

CELLULES SOUCHES EMBRYONNAIRES

CELLULE SOUCHES ADULTES

DE MOELLE OSSEUSE

Par Jacques Prunier

INTRODUCTION

Motivée par diverses considérations scientifiques et politiques, une attention particulière a été portée sur le sujet des cellules souches. Bien que les recherches scientifiques sur les cellules souches aient débutées il y a plus de trois décennies, l'application thérapeutique des cellules souches n'en est qu'à ses débuts.

Les données traditionnelles en physiologies nous disent que seules les cellules souches embryonnaires (CSE) possèdent des propriétés pluripotentes, leur donnant la capacité de régénérer n'importe quel organe du corps. Ces CSE extraites d'embryons humains vivants se sont révélées efficaces ou pour le moins prometteuses dans le traitement de diverses maladies dégénératives comme le Parkinson, l'Alzheimer, le diabète, certains problèmes cardiaques et certaines dégénérescence du système nerveux.

En dépit de ces promesses thérapeutiques, une opposition grandissante s'est développée toutefois contre les recherches sur les CSE à cause du problème d'éthique évident entourant la récolte de CSE sur des embryons humains, qui ouvre la porte sur les manipulations génétiques chez l'humain. Cependant, des recherches récentes semblent démontrer que les cellules souches adultes (CSA) produites par la moelle osseuse possèdent des propriétés pluripotentes quasi identiques aux CSE, offrant une alternative salutaire à ce problème d'éthique. Sur la base de ces travaux, nous proposons comme moyen thérapeutique la stimulation du relâchement de CSA endogène, ce qui élimine la nécessité de récolter et de manipuler génétiquement les CSE.

2. LES CELLULES SOUCHES ADULTES

Presque chaque tissu du corps humain possède des cellules souches considérées pluripotentes. La science traditionnelle enseigne que les capacités de différenciation de ces cellules souches tissulaires se limitaient aux lignées de cellules présentes dans l'organe d'origine, ayant ainsi la capacité de régénérer le tissu duquel elles sont issues.

Parmi ces types de cellules souches on retrouve les cellules souches de la moelle osseuse (CSMO) qui se caractérisent par leur abondance et leur rôle continu, tout au long de la vie d'un individu, dans le renouvellement des cellules sanguines. Toujours selon la science traditionnelle, les CSMO se développent en deux branches : les cellules hématopoïétiques à l'origine des cellules sanguines et les cellules non-hématopoïétiques capables de se différencier en cellules de type osseux (os, cartilage, ligament). Toutefois, des données récentes suggèrent que les CSMO pourraient avoir une capacité de différenciation bien supérieure à ce que la science traditionnelle ne le croyait, et pourraient ainsi jouer un rôle fondamental dans le processus de guérison et de régénération dans plusieurs tissus du corps. Ces données récentes suggèrent en fait que le corps possède un mécanisme inné de régénération selon lequel toute blessure ou dérèglement interne

serait perçu par les CSMO à distance, celles-ci quitteraient alors la moelle osseuse et utiliseraient la voie sanguine pour migrer et rejoindre le tissu affecté, dans le but de réparer ce tissu.

Afin de valider cette hypothèse, trois phénomènes doivent être démontrés :

- 1) la capacité des CSMO à se différencier dans l'organe visé et à devenir des cellules fonctionnelles de cet organe ;
- 2) la capacité des CSMO à migrer naturellement vers les organes affectés, une fois dans le sang ;
- 3) la capacité à mobiliser les CSMO et stimuler leur relâchement par la moelle osseuse, afin d'augmenter leur concentration dans le sang.

Les points 1) et 2) seront revus ensemble puisque plusieurs études ont investiguées ces deux modalités de façon conjointe.

3. LES PROPRIETES MIGRATOIRES ET PLURIPOTENTES DES CS ADULTES

Des études récentes ont démontré la capacité des CSMO adultes à migrer vers un organe endommagé, à se différencier et à devenir des myocytes, des cardiomyocytes, des hépatocytes, des ostéocytes, et même des cellules gliales et nerveuses.

