

mais en l'état actuel des connaissances, c'est inexact car certains aspects de leurs « signatures » moléculaires les distinguent, même si, fonctionnellement, elles sont proches. Rappelons d'abord que les cellules souches embryonnaires humaines et les cellules souches pluripotentes induites sont deux types distincts de cellules souches : l'une est embryonnaire, l'autre issue de cellules adultes ou fœtales ; l'une est une cellule « normale », l'autre est « artificielle » et n'existe pas « naturellement » ; ces cellules se distinguent également par leur statut épigénétique et d'autres caractéristiques moléculaires, qui permettent de les distinguer facilement, sans que l'on sache encore si ces différences traduisent certaines limitations des cellules souches pluripotentes induites par rapport aux cellules souches embryonnaires humaines.

On dispose donc d'une stratégie simple de production de lignées de cellules souches pluripotentes humaines, applicable à grande échelle et, depuis 2007, des centaines de cellules souches pluripotentes induites ont été obtenues, à partir de

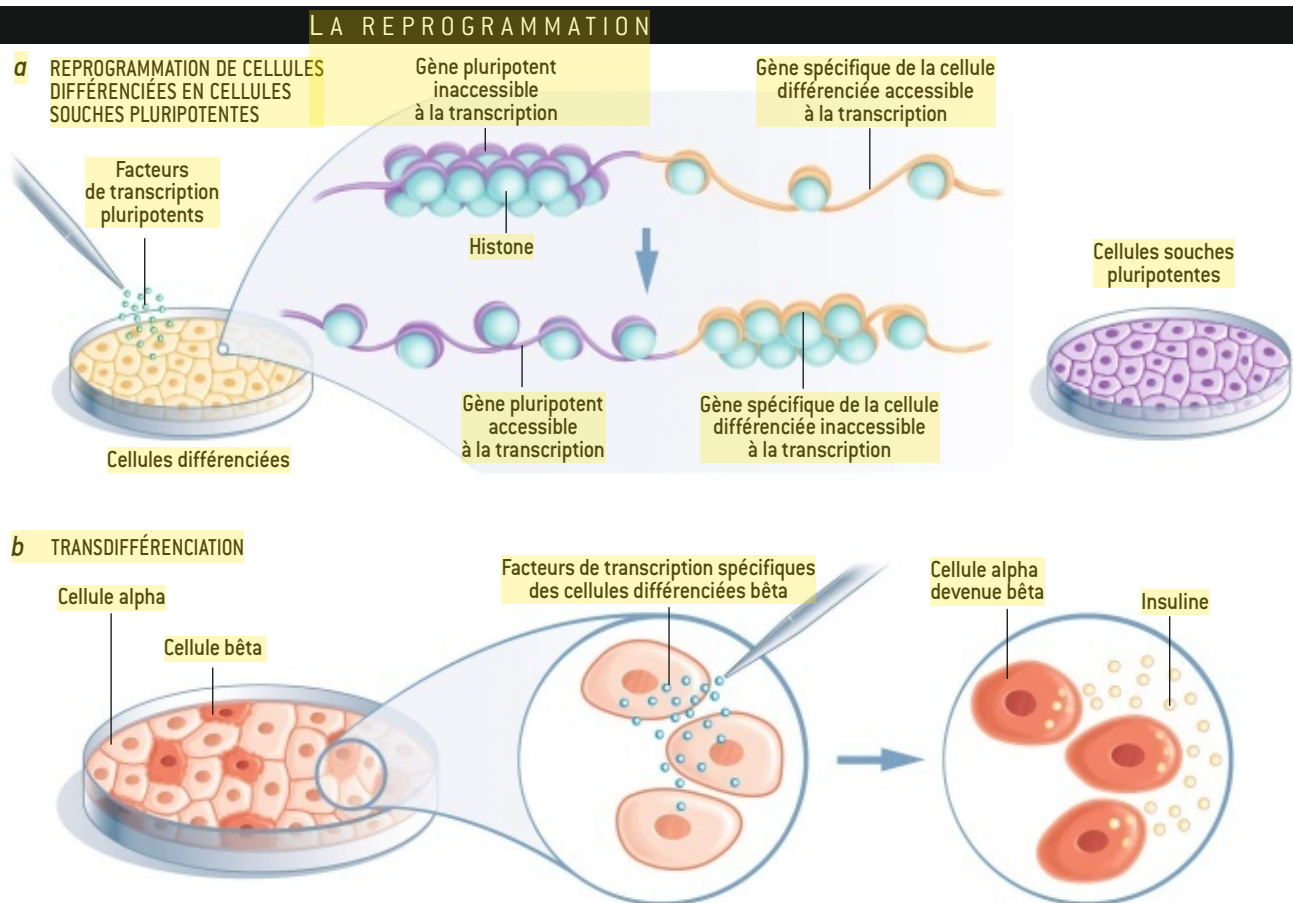
presque toutes les cellules de l'organisme, à tout âge – même si la méthode est d'autant moins efficace que le sujet chez qui l'on prélève les cellules à reprogrammer est âgé –, chez des individus normaux ou atteints de divers types de maladies (plus d'une centaine) avec l'espoir de mieux en comprendre les mécanismes physiopathologiques. Ce sera sans doute l'un des principaux apports de ces cellules.

