



HAL
open science

Introduction aux cellules souches

Laure Michel

► **To cite this version:**

Laure Michel. Introduction aux cellules souches. Pratique Neurologique - FMC, 2023, 14 (1), pp.61-64.
10.1016/j.praneu.2023.01.006 . hal-04064317

HAL Id: hal-04064317

<https://hal.science/hal-04064317>

Submitted on 6 Jul 2023

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial 4.0 International License

Introduction aux cellules souches

Laure Michel^{1,2}

¹ Neurology Department, Rennes University Hospital, Rennes, France

² Clinical Neuroscience Centre, CIC_P1414 INSERM, Rennes, University Hospital, Rennes University, Rennes, France

Mots clés : Cellules souches – thérapie cellulaire – immunosuppression- régénération tissulaire

Keywords: stem cells – cellular therapy – immunosuppression-regeneration

Résumé :

Les cellules souches ont des caractéristiques uniques, notamment la capacité d'auto-renouvellement et de différenciation en plusieurs types de cellules du corps humain. Les cellules souches peuvent être classées en fonction de leur source : cellules souches d'origine embryonnaire, cellules souches d'origine fœtale, cellules souches provenant de tissus adultes et enfin, cellules souches pluripotentes induites.

Les cellules souches mésenchymateuses (CSM), par leurs propriétés immunosuppressives et réparatrices, ont des applications particulièrement intéressantes en neurologie et sont de plus en plus utilisées dans des essais cliniques sur les maladies neurodégénératives et/ou auto immunes. Cependant, de nombreuses difficultés, comme les types de cellules à utiliser, les modalités d'administration (voie, fréquence, dose etc..) et de production restent à affiner pour espérer proposer des thérapies efficaces dans le futur.

Abstract

Stem cells have unique characteristics, including the ability to self-renew and differentiate into many cell types of the human body. Stem cells can be classified according to their source: embryonic origin, fetal origin, adult tissues or induced pluripotent stem cells.

Mesenchymal stem cells (MSC), thanks to their immunosuppressive and reparative properties, have particularly interesting applications in neurology and are increasingly used in clinical trials on neurodegenerative and/or autoimmune diseases. However, many difficulties, such as the types of cells, the methods of administration (route, frequency, dose, etc.) and production need to be addressed to use them as therapies in the future.

Introduction

Au XXI^e siècle, la thérapie cellulaire par cellules souches a pris une ampleur considérable dans les domaines de la recherche médicale. Ces cellules souches ont des caractéristiques uniques, notamment la capacité d'auto-renouvellement et de différenciation en plusieurs types de cellules du corps humain. Les cellules souches peuvent être classées en fonction de leur source : cellules souches d'origine embryonnaire, cellules souches d'origine fœtale, cellules souches provenant de tissus adultes et enfin, cellules souches pluripotentes induites.

Dans le domaine médical, l'utilisation des cellules souches a été autorisée dans le cadre de la greffe de moelle osseuse pour le traitement des hémopathies malignes et de certaines maladies métaboliques héréditaires. Plusieurs études expérimentales et/ou essais cliniques ont étudié l'utilisation de différents types de cellules souches pour le traitement de pathologies neurologiques, en particulier celles pour lesquels aucun traitement curatif n'existe comme la maladie d'Alzheimer, la maladie de Parkinson, la maladie de Huntington, la sclérose latérale amyotrophique, et la sclérose en plaques. Mais des études se développent également dans d'autres indications telles que les lésions traumatiques de la moelle épinière ou l'accident ischémique cérébral ¹.

Origines et propriétés des cellules souches

Les cellules souches sont des cellules indifférenciées qui sont capables d'auto proliférer mais également de se différencier en différentes lignées cellulaires ^{2,3}. In vitro, pour reconstruire des tissus, cette différenciation est souvent induite sur des structures ayant des propriétés spécifiques mécaniques, physiques, chimiques et une architecture appropriée au tissu à reconstruire.

