

7. La sensibilité du lion à la température le pousse à des comportements qui augmentent la dissipation de chaleur. Un tel comportement consiste à se reposer sur le haut d'affleurements rocheux pour profiter de la brise.



température de surface d'un objet. Nous avons pris pendant trois mois des clichés infrarouges de tous les mâles adultes de la région, ainsi que de nombreuses femelles et de jeunes, et avons d'abord testé l'hypothèse suivante : si la crinière est coûteuse sur le plan de la thermorégulation, les mâles devraient être plus chauds que les femelles.

La comparaison de la température chez les deux sexes semble confirmer cette supposition, à ceci près que les mâles seraient plus chauds simplement parce qu'ils sont 50 pour cent plus gros, d'où un rapport surface/volume plus petit. Nous nous sommes rendus dans le Parc national de Tsavo, au Kenya, où les lions mâles ont très peu de crinière. Nous avons recherché des mâles sans crinière ou en ayant très peu, mais plus gros que les femelles. Si les mâles et les femelles de Tsavo montraient des températures différentes, la température serait liée à la taille de l'animal. Dans le cas contraire, les différences de température observées chez les lions du Serengeti seraient dues aux crinières.

À l'appui de notre hypothèse du stress lié à la chaleur, Tsavo est notablement plus chaud et plus humide que le Serengeti, et les lions semblent y être plus éprouvés par le climat. Nous avons par exemple observé un nouveau comportement qui consiste à gratter le sol avant de s'y allonger, probablement pour mettre à nu la terre plus fraîche située sous la surface. Cependant, hormis les crinières et cette adaptation à la chaleur, les lions de Tsavo sont presque identiques à ceux du Serengeti par leur apparence, leur comportement, et la taille des groupes et des coalitions. Nous avons effectué plusieurs tests avec les peluches et avons constaté que les mâles semblent intimidés par les crinières longues et foncées, exactement comme ceux du Serengeti. Et les images thermiques ont révélé que les mâles de Tsavo n'étaient pas plus chauds que les femelles. Conclusion : la différence de température entre les mâles et les femelles du Serengeti est liée à la crinière plutôt qu'à la différence de taille.

De retour au Serengeti, nous avons comparé les températures corporelles des mâles aux caractéristiques de leur crinière pour déterminer les facteurs influents. La longueur de la crinière importe peu. En revanche, les mâles à crinière foncée sont plus chauds que ceux à crinière claire, ce qui confirme que les mâles à crinière plus foncée paient un prix plus élevé sur le plan thermique. En outre, nous avons vérifié

que les mâles à crinière foncée ont proportionnellement davantage de sperme anormal, un effet bien connu de la surchauffe des testicules. Par ailleurs, les mâles à crinière foncée réduisent leur absorption de nourriture par temps plus chaud, contrairement aux mâles à crinière claire. Or les lions ayant fait un repas copieux halètent davantage et ont des températures de surface supérieures, ce qui suggère qu'être rassasié est aussi une cause de stress thermique. Les mâles à crinière foncée, déjà désavantagés par la chaleur, doivent donc en plus modérer leurs repas lorsque la température est élevée.

Existe-t-il des effets similaires au niveau de la population ? La réponse est affirmative. Les mâles nés dans les régions boisées du Serengeti, l'habitat le plus chaud de notre zone d'étude, ont une crinière plus courte tout au long de leur vie, indépendamment du climat où ils vivent à l'âge adulte. De même, les mâles qui entrent dans l'adolescence au cours d'années plus chaudes que la moyenne conservent toute leur vie une crinière plus courte. Enfin, les mâles du cratère de Ngorongoro, la zone la plus froide de notre région d'étude, ont une crinière notablement plus foncée. Ces résultats soulignent l'importance de la chaleur dans la détermination des caractéristiques de la crinière, et pour l'espèce en général.

Une telle sensibilité des lions suggère qu'ils vivent à la limite de leur tolérance à la chaleur, ce qui soulève un problème de conservation intéressant. Dans un contexte de réchauffement global, l'augmentation des températures moyennes dans l'Afrique de l'Est conduira probablement à la raréfaction des lions à crinière longue et foncée. Cela pourrait même entraîner des adaptations physiologiques ou comportementales des lions, avec d'éventuelles conséquences sur des écosystèmes entiers.

