

➤ mélanocytes, provenaient d'une structure transitoire commune à tous les vertébrés, la crête neurale (voir la figure ci-dessous). Or quelques années plus tôt, en 1954, Chester Yntema et Warner Hammond, à l'université d'État de New York à Syracuse, avaient publié une étude exhaustive décrivant les effets de l'ablation de différents segments de la crête neurale sur le développement de l'embryon de poulet. La suppression du segment dit vagal de la crête avait donné lieu à un intestin... dépourvu de neurones entériques! Sans percevoir le lien avec la maladie, les chercheurs avaient fabriqué un poulet « Hirschsprung ».

DES CHIMÈRES À LA RESCOUSSE

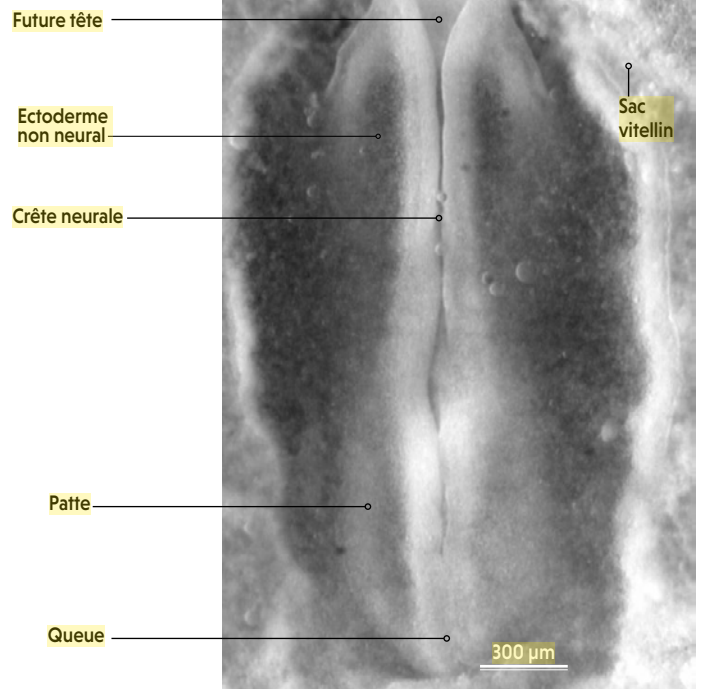
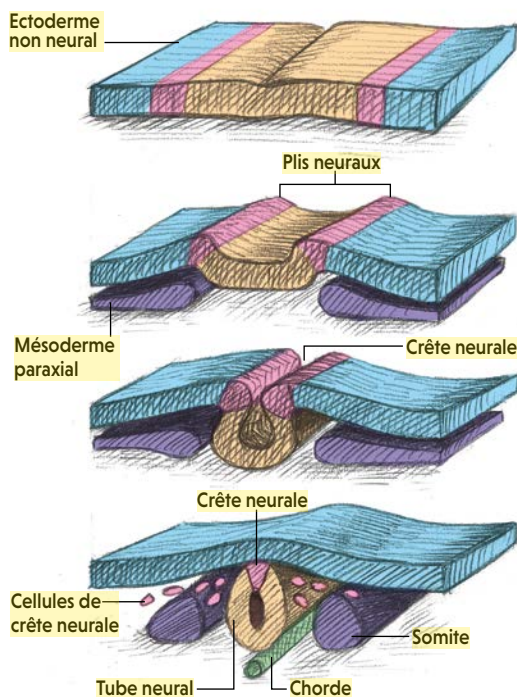
On y voyait d'un coup plus clair: les mélanocytes et les cellules nerveuses de l'intestin provenaient d'une même population de cellules migrantes, les cellules de la crête neurale. L'affection à la fois pigmentaire et intestinale des souris de Priscilla Lane s'expliquait donc tout naturellement en supposant que cette population cellulaire ne migrait pas correctement au cours de l'embryogenèse. Le pas conceptuel était énorme. Plus tard, cette idée donna naissance à la notion plus générale de neurocristopathie, qui regroupe toutes les anomalies du développement et les tumeurs dont l'origine est un dysfonctionnement des cellules de la crête neurale. La maladie de Hirschsprung est l'une d'elles, de même que le syndrome de Waardenburg, qui se caractérise par des défauts de pigmentation, une surdité et des malformations crâniennes, ou la maladie de DiGeorge, qui se traduit par l'absence

de thymus et de parathyroïde, et par des malformations cardiaques.

