

Conférence d'actualité

Plasticité des cellules ostéoprogénitrices

Cell plasticity of osteoprogenitors[◇]

Marie Hélène Lafage-Proust*, Thierry Thomas, Alain Guignandon, Luc Malaval
Aline Rattner, Laurence Vico

LBTO Inserm 890, IFR 143, université Jean-Monnet, 15, rue A.-Paré, 42023 Saint-Étienne, France

Reçu le 6 septembre 2007 ; accepté le 7 septembre 2007

Disponible sur internet le 14 septembre 2007

Résumé

La plasticité cellulaire est la capacité de certaines cellules à se différencier en types cellulaires dont le phénotype est différent, voire sans rapport avec celui de leur tissu d'origine. Les ostéoblastes proviennent de la différenciation de progéniteurs qui sont situés dans la moelle osseuse ou à la périphérie des vaisseaux. Les cellules stromales de moelle peuvent se différencier, entre autres, en adipocytes en partie aux dépens des ostéoblastes. Des facteurs systémiques le plus souvent hormonaux, ou locaux, apportés par le microenvironnement et les contraintes mécaniques sont capables de moduler la balance ostéoblaste/ adipocytes en induisant ou réprimant l'activité de facteurs de transcription nécessaires à leur différenciation. Une meilleure connaissance des bases moléculaires de ce contrôle ouvre de nombreuses perspectives thérapeutiques.

© 2007 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Mots clés : Différenciation cellulaire ; Cellules souches ; Cellules stromales de moelle ; Adipocytes ; PPAR gamma

Keywords : Cell differentiation; Stem cells; Marrow stromal cells; Adipocytes; PPAR gamma

1. Introduction

Il y a quelques années, l'engagement vers une voie de différenciation cellulaire était considéré comme un processus habituellement non réversible et unidirectionnel. La différenciation cellulaire est le processus qui aboutit à un phénotype cellulaire « terminal » en passant par plusieurs étapes successives. L'exemple type est la différenciation des cellules hématopoïétiques, basée sur une hiérarchie de progéniteurs qui ont progressivement des potentialités de différenciation de plus en plus restreintes : une cellule totipotente peut se différencier, entre autres, en cellule souche myéloïde ou lymphoïde, qui, chacune, est à l'origine d'un lignage. Les différents lignages sont bien séparés et il n'y a pas de « saut » possible d'un type cellulaire à un autre. La progression rapide des connaissances dans le domaine des cellules souches a révolutionné en

quelques années notre compréhension de la différenciation cellulaire et a fait naître le concept de plasticité cellulaire.

2. Généralités sur les cellules souches adultes

Une cellule souche a la capacité unique de s'autorenouveler indéfiniment, ou de manière prolongée, et de produire différentes cellules spécialisées (différenciées). L'autorenouvellement est assuré par une division asymétrique des cellules souches qui donne des cellules filles différentes : une de ces deux cellules est identique à la cellule mère, l'autre va se différencier. Il existe globalement deux types principaux de cellules souches en fonction de leur origine : les cellules souches embryonnaires qui dérivent de la masse interne du blastocyste (embryon de 4 à 5 jours), et les cellules souches adultes qui dérivent de tissus adultes. Les cellules souches embryonnaires sont pluripotentes : elles peuvent produire tous les types cellulaires (plus de 200 types différents de cellules). Les cellules souches adultes sont, elles, multipotentes, elles participent au renouvellement et à la réparation des tissus adultes. On pensait que le potentiel des cellules souches était déterminé de façon précoce par l'origine embryologique du tissu qui les hébergeait : ectoderme, méso-

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : MH.Lafage.Proust@univ-st-etienne.fr
(M.H. Lafage-Proust).

◇ Pour citer cet article, utiliser ce titre en anglais et sa référence dans le n° 6, 2007 de *Joint Bone Spine*.

derme, ou endoderme. Les cellules souches qui résidaient dans un tissu étaient dédiées à ce tissu et se différenciaient dans les limites des types cellulaires du tissu d'origine, leurs capacités de renouvellement étaient limitées. Ainsi, les cellules souches issues d'un tissu d'origine ectodermique (comme la rétine ou le tissu nerveux) ne pourraient en aucun cas se différencier en cellules de type mésodermique comme les cellules musculaires.

Dans les années 1997–1999, des travaux ont montré qu'au contraire, des cellules souches adultes pouvaient se différencier en cellules d'un tissu d'origine embryonnaire différente. Il a été montré qu'après avoir été injectées en IV (intraveineuse), des cellules souches neurales adultes sont capables de se différencier en cellules hématopoïétiques (myéloïdes et lymphocytes B et T) [1]. Après coculture avec des myoblastes ou injection dans le muscle squelettique, des cellules souches neurales adultes sont capables de donner des cellules musculaires [2]. Des cellules souches hématopoïétiques peuvent devenir des hépatocytes in vivo [3] ou des neurones dans le cerveau de souris adultes [4]. Certains résultats de ces études ont été remis en cause par la suite, il n'en reste pas moins qu'un grand pas avait été franchi.