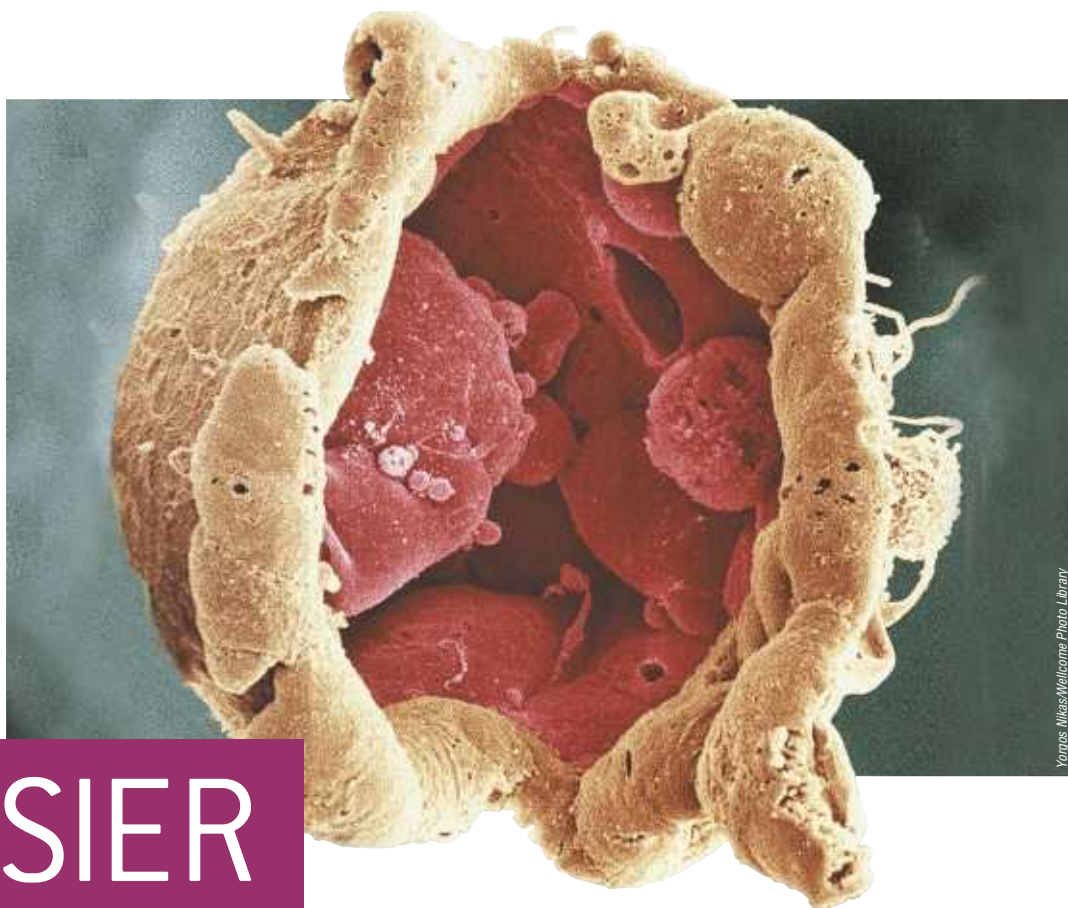
Nous remercions la revue *American Scientist* de nous avoir autorisés à publier cet article.

Peyton WEST est biologiste au Département des mammifères du zoo du Bronx.

P. M. WEST et C. PACKER, *Sexual selection, temperature and the lion's mane*, in *Science*, n° 297, pp. 1139-1343, 2002.

C. PACKER et A. PUSEY, *La coopération chez les lions*, in *Pour la Science*, n° 237, juillet 1997.

L'ingénierie tissulaire



DOSSIER

Soigner, traiter, soulager sont les objectifs des médecins et des biologistes. Lorsqu'un organe est endommagé – la peau par une brûlure grave, le cœur par un infarctus, l'os par une fracture qui ne se consolide pas –, il faut pratiquer une greffe, ou disposer d'un tissu qui répare la lésion. Parce que les organes disponibles pour une greffe sont trop rares, les biologistes se sont engagés dans la voie de l'ingénierie tissulaire : ils tentent de reconstruire des tissus qui remplaceraient le tissu lésé et qui en stimuleraient la réparation. Ils sont confrontés à deux difficultés majeures : l'identification des cellules ayant le pouvoir réparateur recherché et la mise au point du support idéal pour que ces cellules acquièrent la bonne fonction au bon endroit quand elles seront réimplantées chez le patient. Pour ce faire, les biologistes explorent l'immense potentiel des cellules souches qui persistent chez l'adulte (voir Des cellules souches aux tissus de remplacement, page 64). Aujourd'hui, on sait reconstruire la peau (voir La peau reconstruite, page 70), obtenir des cellules cardiaques qui battent (voir La reconstruction des cœurs endommagés, page 76) et accélérer le comblement d'une lésion osseuse (voir La réparation de l'os et du cartilage, page 82). Il faudra des années pour « fabriquer » des tissus de réparation, mais ce n'est plus, aujourd'hui, une utopie.

Des cellules souches aux

Les principaux enjeux de l'ingénierie tissulaire sont l'obtention du type de cellules souches souhaité, le contrôle du lieu de leur multiplication quand elles sont réimplantées et la maîtrise de leur vitesse de multiplication, car on doit éviter tout risque de prolifération incontrôlée.

Lukas Sommer

An nouveau, les cellules souches et leurs applications potentielles font la une des journaux : l'équipe coréenne de Woo-Suk Hwang, de l'Université de Séoul, et l'équipe britannique d'Alison Murdoch, de l'Université de Newcastle, ont récemment annoncé qu'elles avaient réussi à cloner un embryon humain, clone obtenu à partir d'une cellule adulte non fécondée. La Corée et la Grande-Bretagne sont parmi les rares pays autorisés à produire des embryons humains à des fins scientifiques et à pratiquer le clonage thérapeutique. Les débats éthiques soulevés par cette manipulation du vivant restent animés : a-t-on le « droit » de créer des clones ? Pour créer des embryons destinés à fournir des cellules souches utilisées à des fins thérapeutiques, afin de réparer un tissu malade chez un adulte ? Ces questions n'auront pas de réponse rapide ni définitive. Comme les cellules souches portent en elles l'espoir de devenir une source intarissable de cellules qui répareraient ou guériraient les tissus malades, les recherches se poursuivent aussi sur les cellules souches embryonnaires issues d'embryons qui ne font plus l'objet d'un projet parental et sur les cellules souches adultes. Pour que la réparation tissulaire devienne un jour réalité, nous devons d'abord décrypter tous les mécanismes qui commandent le devenir des cellules souches et déterminer le type de cellules souches le mieux adapté selon l'application souhaitée.