Les premiers essais cliniques

Quelles que soient leurs différences, les cellules souches embryonnaires humaines et les cellules souches pluripotentes induites partagent deux avantages décisifs par rapport aux autres cellules souches adultes ou fœtales : elles prolifèrent à l'infini, et sont donc disponibles en nombre illimité, et on peut – en théorie – déclencher leur différenciation à la demande dans n'importe quel tissu. On doit cependant nuancer ce dernier point : il aura fallu plus de dix ans pour définir les protocoles

guidant la différenciation de cellules souches embryonnaires humaines en cardiomyocytes, en différents types de neurones, en hépatocytes (cellules du foie), ou encore en cellules rétinienne, et, aujourd'hui encore, les cellules différenciées obtenues fonctionnent souvent moins bien que leurs contreparties dans les tissus adultes : par exemple, les cellules bêta du pancréas, issues de cellules souches pluripotentes, ne synthétisent pas suffisamment d'insuline et ne sont pas assez sensibles au glucose dont elles doivent pourtant réguler la concentration sanguine ; les hépatocytes n'expriment pas toute la panoplie des enzymes que le foie sécrète normalement.

Néanmoins, trois essais cliniques viennent de commencer aux États-Unis et au Royaume-Uni avec des cellules dérivées de cellules souches embryonnaires humaines dans deux pathologies de la rétine (la dégénérescence maculaire liée à l'âge et la dystrophie maculaire de Stargardt) et dans les lésions traumatiques de la moelle épinière. D'autres essais pourraient



Amandine Wanert

BIBLIOGRAPHIE

D. Robinton et G. Daley, *The promise of induced pluripotent stem cells in research and therapy*, *Nature*, vol. 481, pp. 295-305, 2012.

A. Wagers, *The stem cell niche in regenerative medicine*, *Cell Stem Cell*, vol. 10(4), pp. 362-369, 2012.

G. Daley, *The promise and perils of stem cell therapeutics*, *Cell Stem Cell*, vol. 10(6), pp. 740-749, 2012.

P. Charbord et L. Casteilla, *La biologie des cellules souches mésenchymateuses d'origine humaine*, *Med. Sci.*, vol. 27(3), pp. 261-267, 2011.

S. Yamanaka et H. Blau, *Nuclear reprogramming to a pluripotent state by three approaches*, *Nature*, vol. 465, pp. 704-712, 2010.

L. Coulombel, *Pluripotence : une définition à géométrie variable*, *Med. Sci.*, vol. 25(10), pp. 798-801, 2009.

LES CELLULES THÉRAPEUTIQUES devront être introduites au bon endroit, s'intégrer dans le tissu à réparer et établir d'étroites connexions avec les cellules de l'hôte.

commencer bientôt en France. Même si ces essais évaluent avant tout la faisabilité de la technique et l'innocuité des cellules, on pourrait avoir quelques indications sur leur efficacité, en particulier sur la vision, dans les deux essais s'adressant aux pathologies rétinienne.