Les cellules souches sont classiquement obtenus de 4 sources différentes :

- Le tissu embryonnaire ;
- Les tissus fœtaux comme le placenta ou le cordon ombilical ;
- Les tissus adultes : des cellules souches peuvent être obtenus à partir de la moelle osseuse ou du tissu adipeux ;
- Mais également après reprogrammation génétique de cellules somatiques : les cellules souches induites (IPSC).

Comme indiqué dans le tableau 1, ces cellules souches ont des capacités de différenciation très différentes. Ainsi, seules les cellules souches embryonnaires dérivées de la morula (1^{er} stade du développement de l'embryon) sont totipotentes, c'est à dire capables de se différencier en toutes les cellules de l'organisme incluant les cellules placentaires. Les cellules souches embryonnaires dérivés d'un stade plus tardif sont considérées comme pluripotentes, c'est à dire qu'elles peuvent se différencier en toutes les cellules de l'organismes sauf les cellules placentaires. Les cellules fœtales sont, elles, multipotentes, capables de se différencier en un nombre de cellules spécialisées limité, alors que les cellules du cordon ombilical ou du liquide amniotique sont pluripotentes ⁴.

Les cellules somatiques reprogrammées génétiquement sont une source de cellules souches pluripotentes, on les nomme « cellules souches pluripotentes induites » ou IPSCs. La pluripotence induite consiste donc à « reprogrammer » une cellule différenciée en cellule souche en réactivant l'expression des gènes associés au stade embryonnaire (stade pluripotent).

Pour cela un cocktail de 4 facteurs de transcription présents chez les cellules souches embryonnaires, Oct3/4, Sox2, KLF4, et c-Myc, est introduit dans des cellules adultes à l'aide de vecteurs viraux, ce qui provoque une répression des gènes associés à la spécialisation cellulaire⁵. D'autres méthodes pour l'induction de ces iPSCs se sont développées comme le traitement des cellules par des microARN, qui jouent un rôle important dans le contrôle de l'expression génique⁶.

Les cellules souches provenant de tissus adultes peuvent se retrouver dans de nombreux organes/tissus humains mais également dans le sang (incluant le sang menstruel) et les urines⁴. Contrairement aux iPSCs, ces cellules n'exposent pas au risque potentiel de mutation et de tumorigénicité (liés à l'intégration de virus), et sont moins concernés par les problématiques éthiques et réglementaires qui accompagnent l'utilisation de cellules souches embryonnaires ou fœtales. Ces cellules peuvent être isolées et utilisées de manière autologue, cependant, la faible immunogénicité des cellules souches rend leur utilisation allogénique de plus en plus fréquente. Concernant leurs capacités de différenciation, ces cellules sont souvent multipotentes, même si certaines cellules souches (tableau 1) peuvent être oligopotentes, bipotentes ou même unipotentes (cellules basales de l'épiderme, cellules satellites des muscles squelettiques, cellules souches spermatogoniales). Au sein des cellules souches humaines adultes, les cellules souches mésenchymateuses sont actuellement les cellules les plus utilisées dans le domaine de la thérapie cellulaire régénérative.

Focus sur les Cellules souches mésenchymateuses (CSM)

Les CSM sont des cellules souches pluripotentes capables de se différencier en différentes cellules spécialisées telles que les ostéocytes, les fibroblastes, les adipocytes, et les chondrocytes. Ces cellules peuvent être obtenues et amplifiées à partir de différents tissus incluant le mésenchyme embryonnaire, le sang de cordon ombilical, la gelée de Wharton

(entourant le cordon ombilical), ou chez l'adulte, principalement le tissu adipeux et la moelle osseuse.

In vitro les CSM amplifiées doivent répondre à des critères définis par l'International Society for Cellular Therapy (ISCT), comme: 1) une population adhérente polyclonale ayant une morphologie fibroblast-like, 2) exprimant CD73, CD90 et CD105 (dans > 95% CSM), 3) en l'absence de marqueurs hématopoïétiques ou endothéliales et 4) capables de se différencier in vitro en osteoblastes, adipocytes, et chondroblastes ⁷.