Pour obtenir des tissus de remplacement, on utilise des cellules souches, les cellules fondatrices de tout organe, tissu et cellule de l'organisme. Ce sont des cellules indifférenciées, qui peuvent donner à peu près n'importe quel type de lignées cellulaires. Qui plus est, elles sont capables de s'autorenouveler, c'est-à-dire de continuer à produire des cellules filles indifférenciées, qui conservent toutes les potentialités des cellules souches. Ainsi les cellules souches ont de multiples fonctions : elles fournissent tous les types

de cellules nécessaires à la formation des organes, elles contrôlent le fonctionnement de ces organes (leur homéostasie) et elles assurent la régénération et la réparation de divers tissus. Toutes ces caractéristiques font des cellules souches un enjeu majeur de la recherche actuelle en biologie, notamment pour le traitement des maladies neurodégénératives par des cellules de remplacement. Toutes les maladies dues à des lésions tissulaires ou à des mécanismes de dégénérescence sont susceptibles d'être traitées par des cellules souches ; c'est, par exemple, le cas de la maladie de Parkinson, de la maladie d'Alzheimer, des accidents vasculaires cérébraux, des lésions de la moelle épinière, des maladies cardio-vasculaires.

Après avoir décrit le potentiel des cellules souches, les difficultés que pose l'utilisation des cellules souches embryonnaires et l'intérêt des cellules souches adultes, nous examinerons les facteurs qui commandent la différenciation de ces cellules ; ces facteurs interviennent dans des chaînes moléculaires complexes, et les molécules délivrées par l'environnement sont tout aussi déterminantes que les molécules synthétisées par la cellule elle-même lors de sa différenciation.

Les cellules souches ayant le plus grand potentiel de différenciation sont celles de la masse interne du blastocyste, un stade embryonnaire précoce, constitué d'une sphère microscopique creuse de cellules. Les cellules souches embryonnaires issues du blastocyste sont totipotentes,

1. Les cellules souches sont à l'abri dans des « niches ».

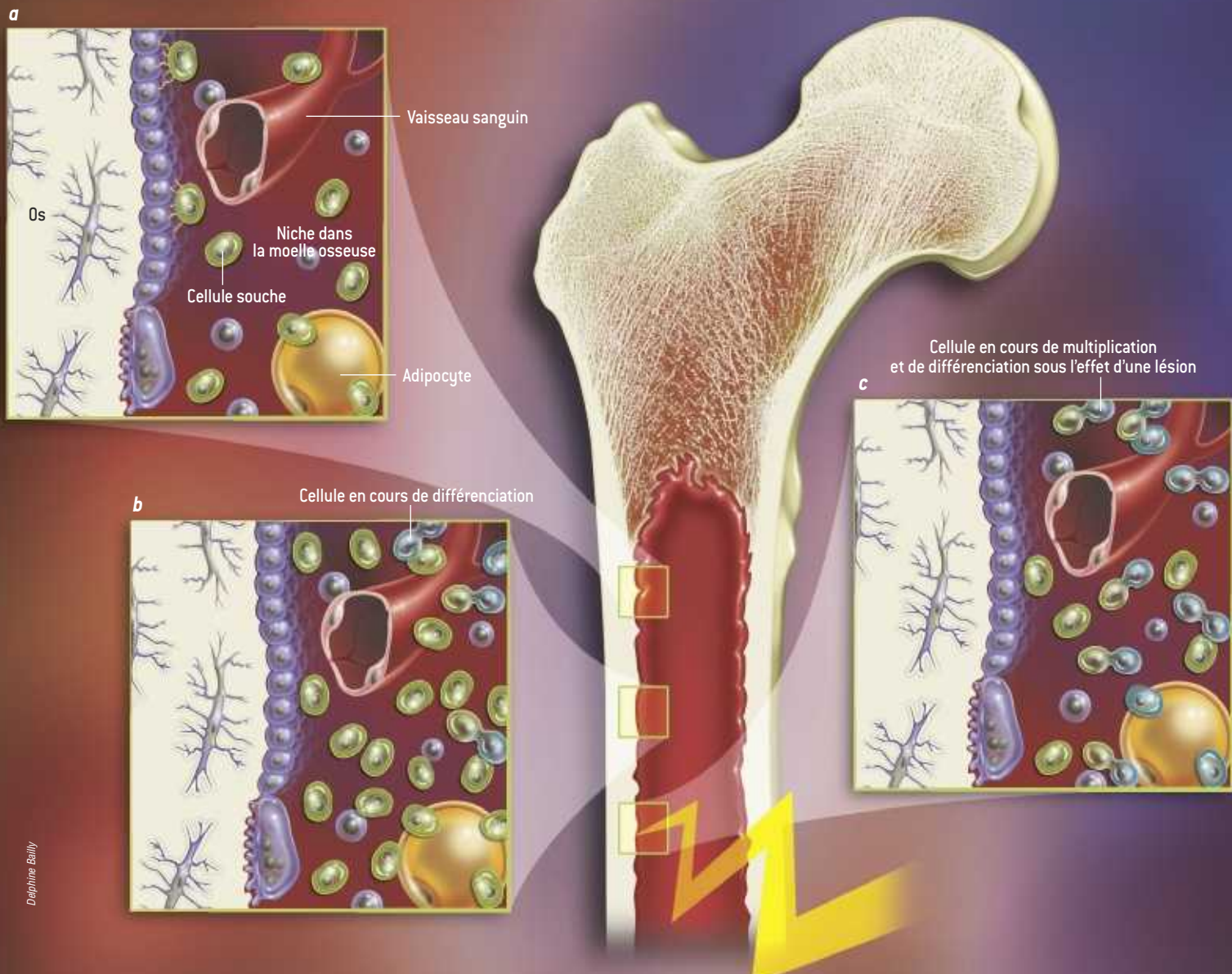
Normalement, les cellules souches se divisent peu, se reproduisant identiques à elles-mêmes juste ce qu'il faut pour que le stock reste constant. L'équilibre est assuré par des signaux émis par les cellules souches elles-mêmes, mais aussi par les cellules environnantes avec lesquelles elles sont en contact, ici les cellules de la couche de cellules qui sépare l'os de la moelle osseuse (a). Parfois, elles seraient trop nombreuses dans une niche et certaines en sortiraient, migreraient plus loin dans la moelle et commenceraient à se différencier (b). En cas de stress ou de lésion du tissu environnant, la division, la différenciation et la migration des cellules souches réparatrices seraient rapidement enclenchées (c).