Nous sommes très loin d'essais thérapeutiques avec les cellules souches pluripotentes induites – même si l'équipe de S. Yamanaka envisage un essai en 2013 dans une maladie rétinienne –, mais les « recettes » de différenciation étant probablement transposables entre cellules souches embryonnaires et cellules souches pluripotentes induites, on devrait savoir assez rapidement si ces cellules représentent une source possible de cellules progénitrices tissulaires. Plusieurs années de travail et d'essais chez l'animal seront nécessaires pour évaluer l'efficacité réparatrice des cellules dérivées des cellules souches embryonnaires humaines et, éventuellement, des cellules souches pluripotentes induites.

Parmi toutes les questions qui se posent, évoquons celle du type de cellule à choisir dans le cadre d'une application de thérapie cellulaire. Il n'est pas envisageable d'utiliser les cellules souches pluripotentes elles-mêmes, car, en raison de leur pouvoir de multiplication, elles forment des tumeurs ; probablement pas non plus des cellules complètement

thérapeutiques si l'on ignore où et comment les injecter : s'ils ne sont pas introduits au bon endroit, ils ne survivront que quelques heures, ne s'intégreront pas dans le tissu et n'établiront pas les indispensables connexions avec les cellules de l'hôte.

Les bonnes cellules au bon endroit

Cette étape clé fait l'objet de nombreuses recherches. Une des approches consiste à insérer les cellules du greffon dans une petite niche reconstituée, faite de cellules nourricières et protectrices (par exemple des cellules souches mésenchymateuses), intégrées dans des supports résorbables imprégnés de facteurs de croissance.

Ce montage protège les progéniteurs greffés dans le milieu hostile que représente un tissu malade : mal vascularisé, donc mal « nourri », siège d'une inflammation ou d'une cicatrice fibreuse, toutes conditions défavorables à la survie et à l'installation de cellules réparatrices. On pourra peut-être un jour fabriquer de vrais organes ou fragments d'organes *ex vivo*, qui seraient ensuite greffés : ainsi, on a récemment reconstruit, à partir de cellules souches embryonnaires murines, l'organisation tridimensionnelle de cupules rétinienne, et de glandes hypophysaires ou thyroïdes.

Les cellules souches embryonnaires, parce qu'elles ont la capacité de se multiplier sans fin, présentent, nous l'avons évoqué, le risque de provoquer une tumeur. Ce serait le cas si le greffon était contaminé par quelques cellules souches immortelles et pluripotentes résiduelles ayant échappé à la différenciation. Pour cette raison, on exige une purification draconienne des précurseurs déjà engagés dans la voie de la différenciation et qui constitueront le greffon. Il est difficile aujourd'hui d'évaluer si ce risque serait plus important si les précurseurs étaient issus de la différenciation de cellules souches pluripotentes induites. Le caractère « brutal » de la reprogrammation peut entraîner une instabilité génétique et, peut-être, des modifications épigénétiques ou une expression anormale de certains gènes dont on mesure encore mal l'impact à long terme. Ainsi, on sait d'ores et déjà que la stratégie de reprogrammation utilisant des rétrovirus comme vecteurs des facteurs de transcription ne serait pas utilisable en pratique.

différenciées, car la réparation ne durerait pas longtemps en raison de la courte durée de vie de ces cellules et de leur fragilité. En revanche, on peut supposer que des précurseurs déjà engagés dans un processus de différenciation, correspondant approximativement aux cellules souches adultes, seraient préférables : non seulement ces cellules seraient susceptibles de fonctionner pendant un certain temps chez le receveur, mais elles pourraient aussi s'y différencier plus efficacement qu'en culture.

De surcroît, on oublie trop souvent qu'il ne servira à rien de savoir produire des millions de précurseurs de cellules