Une approche ‘mini-cerveau’ de la recherche sur la maladie d'Alzheimer.

Parker L Andersen, Abdel Khalil, PatrickVermette and Tamas Fülöp.
Centre de Recherche sur le Vieillissement et Université de Sherbrooke.

Résumé:

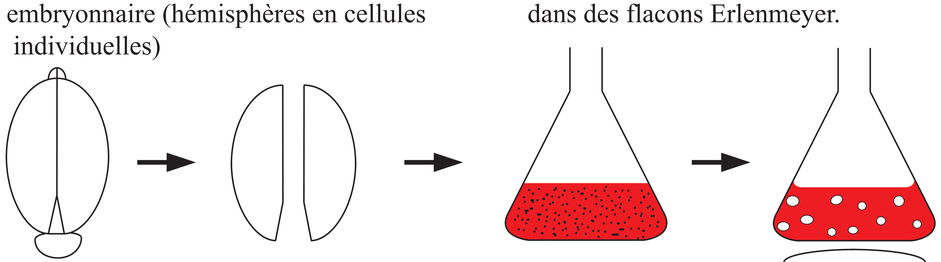
L'un des facteurs limitants de la recherche sur la maladie d'Alzheimer est l'absence de modèles expérimentaux appropriés. D'autres chercheurs utilisent la technologie des cellules souches pour produire des sphéroïdes tridimensionnels (également appelés organoïdes), mais la technologie est encore en développement et limitée au contenu cellulaire. Nous utilisons une approche alternative avec des tissus cérébraux embryonnaires. La procédure simplifiée consiste à dissocier le tissu cérébral du rat embryonnaire en cellules individuelles, qui se rassemblent spontanément dans des centaines de petits agrégats tridimensionnels appelés ‘mini-cerveaux’. Ces structures représentent en partie la région du cerveau dont elles sont dérivées en ce qui concerne l'histologie et le contenu cellulaire, et devraient être partiellement fonctionnelles (présentant une connectivité électrique neuronale spontannée). Cela permet une manipulation expérimentale simultanée efficace sur des échantillons multiples et identiques. Nous caractérisons actuellement ces structures pour comprendre comment elles peuvent être manipulées et analysées expérimentalement. Bien que de nombreuses recherches puissent être réalisées à l'aide de tissus de rongeurs, les rongeurs ne reçoivent pas la maladie d'Alzheimer. L'optimisation du modèle de rat ici est une condition préalable à l'utilisation prévue du tissu humain pour produire des ‘mini-cerveaux humains’ comme modèle ultérieur pour la recherche sur la maladie d'Alzheimer.

Il s'agit d'un projet pilote visant à lancer un système modèle, basé sur la littérature publiée, avec l'intention éventuelle d'avancer vers le tissu humain.

Protocole:

1. Dissocier les différentes parties du cerveau embryonnaire (hémisphères en cellules individuelles)

2. Culture en suspensions rotatives dans des flacons Erlenmeyer.

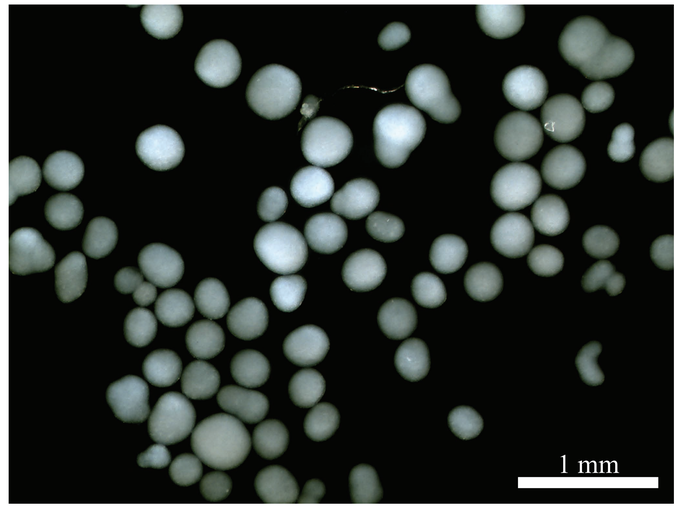


Environ le jour embryonnaire 17

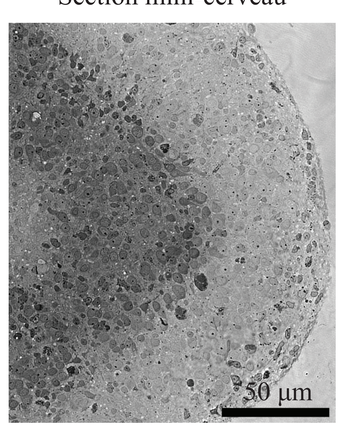
Formation spontannée de mini-cerveaux (début d'agrégation dans les 2 jours)

Cultures préliminaires:

Mini-cerveaux, culture de 21 jours en rotation

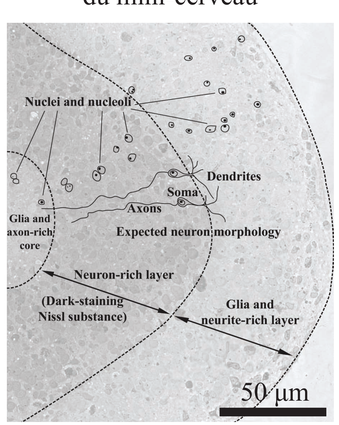


Section mini-cerveau



Section de Toluidine bleue, 10 jours en culture

Schéma prévu * représentation du mini-cerveau



*Basé sur la littérature publiée

Ce que nous attendons des mini-cerveaux:

- se composent de différents types cellulaires du cerveau:
  - neurones
  - astrocytes
  - microglies
  - oligodendrocytes
  - cellules vasculaires.
- sont de taille uniforme
- avoir une architecture prédictive
- sont fonctionnels
  - formation compacte de la myéline
  - formation de synapses, activités de neurotransmetteur
  - activité électrique spontanée.
- sont hautement reproductibles

Les avantages de ce système:

- rentable (par rapport à l'utilisation d'animaux vivants ou de cellules souches)
- permettre aux cellules précurseurs de former spontanément des tissus dans des modèles de développement
- interactions complexes de cellules 3D ressemblant partiellement à des tissus matures cérébraux.
- hautement modifiable au niveau de la manipulation expérimentale, et des analyses

Applications potentielles:

Nous espérons que les cultures mini-cerveaux seront applicables à diverses pathologies du cerveau, tel que:
- La maladie d'Alzheimer
- Sclérose en plaque
- regénération neuronale
- accident vasculaire cérébral
- maintenance du système vasculaire
- toxicologie

Certains de ces éléments ont déjà été publiés dans la littérature.

Le financement est fourni par le CdRV.