

Cours n° 4 : UE bio cellulaire :  
Cellules souches et thérapie cellulaire :

1. Définitions et statuts :

Cellules souches : capables de s'auto-renouveler et de donner naissance à au moins une lignée cellulaire différenciée.

- Totipotente : toutes les lignées cellulaires -> embryon 1 cellule
- Pluripotente : quasi-totalité des lignées cellulaires -> cellules souches embryonnaires (ES), cellules souches germinales embryonnaires (EG), cellules de carcinomes embryonnaires (EC)
- Multipotente : plusieurs lignées cellulaires
- Progéniteur : petit nombre de lignées cellulaires

N.B : Les cellules souches de l'enfant et de l'adulte sont pluripotentes ou multipotentes...

Une cellule souche → une cellule déterminée (progéniteur) → des cellules différenciées

Depuis, quelques années on assiste à la chute de certains dogmes :

- 1. Présence de cellules souches dans des tissus hautement différenciés :  
→ neurones, cellules canaliculaires, cellules souches de peau et follicule pileux, adipocytes
- 2. Hétérogénéité des cellules souches et non spécificité tissulaire :  
→ cellules de la moelle osseuse capables de se différencier en chondrocytes, cardiomyocytes, hépatocytes, neurones. ETC...
- 3. Migration des cellules souches, réparation « commandée à distance » :  
→ cellules de la moelle osseuse migrant au niveau du cœur après un infarctus du myocarde (régénération muscle cardiaque et endothélium) ETC ...

N.B : les cellules peuvent migrer par l'intermédiaire des vaisseaux. C'est un concept intéressant pour la thérapeutique.

- 4. Réparation par substitution tissulaire

Notion de niche de développement, d'éducation des cellules souches : les cellules souches se développent dans un environnement particulier (molécule d'adhésion spécifique, matrice extracellulaire spécifique...)

Ex : Pour la peau : au niveau du follicule pileux. Pour l'intestin : au fond des cryptes de la muqueuse

2. Différenciation des cellules souches embryonnaires :

Les cellules souches embryonnaires donnent

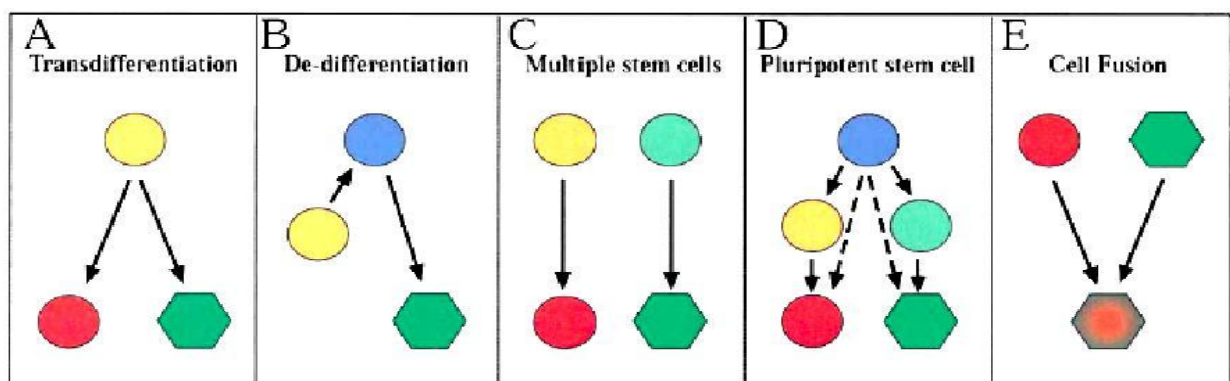
- Des cellules souches mésenchymateuses -> ostéocytes, chondrocytes, myocytes, cellules de la matrice, cellules de tendon, adipocytes...
- Des cellules souches hématopoïétiques -> cellules sanguines

- Des cellules souches neurales -> neuroblastes, glioblastes

### 3. Utilisations potentielles des cellules souches embryonnaires :

On pourrait utiliser les cellules souches embryonnaires pour développer des cellules ou des organes ou des bouts d'organes à transplanter. Mais d'un point de vue éthique, la création d'un embryon humain pour des médicaments ou des études pose des problèmes. En France, l'utilisation des embryons humains est donc interdite.

