour les progrès de la médecine régénérative



Le poisson-zèbre, aussi appelé Danio, est une espèce tropicale couramment utilisée dans les laboratoires de recherche en tant qu'organisme modèle. © Adobe Stock

Dans le règne animal, plusieurs espèces partagent l'extraordinaire capacité de régénérer leurs membres ou leurs appendices suite à une amputation. Parmi elles, le poisson-zèbre est particulièrement étudié dans les laboratoires de recherche, en raison de sa capacité à régénérer sa nageoire caudale. Ce phénomène est rendu possible par la formation d'un blastème, une structure transitoire composée de cellules indifférenciées, qui amorce et contrôle la régénération du tissu. Mieux comprendre les cellules qui composent le blastème et décrypter leurs interactions, c'est ouvrir la voie à une meilleure compréhension des processus de régénération, avec l'ambition de développer des applications cliniques dans le domaine de la médecine régénérative. Dans une étude publiée dans [Nature Communications](#), des scientifiques de l'Inserm et de l'Université de Montpellier ont fait un pas en avant vers cet objectif, en identifiant au sein du blastème la population cellulaire qui orchestre le processus de régénération chez le poisson-zèbre.

Le poisson-zèbre, aussi appelé *Danio rerio*, est une espèce tropicale couramment utilisée dans les laboratoires de recherche en tant qu'organisme modèle, depuis la fin des années 1990. Il présente en effet de nombreux intérêts pour les scientifiques, tels que la transparence de l'embryon et son développement externe, plus facile à observer que celui des mammifères. Par ailleurs, 70% des gènes présents chez l'Homme trouvent un homologue chez le poisson-zèbre. Cette conservation génétique avec les autres vertébrés fait du *Danio rerio* un modèle de choix pour décrypter plusieurs processus biologiques majeurs et leur conservation au fil de l'évolution.

De manière surprenante, le poisson-zèbre est aussi capable de régénérer sa nageoire caudale lorsque celle-ci a été amputée, grâce à la formation transitoire d'une masse de cellules appelée « blastème ». Au stade larvaire, cette structure assure la régénération de l'appendice sectionné en seulement trois jours : de quoi susciter l'intérêt de la communauté scientifique, car la compréhension des mécanismes qui sont associés à ce processus pourrait ouvrir la voie à des applications multiples dans le domaine de la médecine régénérative.

Cependant, seules quelques cellules du blastème avaient été décrites jusqu'ici et les mécanismes biologiques sous-jacents demeuraient mal documentés. Dans leurs précédents travaux, Farida Djouad, directrice de recherche à l'Inserm, et son équipe avaient mis en évidence le rôle inédit des macrophages, cellules du système immunitaire, lors de la formation du blastème des poissons-zèbres. L'équipe avait ainsi prouvé que les macrophages orchestrent les processus inflammatoires nécessaires à la prolifération des cellules du blastème et à la régénération de la nageoire caudale.

Identifier la cellule chef d'orchestre de la régénération

Dans leur nouvelle étude, ces chercheurs ont été plus loin dans l'exploration du blastème et ont révélé l'implication majeure d'une nouvelle population cellulaire, les cellules dérivées de la crête neurale¹. Ces cellules sont présentes chez tous les vertébrés, y compris chez l'espèce humaine, et jouent notamment un rôle clé dans le développement de l'embryon.

Les scientifiques ont déployé plusieurs approches méthodologiques pour observer et suivre le devenir des cellules du blastème. En combinant notamment l'imagerie confocale en temps réel et la technologie de séquençage de cellule unique (single cell RNA-seq)² sur des larves de poisson-zèbre, l'équipe de Montpellier est parvenue à démontrer que les cellules dérivées de la crête neurale orchestrent le processus de régénération de la nageoire, en dialoguant avec les macrophages et avec les autres cellules du blastème afin de contrôler et de réguler leur réponse. Ce dialogue se fait notamment via un facteur clé appelé NRG1 (Neuregulin 1).

