



REVUE GÉNÉRALE

## Biologie des cellules souches et perspectives thérapeutiques : enjeux interdits ?

### Stem cell biology and therapeutic hopes: forbidden game?

C. Carron<sup>a,\*</sup>, L. Besse<sup>a,1</sup>, A. Besse<sup>b,1</sup>, C. Durand<sup>a</sup>

<sup>a</sup> *Laboratoire de biologie du développement, UMR-CNRS 7622, université Pierre-et-Marie-Curie, 9, quai Saint-Bernard, 75005 Paris, France*

<sup>b</sup> *Centre de recherche Vitry-Alfortville, Sanofi-Aventis, 13, quai Jules-Guesde, 94400 Vitry-Sur-Seine, France*

#### MOTS CLÉS

Cellules souches embryonnaires et adultes ;  
Thérapie cellulaire ;  
Reprogrammation nucléaire

**Résumé** La biologie des cellules souches et leur application thérapeutique constituent à l'heure actuelle un des sujets les plus excitants des sciences du vivant. L'intérêt majeur de ces cellules en biologie fondamentale comme en médecine régénérative, réside dans leur capacité unique à aussi bien s'autorenouveler que s'engager dans une ou plusieurs voies de différenciation. Néanmoins, de nombreuses questions demeurent et, à ce jour, très peu de pathologies peuvent être traitées par des approches fondées sur ces cellules. La rareté ou l'inaccessibilité des cellules souches adultes, l'absence de marqueurs permettant de les identifier physiquement et de les purifier ainsi que notre connaissance extrêmement limitée des mécanismes fondamentaux qui président à leur autorenouvellement sont autant de raisons qui limitent leur utilisation dans des approches cliniques. Les cellules souches embryonnaires, par leur exceptionnel potentiel de prolifération et de différenciation, apparaissent comme une alternative aux cellules souches adultes mais leur manipulation chez l'homme est à l'origine d'un large débat dans nos sociétés pour des raisons à la fois éthique et juridique. Enfin, l'utilisation de cellules souches (ou des précurseurs qui en sont dérivés) dans un cadre thérapeutique nécessite de définir avec une grande précision les conditions expérimentales permettant leur amplification *in vitro* et *in vivo*, de vérifier leur intégration fonctionnelle au sein du tissu lésé et de s'assurer de l'absence de potentiel tumorigène. Ces points seront abordés dans cette revue afin de permettre aux lecteurs de prendre contact avec les enjeux et les limites actuelles de la biologie des cellules souches.

© 2007 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

*Abréviations* : Cellules ES, cellules souches embryonnaires ; CSHs, cellules souches hématopoïétiques ; KTLS, cellules c-kit<sup>+</sup>Thyl<sup>ow</sup>Lin<sup>-</sup>Sca-1<sup>+</sup> ; MAPCs, *multipotent adult progenitor cells* ; CSNh, cellules souches neurales humaines ; CSEh, cellules souches embryonnaires humaines.

\* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : [carron@ccr.jussieu.fr](mailto:carron@ccr.jussieu.fr) (C. Carron).

<sup>1</sup> Les deux auteurs ont contribué à part égale.

**KEYWORDS**

Embryonic and adult stem cells;  
Cell therapy;  
Nuclear reprogramming

**Abstract** Stem cell biology is one of the most exciting subjects in life science nowadays. The major point in stem cell biology is the extraordinary capacity of these cells to self-renew and to give rise to different cell types. Nevertheless, major issues remain to be cleared and very few diseases can actually be cured based on stem cell therapy. Adult stem cells remain difficult to locate, isolate and amplify in a homogeneous fashion and, thus, limit their therapeutic application in clinical trial. Embryonic stem cells could represent a new hope in stem cell therapy but in addition to the scientific difficulties, over ethical and judiciary issues should be addressed. In order to cure routinely patients, controlled conditions for stem cell isolation, amplification, differentiation, and administration must be defined and effective tissue integration have to be established. In this review we will discuss these different aspects of stem cell biology.

