

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.

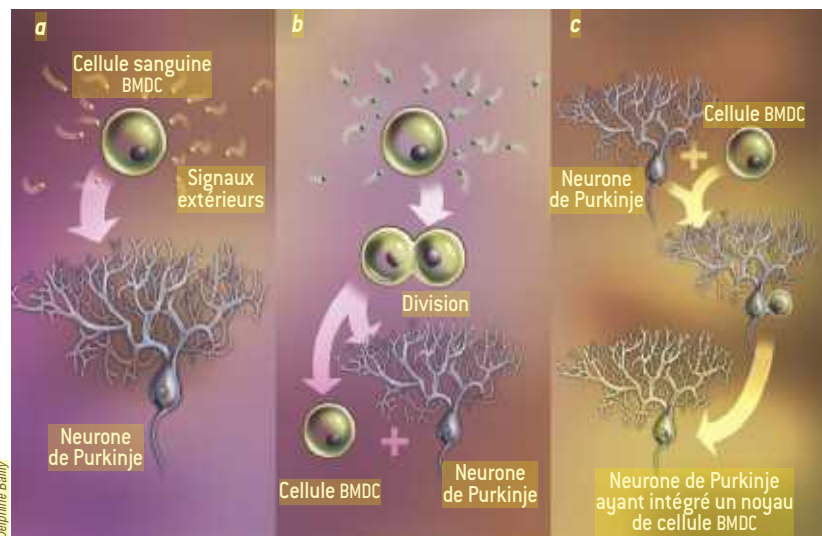
Cette approche soulève peu de difficultés éthiques et éviterait les risques de rejet de greffe. Qui plus est, plusieurs sources potentielles de cellules souches adultes sont aisément accessibles, telles les cellules souches de la peau et, dans une certaine mesure, de la moelle épinière. Toutefois, les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