tissus de remplacement

c'est-à-dire qu'elles réagissent aux divers signaux de la morphogenèse pour donner tous les types de cellules qui constitueront le futur embryon. En culture, les cellules souches peuvent se reproduire quasi indéfiniment : elles ont un potentiel de multiplication et de différenciation illimité. À mesure que les organes se forment durant le développement embryonnaire, les cellules entrent dans des voies de différenciation plus étroites, mais des cellules souches pluripotentes restent disponibles pour la formation des différents types cellulaires de chaque tissu (contrairement aux cellules souches totipotentes qui peuvent donner tous les types de cellules de l'organisme, les cellules pluripotentes ne donnent que les types de cellules d'un tissu ou d'un organe). De telles cellules souches persistent même chez l'adulte. C'est le cas

des tissus capables de se régénérer et de se renouveler rapidement : la peau, les cheveux, le sang et les intestins, par exemple. Récemment, on a même découvert des populations de cellules ayant les propriétés des cellules souches dans des tissus que l'on pensait dépourvus de capacité de régénération, tels les muscles squelettiques ou le cerveau. Des cellules souches présentes dans le pancréas seraient également capables de produire les cellules des îlots de Langerhans qui synthétisent l'insuline.

Toutefois ce dernier résultat reste controversé et illustre une difficulté majeure : comment peut-on identifier et caractériser de façon fiable des cellules souches ? Différentes méthodes ont été proposées tant pour des organismes vivants que pour des cultures de cellules. L'identification





Delphine Bailly

2. Les cellules souches embryonnaires sont prélevées sur des embryons issus d'une fécondation *in vitro*, ne faisant plus l'objet d'un projet parental et ayant atteint le stade de blastocyste. Au cours des quelques jours nécessaires pour atteindre ce stade, les divisions cellulaires se succèdent rapidement, de sorte que les cellules filles sont de plus en plus petites : le blastocyste est à peine plus gros que les deux cellules initiales. Il est constitué d'une sphère externe de cellules dites trophoblastiques et d'un amas excentré de cellules souches, que l'on récupère à l'aide d'une pipette.

des cellules souches est une difficulté majeure, car ces cellules ne semblent porter aucun marqueur spécifique. Comment reconnaître ces cellules particulièrement discrètes ? Pour s'assurer que l'on a bien isolé des cellules souches, on les place en culture et l'on teste l'influence de différents facteurs de croissance sur la différenciation des cellules souches ; quand on suppose qu'un type de cellules souches présumées a un tel potentiel de différenciation, on l'implante chez un animal et l'on observe son devenir. Ainsi, une des principales difficultés liées à ces cellules est l'identification des vraies cellules souches, celles qui n'ont pas encore commencé à s'engager dans une voie de différenciation.

Quelles sont les applications thérapeutiques potentielles des cellules souches ? On les teste en utilisant deux stratégies : on tente de stimuler les propres cellules souches du patient pour qu'elles se divisent et remplacent les cellules endommagées ou les tissus malades, ou l'on transplante au patient des cellules souches qui ont commencé à se différencier en culture. La première stratégie suppose que les cellules endogènes soient capables de réparer un tissu. Les neurobiologistes ont été surpris de constater que le cerveau lui-même, du moins chez le rat et la souris, a une capacité – certes limitée – d'autoréparation. Ils ont détruit spécifiquement des neurones

corticaux et ont constaté que quelques semaines plus tard, certains neurones avaient été remplacés par des cellules endogènes. Qui plus est, dans un modèle de la maladie de Parkinson, on a suivi des animaux dont le cerveau avait été lésé et à qui l'on avait administré un cocktail de facteurs de croissance : on a observé une prolifération rapide des cellules du cerveau antérieur, une migration vers la zone lésée des progéniteurs (les cellules précurseurs) des neurones et des cellules gliales (les cellules nourricières des neurones qui leur servent aussi de support), puis une différenciation des neurones. Ainsi la régénération du cerveau serait déclenchée par des signaux libérés lors d'une lésion et la présence au même moment et au même endroit de facteurs de croissance.

La deuxième stratégie thérapeutique consiste à transplanter des cellules souches en cours de différenciation issues de cultures. Quelle est la source de cellules souches la mieux adaptée à une application particulière ? En principe, des cellules transplantées doivent répondre à plusieurs critères : premièrement, elles doivent survivre après la transplantation, et les biologistes cherchent à augmenter la durée de vie des cellules transplantées, facteur encore limitant pour les tissus de remplacement. Deuxièmement, les cellules transplantées doivent migrer vers la lésion, c'est-à-dire qu'elles doivent « sentir » où elles doivent se rendre. Troisièmement, les cellules transplantées doivent donner le type cellulaire qu'il faut remplacer et ce type seulement. C'est essentiel pour que ces cellules ne forment pas de tumeurs. Quatrièmement, les cellules qui se différencient à partir des cellules transplantées doivent s'intégrer au tissu endommagé pour que l'organe lésé retrouve son fonctionnement normal. Quand il s'agit du cerveau ou du cœur, on imagine aisément que la tâche n'est pas aisée pour les cellules souches.

