

## Quels espoirs de remyélinisation dans la sclérose en plaques ?

Bernard Rogister<sup>1,2</sup>, Sabine Wislet-Gendebien<sup>1</sup> et Shibeshi Belachew<sup>1,2</sup>.

<sup>1</sup>Centre de Neurobiologie Cellulaire et Moléculaire, <sup>2</sup>Service de Neurologie, Université de Liège.

Adresse : Centre de Neurobiologie Cellulaire et Moléculaire  
Université de Liège,  
17 place Delcour  
4020 Liège  
Tél. 04 366 59 17  
Fax 04 366 59 12  
[Bernard.Register@ulg.ac.be](mailto:Bernard.Register@ulg.ac.be)

## **1. Introduction :**

Au cours de la dernière décennie, les progrès thérapeutiques dans le contrôle des réactions auto-immunes responsables des lésions de démyélinisation observées dans la sclérose en plaques sont remarquables (Compston et Coles, 2002). Citons notamment pour les formes classiques de la maladie l'avènement de l'interféron-béta, l'utilisation du copolymère, l'optimisation des cures de corticoïdes en cas de poussées, et dans les formes à évolution lentement progressive, le recours à des drogues immunosuppressives telles que l'azathioprine et la cyclophosphamide. Dans le même temps cependant, on doit bien admettre que les progrès en matière de réparation des lésions myéliniques sont nettement plus modestes (Franklin, 2002). Or, une fois la maladie maîtrisée ou en phase involutive à partir d'un certain âge, l'absence de régénération de la myéline, avec comme conséquence une perturbation ou une perte fonctionnelle sur le plan neurologique, conditionne la qualité de vie du malade. Rappelons en effet que la myéline, cette membrane lipo-protéique élaborée dans le système nerveux central (SNC) par les extensions cytoplasmiques et membranaires des oligodendrocytes, est plus qu'une simple « gaine isolante » des axones : ses propriétés moléculaires sous-tendent la conduction saltatoire de l'influx nerveux. Cette conduction saltatoire, rapide et efficace, est à la base du fonctionnement harmonieux du système nerveux chez les mammifères évolués, leur permettant notamment des activités motrices particulièrement élaborées comme la marche par exemple.

Pourtant, il est bien établi qu'une ébauche de remyélinisation demeurant incomplète apparaît spontanément dans les lésions démyélinisantes du SNC (Ludwin, 1987; Prineas et coll., 1993; Raine, 1997; Keirsteadt et Blakemore, 1999). L'identité des cellules potentiellement remyélinisantes du SNC reste débattue actuellement mais l'hypothèse la plus raisonnable consiste à considérer que ce ne sont pas les oligodendrocytes matures résiduels mais plutôt les progéniteurs oligodendrocytaires (OPCs ou Oligodendrocyte-Progenitor Cells) qui remplissent cette fonction aux niveau des sites lésionnels. Par ailleurs, on sait maintenant que persistent à l'âge adulte et dans diverses régions discrètes du système nerveux, des cellules souches toti-potentes, capables de générer de manière continue de nouveau neurones, notamment dans l'hippocampe (Wexler and Palmer, 2002). On estime ainsi que chaque jour et pour deux milles neurones existants, un nouveau neurone est formé au niveau du *gyrus dentatus* dans l'espèce humaine (Song et coll., 2002). Jusqu'à présent cependant, aucune évidence d'une néo-formation d'oligodendrocytes à partir de cellules souches n'a encore été apportée chez l'adulte. Ces observations permettent toutefois d'envisager sur le plan conceptuel deux approches différentes en vue de stimuler la remyélinisation : 1) soit le recrutement des OPC ou des cellules souches résidentes par un moyen pharmacologique

quelconque; 2) soit la greffe de cellules immatures au niveau des sites lésionnels. Dans cette courte revue, nous envisagerons successivement ces deux approches en discutant sur base de nos résultats actuels, leurs avantages et inconvénients respectifs.