La maladie de Hirschsprung était donc due à un défaut de migration de cellules de la crête neurale vers l'intestin. Mais comment ces cellules, qui partent du pli embryonnaire primordial, se retrouvaient-elles dans l'intestin de l'animal en développement? À la fin des années 1960, Nicole Le Douarin, alors à la faculté des sciences de Nantes, introduisit une approche nouvelle et moins invasive que l'ablation. Elle avait remarqué que les cellules de caille se distinguent facilement de celles du poulet par une coloration biochimique dite de Feulgen. Elle remplaça des segments de crête neurale de poulet par des morceaux prélevés chez la caille, juste avant que les cellules n'entament leur migration, et mit ces chimères caille-poulet à incuber. Puis, en analysant leurs tissus au cours du développement grâce à la coloration de Feulgen, elle suivit le devenir des cellules de caille.

Cette méthode présentait un avantage déterminant par rapport aux injections d'encres colorées utilisées jusqu'alors: l'encre se diluait au fil des divisions cellulaires jusqu'à devenir imperceptible, tandis que les cellules de caille transplantées continuaient à se diviser et s'intégraient à merveille dans ces chimères caille-poulet. La coloration de Feulgen révéla les trajectoires étranges des cellules de la crête neurale, comme les filons d'un gisement minier. Les cellules vagues entraient dans le tube digestif au niveau du futur œsophage, puis le dévalaient jusqu'au côlon (voir la photo page ci-contre) en migrant à l'intérieur de la paroi de l'intestin en formation. Chez l'embryon humain, cet exode cellulaire

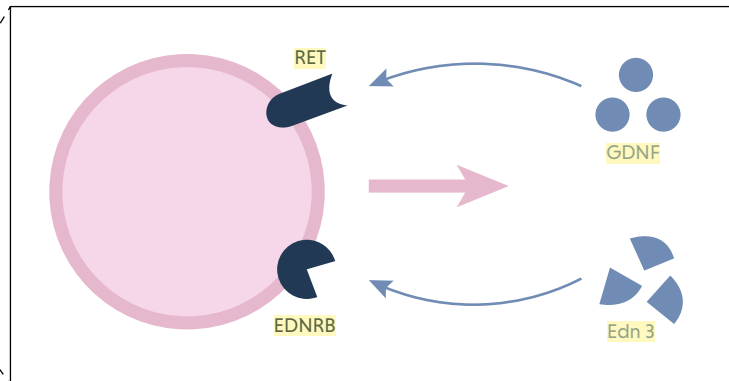
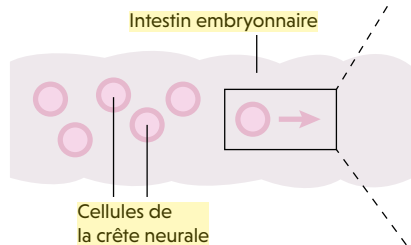
Environ 24 heures après la fertilisation, un embryon de poulet est un disque de cellules replié sur lui-même (à droite). Les deux plis neuraux se rencontrent pour former un tube qui abritera la future colonne vertébrale. Les cellules de la crête neurale – la zone supérieure du tube neural – migrent alors dans l'embryon pour former des structures diverses comme les os de la mâchoire, le cartilage des oreilles, des tissus cardiaques, le système nerveux périphérique et celui de l'intestin. On dit qu'elles sont multipotentes.



