



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.

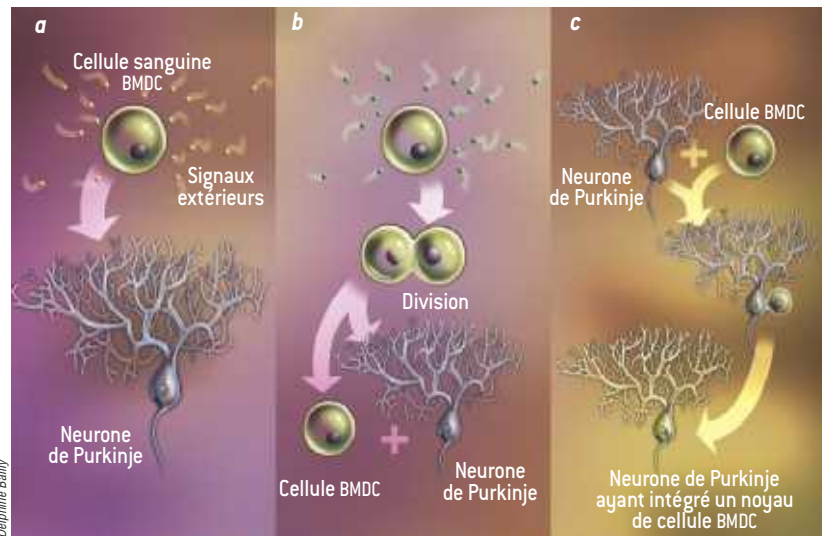
Cette approche soulève peu de difficultés éthiques et éviterait les risques de rejet de greffe. Qui plus est, plusieurs sources potentielles de cellules souches adultes sont aisément accessibles, telles les cellules souches de la peau et, dans une certaine mesure, de la moelle épinière. Toutefois, les 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).