

Douzièmes Journées nationales de la FFER (Amiens, 3–5 octobre 2007)

## Cellules souches adultes : intérêt scientifique et avenir thérapeutique

### Adult stem cells: their scientific interest and therapeutic future

L. Coulombel

*Médecine–sciences et Inserm U602, hôpital Paul-Brousse, 94817 Villejuif cedex, France*

Reçu le 11 juillet 2007 ; accepté le 20 juillet 2007

Disponible sur internet le 04 septembre 2007

#### Résumé

Nos connaissances sur les cellules souches (CS) humaines, embryonnaires ou adultes, se sont considérablement enrichies au cours de ces dernières années, parfois de manière inattendue, et elles ouvrent de fascinantes perspectives en thérapie cellulaire. On sait depuis longtemps que des CS assurent le renouvellement permanent des lignées hématopoïétiques, de l'intestin ou de la peau tout au long de la vie, mais on en a identifié dans beaucoup d'autres tissus. Toute la question aujourd'hui est de déterminer si dans le cerveau, le muscle, ou le cœur, l'on peut les activer à des fins de réparation tissulaire. L'absence de risque et leur possible utilisation en situation autologue font des CS adultes un produit thérapeutique attractif, mais les obstacles à surmonter sont considérables : nombre limité, faible expansion, perte de potentiel avec l'âge entre autres. Les chercheurs sont donc devant un double défi : mieux comprendre la fonction physiologique de ces CS tissulaires adultes, et surtout déterminer comment conférer à ces CS un rôle thérapeutique dans des maladies actuellement sans solution. C'est pourquoi l'identification encore très controversée dans les tissus adultes ou fœtaux de CS ayant un potentiel très vaste pluripotent a suscité beaucoup d'espoir. À moins qu'on ne puisse reprogrammer ces cellules adultes en CS embryonnaires, une fiction devenue réalité chez la souris.

© 2007 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

#### Abstract

Fascinating and provocative findings have shaken the stem cell field during these past years, which may be exploited in the future in cell replacement therapies. Continuous renewal of blood, skin, and gut cells, has long been attributed to stem cells, but it was more unexpected to identify cells that fulfil the requirements for stem–progenitor cells in many tissues with a slow turnover such as heart, kidney, muscle and brain. However, despite their lack of risk and immunological barrier, adult stem cells are yet of poor therapeutic value in many diseases, because they are available in scarce number, are poorly amplified, and loose potential with ageing, among many obstacles. Thus, the identification in adult, and more recently fetal tissues, of cells with a high proliferative capacity and multi-lineage differentiation potential has been wellcome, although their existence is still a matter of controversy. An alternative would be to activate stem cells in situ, by acting on components of the niche as recently exemplified in the hematopoietic system. Finally, as fiction meets reality, it may become possible to reprogram human adult cells in pluripotent ES cells-like, as recently demonstrated in mice.

© 2007 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

*Mots clés* : Cellule souche ; Thérapie cellulaire ; Différenciation ; Greffe ; Humain

*Keywords*: Stem cell; Differentiation; Cell therapy; Transplant; Human

Opposer les CS adultes et les CS embryonnaires n'a aucun sens sur un plan scientifique. La question a d'ailleurs surtout été débattue dans la grande presse et a nourri le débat opposant

ceux qui prônent ou au contraire s'opposent à l'utilisation des CS embryonnaires. Les CS adultes et embryonnaires sont toutes deux des outils biologiques incomparables et complémentaires de compréhension des mécanismes d'acquisition d'une identité cellulaire–tissulaire, et, peut-être, de réparation de lésions tissulaires, une stratégie dont le succès ne pourra être

Adresse e-mail : [laure.coulombel@broca.inserm.fr](mailto:laure.coulombel@broca.inserm.fr) (L. Coulombel).

évalué que beaucoup plus tard. D'un point de vue thérapeutique, il ne saurait y avoir de recette universelle : certaines maladies bénéficieront de l'utilisation de CS adultes, d'autres de CS embryonnaires, d'autres encore peut-être de CS adultes qui, après reprogrammation, auront acquis à nouveau les propriétés de CS embryonnaires... Même si elles partagent le même qualificatif de cellule souche, souvent utilisé abusivement, les CS embryonnaires et les CS adultes diffèrent par leur phénotype, leur profil d'expression génique, les mécanismes de régulation de cette expression génique, la régulation de leur cycle cellulaire et bien d'autres propriétés encore. Le terme cellule souche désigne des entités très diverses et non interchangeables, ce que nous allons essayer de montrer.