Jusqu'à présent, les biologistes ont utilisé des cellules embryonnaires, fœtales et adultes pour obtenir les différents types de cellules spécialisées souhaités. Les cellules souches embryonnaires utilisées sont issues d'embryons engendrés par fécondation *in vitro*. Les premières lignées de cellules souches embryonnaires ont été obtenues en 1998. Pour obtenir de telles lignées de cellules souches embryonnaires visant à obtenir des tissus de remplacement, on a détruit les embryons, ce qui, à l'évidence, soulève des questions éthiques. Dans plusieurs pays, le débat reste ouvert, et des lois plus ou moins restrictives sur la recherche sur les cellules souches ont été promulguées. Dans certains pays, par exemple en France et en Suisse, la production de cellules souches embryonnaires à partir des blastocystes humains est autorisée (avec l'autorisation éclairée des parents), mais seulement avec des embryons obtenus par fécondation *in vitro* et qui ne font plus l'objet d'un projet parental.

Les cellules embryonnaires

Outre la question éthique, cette méthode soulève celle d'un possible rejet du tissu transplanté, obtenu avec des cellules ne portant pas les mêmes marqueurs génétiques que le receveur et qui serait reconnu comme étranger par l'organisme receveur (en fait, la question reste ouverte, certains biologistes pensant que les cellules souches embryonnaires ne sont pas susceptibles de déclencher de réactions de rejet). Enfin, la transplantation de cellules souches indifférenciées

conduit presque inmanquablement à la formation de tumeurs, car seules les cellules du tissu cible sont fonctionnelles et les autres ne font que se multiplier. C'est pourquoi on amorce en culture la différenciation vers le type de cellules souhaité, avant la transplantation. On a montré qu'en évitant de transplanter des cellules indifférenciées, on réduit notablement les risques d'apparition de tumeurs.

Les cellules souches embryonnaires présentent un immense avantage par rapport aux autres types de cellules souches : elles se multiplient quasi indéfiniment en culture. De plus, elles ont un vaste potentiel de développement, et l'on maîtrise aujourd'hui la différenciation de cellules souches embryonnaires de souris en plusieurs types cellulaires. Ainsi les cellules souches embryonnaires peuvent se différencier en motoneurons, en neurones dopaminergiques (produisant le neuromédiateur dopamine), en cellules sanguines, en cellules cardiaques ou encore en cellules d'îlots de Langerhans produisant l'insuline. Dans les modèles animaux, des cellules issues de cellules souches embryonnaires ont été greffées et ont réparé des anomalies cardiaques ou de la moelle épinière, et amélioré l'état d'animaux parkinsoniens. Les résultats chez l'homme sont encourageants : on a obtenu différents types de cellules à partir de cellules souches embryonnaires ; cependant, toutes les difficultés sont loin d'être résolues. Par exemple, les cellules souches embryonnaires humaines semblent proliférer et se multiplier beaucoup plus lentement que les cellules souches embryonnaires de souris.

Des cellules souches isolées d'embryons issus d'interruptions volontaires de grossesse ont aussi été utilisées pour remplacer des cellules anormales. Ainsi, des neurones dopaminergiques fœtaux ont été utilisés dans des essais cliniques pour traiter des patients atteints de la maladie de Parkinson, mais les résultats ont été variables. Les cellules transplantées ont survécu pendant plusieurs années, mais seuls quelques patients ont vu leur état s'améliorer et certains ont subi des effets secondaires délétères. Ces études ont aussi montré la nécessité de caractériser et de purifier les populations de cellules souches les mieux adaptées aux transplantations. Globalement, il est peu vraisemblable que les cellules souches fœtales soient utilisées dans les traitements standards, en raison de leur faible disponibilité.

En revanche, les cellules souches adultes représentent une bonne alternative aux cellules souches embryonnaires, du moins pour certaines applications. De façon idéale, les cellules souches seraient isolées sur le patient lui-même, placées en culture où elles se multiplieraient et s'engageraient dans la voie de différenciation souhaitée pour remplacer les cellules endommagées du patient, puis seraient greffées.

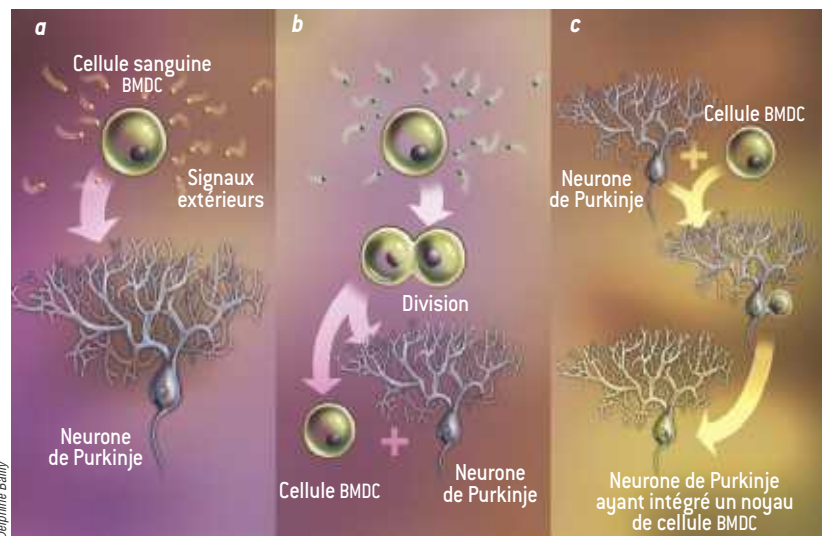
Cette approche soulève peu de difficultés éthiques et éviterait les risques de rejet de greffe. Qui plus est, plusieurs sources potentielles de cellules souches adultes sont aisément accessibles, telles les cellules souches de la peau et, dans une certaine mesure, de la moelle épinière. Toutefois, les cellules souches adultes présentent un inconvénient : elles ont un potentiel de multiplication inférieur à celui des cellules souches embryonnaires. Mais cela n'interdit pas leur usage pour l'obtention de tissus de remplacement. La transplantation de cellules souches de la moelle osseuse se différenciant en cellules sanguines a été pratiquée depuis des années pour traiter des patients souffrant de maladies sanguines (leucémies ou maladies immunitaires).

