



Comment transformer un tentacule en pied

En identifiant un régulateur clé de l'identité cellulaire, une équipe de l'UNIGE et du FMI est parvenue à modifier la structure et la fonction des cellules de tentacules chez l'hydre.

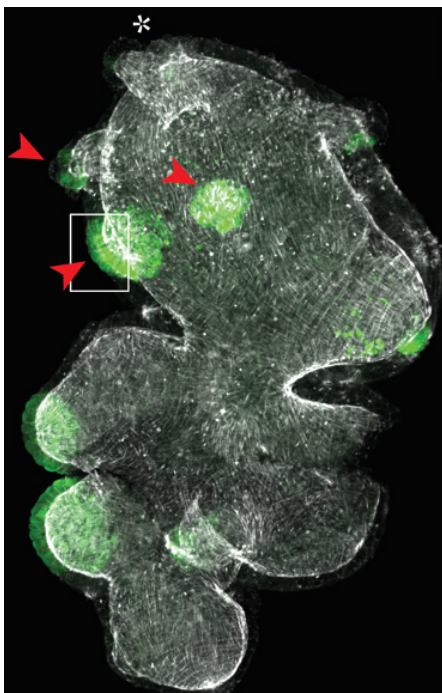
Humains, animaux, végétaux: tous les organismes multicellulaires sont constitués de cellules spécialisées dites différenciées. Ainsi, les cellules qui composent l'épiderme n'ont pas la même identité - ni la même fonction - que celles qui tapissent le système digestif, par exemple. Cependant, les mécanismes permettant à ces cellules de maintenir leur identité sont encore mal connus. En travaillant sur l'hydre, une équipe de l'Université de Genève (UNIGE), en collaboration avec l'Institut Friedrich Miescher pour la recherche biomédicale (FMI) de Bâle, en a découvert l'un des régulateurs clés: le facteur de transcription *Zic4*. Après avoir réduit son expression, les chercheurs/euses ont constaté que les cellules de tentacules de l'hydre changeaient d'identité et se transformaient en cellules de pieds, formant dans la tête de l'animal des pieds fonctionnels. Ces résultats sont à découvrir dans le journal *Science Advances*.

Lorsqu'un organisme vivant se développe, ses cellules souches se divisent et donnent progressivement naissance à de nouvelles cellules, capables d'accomplir une ou plusieurs fonctions particulières. Ce processus de spécialisation cellulaire est appelé différenciation. Ainsi, les cellules qui composent la surface de la peau seront différentes, morphologiquement et physiologiquement, de celles qui constituent par exemple les tissus digestifs ou le système nerveux. Dans de très rares cas, certaines cellules déjà différenciées peuvent encore changer de structure et de fonction – et donc d'identité – au cours de leur existence. On parle alors de transdifférenciation.

Si les mécanismes de la différenciation sont connus, ceux qui permettent à la cellule spécialisée de maintenir son identité – et donc d'empêcher sa dédifférenciation (perte d'identité) ou sa transdifférenciation (changement d'identité) – restent mystérieux. Pour les étudier, les espèces qui régénèrent leurs organes, leurs membres ou leur corps entier constituent des modèles privilégiés. Au sein de ces organismes, certaines cellules perdent en effet provisoirement leur identité avant de se renouveler et d'assurer une nouvelle fonction. C'est en particulier le cas de l'hydre d'eau douce, un petit invertébré mesurant en moyenne 1,5 cm, capable de régénérer n'importe quelle partie amputée tout au long de sa vie.

Un régulateur clé identifié

En s'appuyant sur ce modèle animal, des chercheurs/euses de l'Université de Genève (UNIGE), en collaboration avec l'Institut Friedrich Miescher pour la recherche biomédicale (FMI) de Bâle, ont identifié un régulateur clé du maintien de l'identité cellulaire: le facteur de transcription *Zic4*, soit une protéine localisée dans les noyaux des cellules de l'hydre, chargée de réguler l'expression d'une série de gènes cibles. «Nous démontrons plus précisément que *Zic4*



© CC-BY-NC

Hydre chez laquelle la quantité de *Zic4* a été réduite. Les têtes de flèches rouges indiquent les tentacules transformés en pieds, l'astérisque indique la bouche de l'animal.

