

## Les Promesses des Cellules Souches Pluripotentes Induites (Ips Cells)

### Rôle des cellules souches (CS)

- **Croissance de l'organisme** : une cellule unique, le zygote, construit un adulte de 100 000 milliards de cellules réparties en plus de 200 tissus spécialisés.
- **Remplacement des cellules usées** : chaque année, un adulte perd et remplace l'équivalent de son poids corporel.

### Division des cellules souches

Par une mitose asymétrique, une cellule souche produit :

- Une cellule identique qui assure l'auto-renouvellement et
- Une cellule engagée dans un processus de différenciation.

### Niveau de différenciation des CS

Il existe 4 types de cellules souches

- **CS totipotentes** : du zygote à l'embryon de 8 cellules ; chacune de ces cellules totipotentes a la capacité de *générer un individu*.
- **CS pluripotentes** : les 100 à 200 cellules de l'embryon au stade blastocyste ont la possibilité de fabriquer *tous les tissus* de l'organisme.
- **CS multipotentes** : elles produisent toutes les lignées cellulaires d'*un même tissu*. (Par exemple, une cellule souche hématopoïétique donnera des globules rouges, des plaquettes, des leucocytes...).
- **CS unipotentes** : elles produisent toutes les cellules d'*une même lignée* (par exemple : une cellule souche érythroblastique ne donnera que des GR et non des plaquettes ou des leucocytes).

### Cellules souches embryonnaires (CSE)

Cultivées à partir d'un embryon de 5-6 jours (*blastocyste*), elles sont *pluripotentes*.

#### Embryon obtenu par FIV

Non utilisé par le couple ou de qualité insuffisante pour être implanté ou créé uniquement pour la recherche.

#### Embryon obtenu pas clonage

Insertion d'un noyau de cellule différenciée dans un ovocyte énucléé de même espèce : réalisé depuis 1997 (brebis Dolly) chez plusieurs espèces animales ; très difficile pour l'espèce humaine (deux lignées en 2008 aux Etats-Unis).

#### Embryon obtenu par d'autres techniques

Parthénogénèse (doublement du génome haploïde d'un ovocyte. Insertion d'un noyau humain dans un ovocyte énucléé de lapine ou de vache (cybride).

#### Production et l'utilisation de cellules embryonnaires

- Elle pose **des problèmes techniques** : histocompatibilité des allogreffes ; difficultés particulières du clonage humain « thérapeutique ».
- Et **des problèmes éthiques** : la législation est très différentes selon les pays ; les recherches utilisant des CSE sont permises en Grande Bretagne, en Belgique, en Suède, interdites en Autriche et en Pologne. strictement contrôlées en France.

### Cellules souches "adultes"

Présentes dans les tissus d'un individu, tout au long de sa vie ; elles sont multi ou unipotentes.

#### CS hématopoïétiques

Ce furent les premières cellules souches utilisées avec les greffes de moelle osseuse ; les cytokines permettent de stimuler une lignée particulière : érythropoïétine pour les globules rouges, G-CSF pour les granuleux... La thérapie génique les utilise pour traiter certaines génopathies.

#### CS de la peau et des muqueuses

Utilisées dans les greffes cutanées autologues et la greffe de trachée (épithélium bronchique).



### CS du système nerveux

Un renouvellement limité des neurones se poursuit tout au long de la vie.

### CS hépatiques

Elles permettent la greffe d'un lobe hépatique prélevé sur un donneur vivant : le foie du donneur se reconstitue et le greffon régénère un foie entier chez le malade.

### CS de sang du cordon

Elles sont utilisées en allogreffes à partir de prélèvements conservés en banques. En France il n'y a que 6 banques publiques qui ne couvrent pas les besoins ce qui nécessite l'achat de cellules de sang du cordon à des banques étrangères privées ou mixtes.

## Cellules souches pluripotentes induites (iPS cells)

S. Yamanaka et K. Takahashi (U.de Kyoto) publient, en août 2006, leur technique de transformation de cellules différenciées en cellules souches pluripotentes induites ; ils introduisent dans des fibroblastes de souris 4 gènes (Oct4, Sox2, Klf4 et c-Myc) choisis parmi 24 gènes intervenant dans la pluripotence des cellules embryonnaires.

En 2007 la transformation de fibroblastes humains en cellules pluripotentes est réalisée avec par la même équipe japonaise et par l'équipe américaine de James Thomson.

De nombreux chercheurs, de par le monde, se consacrent à l'étude des cellules souches pluripotentes induites :

### Pour améliorer l'efficacité de leur fabrication

Et la qualité des iPS cells, produites, en particulier pour supprimer le risque d'une évolution cancéreuse.

### Pour explorer leur utilisation en pathologie humaine

- Modèles d'étude de nombreuses maladies (lignées d'iPS cells mises à la disposition des chercheurs par l'Université de Harvard...).
- Essais pharmacologiques de toxicité ou d'effet thérapeutique.
- Réparation ex vivo d'un gène muté (essais en cours chez l'homme).

## Conclusion

**iPS cells versus CSE:** les iPS ne posent pas les problèmes éthiques des cellules embryonnaires humaines, elles sont autologues et les cellules adultes traitées sont faciles à prélever (un cheveu arraché peut suffire !) ; on comprend l'enthousiasme qu'elles soulèvent mais le recul est encore très insuffisant pour apprécier leur durée de vie et leur qualité fonctionnelle. Toutes les voies de recherche sur les cellules souches, embryonnaires, adultes ou induites doivent rester opérationnelles.