De même, des cellules souches épithéliales de la peau ont été utilisées en clinique : de telles cellules peuvent être prélevées sur le patient, multipliées en culture pour former un épithélium et appliquées sur une blessure ou sur une brûlure.

Les nombreux avantages des cellules souches adultes

Dans des modèles animaux, des cellules souches cardiaques ont régénéré le myocarde après un infarctus et amélioré la fonction cardiaque. De même, des cellules souches adultes du cerveau semblent améliorer les symptômes de la sclérose en plaques (où les cellules cérébrales nécessaires à la conduction de l'influx nerveux sont endommagées). L'effet bénéfique pourrait venir des cellules transplantées, mais aussi de la stimulation des cellules endogènes. Ce résultat indique que les traitements du futur reposeront sans doute sur la combinaison d'une transplantation de cellules souches et de l'activation des cellules endogènes par des facteurs libérés par les cellules souches.

Les cellules souches ont-elles des propriétés potentielles supérieures à ce que l'on pensait, c'est-à-dire sont-elles capables de donner des types cellulaires qu'elles ne sont pas censées produire ? Pourraient-elles être utilisées pour traiter des lésions du tissu dont elles sont issues, mais aussi d'autres tissus ? Ainsi, la moelle osseuse contient des cellules souches pluripotentes dites mésenchymateuses qui peuvent donner différentes lignées mésenchymateuses, mais aussi la plupart des autres lignées de l'organisme y compris celles du cerveau. Les transferts de cellules de la



3. Une cellule souche du sang dite BMDC (*bone marrow derived cell*, cellule dérivée de la moelle osseuse) peut évoluer selon différents mécanismes. Elle pourrait subir une transdifférenciation (a), c'est-à-dire se différencier en un autre type cellulaire, ici une cellule nerveuse, dite neurone de Purkinje. Elle pourrait subir un mécanisme de neurogenèse (b), c'est-à-dire d'abord une division où l'une des deux cellules filles reste identique à la cellule mère et où la seconde subirait une différenciation devenant un neurone de Purkinje. Enfin, elle pourrait s'engager dans une fusion cellulaire, le corps cellulaire d'une cellule de Purkinje existante absorbant le noyau de la cellule sanguine BMDC, de sorte que la cellule aurait deux noyaux (c).

moelle osseuse semblent donner des résultats positifs dans les essais cliniques évaluant le traitement de patients ayant eu un infarctus. Quoi qu'il en soit, les biologistes devront mieux comprendre comment fonctionnent les cellules souches avant de les utiliser en clinique.

Outre les cellules souches dérivées de la moelle osseuse, des cellules souches adultes pluripotentes issues du derme, du muscle et du cerveau engendrent de nombreux types cellulaires, car elles subiraient un mécanisme de transdifférenciation. La transdifférenciation est la capacité d'un type cellulaire d'une lignée tissulaire particulière de se convertir en une autre lignée, ce qui sous-entend une reprogrammation de l'expression des gènes due à des modifications du microenvironnement.

Transdifférenciation et fusion cellulaire

On a émis l'hypothèse qu'une lésion tissulaire augmente la vitesse de transdifférenciation des cellules souches dérivées de la moelle. Ces résultats restent à démontrer, mais on pense que la transdifférenciation, si elle existe, est rare (*voir la figure 3*). En revanche, les cellules transplantées peuvent fusionner avec les cellules endogènes différenciées. En fait, la capacité de fusionner caractérise plusieurs types cellulaires, tels que les myoblastes (les cellules du muscle) ou les hépatocytes (les cellules du foie). Parfois, les cellules d'une lignée particulière peuvent se dédifférencier en un état antérieur qui permet aux cellules de se redifférencier selon une nouvelle voie de différenciation. Enfin, une des rares cellules souches totipotentes persisterait parfois jusqu'à l'âge adulte et, en cas de transplantation, serait capable d'engendrer, selon l'environnement, une grande variété de cellules.

Ainsi, lorsque l'on cherche à évaluer le potentiel de cellules souches en culture ou *in vivo*, il ne suffit pas d'analyser l'expression de marqueurs spécifiques de certaines lignées, encore faut-il s'assurer de la pureté de ces cellules pour éviter toute contamination par des cellules qui auraient des potentiels de différenciation différents. Quoi qu'il en soit, on a la preuve que des cellules souches se différencient comme on le souhaite lorsqu'elles s'intègrent au tissu ciblé et y fonctionnent comme les cellules de ce tissu.

Ainsi, il existe deux possibilités d'utilisation thérapeutique des cellules souches : la stimulation des cellules endogènes qui améliorerait la capacité de régénération du tissu lésé et la transplantation de cellules souches (embryonnaires ou adultes) qui remplaceraient le tissu lésé. Les deux stratégies nécessitent de trouver les bons facteurs de croissance, les hormones et toutes les molécules de signalisation qui aident les cellules à survivre, à conserver leurs caractéristiques de cellules souches, à proliférer et à donner les types de cellules souhaités. Nous n'en sommes qu'aux toutes premières étapes et commençons tout juste à découvrir les signaux impliqués dans la régulation du comportement des cellules souches.

