Journal de la Société de Biologie, 195 (1), 5-7 (2001)

La médecine régénératrice

par Axel Kahn

INSERM U129, CHU Cochin Port-Royal, 24, rue du Faubourg Saint-Jacques, 75014 Paris

Reçu le 15 novembre 2000

RÉSUMÉ

La médecine régénératrice peut être définie comme le remplacement de cellules âgées (et/ou endommagées) par des cellules génétiquement identiques mais jeunes et pleinement fonctionnelles. Un tel résultat pourrait être obtenu en utilisant des cellules souches embryonnaires, éventuellement isolées d'embryons humains clonés, ou bien des cellules souches adultes pluripotentes. La gamme des possibles destins de différenciation que peuvent emprunter ces cellules est bien plus large qu'on ne le pensait. Quoique des efforts considérables restent nécessaires afin de développer ce nouveau type de médecine, de s'assurer de son innocuité et de son efficacité, il représente certainement l'un des espoirs médicaux majeurs pour le futur.

SUMMARY Regenerative medicine

Regenerative medicine can be defined as the possibility to replace aged/damaged cells by genetically similar young and functional cells. This could be reached by using human embryonic stem cells, eventually from cloned human embryos, or pluripotent adult stem cells. The range of the possible differentiation fates of these latter cells has recently been shown to be strikingly large.

Although considerable works remains necessary to develop this new type of medicine, to assure its efficacy and safety, it nevertheless represents one of the major medical breakthroughs expected for the future.

La réparation, pièce par pièce, des éléments défectueux ou usés de la machine humaine est un rêve multicentenaire de la médecine. Les premières greffes d'organes, datant d'une cinquantaine d'années, ont commencé de réaliser ce rêve. L'amélioration des méthodes chirurgicales et l'apparition de nouveaux immuno-suppresseurs ont depuis considérablement élargi l'éventail des indications et les pourcentages de succès de ces greffes. Aujourd'hui, ce sont les greffons qui sont cruellement limitants, expliquant l'intérêt pour les xénogreffes, éventuellement après que leur compatibilité immunologique a été améliorée par transfert de gènes humains à l'animal. Cependant, les difficultés immunologiques semblent ici encore bien loin d'être surmontées. Cette situation explique l'intérêt pour la thérapie cellulaire, qui a des indications propres et qui peut parfois constituer une alternative à la greffe d'organes. Dans l'avenir, les techniques d'ingénierie tissulaire *in vitro* permettront même, probablement, de façonner en culture certains organes qui pourront être greffés, comme cela est déjà réalisé expérimentalement pour la peau, les vaisseaux, la vessie et la cornée. La thérapie cellulaire est aujourd'hui largement utilisée dans le domaine de l'hématologie (greffe de cellules souches hématopoïétiques), des brûlures (greffe de peau) et en est à un stade plus expérimental en ce qui concerne la transplantation d'hépatocytes pour les maladies hépatiques, de cellules du pancréas endocrine pour le diabète et de cellules neuronales pour différentes affections neuro-dégénératives. A l'exception des greffes de peau et des auto-greffes médullaires, ces techniques reposent sur le transfert de cellules allogéniques, le plus souvent foetales, pour lequel se pose donc toujours la question de l'incompatibilité immunologique, simplement réduite pour les greffes réalisées dans ce site immunologiquement privilégié que constitue le système nerveux central. La disponibilité des cellules fœtales, qui exige un couplage avec une interruption volontaire de grossesse, n'est évidemment pas très confortable et ne semble de toute façon pas pouvoir faire face à ce que pourraient être les indications de la thérapie cellulaire dans le futur.

