



Disponible en ligne sur
ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France
EM|consulte
www.em-consulte.com



REVUE GÉNÉRALE

Les cellules stromales mésenchymateuses du tissu adipeux : historique, isolement, propriétés immunomodulatrices et perspectives cliniques



Adipose-derived stromal cells: History, isolation, immunomodulatory properties and clinical perspectives

N. Bertheuil^{a,*}, B. Chaput^{d,e}, C. Ménard^{b,c}, A. Varin^d,
I. Garrido^e, J.L. Grolleau^e, L. Sensébé^d, E. Watier^a,
K. Tarte^{b,c}

^a Service de chirurgie plastique et reconstructrice, université de Rennes 1, hôpital Sud, 16, boulevard de Bulgarie, 35200 Rennes, France

^b Inserm U917, université de Rennes 1, 35033 Rennes, France

^c Laboratoire SITI, établissement français du sang Bretagne, CHU de Rennes, 35033 Rennes, France

^d STROMA lab, UMR5273 CNRS/UPS/EFS, Inserm U1031, hôpital Rangueil, Toulouse, France

^e Service de chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique, université Paul-Sabatier, hôpital Rangueil, 31059 Toulouse, France

Reçu le 25 juin 2014 ; accepté le 25 septembre 2014

MOTS CLÉS

Cellules stromales
mésenchymateuses ;
Fraction vasculaire
stromale ;
Propriétés
anti-inflammatoires ;
Immunosuppression ;
Médecine régénérative

Résumé L'utilisation clinique des *adipose-derived stromal/stem cells* (ASC) en médecine réparatrice est en plein essor sur la dernière décennie. Les ASC font partie des cellules stromales mésenchymateuses initialement obtenues à partir de la moelle osseuse. Leurs capacités limitées de différenciation in vivo en cellules matures fonctionnelles ont conduit à une réévaluation de leurs mécanismes d'action. Ainsi, leur intérêt clinique semble essentiellement lié à des effets paracrines par le biais d'une production transitoire de facteurs à la fois trophiques et immunomodulateurs. Nous souhaitons faire ici une mise au point sur les dernières connaissances acquises en matière d'ASC ainsi que les perspectives cliniques qui en découlent que ce soit en thérapie cellulaire ou dans le cadre des transferts de tissu adipeux en chirurgie plastique. Nous

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : nbertheuil@gmail.com (N. Bertheuil).

rappellerons la méthode d'obtention des ASC et leurs mécanismes d'action avec un intérêt particulier pour leurs propriétés immunosuppressives/immunomodulatrices.

© 2014 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

KEYWORDS

Mesenchymal stromal cells;
Stromal vascular fraction;
Anti-inflammatory effect;
Immunosuppression;
Regenerative medicine

Summary Over the last decade, the clinical use of adipose-derived stromal/stem cells (ASC) in regenerative medicine is rapidly increasing. ASC belong to the mesenchymal stromal cells initially obtained from the bone marrow. Their limited differentiation capacity in vivo into functional mature cells has led to a reassessment of their mechanisms of action. One of the major clinical interests appears related to paracrine effects through a temporary production of trophic and immunomodulatory factors. Our purpose is to provide a review on the latest knowledge in the field of ASC, mechanisms of action, mainly immunomodulatory/immunosuppressive properties, methods of obtention, with a focus on clinical perspectives particularly in the field of cellular therapy and fat grafting technique in plastic surgery.