## **2. Le recrutement de progéniteurs endogènes :**

Les OPCs du cerveau adulte représentent 5 à 8 % de la totalité des cellules gliales (Dawson et coll., 2000; Levine et coll., 2001) mais leurs potentialités sont encore largement méconnues en conditions lésionnelles dans les affections démyélinisantes. De même, dans la substance blanche comme dans la substance grise normale, leur fonction n'apparaît pas encore clairement. Ces OPCs adultes sont très lentement prolifératifs et constituent la grande majorité des cellules encore mitotiques parmi le contingent glial du cerveau adulte. Afin d'étudier de manière plus détaillée ces cellules *in vivo*, éventuellement dans des modèles animaux de sclérose en plaques, une souris transgénique exprimant la GFP, une protéine auto-fluorescente verte, a été obtenue. Cette expression se fait uniquement dans les OPCs et les oligodendrocytes car le gène de la GFP introduit chez ces souris est sous la dépendance d'un promoteur spécifique à ces cellules (Belachew et coll., 2001). Cette souris devrait nous permettre à terme de comprendre pourquoi les capacités de prolifération des OPCs adultes sont nettement plus réduites que celles des OPCs de l'embryon.

D'autres travaux ont trait à l'étude des OPCs embryonnaires. En effet, comprendre sur les plans moléculaires et cellulaires comment « se construit » le SNC au cours du développement, devrait permettre de mieux comprendre comment on pourrait « le reconstruire » après une lésion. On sait que les OPCs embryonnaires sont sensibles à de nombreux facteurs de croissance au cours de la fin de la période embryonnaire et au début de la vie extra-utérine et que ceux-ci stimulent la prolifération de ces cellules, leur survie et leur maturation en oligodendrocyte myélinisant (Rogister et al., 1999). A côté de cette sensibilité aux facteurs de croissance, nous avons démontré dans nos précédents travaux que les OPCs embryonnaires ainsi que les cellules souches nerveuses expriment des récepteurs aux neurotransmetteurs et notamment le récepteur ionotrope à la glycine (GlyR) (Belachew et coll., 1998, Belachew et coll., 2000a ; Nguyen et coll., 2002). Nous avons montré que l'activation de GlyR provoquait une entrée de  $\text{Ca}^{2+}$  dans les OPCs par induction d'une dépolarisation déclenchant l'ouverture de canaux calciques voltage-dépendants (Belachew et coll., 2000a). L'activation de GlyR par la glycine stimule par ailleurs la prolifération des OPCs *in vitro* par un mécanisme apparaissant strictement  $\text{Ca}^{2+}$ -dépendant (Belachew et coll., 2000b). Cette sensibilité à certains neurotransmetteurs laissent entrevoir la possibilité d'utiliser certains médicaments, connus pour moduler l'une ou l'autre voie de transmission, dans le but de favoriser le recrutement des OPCs. Une telle approche est cependant subordonnée à la démonstration que les OPCs adultes sont sensibles à ces neurotransmetteurs de la même manière que les OPCs embryonnaires.

Récemment également, nos études sur le développement du SNC et l'apparition des oligodendrocytes nous ont permis de démontrer le rôle important que joue un groupe de facteurs de croissance, les neurégulines, qui sont capables de stimuler à la fois la prolifération et la survie des cellules souches mais aussi leur différenciation en oligodendrocytes (Calaora et coll., 2001). Actuellement une comparaison des effets de ces facteurs de croissance sur les cellules souches adultes est en cours. S'il s'avérait que chez l'adulte, l'absence ou la faible réponse des OPCs suite à une lésion de démyélinisation était due à l'absence de ces facteurs de croissance, leur utilisation passerait cependant par le développement d'agonistes spécifiques non peptidiques, tant l'organisation au niveau génomique des neurégulines est complexe.

