

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

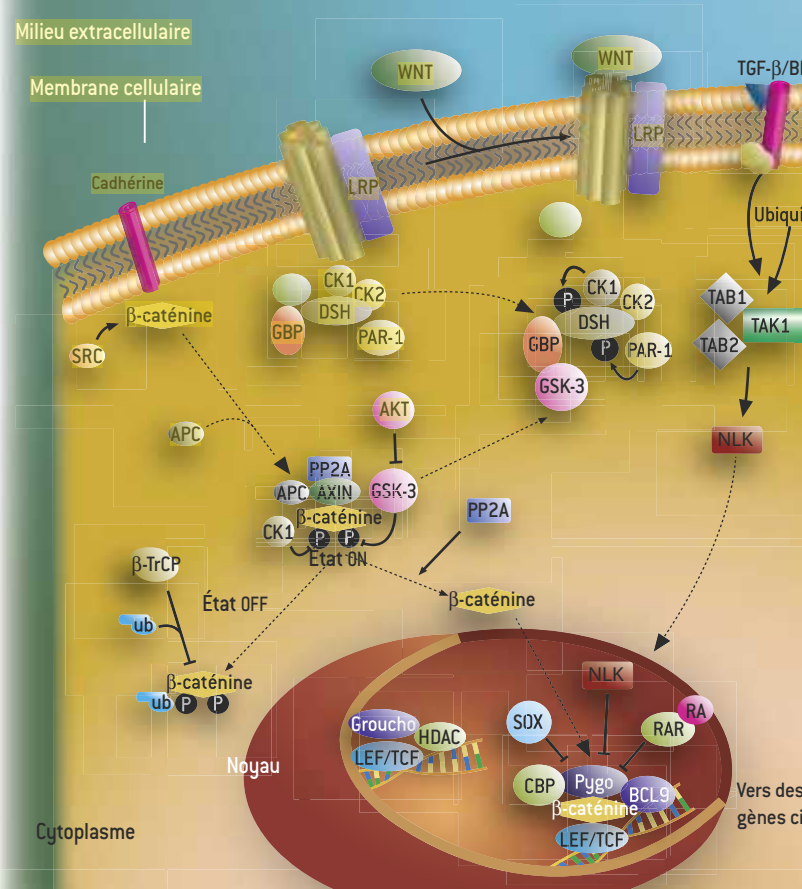
une lésion modifieraient les signaux de façon telle que la différenciation serait déclenchée. Les cellules souches peuvent subir une division symétrique engendrant deux cellules identiques à la cellule initiale ou se différencier, donnant deux cellules différenciées identiques; elles peuvent aussi subir 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.