C'est alors qu'a émergé, durant l'année 1998, une technique dérivée de la maîtrise, acquise depuis plus de 10 ans, de la culture de cellules souches embryonnaires chez la Souris. À partir de blastocystes humains ou de gonades primitives, des cellules humaines multipotentes ont pu être mises en culture (1, 2). De telles lignées cellulaires pourraient naturellement régler le problème de la faible disponibilité du tissu fœtal. Cependant, le problème de l'incompatibilité immunologique persistera et,

de plus, on est encore fort loin, chez la Souris comme, *a fortiori*, chez l'Homme, de savoir maîtriser à volonté la différenciation de ces cellules souches embryonnaires vers le type de cellules différenciées que l'on désirerait greffer. De nombreuses vérifications sont de plus indispensables afin de s'assurer de l'absence de tumorigénicité de ces cellules.

La question de l'incompatibilité immunologique pourrait naturellement être réglée si ces cellules souches embryonnaires étaient dérivées d'embryons clonés par transfert du noyau d'une cellule de la personne à traiter dans un ovocyte receveur énucléé (3). Compte tenu des questions éthiques qui persistent quant à la création en nombre d'embryons humains à la seule fin de la thérapie cellulaire, on pourrait également envisager de « personnaliser » des cellules souches embryonnaires humaines en lignée grâce à l'échange de leur noyau contre celui d'une cellule de la personne à traiter. Il est aussi envisageable de constituer des banques de cellules souches embryonnaires humaines préparées à partir des dizaines de milliers d'embryons surnuméraires, congelés après fécondation *in vitro*, non utilisés à des fins procréatives et voués à la destruction. Ces différentes colonies seraient soigneusement caractérisées pour les antigènes du complexe majeur d'histocompatibilité, comme cela existe déjà aujourd'hui pour les collections de cellules souches hématopoïétiques de sang de cordon. La tolérance immunologique à ces cellules pourrait, de plus, être améliorée par manipulation génétique.

Et enfin, il apparaît de plus en plus évident, depuis deux à trois ans, qu'il pourrait n'être pas indispensable de partir de cellules embryonnaires puisque des cellules au fort potentiel régénératif semblent persister chez tous les adultes. De plus, ces cellules souches, initialement considérées comme irréversiblement engagées dans une voie de différenciation donnée, sont en réalité d'une plasticité beaucoup plus importante qu'on ne l'imaginait. Les articles se multiplient aujourd'hui pour démontrer qu'existent, dans la zone sous-ventriculaire du système nerveux central, des cellules souches neuronales qui, chez l'adulte, entretiennent une neurogenèse continue (4, 5). Dans certaines expériences, ces cellules souches neuronales se sont révélées capables de se différencier en cellules de divers types (6). Les cellules souches hématopoïétiques peuvent engendrer, non seulement les différents lignages sanguins, mais aussi du muscle (7), du foie (8), et même des cellules nerveuses. Il est, symétriquement, possible d'isoler à partir du muscle, des cellules ayant la capacité de repeupler une moelle (8). Enfin, la moelle contient également des cellules souches mésenchymateuses qui peuvent engendrer du cartilage, de l'os, des tendons, du tissu adipeux et des cardiocytes (9) Ainsi, la solution de la thérapie cellulaire est peut être en chacun d'entre nous.

Naturellement, les performances de ces cellules souches spécifiques dans la reconstitution des tissus dont elles sont issues, *a fortiori* dans leur aptitude de différenciation en d'autres types de lignage, restent insuffisantes, probablement parce que l'on ne sait pas encore les maîtriser. Maîtrise signifie ici l'utilisation des facteurs de croissance, cytokines et facteurs de survie qui devraient permettre, pour chaque population cellulaire, d'assurer son expansion et de maîtriser et d'orienter sa différenciation. Il est hautement probable que le développement extrêmement rapide des programmes de génomique fonctionnelle faisant suite au séquençage du génome humain permettra d'accroître nos connaissances sur l'éventail des facteurs permettant de contrôler la régénération tissulaire à partir de populations minoritaires de cellules souches. Dans l'avenir, par conséquent, il y a fort à parier que la combinaison de ces facteurs d'expansion et de différenciation, soit directement *in vivo*, soit *ex vivo*, appliquée à des cellules en culture, permettra d'augmenter considérablement les possibilités de cette véritable médecine régénérative. Dans certains cas, l'efficacité d'une repopulation cellulaire exigera d'ajouter aux cellules ainsi stimulées des transgènes leur assurant un avantage sélectif. Les réelles perspectives de ces approches ont bien été démontrées en ce qui concerne la régénération des tissus sanguins (10, 11) et du foie (12). Évidemment, cette approche pourra être couplée à différents types de transfert de gènes dans des cellules en culture, qu'il s'agisse d'améliorer les caractéristiques des cellules en régénération ou de leur conférer un rôle thérapeutique qu'elles n'ont pas physiologiquement.