### **3. Les greffes de cellules immatures :**

A nos yeux, cette approche dans la sclérose en plaques est grevée d'une difficulté quasi insurmontable et constituée par le nombre de lésions de démyélinisation : il est en effet illusoire d'imaginer de greffer des cellules capables de reformer de la myéline au niveau de toutes les lésions à tout le moins observables en résonance magnétique. Cependant, on pourrait imaginer résérer cette approche à des cas particuliers dans lesquels on aurait pu attribuer de manière certaine l'origine d'un handicap fonctionnel tout à fait significatif à une lésion. Dans ce contexte restrictif, chez l'animal adulte, la greffe de cellules immatures (OPCs embryonnaires ou cellules souches) dans des lésions expérimentales de démyélinisation apparaît relativement prometteuse (Ben-Hur et coll., 1998; Keirstead et coll., 1999). Cette approche reste toutefois une allogreffe, imposant à la fois une immunosuppression du receveur dont le statut immunologique est déjà particulier à ce point de vue, et un prélèvement embryonnaire de cellules immatures, ce qui reste un problème éthique dans un cadre clinique routinier. Au cours des trois dernières années, on a rapporté plusieurs exemples décrivant une plasticité phénotypique de cellules souches adultes. En d'autres termes, des cellules souches prélevées au niveau d'un organe, sont capables, une fois greffées dans un autre tissu, de se « transdifférencier » en quelque sorte et d'adopter le phénotype caractéristique du tissu receveur. Ainsi, dans le cas particulier qui nous occupe, les cellules souches mésenchymateuses présentes dans la moelle osseuse et normalement à l'origine des ostéocytes, des fibroblastes, des adipocytes et des chondrocytes, sont capables après greffe dans le système nerveux de se différencier en neurones (Brazelton et coll., 2000 ; Mezey et coll., 2000) et en oligodendrocytes si elles sont greffées au niveau de lésion de démyélinisation (Sasaki et coll., 2000). Ces observations laissent entrevoir la possibilité d'autogreffes qui rendent caduques les réserves mentionnées ci-dessus quant à l'immunosuppression et au prélèvement embryonnaire. Récemment, nous avons entrepris d'étudier ce phénomène de transdifférenciation des cellules souches mésenchymateuses en cellules du système nerveux et nous avons démontré que celui-ci passe par différentes étapes : l'expression par les cellules souches mésenchymateuses de la nestine, une protéine de filament intermédiaire, est le signe d'une « réceptivité » des cellules à des influences moléculaires de transdifférenciation (Wislet-Gendebien et coll., 2002). Nous travaillons actuellement à l'identification de ces signaux.

### **Remerciements :**

SW est boursière TELEVIE et BR et SB sont respectivement Maître de Recherches et Chargés de Recherche du Fonds National de la Recherche Scientifique (FNRS). Leurs travaux sont soutenus par le FNRS, TELEVIE, la Fondation Médicale Reine Elisabeth, la Fondation Charcot et la Ligue Belge de la Sclérose en Plaques.

### **Bibliographie :**

- Belachew S, Rogister B, Rigo J-M, Malgrange B, Mazy-Servais C, Xhaufflaire G, Coucke P, Moonen G: (1998) Cultured oligodendrocyte progenitors derived from cerebral cortex express a glycine receptor which is pharmacologically distinct from the neuronal isoform. *Eur.J.Neurosci.*, 10, 3556-3564.
- Belachew S, Malgrange B, Rigo J-M, Rogister B, Leprince P, Hans G, Nguyen L and Moonen G: (2000a) Glycine triggers an intracellular calcium influx in oligodendrocyte progenitor cells which is mediated by the activation of both the ionotropic glycine receptor and  $\text{Na}^+$ -dependent transporters. *Eur. J. Neurosci.*, 12, 192419-30.
- Belachew S, Rocher V, Nguyen L, Hans G, Rogister B, Rigo JM, Malgrange B and Moonen G: (2000b) Glycine can regulate the proliferation and differentiation of oligodendrocyte progenitor cells. Abstract of 30<sup>th</sup> annual Meeting of the *American Society for Neuroscience*, New Orleans.
- Belachew, S., Yuan, X. and Gallo, V. (2001) Unraveling oligodendrocyte origin and function by cell-specific transgenesis. *Dev.Neurosci.*, 23, 287-298.

