

Séance plénière

Limites et enjeux des thérapies cellulaires

Hope and limits in cell therapies

A. Bennaceur-Griscelli, W. Vainchenker *

Inserm U 362, IFR 54, Institut Gustave-Roussy, PR1, 39, rue Camille-Desmoulins, 94805 Villejuif, France

Disponible sur internet le 11 mai 2005

Résumé

Le système hématopoïétique est un modèle cellulaire unique pour étudier la biologie de cellules souches et de comprendre leur intérêt thérapeutique. Ces dernières années l'utilisation de cellules souches dans les thérapies régénératrices a suscité de nombreux espoirs avec des applications dans des pathologies très fréquentes. Cependant le modèle du système hématopoïétique a montré l'intérêt de telles thérapeutiques mais également les difficultés à manipuler des cellules souches *in vitro* tout en gardant leurs propriétés fonctionnelles. L'amélioration des connaissances dans la biologie des cellules souches hématopoïétiques est absolument nécessaire pour aboutir à des progrès thérapeutiques réellement significatifs. Il en est de même pour les autres tissus. Les cellules souches adultes pluripotentes ou de cellules souches embryonnaires sont de nouvelles voies de recherche qui ouvrent de nouveaux espoirs en médecine régénératrice mais elles nécessitent de nombreux travaux fondamentaux avant de pouvoir être utilisées en thérapeutique.

© 2005 Elsevier SAS. Tous droits réservés.

Abstract

The hematopoietic system is one of the best characterized human cellular system in which a multipotent adult stem cell is at the origin of all the cells of a tissue. These last years, the use of stem cells has given rise to many hopes in regenerative medicine, especially in diseases without efficient therapies. However the hematopoietic system in which stem cell transplantation has entered in clinical practice for many years has also shown the limits of these approaches. Especially the *in vitro* manipulation of hematopoietic stem cells remains a challenge which requires more fundamental knowledge on the biology of stem cells including self renewal and homing. Knowledge for other tissue system is even more preliminary but the same experimental strategy used for hematopoietic stem cell can be translated and may accelerate their use in cell therapies. Characterization of human adult pluripotent stem cells and the generation of human ES cells capable to differentiate towards several tissues have led to new hopes but the road to their use in therapies may be long and will require a lot of investment in basic biology.

© 2005 Elsevier SAS. Tous droits réservés.

Mots clés : Cellules souches ; Hématopoïèse ; Thérapie cellulaire ; Cellules souches embryonnaires

Keywords: Adult stem cell; Embryonic stem cell; Hematopoiesis; Cell therapy

La médecine régénératrice fondée sur l'utilisation de cellules souches est devenue ces dernières années un sujet de grands espoirs thérapeutiques. Ces espoirs reposent sur la notion récente de l'existence de cellules souches adultes dans de nombreux organes capables de régénérer des tissus lésés et sur de nombreuses publications qui ont insisté sur les propriétés de « plasticité » des cellules souches. La possibilité de régénérer de nombreux tissus à partir de cellules souches

hématopoïétiques ou de cellules souches isolées dans le tissu hématopoïétique (moelle ou sang) et donc d'accès facile a encore augmenté ces espoirs de nouvelles thérapies à court terme. Les résultats plus récents ont montré les limites de ces abords et que des progrès majeurs ne pourraient venir que d'une meilleure connaissance de la biologie des cellules souches ou des mécanismes de régénération de nombreux tissus. Ces difficultés rencontrées avec les cellules souches adultes suggèrent que les cellules souches embryonnaires peuvent représenter, à terme, une alternative importante à la fois, pour comprendre la biologie des cellules souches et pour des thé-

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : verpre@igr.fr (W. Vainchenker).

rapies. Le champ d'application de la médecine régénératrice et de la thérapie cellulaire est énorme et implique des maladies extrêmement fréquentes comme le diabète, l'insuffisance cardiaque et l'infarctus du myocarde et la plupart des maladies dégénératives. Cependant nous prendrons comme modèle le système hématopoïétique qui est le modèle le mieux connu de différenciation des cellules souches et pour lequel il existe le plus d'applications thérapeutiques actuellement, même si, à l'avenir, les thérapies régénératrices risquent d'impliquer essentiellement d'autres tissus.

1. Le système hématopoïétique : la définition des cellules souches, organisation et régulation

Le système hématopoïétique est organisé suivant une hiérarchie : un compartiment de cellules souches multipotentes (cellules à potentialité myéolymphoïde), un compartiment de progéniteurs habituellement déterminés et un compartiment des cellules en cours de maturation. Les cellules souches hématopoïétiques (CSH) sont comme les autres cellules souches des cellules dites « indifférenciées » et qui sont définies par leur capacité à reconstituer l'hématopoïèse. Une seule cellule souche est capable de reconstituer l'hématopoïèse d'une souris. Les cellules souches hématopoïétiques sont les seules cellules à durée de vie longue du système hématopoïétique et leurs capacités de reconstituer l'hématopoïèse sont liées à trois grandes propriétés ; la multipotence, l'autorenouvellement (capacité à donner au moins une cellule fille identique à elle-même) et les capacités de migration.

