

Cellules souches rétiniennes : mécanisme de différenciation et potentiel thérapeutique

Retinal stem cells: mechanism of differentiation and therapeutic application

O. Goureau ^{a,*}, J.-A. Sahel ^b

^a *Laboratoire de physiopathologie cellulaire et moléculaire de la rétine, Inserm U592, bâtiment Kourilsky, hôpital Saint-Antoine, 184, rue du Faubourg Saint-Antoine, 75571 Paris cedex 12, France*

^b *Institut de La-Vision, université Pierre et Marie-Curie, Paris, France*

Reçu le 24 janvier 2005 ; accepté le 16 février 2005

Disponible sur internet le 18 mars 2005

Résumé

Parmi les approches thérapeutiques permettant de retarder ou de prévenir la perte visuelle, la visée restauratrice se fondant sur la régénération ou le remplacement cellulaire est de moins en moins utopique. L'émergence de travaux démontrant la possibilité de renouvellement cellulaire dans le système nerveux central adulte, dont la rétine, permet d'envisager l'implantation de cellules souches ou progénitrices non différenciées comme une approche de thérapie cellulaire. Si ces cellules, dites souches car multipotentes (en raison de leur capacité à se différencier dans tous les types cellulaires qui composent la rétine), existent incontestablement à l'état embryonnaire, elles ne persistent à l'état adulte, chez les vertébrés dits « supérieurs », que dans la zone de la marge ciliaire de la rétine, même si un potentiel de cellules souches a été décrit pour les cellules gliales de Müller chez certaines espèces. L'approche restauratrice représente un espoir puissant mais fragile compte tenu des questions clés de biologie du développement à explorer. La transplantation de tissu rétinien différencié ou non différencié (embryonnaire, nouveau-nés) en position sous-rétinienne pose le problème de l'organisation structurale et donc fonctionnelle du greffon. De la même façon, la formation de rosettes et l'absence de formation de nouveaux photorécepteurs ont été observées après des greffes de différents types de cellules souches [rétiniennes, neurales ou dérivées de la moelle osseuse]. Par conséquent, la connaissance des mécanismes de régulation impliqués dans la différenciation de ces cellules souches constitue un prérequis à l'utilisation de ces cellules dans la thérapie des dégénérescences rétiniennes.

© 2005 Elsevier SAS. Tous droits réservés.

Abstract

Retinal dystrophies are rarely curable diseases and several avenues of research are being pursued, such replacement therapies and pharmacological treatment. Among them, the transplantation of functional retinal cells has been envisaged in order to restore vision in patients who have these diseases by repopulating the damaged retina and/or by rescuing retinal neurons from further degeneration. Over the past few years, identification and characterization of stem cells has opened new avenues in cell-replacement therapy. Since retinal stem cells are already present during embryonic development, they persist in the adult mammalian eye only in the ciliary marginal zone, even a stem cell potential has been described for the Müller glia in the retina. This result opened possibilities of regeneration by mobilizing endogenous stem cells to respond to injury. Regarding the transplantation studies, in all experiments using different types of stem cells (retinal progenitors, neural stem cells, bone marrow-derived stem cells and ES cells), despite their incorporation within the host's retina, the transplanted cells failed to express retina-specific markers and to establish synaptic connections. Therefore, the true potential of the different stem cells in retina repair can only be realized with more information about mechanisms that regulate their proliferation and differentiation; and by development of techniques that allow their prospective identification and enrichment.

© 2005 Elsevier SAS. Tous droits réservés.

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : goureau@st-antoine.inserm.fr (O. Goureau).

Mots clés : Rétine ; Cellules souches ; Progéniteurs ; Thérapie cellulaire ; Dégénérescences rétinienne

Keywords: Retina; Stem cells; Progenitors; Cell therapy; Retinal dystrophies

La rétine est un tissu sensoriel appartenant au système nerveux central et constitué de différents types de neurones permettant le traitement et le transfert de l'information visuelle : des photorécepteurs, siège de la transduction visuelle, aux cellules ganglionnaires dont les axones se regroupent pour former le nerf optique projetant sur le cortex visuel. Une affection, à un des niveaux du traitement de l'information, aura des conséquences importantes sur la vision. Dans ce contexte, les dystrophies rétinienne (affectant plus de 40 000 personnes en France) et la dégénérescence maculaire liée à l'âge (25 % de la population âgée), constituent deux grandes familles de pathologies rétinienne conduisant à plus au moins longue échéance à la cécité suite à une dégénérescence des photorécepteurs (bâtonnets et cônes).

Parmi les approches thérapeutiques permettant de retarder ou de prévenir la perte visuelle, allant de la thérapie génique à la neuroprotection pharmacologique [1], la thérapie cellulaire peut sembler aujourd'hui assez prometteuse grâce à la mise en évidence de l'existence de cellules souches compétentes pour se différencier dans un grand nombre de types cellulaires, dont les neurones rétinienne [2,3].