© 2007 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Un des enjeux centraux de la médecine a toujours été de contourner et réparer les effets débilissants d'une maladie ou d'une lésion traumatique sur les tissus et les organes. Dès la fin des années 1960, certaines pathologies ont pu être prises en charge à l'aide d'implants artificiels capables de pallier des défauts essentiellement mécaniques (dès 1967, les premières greffes de valves cardiaques et de hanche artificielle ont été effectuées). Avec les progrès de la chirurgie transplantatoire, le remplacement de tissus et d'organes entiers a été rendu possible. Cependant, ces techniques présentent des inconvénients majeurs : incapacité des implants artificiels à intégrer des signaux de régulation endogènes, obligation de les remplacer au bout d'une quinzaine d'années, nombre restreint de donneurs d'organes, réactions de rejet de greffe, nécrose, effets secondaires des traitements immunosuppresseurs sur le confort de vie des patients transplantés. Dans une société où ses membres sont de plus en plus âgés, la question de la médecine réparatrice devient un problème de santé publique majeur.

Les cellules souches adultes, fœtales et embryonnaires représentent une source potentiellement illimitée de cellules aux capacités de différenciation extrêmement variées. Très légitimement, la question de leur utilisation en thérapie réparatrice a été soulevée et étudiée. Au-delà des questions scientifiques qui feront en partie l'objet de cette revue, l'utilisation des cellules souches embryonnaires est à l'origine d'une réflexion éthique d'ampleur mondiale dont l'histoire ne fait que commencer.

## Logique des cellules souches

L'étude de la biologie des cellules souches répond à une certaine logique et nécessite une méthodologie particulière. Ces cellules ont, en effet, deux propriétés fondamentales qui les distinguent des autres types cellulaires et qui peuvent paraître à première vue paradoxales. Elles sont capables de se diviser sans se différencier (propriété d'autorenouvellement), ce qui permet de maintenir et/ou d'amplifier un contingent de cellules souches tout au long de la vie ou, au contraire, de s'engager dans une ou plusieurs voies de différenciation et ainsi donner naissance à un ou plusieurs types de cellules spécialisées (propriété de pluripotence). Cette propriété des cellules souches est

impliquée dans le renouvellement des tissus dans des contextes à la fois physiologiques mais aussi traumatiques. Du fait de leurs capacités d'autorenouvellement et de différenciation, ces cellules représentent des outils privilégiés dans le cadre de la médecine régénérative et d'approches de thérapies cellulaire et génique.

Il existe deux types de cellules souches qui se distinguent sur le plan de leur origine et de leur potentiel de prolifération et de différenciation : les cellules souches embryonnaires (cellules ES : *embryonic stem cells*) et les cellules souches adultes (Fig. 1).

Les premières dérivent de la masse cellulaire interne des embryons de mammifères au stade blastocyste (stade atteint après 4,5 jours de développement chez la souris). Ces cellules sont pluripotentes car elles peuvent participer in vivo à tous les tissus de l'organisme hormis certaines annexes embryonnaires. Seuls l'œuf fécondé et les deux ou quatre premiers blastomères ont cette capacité et sont qualifiés de totipotents. De façon très intéressante, les cellules ES prolifèrent in vitro à l'état indifférencié dans des conditions expérimentales définies. Par ailleurs, en fonction des conditions de culture utilisées in vitro, il est possible d'engager les cellules ES dans de multiples voies de différenciation (hématopoïétique, endothéliale, neurale, musculaire). Les cellules ES sont donc évidemment un modèle de choix pour les biologistes intéressés par les problèmes de différenciation cellulaire [1].

Les cellules souches adultes sont mises en évidence dans divers tissus (Fig. 1). Elles peuvent s'autorenouveler, mais ne donnent naissance qu'à un ou plusieurs types cellulaires spécifiques de leur tissu d'origine. L'étude de la biologie des cellules souches adultes pose aux biologistes et aux cliniciens deux questions essentielles :

- quelle est leur identité moléculaire et cellulaire ?
- Quels mécanismes régulent leurs capacités d'autorenouvellement et de différenciation ?

Il est en effet à ce jour impossible de purifier à homogénéité des cellules souches adultes. Cela est principalement lié au fait que ces cellules n'expriment aucun marqueur de surface qui leur soit spécifique. En revanche, des suspensions cellulaires peuvent être enrichies en cellules souches soit sur la base de l'expression de combinaisons de mar-

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/2059572>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/2059572>

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