3. Plasticité cellulaire et plasticité des ostéoblastes

La plasticité cellulaire est la capacité de certaines cellules à se différencier en types cellulaires dont le phénotype est différent, voire sans rapport avec celui des cellules de leur tissu d'origine. On parle de plasticité « orthodoxe » lorsque les cellules souches se différencient en cellules ayant la même origine embryonnaire (par exemple : cellules souches stromales de moelle → adipocyte) et de plasticité « non-orthodoxe » lorsque les cellules souches se différencient en cellules d'origine embryonnaire différente (cellules souches stromales de moelle → neurone). Les cellules souches provenant d'un tissu sont capables de passer dans la circulation sanguine et d'aller se localiser dans le tissu à réparer. Cela suppose des facteurs stimulant la mobilisation de ces cellules hors du tissu d'origine et des facteurs aptes à les attirer dans le tissu lésé. Ces phénomènes ont été montrés dans la pathologie cardiovasculaire. Il est possible que des cellules ostéoprogénitrices non encore différenciées migrent de la moelle d'un os sain vers un foyer de fracture [5] mais les données sont encore peu nombreuses.

Après les travaux pionniers de Owen et Freidenstein [6] dans les années 1980, Pittenger et al. ont montré que les cellules stromales adultes de la moelle peuvent se différencier in vitro en différentes lignées, dont les ostéoblastes [7]. Il « suffit » de mettre dans le milieu de culture les molécules capables d'induire de façon spécifique l'apparition d'adipocytes, de chondrocytes ou d'ostéoblastes. La différenciation ostéoblastique, caractérisée par des marqueurs phénotypiques tels que la phosphatase alcaline ou l'ostéopontine est obtenue en présence de dexaméthasone, de bêtaglycérol phosphate, de vitamine C et de 10 % de sérum. La différenciation adipocytaire nécessite, elle, de l'isobutylxanthine, de la dexaméthasone, de l'insuline et de l'indométacine. On obtient des chondrocytes par une culture en trois dimensions en présence de TGF- β 3, en l'absence de sérum. Des ostéoblastes sont

aussi capables de se différencier in vitro à partir de cellules périvasculaires appelées péricytes [8]. Bennett et al. ont montré que de cellules isolées adipocytaires de souris, implantées dans des chambres de culture sous la peau de lapins étaient capables de produire in vivo soit un tissu fibreux soit un authentique tissu osseux avec des cellules synthétisant du collagène qui se minéralise [9]. Ces données montrent la nature non irréversible de la différenciation de plusieurs types cellulaires, auparavant considérés comme des phases terminales du lignage. Ces passages d'un lignage à l'autre ont des bases moléculaires qui commencent à être bien connues.

4. Rapports ostéoblastes/adipocytes

Il existe probablement une différenciation réciproque entre l'os et la graisse mais on ne sait pas si cette réciprocity est constante. Des travaux pionniers ont pu montrer qu'il existe, in vivo au cours du vieillissement chez l'homme, une diminution du volume osseux trabéculaire au profit du tissu adipeux [10–12] et in vitro, une relation inverse entre différenciation des cellules stromales de moelle en adipocytes ou en ostéoblastes [13].

La différenciation des cellules souches dépend de l'expression séquentielle de facteurs de transcription spécifiques à chaque lignage qui activent à leur tour l'expression de gènes propres à chaque étape de différenciation. Pour certains de ces facteurs, leur présence est indispensable à l'apparition d'un phénotype cellulaire alors que pour d'autres, c'est leur absence qui est une condition nécessaire à la différenciation. On sait maintenant que sans *runx2* il n'y a pas d'ostéoblaste dans le squelette. D'autres facteurs interviennent en aval de *runx2* tels *osterix*, *dlx5*, *msx2* ou *Twist* [14]. Brièvement, CCAAT/Enhancer-Binding Protein (C/EBP) et PPAR gamma sont des facteurs nécessaires pour les adipocytes et pour la différenciation musculaire le gène « maître » est *MyoD*. Par exemple, si l'on manipule génétiquement des cellules souches ou à moitié engagées dans un lignage en les forçant à exprimer un facteur de transcription propre à un autre lignage, elles se différencient dans ce dernier. Ainsi, si l'on fait exprimer *runx2* à des cellules C2C12, précurseurs musculaires de type myoblastes, elles deviennent des ostéoblastes [15]. On parle alors de transdifférenciation.

On s'intéresse donc actuellement de près aux facteurs pouvant influencer la balance adipocytes/ostéoblastes. Une meilleure connaissance des bases moléculaires de ce contrôle ouvre des perspectives thérapeutiques infinies. Ces facteurs sont nombreux et cette revue ne sera pas exhaustive. Il existe des facteurs cellulaires tels les facteurs de transcription cités plus haut, qui sont comme des interrupteurs de la différenciation (en position allumée ou éteinte), des facteurs systémiques hormonaux et des facteurs locaux apportés par le microenvironnement qui modulent l'induction des facteurs de transcription.

4.1. Facteurs de transcription

L'activation de PPAR γ induit l'adipogenèse. De façon intéressante, les souris déficientes en PPAR γ [16] ont une adipogène-

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/3388781>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/3388781>

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