Illustrations haute définition

contact

Brigitte Galliot (FR/EN)

Professeure honoraire
Département de
génétique et évolution
Faculté des sciences

Institut de génétique
et génomique (iGE3)

UNIGE

+41 22 379 67 74

Brigitte.Galliot@unige.ch

Matthias Christian VOGG (EN/ALL)

Maître-assistant

Département de
génétique et évolution
Faculté des sciences

Institut de génétique
et génomique (iGE3)

UNIGE

+41 22 379 67 59

Matthias.Vogg@unige.ch

DOI: [10.1126/sciadv.ab00694](https://doi.org/10.1126/sciadv.ab00694)

UNIVERSITÉ DE GENÈVE **Service de communication**

24 rue du Général-Dufour
CH-1211 Genève 4

Tél. +41 22 379 77 17

media@unige.ch
www.unige.ch

joue un rôle crucial pour la formation et le maintien des cellules qui composent les tentacules, et qu'en réduisant son expression, il est possible de modifier l'organisation et la fonction de ces cellules», explique Matthias Christian Vogg, maître-assistant au Département de génétique et évolution de la Faculté des sciences et à l'Institut de génétique et de génomique (iGE3) de l'UNIGE, ainsi que premier auteur de l'étude.

En réduisant de moitié le niveau d'expression de *Zic4*, les scientifiques ont découvert que les cellules épithéliales de la couche externe des tentacules se transformaient en cellules épithéliales du pied. «On appelle pied le disque basal de l'hydre. Les cellules qui le composent sont très spécialisées: elles sécrètent du mucus qui permet à l'animal de se fixer au milieu environnant. Après réduction de *Zic4*, il n'a fallu que quelques jours pour que le processus de transdifférenciation des cellules de tentacules s'opère et entraîne le développement de pieds à la place des tentacules», indique Brigitte Galliot, professeure honoraire au Département de génétique et évolution de la Faculté des sciences et à l'iGE3 de l'UNIGE, qui a supervisé l'étude.

Un retour au berceau

Les scientifiques ont également découvert que les cellules transdifférenciées retournent au préalable dans le cycle cellulaire, sans pour autant se diviser. Elles perdent alors leur première identité. «Ces cellules réactivent le processus de synthèse de l'ADN, et donc de duplication des chromosomes, à l'oeuvre lors de la prolifération cellulaire sans pour autant aller jusqu'à la division mitotique», explique Charisios Tsiairis, chef de groupe junior au FMI et co-dernier auteur de l'étude.

Pour réduire l'expression du gène *Zic4*, des molécules inhibant son expression ont été «électroportées» dans l'épiderme de l'animal. «Puis, nous avons détecté par double marquage, à la fois un marqueur spécifique des cellules de tentacules et un marqueur des cellules de pied dans les mêmes cellules, prouvant que ces cellules se transdifférencient puisqu'elles passent par un stade où elles sont encore un peu tentacule et déjà un peu pied. Cette phase transitoire est la signature du processus de transdifférenciation», détaille Chrystelle Perruchoud, assistante de recherche au Département de génétique et évolution de la Faculté des sciences et à l'iGE3 de l'UNIGE.

Ces résultats fournissent de nouvelles clés pour comprendre la transdifférenciation. Ils pourraient ouvrir la voie à de nouvelles thérapies visant, chez l'humain, à régénérer certains types de cellules déficients. Pour l'heure, de nombreuses questions subsistent: «*Zic4* joue-t-il le même rôle chez d'autres animaux? Diminuer encore davantage son expression permettrait-il d'engendrer d'autres types de cellules? Cela sans oublier qu'il existe probablement encore d'autres régulateurs importants de la transdifférenciation à découvrir», conclut Brigitte Galliot.