Les biologistes pensent que le destin des cellules souches et leur différenciation dépendent d'une combinaison de signaux contrôlés par des facteurs de croissance extracellulaires, la matrice extracellulaire et les cellules avec lesquelles interagit la cellule en cours de différenciation. En

outre, ces signaux délivrés par l'environnement influent sur les mécanismes de la cellule en cours de différenciation. L'étude des cellules souches en culture est indispensable pour décrypter tous ces signaux : en modifiant les conditions expérimentales et en suivant le devenir des cellules souches, on identifie les différents maillons moléculaires de la chaîne de différenciation. Seule une connaissance précise des mécanismes fondamentaux qui régulent l'équilibre entre les cellules souches qui restent à l'état de cellules souches et celles qui se différencient, au cours du développement et chez l'adulte, autorisera une meilleure maîtrise des tissus de remplacement obtenus à partir de cellules souches.

Dans l'organisme, beaucoup de cellules souches sont rassemblées dans des « niches ». Dans une niche, l'environnement est favorable à la survie des cellules souches pluripotentes, lesquelles ne s'engagent pas dans la voie de la différenciation. Les cellules voisines, différenciées, libèrent des facteurs garantissant aux cellules souches un milieu extracellulaire favorable : il assure leur renouvellement et maintient leur capacité de s'engager, si besoin est, dans une voie de différenciation. Le contact physique entre les cellules souches et leurs voisines différenciées dans la niche est indispensable au maintien des cellules souches dans leur compartiment et du « caractère souche » de ces cellules. Dans leur niche, les cellules souches sont souvent quiescentes ou se divisent très lentement, mais une lésion peut déclencher leur prolifération.

À l'abri dans des niches

De telles niches sont localisées dans le bulbe d'un follicule pileux, dans la moelle osseuse, dans le fond d'une villosité intestinale, par exemple. On ignore encore les facteurs qui contrôlent le « caractère souche », c'est-à-dire qui garantissent le maintien des propriétés des cellules souches. Plusieurs voies de signalisation sont vraisemblablement impliquées. Certaines sont induites par la stimulation de récepteurs situés à la surface des cellules, notamment Notch. D'autres font intervenir des facteurs de croissance, tels que BMP (de l'anglais *bone morphogenetic proteins*, c'est-à-dire protéines morphogénétiques de l'os), TGF β (*transforming growth factor β* , le facteur de croissance bêta transformant) et Wnt. L'expression de tous les gènes d'une cellule souche a été étudiée avec l'espoir d'identifier ceux qui commandent le caractère souche. Les profils d'expression des gènes de cellules souches embryonnaires, de cellules souches hématopoïétiques ou encore de cellules souches neurales ont été comparés. Jusqu'à présent, on n'a pu déterminer l'empreinte génétique spécifique du caractère souche de ces cellules. Ces résultats reflètent-ils des difficultés techniques encore mal maîtrisées ou des différences intrinsèques entre les types de cellules souches ?

À chaque division, une cellule a le choix entre se reproduire à l'identique ou se différencier. On ignore encore comment une cellule entretient sa quiescence ou sa réplication à bas bruit, ou commence à proliférer et à se différencier. Une des possibilités serait que les cellules souches à force de se multiplier, même très lentement, finissent par manquer de place dans la niche. Quelques cellules pourraient alors quitter la niche. Dès qu'elles ont quitté la niche, ces cellules sont exposées à un environnement qui déclencherait la différenciation. Selon une autre hypothèse, un stress ou

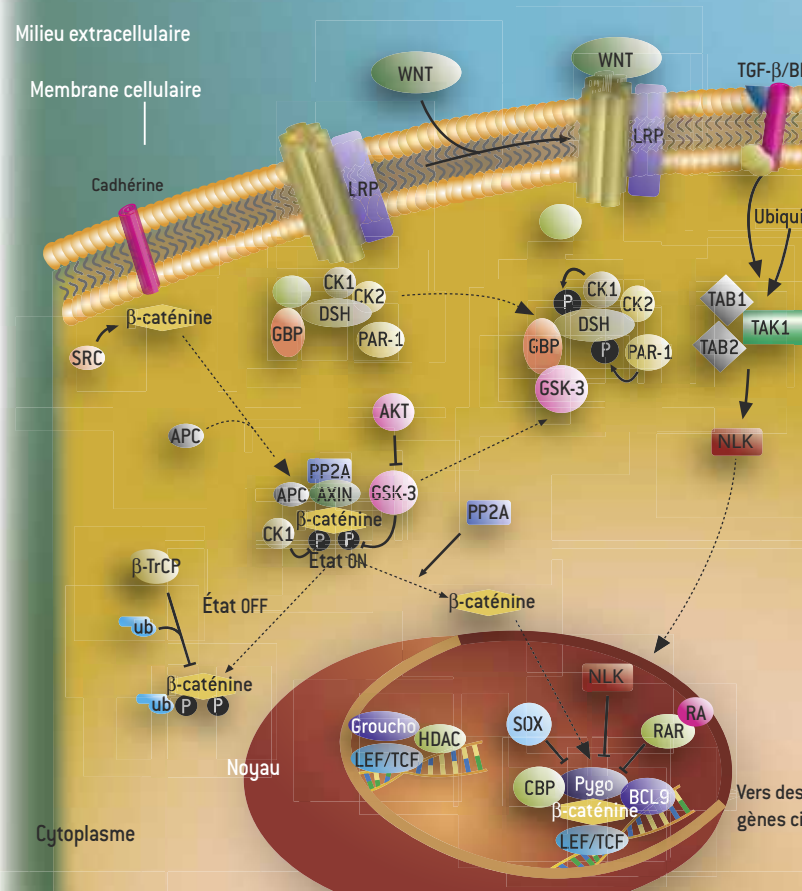
une lésion modifieraient les signaux de façon telle que la différenciation serait déclenchée. Les cellules souches peuvent subir une division symétrique engendrant deux cellules identiques à la cellule initiale ou se différencier, donnant deux cellules différenciées identiques; elles peuvent aussi subir une division asymétrique, donnant une cellule souche identique à la cellule mère et une cellule différenciée. Ainsi, le nombre total de cellules souches reflète un équilibre entre le nombre de divisions symétriques et asymétriques dans une niche. Par ailleurs, le nombre de cellules souches est également sous le contrôle de l'apoptose, la mort cellulaire programmée. Étant donné qu'une cellule progénitrice se multiplie à un rythme exponentiel, l'apoptose des cellules souches et des progéniteurs à des stades précoces a un effet notable sur le nombre final des cellules différenciées. À nouveau, l'environnement extracellulaire a un rôle essentiel dans le contrôle des populations de cellules souches, dont certaines se reproduisent et certaines sont détruites. Des facteurs extrinsèques pourraient déclencher l'apoptose de certaines cellules; de même, l'élimination de facteurs de croissance, qui seraient aussi des facteurs de survie, favoriserait la mort cellulaire.