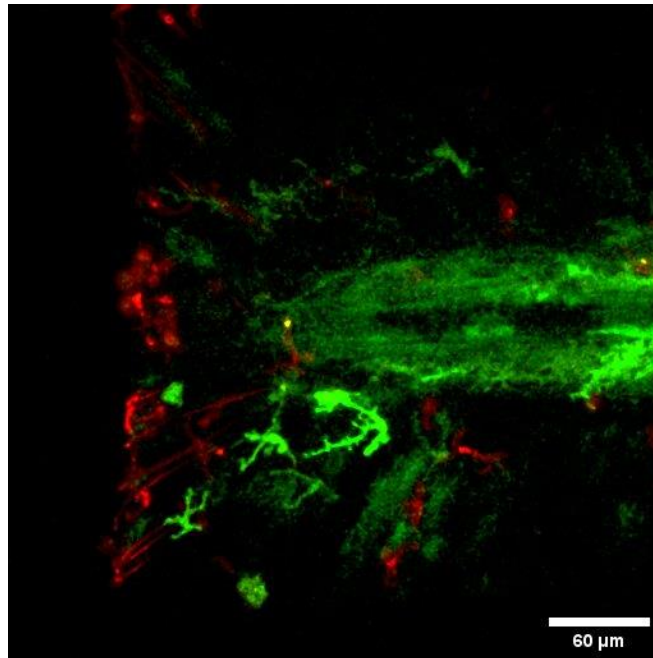
L'ensemble de ces données permet d'aller plus loin dans la compréhension des processus de régénération et de leur activation chez le poisson-zèbre. En s'appuyant sur ces résultats, l'objectif suivant sera de comprendre pourquoi les mammifères, qui pourtant possèdent aussi des macrophages et des cellules dérivées de la crête neurale, ne parviennent pas à régénérer leurs appendices comme le poisson-zèbre.

« Nous continuons ces travaux sur d'autres modèles de vertébrés, notamment la souris, afin de mieux comprendre à quel moment du développement embryonnaire les mammifères perdent cette capacité de régénération, et pour quelle raison, tout en focalisant notre intérêt sur le rôle des cellules dérivées de la crête neurale », explique Farida Djouad.

« Ces travaux menés sur plusieurs modèles animaux capables de régénérer ont pour but d'identifier « LA » cellule chef d'orchestre, commune à tous les processus de régénération. Une meilleure compréhension de son rôle, et surtout des facteurs qu'elle sécrète, pourrait ouvrir la voie à de nouvelles pistes pour promouvoir la régénération de certains tissus dans le traitement de maladies dégénératives comme l'arthrose par exemple ».

¹ La crête neurale des vertébrés est une structure embryonnaire transitoire, impliquée dans le développement, capable de produire nombre de tissus de la face et du crâne, en particulier le squelette cartilagineux et ostéo-membraneux, les méninges, les parois vasculaires du système carotidien externe et interne, le derme... Source : Académie de médecine

² Le séquençage de cellule unique s'appuie sur un ensemble de méthodes de biologie moléculaire pour analyser l'information génétique (ADN, ARN, épigénome...) à l'échelle d'une seule cellule.



Interactions entre les macrophages (en rouge) et les cellules de la crête neurale (en vert) au cours de la régénération de la nageoire caudale de la larve de zebrafish. ©: Farida Djouad

Sources

NRG1/ErbB signalling controls the dialogue between macrophages and neural crest-derived cells during zebrafish fin regeneration

Béryl Laplace-Builhé¹, Audrey Barthelaix¹, Said Assou¹, Candice Bohaud¹, Marine Pralong², Dany Severac², Gautier Tejedor¹, Patricia Luz-Crawford^{3,4}, Mai Nguyen-Chi⁵, Marc Mathieu¹, Christian Jorgensen^{1,6} & Farida Djouad¹

Nature Communications, Novembre 2021

DOI : <https://doi.org/10.1038/s41467-021-26422-5>

Contact chercheur

Farida Djouad

Cellules souches, plasticité cellulaire, régénération tissulaire et immunopathie des maladies inflammatoires

E-mail : farida.djouad@inserm.fr

Téléphone : +33 (0)4 67 33 04 75

Contact presse

presse@inserm.fr



Accéder à la [salle de presse de l'Inserm](#)