© 2014 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Introduction

Le tissu adipeux (TA) est constitué de graisse brune et de graisse blanche, cette dernière étant le composant quasi exclusif chez l'adulte. Le TA, en plus de sa fonction d'homéostasie énergétique via le stockage des lipides sous forme de triglycérides, est un véritable organe endocrine actif sécrétant plus de 600 facteurs comme la leptine et l'adiponectine [1] regroupés sous le nom d'adipokines [2]. Ces adipokines agissent de manière autocrine et paracrine et participent à l'adipogenèse, au métabolisme des adipocytes et à leurs fonctions, à l'inflammation, à l'immunité et à la reproduction. L'adipocyte est connu comme étant une cellule mature et différenciée et il est considéré comme incapable de se diviser [3]. Cependant, dans le cadre de l'obésité, le développement excessif du TA est dû à la fois à une hypertrophie des adipocytes mais aussi à une augmentation de leur nombre appelé hyperplasie [4,5]. Par ailleurs, nous savons désormais qu'environ 10 % de ce tissu se renouvelle tous les ans [6]. Cette création de novo constituant l'adipogenèse s'explique par la présence de cellules progénitrices capables de proliférer et de se différencier en adipocytes matures. Il existe plusieurs dénominations pour ces cellules dont la plus connue, retenue par l'IFATS (International Federation for Adipose Therapeutics and Science), est celle de cellules stromales issues du tissu adipeux ou ASC (*adipose-derived stem/stromal cells*) [7]. Les ASC constituent un sous-type de cellules stromales mésenchymateuses (CSM). Il est crucial de rappeler que ces cellules ont été essentiellement étudiées in vitro, après une phase de culture plus ou moins longue, et qu'il n'existe que peu d'arguments formels démontrant que les propriétés mises en évidence pour les ASC cultivées sont partagées par les ASC retrouvées in situ.

Dans le cadre de l'obésité, l'hypertrophie puis l'hyperplasie des adipocytes entraînent une hypoxie du tissu adipeux. Cette hypoxie déclenche un signal de stress qui aboutit à un état inflammatoire chronique du tissu lié à la production de cytokines pro-inflammatoires (TNF- α , IL-1, IL-6...) par les adipocytes et les macrophages présents au sein du tissu. De plus, les macrophages participent à l'amplification des signaux pro-inflammatoires et contribuent au recrutement d'autres cellules immunitaires.

Ces signaux ont été décrits comme activant les CSM obtenues en culture, dont les ASC, les rendant en particulier capables d'inhiber les différents effecteurs de l'immunité [8] mais aussi comme diminuant la capacité des ASC cultivées à se différencier en adipocyte [9–13]. Une connaissance exhaustive des propriétés fonctionnelles des ASC de grade clinique, obtenues dans des conditions contrôlées et reproductibles apparaît un élément important pour optimiser leur utilisation thérapeutique. La façon dont ces propriétés sont partagées par les ASC in situ est un autre élément fondamental, qui permettra de préciser leur implication en physiologie, au sein du TA sain, mais aussi en pathologie, notamment dans le contexte de l'obésité.

Les CSM : caractéristiques et hétérogénéité

Les CSM ont été décrites dès les années 1960 et ont été isolées initialement à partir de la moelle osseuse (BM-MSC pour *bone marrow-mesenchymal stem cells*) [14]. Les CSM cultivées sont définies par 3 propriétés :

- elles adhèrent au plastique et prolifèrent in vitro ;
- elles sont multipotentes, c'est-à-dire qu'elles peuvent se différencier en divers types cellulaires issus du mésoderme [15,16] (os, cartilage, tissu adipeux) ;
- à la différence des cellules hématopoïétiques, elles n'expriment pas de marqueur de surface spécifique, ce qui a limité à ce jour leur isolement et leur caractérisation.

Le phénotype minimal requis est la présence de CD105, CD73, CD90 (≥ 95 % positivité) et l'absence d'expression des marqueurs hématopoïétiques (≤ 2 %). De plus, les CSM en l'absence de stimulus inflammatoire (en particulier l'interféron gamma [IFN- γ]) n'expriment pas HLA-DR (une molécule du complexe majeur d'histocompatibilité de classe II) en accord avec une faible immunogénicité [15]. Des travaux plus récents démontrent que les CSM sont présentes dans de multiples tissus et leur première description dans le tissu adipeux remonte à 2001 [17]. Ce dernier est un réservoir important et facilement accessible d'ASC par les techniques de liposuction utilisées en routine en chirurgie plastique [18].

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/3184507>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/3184507>

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