Propriétés immunosuppressives :

Les CSM exercent leurs effets immunomodulateurs sur un large panel de cellules effectrices du système immunitaire inné et adaptatif, incluant les lymphocytes T, B, NK, les monocytes/macrophages, les cellules dendritiques et les neutrophiles. Leurs effets sont médiés par des interactions directes entre cellules mais aussi par la sécrétion de nombreuses cytokines, enzymes et facteurs trophiques (comme indoleamine 2,3-dioxygénase (IDO), TGFβ1, et prostaglandin E2) ^{8,9}.

Réparation tissulaire :

Contrairement aux cellules souches embryonnaires, capables de se différencier en tous les types cellulaires, les CSMs ont des capacités de différenciation limitées aux cellules d'origine mésenchymateuse (fibroblastes, ostéocytes, adipocytes et chondrocytes). Les possibilités de différenciation en cellules d'origine endodermales ou ectodermales (incluant les neurones) restent actuellement débattu. Cependant, ces cellules sont capables de sécréter des facteurs neurotrophiques incluant le GDNF (glial cell derived neurotrophic factor), le VEGF (vascular endothelial growth factor) et le BDNF (brain derived neurotrophic factor)¹⁰. Dans différents modèles animaux de maladie neurologique, les CSMs permettent le recrutement de progéniteurs oligodendrocytaires ^{11,12}, la sécrétion de facteurs neurotrophiques¹², la modulation

de l'activation microgliale¹³ mais également le blocage de l'inflammation associé au stress oxydatif¹⁴.

Enfin, un mécanisme de transfert mitochondrial entre les CSMs et les cellules alvéolaires d'un modèle de maladie pulmonaire a récemment été décrit¹⁵ et permet d'espérer que ces cellules pourraient ainsi améliorer les capacités énergétiques de neurones lésés par transfert mitochondrial.

Intérêt des CSM dérivés du tissu adipeux.

Au sein des CSMs, les cellules souches dérivés du tissu adipeux (ASCs) sont de plus en plus utilisés en thérapie cellulaire et possèdent des avantages importants pour une utilisation chez l'homme.

En effet, la facilité d'accès (localisation sous cutanée), sa présence en quantité importante et l'absence d'effets néfastes liés au prélèvement rendent son utilisation plus simple que d'autres CSM. Par ailleurs, les CSMs dérivés du tissu adipeux présentent des propriétés immunosuppressives plus importantes que celles dérivés de la moelle osseuse¹⁶. La possibilité d'expandre des quantités importantes d'ASCs à partir d'un seul prélèvement de donneur permet également d'utiliser le même donneur lors d'un essai clinique.

Quelles cellules pour quelles applications en neurologie ?

En raison de leurs propriétés réparatrices potentielles, des essais cliniques se développent dans les maladies neurologiques dégénératives, inflammatoires mais également dans la prise en charge des lésions traumatiques de la moelle épinière.

Ainsi, dans la maladie de parkinson, différents types de greffes ont déjà été expérimentés (for review¹⁷) : (1) la transplantation de tissu fœtal mésencéphalique ventral (au sein des noyaux gris centraux) dont les résultats ont été mitigés principalement en raison de la possible diffusion des corps de lewy au greffon, de la survie variable des cellules greffés, du contenu hétérogène

en neurones dopaminergiques etc... (2) la transplantation de cellules souches embryonnaires pluripotentes a également fait l'objet d'études cliniques dans cette pathologie avec de bons résultats sur les signes moteurs mais une hétérogénéité importante dans les capacités de différenciation cellulaire qui rendent l'utilisation en clinique difficile à ce jour ; (3) dans les modèles animaux, la transplantation de neurones dopaminergiques dérivés d'IPSC semble présenter des résultats intéressants ; (4) enfin la greffe de CSM s'associe également à une amélioration des symptômes moteurs dans les modèles murins.