Myocytes et cardiomyocytes

Dans la vie post-natale de l'individu, la croissance et la réparation des fibres musculaires squelettiques se font par des cellules souches résidant dans les muscles. En réponse à une blessure du tissu musculaire, ou dans les cas de myopathies dégénératives, ces cellules souches musculaires se divisent pour remplacer les fibres endommagées. Toutefois, cette capacité des cellules résidentes à se multiplier et à se renouveler est limitée, elle diminue avec l'âge et atteint rapidement ses limites dans les cas de maladies dégénératives suite au recrutement continu.

Toutefois, des études démontrent que le nombre de cellules souches musculaires résidant dans un muscle est de loin inférieur au nombre de nouvelles cellules musculaires qu'on retrouve dans un muscle après une blessure. Etudiant la possibilité que des cellules souches non-musculaires soient impliquées dans la régénération de fibres musculaires endommagées, un groupe de chercheur a démontré la capacité de cellules souches dérivées de la moelle osseuse à migrer dans le site d'une blessure musculaire induite, à participer au processus de régénération et à donner naissance à des fibres musculaires fonctionnelles. Les résultats suggèrent que les cellules souches sont ainsi recrutées à distance par des signaux lancés par le tissu blessé, comme par exemple des composés inflammatoires, et qu'elles quittent le sang pour pénétrer le muscle blessé de façon similaire aux granulocytes et macrophages.

Dans une autre étude, un autre groupe de chercheurs a induit un infarctus du myocarde chez le rat par un blocage de la circulation coronarienne. Neuf jours après avoir injecté des cellules souches dans le ventricule affecté, plus de 65% de la région affectée était maintenant composé de cardiomyocytes et de vascularisation dérivés de cellules souches. Après un infarctus, souvent la nouvelle vascularisation (néoangiogénèse) n'arrive pas à supporter les besoins du myocarde en régénération, ce qui entraîne une perte additionnelle de tissu viable. Il fut démontré que l'injection de cellules souches stimule le développement de nouveaux vaisseaux sanguins dans le tissu endommagé, ainsi que la prolifération de la vascularisation pré-existante.

Récemment, une étude a démontré la capacité des cellules souches de la moelle osseuse à migrer hors de la moelle osseuse et contribuer à la réparation du tissu cardiaque et à la néo-

vascularisation, après un incident cardiovasculaire. En bref, des cellules souches purifiées ont été transplantées dans des souris irradiées, suite à un arrêt cardiaque expérimental. Les cellules souches et leur progéniture ont migrées dans le tissu cardiaque, elles se sont différenciées en cardiomyocytes et en cellules endothéliales, et ont ainsi contribué à la régénération d'un tissu fonctionnel.

Hépatocytes

Des données récentes ont démontré la capacité des CSMO à migrer dans le foie. Des chercheurs ont rapporté que l'injection intravéneuse de CSMO dans des souris FAH (-/-), un modèle animal pour la tyrosinémie type I, a restauré les fonctions hépatiques.

L'hypothèse que les CSMO puissent migrer vers le foie et restaurer les fonctions hépatiques a été testée en utilisant les deux protocoles suivants :

- 1) transplantation de CSMO d'origine mâle sur des femelles et détection des cellules d'origine mâles chez le récipient en déterminant la présence du chromosome Y.
- 2) transplantation complète du foie en utilisant comme récipients des souris Lewis dont les cellules contiennent l'antigène L21-6 et comme donneurs des souris Brown-Norway qui ne contiennent pas cet antigène, et détection ultérieure d'antigènes L21-6 dans le foie transplanté, attestant de l'origine extra-hépatique de nouvelles cellules du foie.

En bref, les souris femelles furent irradiées et ensuite préservées par l'injection de CSMO mâles. Treize jours plus tard, des chromosomes Y furent détectés dans les hépatocytes, dont le nombre avait atteint près d'un million d'hépatocytes dérivés des CSMO mâles. Ce phénomène fut confirmé par la grande présence de cellules portant l'antigène L21-6 dans le foie Brown-Norway transplantés dans les souris Lewis.

