

Analyse de la prolifération et de la différenciation des progéniteurs pancréatiques pendant le développement fœtal humain

Adrian Villalba, Yorick Gitton, Virginie Aiello, Megumi Inoue, Maryne Toupin, Severine Mazaud-Guittot, Alain Chédotal, Raphaël Scharfmann.

La prolifération et différenciation de cellules progénitrices font partie des phénomènes clé du développement prénatal. Leur compréhension participe non seulement aux connaissances de biologie fondamentale, mais aussi à la caractérisation de nouvelles cibles thérapeutiques. Notre étude a porté sur la prolifération et la différenciation des cellules progénitrices pancréatiques, dans l'embryon humain.

Grâce à la technique de microscopie à feuillet de lumière en combinaison avec immunomarquage à montage entière et clarification des tissus (LFSM), nous décrivons la croissance du pancréas humain entre la 5^{ème} et 11^{ème} semaine post-conception (PCW). A des stades de développement similaires, nous observons des différences de morphogenèse entre le pancréas murin et humain. Nous démontrons pour la première fois que les cellules β exprimant l'insuline apparaissent dès la 5^{ème} PCW chez l'Homme, soit deux semaines plus tôt qu'établi par d'autres techniques. Nous montrons en 3D que le pancréas est régionalisé tant par sa prolifération que par sa différenciation. Par exemple, les cellules β se situent dans la partie intérieure du pancréas fœtal, en contact avec les fibres nerveuses. A l'inverse, les cellules progénitrices proliférantes se trouvent à la périphérie du pancréas, suggérant l'existence de deux niches pancréatiques: l'une dédiée à la prolifération, l'autre à la différenciation.

Afin d'étudier ces différentes niches, nous avons mis au point une méthode de culture *ex vivo* du pancréas fœtal humain en interface air-liquide, permettant la prolifération des progéniteurs pancréatiques. Ces expériences ont révélé un effet mitogène de PDGFAA sur les progéniteurs épithéliaux pancréatiques, qui pourrait provenir du mésenchyme pancréatique.

En résumé, l'approche en 3 dimensions nous a permis d'identifier une nouvelle caractéristique de développement du pancréas humain: la séparation spatiale. Finalement, la culture *ex vivo* a révélé un rôle majeur de PDGFAA sur la prolifération de ces dernières.