- Ben Hur, T., Rogister, B., Murray, K., Rougon, G. and Dubois-Dalcq, M. (1998) Growth and fate of PSA-NCAM+ precursors of the postnatal brain, , *Journal of Neuroscience* 18, 5777-5788.
- Brazelton, T.R., Rossi, F.M., Keshet, G.I. and Blau, H.M. (2000) From marrow to brain: expression of neuronal phenotypes in adult mice. *Science*, 290, 1775-1779.
- Calaora, V. Rogister, B., Bismuth, K. Murray, K. Brandt, H. Leprince, P. Marchionni, M. and Dubois-Dalcq, M. (2001) Neuregulin signaling regulates neural precursor growth and the generation of oligodendrocytes in vitro. *J.Neurosci.*, 21, 4740-4751.
- Compston, A. and Coles, A. (2002) Multiple sclerosis. *The Lancet*, 359, 1221-1231.
- Dawson MR, Levine JM, Reynolds R: (2000) NG2-expressing cells in the central nervous system: are they oligodendroglial progenitors? *J Neurosci Res.* , 61,471-479.
- Franklin, R. (2002) Why does remyelination fail in Multiple Sclerosis ? *Nature Rev.Neurosci.*, 3, 705-714.
- Keirstead HS, Blakemore, WF (1999) The role of oligodendrocytes and oligodendrocytes progenitors in CNS remyelination. *Adv.Exp.Med.Biol.*, 468, 183-197.
- Keirsteadt, T. Ben Hur, B. Rogister, M. O'leary, M. Dubois\_Dalcq, and W.F. Blakemore (1999) Polysialylated neural cell adhesion molecule\_positive CNS precursors generate both oligodendrocytes and Schwann cells to remyelinate the CNS after transplantation, H.S. *Journal of Neuroscience*, 19, 7529-7536.
- Levine JM, Reynolds R, Fawcett JW: The oligodendrocyte precursor cell in health and disease. *Trends Neurosci.* 2001, 24, 39-47.
- Ludwin SK: (1987) Regeneration of myelin and oligodendrocytes in the central nervous system. *Prog Brain Res.*, 71, 469-484.
- Mezey, E., Chandross, K.J., Harta, G., Maki, R.A. and McKercher, S.R. (2000) Turning blood into brain: cells bearing neuronal antigens generated in vivo from bone marrow. *Science*, 290, 1779-1782.
- Nguyen, L., Malgrange, B., Belachew, S., Rogister, B., Rocher, V., Moonen, G. and Rigo, J.M. (2002) Functional glycine receptors are expressed by postnatal nestin positive neural stem/progenitor cells.. *Eur.J.Neurosci.*, 15 , 1299-1305.
- Prineas JW, Barnard RO, Kwon EE, Sharer LR, Cho ES: (1993) Multiple sclerosis: remyelination of nascent lesions. *Ann Neurol.*, 33, 137-151.
- Raine CS: (1997) The Norton Lecture: a review of the oligodendrocyte in the multiple sclerosis lesion. *J Neuroimmunol.*, 77, 135-152.
- Rogister, B., Ben Hur, T. and Dubois\_Dalcq, M. (1999) From neural stem cells to myelinating oligodendrocytes, *Molecular and Cellular Neurosciences*, 14, 287-300.
- Sasaki, M., Honmou, O., Akiyama, Y., Uede, T., Hashi, K. and Kocsis, J.D. (2001) Transplantation of an acutely isolated bone marrow fraction repairs demyelinated adult rat spinal cord axons. *Glia*, 35, 26-33.
- Song, H.J., Stevens, C.F. and Gage, F.H. (2002) Neural stem cells from adult hippocampus develop essential properties of functional CNS neurons. *Nature Neurosci.*, 5, 438-445.
- Wexler, E. and Palmer, T. (2002) Where, oh where, have my stem cells gone ? *Trends In Neurosci.*, 25,225-227.
- Wislet-Gendebien, S., Leprince, P., Moonen, G. and Rogister, B Regulation of nestin expression by cultivated bone marrow mesenchymal stem cells. *Cellular and Molecular Neuroscience*, (soumis).