## 1. Cellule souche (CS) : quelques définitions

Pour mériter l'appellation cellule souche, stricto sensu, une cellule candidate doit se montrer capable d'engendrer une diversité de cellules différenciées spécialisées, et ce, pendant une période prolongée après transplantation *in vivo*. Les deux termes importants de cette définition fonctionnelle, la seule admise pour les CS, fonctionnement à long terme *in vivo* et création d'une diversité cellulaire, sont l'expression des propriétés d'autorenouvellement et de multipotence (ou pluripotence dans le cas de cellules embryonnaires) [1–3]. Ces contraintes expérimentales, auxquelles il est particulièrement difficile de se conformer dans le cas des cellules humaines, pour lesquelles les modèles *in vivo* sont rares et biaisés, expliquent que souvent, des populations cellulaires sont qualifiées de CS alors qu'elles n'en ont pas les caractéristiques requises. Les deux situations les plus fréquentes sont :

- l'analyse de populations hétérogènes, où celle-ci n'est pas faite à l'échelon unicellulaire, ce qui ne permet pas d'exclure la coexistence de populations ayant chacune un potentiel restreint, et interdit de conclure à la présence de CS multipotentes ;
- on qualifie souvent de CS des progéniteurs, descendants immédiats des CS, mais dont le potentiel prolifératif et de différenciation est déjà restreint. Beaucoup d'applications thérapeutiques utilisent ces populations de progéniteurs, et non des CS au sens strict.

Cette définition fonctionnelle s'applique aux CS embryonnaires comme aux CS adultes. Précisons toutefois le terme de cellule souche embryonnaire : il désigne aussi bien les cellules constituant les premières étapes de l'embryon *in vivo*, que les cellules issues de la masse interne du blastocyste et dont certaines peuvent être amplifiées *ex vivo* sous forme de lignées immortelles pluripotentes et indifférenciées que l'on nomme lignées de cellules ES. Ces cellules ES que nous amplifions *in vitro* représentent un artefact de culture qui n'a pas d'équivalent *in vivo*. Aucune cellule souche physiologiquement ne prolifère sous forme indifférenciée pendant des générations, et *in vivo*, les CS embryonnaires s'engagent rapidement, en réponse à l'induction de l'environnement, vers un processus

de différenciation, et en particulier génèrent les CS tissulaires que l'on caractérise chez le fœtus puis chez l'adulte. Comme P. Savatier l'a décrit, autorenouvellement et pluripotence des cellules ES sont démontrés dans le cas de cellules ES murines, qui, injectées dans un blastocyste ensuite réimplantées, contribuent *in vivo* à la constitution d'animaux chimères. En revanche, cette preuve n'existe pas pour les cellules ES humaines. Quant aux CS adultes, peu ont été isolées qui expriment sans ambiguïté autorenouvellement et multipotence, le prototype restant les CS hématopoïétiques (CSH) [1].

En fait, il y a un continuum entre les CS embryonnaires, qui doivent construire un organisme entier à partir d'une seule cellule, le zygote, et les CS adultes, qui en dérivent, mais ont une toute autre mission, qui est de maintenir fonctionnel un organe ou un tissu déjà établi [4]. Ces dernières ont en général un programme génique restreint, sont quiescentes, alors que les premières sont activement proliférantes, et, plus malléables, peuvent exécuter de multiples programmes en réponse à des signaux externes [5]. Mais, il faut garder à l'esprit que deux échelles de temps se superposent : celle de l'âge de l'individu, qui s'exprime en années, et celle de l'histoire mitotique des CS, fonction du nombre de divisions effectuées. En ce qui concerne la première, on sait que nos CS vieillissent avec nous, et accumulent des microlésions (notamment de stress oxydant) et même si une cellule souche de 80 ans, qui aurait fait peu de cycles de divisions, est encore multipotente et capable de se diviser plus de 20 fois, qualitativement elle n'a plus 20 ans... [6]. Concrètement, une CSH de 80 ans a un cycle cellulaire poussif en raison de l'activation de gènes anti-prolifératifs (*p16ink4a*) et se différenciera essentiellement en cellules myéloïdes et sera peu capable de se différencier en lymphocytes B, alors qu'à 20 ans, elle engendrait allégrement des nombres importants de cellules immunitaires. Nos cheveux blancs trahissent aussi la déplétion en CS mélanocytaires dans la niche des follicules pileux.

L'envers de la médaille existe : source de cellules réparatrices normales, les CS peuvent aussi être la cible d'anomalies génétiques aboutissant à leur transformation cancéreuse, et ces CS cancéreuses, fonctionnant sur un mode calqué sur celui des CS normales, alimenteront en permanence un compartiment de cellules tumorales plus différenciées, et résistent aux substances cytotoxiques habituelles, posant un véritable défi thérapeutique pour les années à venir [7].

## 2. Cellules souches adultes : une incroyable diversité

Une stratégie thérapeutique utilisant les CS adultes implique une source tissulaire, éventuellement de pouvoir les isoler et les amplifier, et surtout s'assurer de leur efficacité, c'est-à-dire de leur capacité à produire des cellules différenciées tissulaires fonctionnelles une fois réimplantées. Or, cette démarche préalable en amont doit être réalisée pour les différentes sources de CS potentiellement exploitables. Les obstacles ne sont résolus que pour un nombre restreint d'entre elles, dont on connaît l'existence depuis de nombreuses années, parce qu'elles sont relativement faciles d'accès, et participent à l'homéostasie de

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/3948154>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/3948154>

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