La voie de signalisation Wnt

Ainsi, le développement des cellules souches est contrôlé par l'activité conjuguée de nombreux facteurs, dessinant un réseau de signalisation. La composition d'un tel réseau change avec le temps et avec le lieu, et les signaux qui constituent ces réseaux peuvent avoir des effets différents sur des types différents de cellules souches. Ainsi, la voie de signalisation Wnt joue un rôle crucial dans le contrôle de l'expansion de nombreux types de cellules souches. Toutefois, des résultats récents ont montré que Wnt n'est pas seulement un facteur de croissance général pour les cellules souches, mais qu'il peut aussi influencer sur le devenir des cellules souches en favorisant une voie de différenciation plutôt qu'une autre: Wnt a plus d'une corde à son arc moléculaire.

Son activité semble dépendre des propriétés intrinsèques des cellules qui peuvent changer avec le temps. Qui plus est, le contexte joue un rôle notable et détermine comment une cellule interprète les signaux Wnt, lesquels sont contrôlés par d'autres voies de signalisation qui agissent en synergie ou en opposition. On ignore encore comment une cellule souche intègre tous ces signaux et comment l'ensemble des réseaux de signalisation contrôle le fonctionnement moléculaire des cellules souches. Quoi qu'il en soit, le fait que différents types de cellules souches réagissent différemment à un signal donné sera fondamental lorsqu'il s'agira de passer à des applications thérapeutiques, dans la mesure où la différenciation doit être parfaitement contrôlée. En d'autres termes, le comportement d'une cellule souche dans le microenvironnement où elle a été transplantée peut dépendre de l'origine de la cellule. Par conséquent, il est indispensable d'étudier le comportement des différents types de cellules souches, y compris les cellules souches embryonnaires et de diverses sortes de cellules souches adultes, si l'on veut maîtriser le traitement de diverses maladies ou la réparation des lésions.

En résumé, si l'on veut mettre au point des méthodes d'ingénierie tissulaire à partir des cellules souches, on devra



4. La voie de signalisation Wnt est constituée de nombreux acteurs moléculaires. Certains sont identifiés, mais il en existe vraisemblablement encore bien davantage. Les protéines Wnt jouent un rôle essentiel dans l'expression de nombreux gènes. On a représenté ici différents acteurs de ces cascades complexes de signalisation.

préciser les mécanismes de régulation qui commandent le devenir des cellules souches et identifier les cellules souches les mieux adaptées. On devrait alors être capable d'établir des protocoles standardisés de manipulation des cellules souches. Les cellules souches, auxquelles on imposerait une voie de différenciation spécifique offriraient une source renouvelable de cellules de remplacement. Cette méthode permettrait de traiter, entre autres, la maladie de Parkinson, le diabète, les maladies cardiaques ou les lésions de la moelle épinière, mais aussi de régénérer certains tissus. Pour ce faire, nous devons pouvoir travailler sur les cellules souches (et travailler intensément), la perspective de traiter diverses maladies ou lésions par des cellules souches étant à ce prix.

Lukas SOMMER, professeur de biologie cellulaire et du développement, dirige une unité de l'Institut de biologie cellulaire de l'Institut fédéral suisse de technologie, à Zurich.

M. KLEBER et L. SOMMER, *Wnt signaling and the regulation of stem cell function*, in *Curr. Opin. Cell. Biol.*, vol. 16[6], pp. 681-687, 2004.

H. LEE et al., *Instructive role of Wnt/beta-catenin in sensory fate specification in neural crest stem cells*, in *Science*, vol. 303[5660], pp. 1020-1023, 2004.

D. ZIPORI, *The nature of stem cells: state rather than entity*, in *Nat. Rev. Genet.*, vol. 5[11], pp. 873-878, nov. 2004.

O. LINDVALL, Z. KOKAIA et A. MARTINEZ-SERRANO, *Stem cell therapy for human neurodegenerative disorders-how to make it work*, in *Nat. Med., Review*, vol. 10, Suppl., pp. 42-50, juillet 2004.

La peau reconstruite

Les principales fonctions de la peau sont aujourd'hui reproduites et explorées sur des modèles de plus en plus élaborés qui contiennent les principaux types de cellules de la peau normale. Outils de tests et de recherche, les modèles de peau servent aussi à comprendre les qualités de la peau saine et à réparer la peau malade.

Corinne Ferraris