L'éventail et la convergence de ces techniques rendent ainsi raisonnable la perspective d'une réelle révolution thérapeutique permettant, grâce à une formidable extension des indications de la thérapie cellulaire, de compenser dans un nombre croissant de cas les défectuosités liées à l'âge ou à la maladie de pratiquement tous les organes.

BIBLIOGRAPHIE

1. Thomson J. A., Itskovits Eldor J, Shapiro S. S, Waknitz M. A., Swiergiel J. J., Marshall V. S. & Jones J. M., Embryonic stem cell lines derived from human blastocysts. *Science*, 1998, *282*, 1145-1147.
2. Shamblott M. J., Axelman J., Wang S., Bugg E. M., Littlefield J. W., Donovan P. J., Blumenthal P. D., Huggins G. R. & Gearhart J. D., Derivation of pluripotent stem cells from cultured human primordial germ cells. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1998, *95*, 137726-13731.
3. Solter D. & Gearhart J., Putting stem cells to work. *Science*, 1999, *283*, 1468-1470.
4. Doetsch F., Caillé I., Lim D. A., Garcia-Verdugo J. M. & Alvarez-Buylla A., Subventricular zone astrocytes are neural stem cells in the adult mammalian brain. *Cell*, 1999, *97*, 703-716.
5. Goudl E., Reeves A. J., Graziano M. S. A. & Gross C. G., Neurogenesis in the neocortex of adult primates. *Science*, 1999, *286*, 548-552.
6. Clarke D. L., Johansson C. B., Wilbertz J., Veress B., Nilsson E., Karlström H., Lendahl U. & Freson J., Generalized potential of adult neural stem cells. *Science*, 2000, *228*, 1660-1663.
7. Petersen B. E., Bowen W. C., Patrene K. D., Mars W. M., Sullivan A. K., Murase N., Boggs S. S., Greenberger J. S. & Goff J. P., Bone marrow as potential source of hepatic oval cells. *Science*, 1999, *284*, 1668-1170.
8. Gussoni E., Soneoka Y., Stricklan C. D., Buzney E. A., Khan M. K., Flint A. F., Kunkel L. M. & Mulligan R. C., Dys-

trophin expression in the *mdx* mouse restored by stem cell transplantation. *Nature*, 1999, *401*, 390-394.

9. Pittenger M. F., Mackay A., Beck S. C., Jaiswal R. K., Douglas R., Mosca J. D., Moorman M. A., Simonetti D. W., Craig S. & Marshak D. R., Multilineage potential of adult human mesenchymal stem cells. *Science*, 1999, *284*, 143-147.
10. Sauter B. H., Martinet O., Zhang W. J., Mandeli J. & Woo S. L. C., Adenovirus-mediated gene transfer of endostatin *in vivo* results in high level of transgene expression and inhibition of tumor growth and metastases. *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 2000, *97*, 4802-4807.
11. Bunting K. D., Sangster M. Y., Ihle J. N. & Sorrentino B. P., Restoration of lymphocyte function in Janus kinase 3-deficient mice by retroviral-mediated gene transfer. *Nature Med.*, 1998, *4*, 58-64.
12. Mignon A., Guidotti J. E., Mitchell C., Fabre M., Wernet A., De la Coste A., Soubrane H., Gilgenkrantz H. & Kahn A., Selective repopulation of normal mouse liver by Fas/CD 95-resistant hepatocytes. *Nature Med.*, 1998, *4*, 1185-1188.