Dans la SLA, les essais précliniques chez l'animal utilisant des cellules souches embryonnaires, des CSM ou des précurseurs neuraux dérivés d'IPSC, injectés IV ou directement en intra lésionnel, ont montré des résultats encourageants ¹. Des essais cliniques récents utilisant des injections de CSM en intrathécale ont présenté des résultats encourageants chez les patients atteints de SLA mais nécessitent d'être confirmés sur de plus larges cohortes ^{18,19}.

Dans la sclérose en plaques (SEP), maladie autoimmune avec neurodégénérescence secondaire, la greffe de cellules souches peut avoir différentes indications :

- Dans la SEP rémittente active, la greffe de cellules souches hématopoïétiques permet un « reset » du système immunitaire et a montré dans différentes études son efficacité prolongée chez des patients présentant une maladie active/agressive ²⁰.
- Dans la SEP progressive, plusieurs essais cliniques suggèrent un effet potentiel de la greffe de cellules souches mésenchymateuses sur la progression du handicap que ce soit par voie IV ou par voie intra thécale ^{21,22}.

D'autres maladies neurologiques, comme la chorée de huntington, l'AVC ischémique, la maladie d'alzheimer font également l'objet d'essais cliniques de thérapie cellulaire.

Conclusion :

Des progrès considérables ont été faits ces dernières années sur l'utilisation de cellules souches dans les maladies neurologiques. De nombreux essais cliniques sont actuellement en cours dans ces indications et suscitent l'espoir de bloquer l'évolution de maladies neurologiques dégénératives. Cependant, de nombreuses difficultés, comme les types de cellules à utiliser, les modalités d'administration (voie, fréquence, dose etc..) et de production restent à affiner pour espérer proposer des thérapies efficaces dans le futur.

Références

1. Zayed MA, Sultan S, Alsaab HO, et al. Stem-Cell-Based Therapy: The Celestial Weapon against Neurological Disorders. *Cells*. 2022;11:3476.
2. Weissman IL. Stem cells are units of natural selection for tissue formation, for germline development, and in cancer development. *Proc National Acad Sci*. 2015;112:8922–8928.
3. Weissman IL. Stem Cells Units of Development, Units of Regeneration, and Units in Evolution. *Cell*. 2000;100:157–168.
4. Bacakova L, Zarubova J, Travnickova M, et al. Stem cells: their source, potency and use in regenerative therapies with focus on adipose-derived stem cells – a review. *Biotechnol Adv*. 2018;36:1111–1126.
5. Takahashi K, Tanabe K, Ohnuki M, et al. Induction of Pluripotent Stem Cells from Adult Human Fibroblasts by Defined Factors. *Cell*. 2007;131:861–872.
6. Singh VK, Kumar N, Kalsan M, Saini A, Chandra R. Mechanism of Induction: Induced Pluripotent Stem Cells (iPSCs). *J Stem Cells*. 2015;10:43–62.
7. Dominici M, Blanc KL, Mueller I, et al. Minimal criteria for defining multipotent mesenchymal stromal cells. The International Society for Cellular Therapy position statement. *Cytotherapy*. 2006;8:315–317.
8. Krampera M. Mesenchymal stromal cell ‘licensing’: a multistep process. *Leukemia*. 2011;25:1408–1414.
9. Krampera M. Mesenchymal stromal cells: more than inhibitory cells. *Leukemia*. 2011;25:565–566.
10. Staff NP, Jones DT, Singer W. Mesenchymal Stromal Cell Therapies for Neurodegenerative Diseases. *Mayo Clin Proc*. 2019;94:892–905.
11. Bai L, Lennon DP, Eaton V, et al. Human bone marrow-derived mesenchymal stem cells induce Th2-polarized immune response and promote endogenous repair in animal models of multiple sclerosis. *Glia*. 2009;57:1192–1203.
12. Constantin G, Marconi S, Rossi B, et al. Adipose-Derived Mesenchymal Stem Cells Ameliorate Chronic Experimental Autoimmune Encephalomyelitis. *Stem Cells*. 2009;27:2624–2635.
13. Kim J, Hematti P. Mesenchymal Stem Cells Convert Human Macrophages to a Novel Type of Alternatively Activated Macrophages. *Blood*. 2009;114:3632–3632.
14. Lanza C, Morando S, Voci A, et al. Neuroprotective mesenchymal stem cells are endowed with a potent antioxidant effect in vivo. *J Neurochem*. 2009;110:1674–1684.
15. Islam MN, Das SR, Emin MT, et al. Mitochondrial transfer from bone-marrow-derived stromal cells to pulmonary alveoli protects against acute lung injury. *Nat Med*. 2012;18:759–765.
16. Ménard C, Dulong J, Roulois D, et al. Integrated transcriptomic, phenotypic, and functional study reveals tissue-specific immune properties of mesenchymal stromal cells. *Stem Cells*. 2020;38:146–159.