UN CHEMIN BALISÉ

Deux signaux biochimiques sont indispensables pour que les cellules de la crête neurale colonisent le tissu intestinal embryonnaire. Chacun est constitué d'un couple de protéines : un ligand et son récepteur. Les deux ligands sont GDNF et edn3, des protéines synthétisées dans le tube digestif en amont du front de migration. Ils attirent les cellules de la crête neurale qui expriment leurs récepteurs

– respectivement RET et EDNRB – sur leur membrane et se fixent à eux, ce qui les active. L'activation de RET a un effet chimotactique : elle provoque la migration des cellules vers la source de GDNF, ce qui permet aux cellules de s'orienter dans l'embryon. L'activation d'EDNRB commande aux cellules de la crête neurale de continuer à se diviser et de ne pas encore se différencier en neurone ou cellule gliale du futur système nerveux entérique.



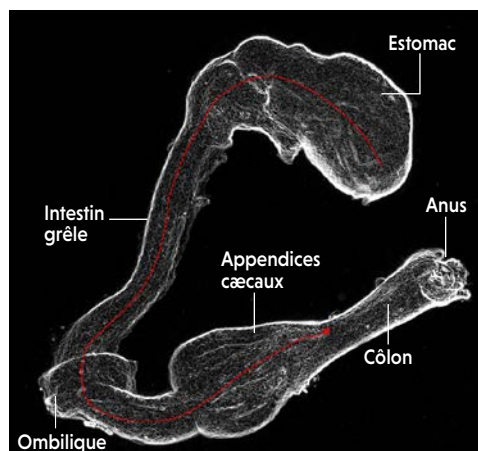
commence dès la quatrième semaine de gestation et dure entre cinq et douze semaines. Une fois en place, les cellules de la crête neurale se différencient progressivement en neurones qui composeront le système nerveux entérique.

Dans les années 1970-1980, grâce à cette nouvelle compréhension de la migration des cellules de la crête neurale, diverses équipes ont éclairci le cas des souris du laboratoire Jackson. En réalisant des greffes d'intestin de souris donneuses de crête neurale entérique sur des côlons de souris hôtes, elles montrèrent que le mégacôlon de la lignée *piebald lethal* était dû à un déficit migratoire des cellules de la crête neurale elle-même, tandis que celui des souris *lethal spotted* était lié à une anomalie dans le tissu d'accueil des cellules migrantes, le côlon embryonnaire. Les techniques de génie génétique étaient alors en plein essor : on serait bientôt en mesure d'identifier les mutations génétiques délétères dans chacune des lignées, de trouver les protéines codées par les gènes concernés et de remonter ainsi au mécanisme moléculaire du défaut de migration. L'histoire prit à rebrousse-poil ce scénario sans doute trop prévisible.

En 1988, le biochimiste japonais Masashi Yanagisawa et son équipe découvrirent trois petites protéines impliquées dans la régulation de la pression sanguine, les endothélines. Pour agir, ces protéines doivent s'associer à des récepteurs spécifiques localisés sur les membranes cellulaires. L'endothéline 3 ou *edn3*, par exemple, se lie avec une grande affinité au récepteur EDNRB. Plusieurs traitements de l'hypertension artérielle sont d'ailleurs fondés sur des

molécules de synthèse qui s'accrochent à ces récepteurs. En quête d'une théorie moléculaire de la pression artérielle, les chercheurs japonais supprimèrent le gène codant l'endothéline 3 chez la souris. Surprise : la pression sanguine de l'animal était normale, mais son côlon hypertrophié et son pelage tacheté ! Sans le vouloir, ils avaient reproduit les souris qui, trente ans plus tôt, avaient intrigué Priscilla Lane au laboratoire Jackson. Plus précisément, il fut ensuite montré que chez les souris *lethal spotted*, le gène de l'endothéline 3 était muté, tandis que chez les souris *piebald lethal*, il s'agissait du gène de son récepteur, EDNRB (voir la figure ci-dessus).

Cela expliquait les résultats des expériences de greffes : le récepteur étant habituellement localisé sur les cellules de la crête neurale, son absence chez les souris *piebald lethal* empêchait >



Au bout de sept jours de développement, l'intestin d'un embryon de poulet mesure environ 1 centimètre de l'estomac à l'anus (ci-contre). À ce stade, les cellules de la crête neurale ont parcouru le chemin indiqué en rouge et se trouvent à peu près à l'entrée du côlon. Si elles s'arrêtent là, le côlon adulte sera dépourvu de cellules nerveuses.