### 4. Devenir des cellules souches :



Les cellules souches sont identifiées par des marqueurs exprimés leur surface. On définit des populations de cellules souches grâce à leurs marqueurs. Et on connaît quelles lignées seront données par ces cellules souches.

Cependant, les filiations, les propriétés biologiques et les réseaux sont encore mal connus ou identifiés.

- Potentiels de la moelle osseuse :

Il s'agit d'un matériel non fractionné, c'est-à-dire mélangé. On y retrouve des cellules mésenchymateuses médullaires (MSCs) capables de donner des progéniteurs pour l'adipogenèse, la myogenèse, la chondrogenèse, l'ostéogenèse, le support stromal, l'immunomodulation, le support conjonctif, (la cardiomyogenèse ?).

N.B : Les cellules MSC-like du tissu adipeux (fraction du stroma vasculaire exactement) peuvent donner des progéniteurs d'adipoblastes, de cellules endothéliales, de cellules musculaires, de cellules hématopoïétiques, (de cellules cardiomyogéniques ?).

- Cas du tissu musculaire squelettique :

Le muscle a un fort potentiel de régénération. Lors d'une blessure, les cellules satellites s'activent et prolifèrent en myoblastes. Elles migrent et fusionnent pour réparer les fibres endommagées. Les cellules satellites sont des cellules quiescentes localisées sous la membrane basale de la fibre musculaire, elles représentent la principale source de cellules myogéniques dans le muscle. Ces cellules prolifèrent lors de lésions, mais également lors de l'utilisation importante d'un muscle.

Dans le muscle dystrophique, ces cellules satellites ont une capacité de prolifération diminuée, car la longueur des télomères est réduite, à cause des cycles de régénération/dégénération qui se succèdent (phénomène de vieillissement).

Il y aurait d'autres sources possibles de myogenèse comme, par exemple, les cellules souches de la moelle osseuse.

#### 5. Utilisations thérapeutiques des cellules souches adultes :

Attention : il s'agit de cellules issues d'un tissu différencié

- Usage clinique établi : moelle osseuse (autologue, hétérologue), peau (autologue, hétérologue), cartilage
- Essais préclinique et cliniques : SNC, cœur, pancréas, muscle, os, organoïdes...
- Stade expérimental : SNP (myéline), cœur, ingénierie tissulaire, foie, rétine, sphincters...

Les essais sont encourageants mais ne soigneront pas toutes les maladies...

Thérapie cellulaire : permet de réparer, restaurer, corriger, modifier une fonction organique. Ces cibles peuvent être des tissus « solides » ou « liquides ».

Il s'agit d'une indication thérapeutique focalisée.

##### – Greffe autologue :

Il s'agit de transférer des cellules d'un territoire à un autre chez un même patient lorsqu'une partie des tissus de l'organisme est malade.

Avantage : pas de rejet // Inconvénient : gène morbide conservé

##### – Greffe autologue avec modification cellulaire :

Uniquement si la correction est faisable et identifiée, et si il est possible d'amplifier les cellules. Il s'agit soit de la correction génique temporaire ou définitive pour obtenir la sécrétion d'un produit thérapeutique ou l'amélioration de propriétés biologiques.

Avantage : pas de rejet // Inconvénient : manipulation de gènes ; production, sécurité de l'utilisation clinique

##### – Greffe hétérologue :

Dans ce cas, on a un receveur et un donneur. On l'effectue si les cellules du receveur ne sont pas accessibles, modifiables, ou fonctionnelles.

Avantage : génome non morbide, capacités régénératives // Inconvénient : Immunogénicité, sécurité virale