17. Sonntag K-C, Song B, Lee N, et al. Pluripotent Stem Cell-based therapy for Parkinson's disease: current status and future prospects. *Prog Neurobiol.* 2018;168:1–20.
18. Cudkowicz ME, Lindborg SR, Goyal NA, et al. A randomized placebo-controlled phase 3 study of mesenchymal stem cells induced to secrete high levels of neurotrophic factors in amyotrophic lateral sclerosis. *Muscle Nerve.* 2022;65:291–302.
19. Petrou P, Kassis I, Yaghmour NE, Ginzberg A, Karussis D. A phase II clinical trial with repeated intrathecal injections of autologous mesenchymal stem cells in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Front Biosci-landmrk.* 2021;26:693.
20. Muraro PA, Martin R, Mancardi GL, Nicholas R, Sormani MP, Saccardi R. Autologous haematopoietic stem cell transplantation for treatment of multiple sclerosis. *Nat Rev Neurol.* 2017;13:391–405.
21. Kvistad CE, Kråkenes T, Gjerde C, Mustafa K, Rekand T, Bø L. Safety and Clinical Efficacy of Mesenchymal Stem Cell Treatment in Traumatic Spinal Cord Injury, Multiple Sclerosis and Ischemic Stroke – A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Neurol.* 2022;13:891514.
22. Petrou P, Kassis I, Levin N, et al. Beneficial effects of autologous mesenchymal stem cell transplantation in active progressive multiple sclerosis. *Brain.* Epub 2020.

Tableau 1: Origine et capacités de différenciation des cellules souches

Type de cellule souche	Origine	Capacités de différenciation	Avantages	Limites
Embryonnaire	Morula	Totipotentes	Capacités de différenciation	Ethique Difficultés pour obtenir une différenciation ciblée
	Blastocyte	Pluripotentes		
Foetale	Foetus	Multipotentes	Capacités de différenciation	Quantité de tissu disponible Ethique
	Tissus extra fœtaux (placenta, cordon ombilical ...)	Multi/pluripotentes		
Tissus adultes	Moelle osseuse	Multipotentes	Greffe autologue possible	Quantité de cellules Accessibilité Capacités de différenciation limitées
	Tissu adipeux	Multipotentes	Greffe autologue possible Accès facile et quantité importante Propriétés Immunosuppressives	Capacités de différenciation limitées
	Autres tissus (épiderme, muscle squelettique, foie, sang, tissu neural..)	Multi/Oligo/bi ou unipotentes	Greffe autologue possible	Capacités de différenciation limitées
iPSCs	Induites à partir de cellules somatiques différenciées	Pluripotentes	Greffe autologue possible Capacités de différenciation	Risque de mutation et de tumorigénicité

Points essentiels :

- Les cellules souches sont des cellules indifférenciées qui sont capables d'auto proliférer mais également de se différencier en différentes lignées cellulaires
- La thérapie cellulaire utilisant les cellules souches mésenchymateuses (CSM) se développe dans les maladies auto-immunes et neurologiques
- Chez l'adulte, les CSM proviennent généralement de la moelle osseuse ou du tissu adipeux
- Ces CSM ont des capacités immunosuppressives et réparatrices