Les cellules souches hématopoïétiques sont les cellules les plus importantes pour la reconstitution hématopoïétique durable à long terme, alors que le court terme dépend d'une autre population correspondant soit à une catégorie de cellules souches appelées « short term reconstitution cell (ST-RC) » avec des capacités d'autorenouvellement limitées soit de progéniteurs souvent déterminés capables de s'implanter et de reconstituer l'hématopoïèse à court terme.

Pour la thérapie cellulaire deux propriétés sont essentielles pour les cellules souches hématopoïétiques : l'autorenouvellement et la migration.

L'autorenouvellement est la propriété qui permet de maintenir, voir d'amplifier les cellules souches hématopoïétiques. Au cours de l'ontogenèse, les cellules souches hématopoïétiques fœtales et à un niveau moindre de nouveau-né ont des propriétés d'autorenouvellement supérieures à celles de l'adulte car à cette période de l'ontogénie l'hématopoïèse est encore en pleine expansion. Au contraire chez l'adulte, le compartiment des cellules souches hématopoïétiques est stable.

Les molécules extérieures ou intracellulaires qui régulent l'autorenouvellement des cellules souches sont encore mal connues.

Les cytokines hématopoïétiques (SCF, FLT3-L, TPO, IL3, IL11) qui induisent la prolifération et la différenciation des progéniteurs hématopoïétiques ont un effet proche sur les cellules souches hématopoïétiques. Elles induisent la mise en

cycle rapide de cellules naturellement en G0 et les poussent dans la différenciation vers des ST-RC et des progéniteurs.

Les molécules externes qui régulent l'autorenouvellement commencent à être mieux connus et ne correspondent pas à des cytokines mais à des molécules de type morphogènes impliquées dans l'embryogenèse.

La voie cruciale pour l'autorenouvellement apparaît être la voie Wnt qui permet l'activation de la β -caténine via un récepteur membranaire (Frizzled) et sa localisation nucléaire où elle activerait un grand nombre de gènes impliqués dans l'autorenouvellement. D'autres voies semblent impliquer dans l'autorenouvellement comme la voie Notch via ses ligands Jagged et Delta, la voie *Sonic Hedgehog* et les différentes BMP (*Bone Morphogenesis Protein*).

Les molécules intracellulaires qui régulent les cellules souches commencent également à être caractérisées comme la télomérase, nécessaire pour conserver une intégrité génétique et empêcher une sénescence rapide, certains homéogènes comme HoxB4 qui est directement impliquée dans l'autorenouvellement et la préservation du compartiment des cellules souches. D'autres facteurs de transcription régulent l'autorenouvellement comme la famille des gènes polycombes en particulier *BMI-1*, *GATA2* et *GFI-1*. Il apparaît qu'une partie de cet effet sur l'autorenouvellement soit liée au contrôle du cycle cellulaire en particulier d'inhibiteurs de CDK comme p21 ou p19.

L'autre propriété des cellules souches hématopoïétiques concerne leurs propriétés de migration et d'adressage dans le tissu hématopoïétique. Cette propriété nécessite à la fois l'action de chimiokines pour leur capacité d'attraction et des molécules d'adhésion. Parmi ces molécules, la chimiokine SDF-1 et son récepteur CXCR4 jouent un rôle crucial probablement dans l'adressage mais surtout dans la rétention des cellules souches hématopoïétiques au niveau du tissu hématopoïétique et de la niche hématopoïétique. L'autre molécule cruciale est l'intégrine $\alpha 4\beta 1$ qui permet aux cellules hématopoïétiques d'interagir avec les cellules endothéliales et la matrice extracellulaire.

Ces deux molécules sont impliquées dans la mobilisation des cellules souches hématopoïétiques dans le sang et dans la rétention des cellules souches hématopoïétiques dans la niche hématopoïétique.

La niche hématopoïétique est une structure encore hypothétique où sont localement régulées les cellules souches hématopoïétiques. Cette niche est composée de cellules du stroma médullaire en particulier de fibroblastes, de cellules musculaires lisses, voir de cellules endothéliales. Récemment on a insisté sur le rôle des ostéoblastes dans la régulation de l'autorenouvellement des cellules souches. Au niveau de la niche hématopoïétique sont synthétisées les principales molécules qui régulent l'autorenouvellement des cellules souches comme les molécules Wnt, BMP ou Jagged-Delta ainsi que des cytokines. Les différents ligands des molécules d'adhésion de la matrice extracellulaire ou cellulaire y sont présents et des chimiokines comme SDF-1 y sont synthétisées.

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/10520899>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/10520899>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)