La rétine des vertébrés dérive d'une évagination du tube neural formant des vésicules optiques constituées de neuro-épithélium. On y trouve des cellules souches et toute une hiérarchie de progéniteurs au potentiel plus restreint qui produisent les différents types de neurones (cellules ganglionnaires, amacrine, bipolaires, horizontales, photorécepteurs) et de cellules gliales (essentiellement les cellules de Müller) de la rétine [4]. Si des cellules souches multipotentes existent incontestablement à l'état embryonnaire, elles ne persistent à l'état adulte que dans certaines régions du système nerveux central, comme le gyrus denté de l'hippocampe [5] et la zone sous-ventriculaire [6]. Dans la rétine, des cellules souches ont été très bien caractérisées chez certains vertébrés inférieurs comme les poissons téléostéens et les amphibiens [7–9]. Localisées principalement dans la zone marginale ciliaire où elles donnent continuellement naissance à de nouveaux neurones et aux cellules gliales de Müller, elles permettent ainsi une croissance continue de la rétine et sa réparation en cas de lésion [8,10,11]. Chez le poisson, des progéniteurs des photorécepteurs de type bâtonnet, localisés dans la couche nucléaire interne et qui ont conservé la capacité de reconstituer la rétine, ont pu être observés [12].

De nouvelles données ces quatre dernières années ont permis de montrer la présence de cellules souches dans la rétine de mammifère au niveau de la marge ciliaire (Fig. 1) [13,14], suggérant l'existence d'une source potentielle de cellules utilisables pour des approches thérapeutiques fondées sur la régénération tissulaire. La présence de cellules souches dans la marge ciliaire de l'œil de souris et de rat, capables de former des neurones rétinienne in vitro, suggère l'existence d'une zone

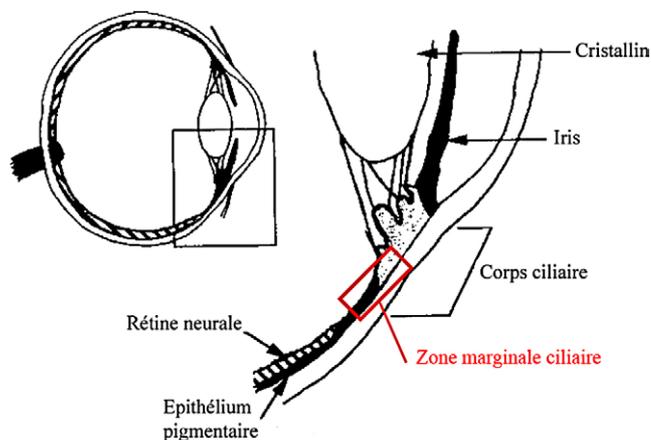


Fig. 1. Représentation schématique d'une section sagittale d'œil de rat adulte avec agrandissement de la région correspondant à la marge ciliaire.

La rétine de mammifère est constituée de la rétine neurale qui repose sur l'épithélium pigmentaire. La marge ciliaire est composée de cellules pigmentées recouvrant les muscles lisses ciliaires.

germinative dans la rétine périphérique, comme chez certains poissons et amphibiens [9,11]. Plus récemment, des cellules souches ont pu également être isolées à partir d'œil humain adulte et, comme pour les rongeurs, elles sont exclusivement localisées dans la marge ciliaire au niveau de la pars plana et la pars plicata [15]. Cependant le nombre de ces cellules étant très limité, puisqu'elles constituent moins de 0,5 % de cellules non-pigmentées de la marge ciliaire, une phase de culture et d'expansion de ces cellules souches rétinienne adultes, serait nécessaire afin de pouvoir les utiliser à des fins thérapeutiques (Fig. 2).

Une autre alternative serait d'utiliser d'autres sources de cellules souches ou progénitrices, plus facilement isolables et manipulables, dans un même but final de transplantation cellulaire pour remplacer les cellules disparues et retarder ou prévenir la perte visuelle.

1. Rappels de développement

La rétino-genèse est caractérisée par la différenciation des différents types cellulaires selon un ordre chronologique globalement conservé à travers les espèces :

- en premier lieu, les cellules ganglionnaires ;
- puis les cellules amacrine, les photorécepteurs de type cône, et les cellules horizontales ;
- et enfin en dernier lieu, les cellules bipolaires, les cellules gliales de Müller et les photorécepteurs de type bâtonnet [16–18].

Cette ségrégation temporelle dans la production des différents types cellulaires reflète des différences intrinsèques dans les potentialités des progéniteurs rétinienne précoces et tardifs

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/4136903>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/4136903>

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