Ostéocytes

Des CSMO extraites de souris sauvages furent injectées dans des souris possédant un phénotype d'os fragiles, ressemblant *osteogenesis imperfecta*. Après avoir été irradié de façon mortelle, de l'ADN provenant des CSMO injectées fut retrouvé dans la moelle, les os, le cartilage, et les poumons moins d'un mois après l'injection. Une augmentation significative de la quantité de collagène et de minéraux dans les os fut également observée après un mois. Dans une étude similaire il fut démontré qu'après 2.5 mois, entre 4% et 19% des fibroblastes cultivés à partir d'échantillons d'os, de cartilage, et de peau provenaient des CSMO injectées. Ces données indiquent un apport constant et prolongé, de même qu'une différenciation soutenue, des CSMO en cellules du système osseux tissulaire.

Cellules gliales et nerveuses

Certaines maladies du système nerveux se caractérisent par la perte et la dégénérescence de cellules nerveuses spécifiques. La maladie d'Alzheimer est caractérisée par la perte de neurones cholinergiques, alors que le Parkinson est caractérisé par la perte de neurones dopaminergiques dans la *substantia nigra*. La sclérose en plaque est caractérisée par la perte de myéline entourant les motoneurones.

Dans le but d'étudier la capacité des CSMO à se différencier en neurones, des CSMO humaines furent injectées dans le corps calleux de rats. Cinq à 72 jours plus tard, des sections du cerveau furent examinées pour la présence de cellules humaines. Près de 20% des cellules

injectées s'étaient greffées et différenciées. Ces cellules avaient perdues leur immunoréactivité aux antigènes typiques des CSMO. Une étude similaire dans laquelle ces CSMO furent injectées dans le cerveau de souris en période néonatale a démontré que les CSMO ont la capacité de migrer dans diverses régions du cerveau et de devenir différents types de cellules cérébrales, incluant astrocytes et des neurones.

Dans une étude en double aveugle chez des patients souffrant de Parkinson, l'injection de cellules souches embryonnaires dans le cerveau a ralenti la progression de la maladie chez tous les patients du groupe expérimental. Des observations similaires ont été faites avec des patients souffrant de la maladie d'Alzheimer.

Plusieurs études furent faites dans le but d'étudier si des CSMO avaient la capacité de migrer vers le cerveau, traverser la barrière hémato-céphalique, de migrer dans le cerveau et de se différencier en cellules cérébrales. Après injection de cellules souches adultes dans des souris adultes irradiées, des neurones dérivés des cellules transplantées furent identifiées dans le cerveau. Après 8 à 12 semaines, il fut estimé que près de 0.3% des cellules cérébrales provenaient des cellules souches injectées. Ces résultats démontrent que des cellules souches adultes provenant de la moelle osseuse ont la capacité de migrer dans le cerveau et de devenir des neurones à part entière.

Des études semblables ont démontré la capacité des CSMO adultes de devenir des cellules gliales qui offrent un support essentiel au bon fonctionnement des cellules nerveuses, ainsi qu'à leur régénération en cas de traumatisme.

4. MOBILISATION DE CSMO ADULTES

La littérature scientifique établit clairement la capacité des cellules souches adultes à migrer de la moelle osseuse jusque dans les divers tissus du corps humains, à pénétrer dans ces tissus, à se différencier et à devenir des cellules de ce tissu à part entière. Cette caractéristique des CSMO adultes peut être utilisée dans le traitement de diverses maladies dégénératives, en stimulant la libération de cellules souches par la moelle osseuse.

Ces études démontrent également que dans des conditions normales de santé, le corps humain possède la capacité de se guérir et de se régénérer, en utilisant les propriétés régénératrices des cellules souches issues de la moelle osseuse. Une nouvelle approche thérapeutique consiste donc à stimuler le relâchement de cellules souches et à stimuler ce phénomène naturel de régénération. Cette approche peut être utilisée pour stimuler les propriétés naturelles de guérison, de régénération et de réparation du corps humain, dans un but essentiellement prophylactique. Toutefois, une application thérapeutique pourrait également être développée en étudiant des moyens de diriger la migration des CSMO dans des tissus particuliers dans lesquels la régénération est requise. Il existe déjà des méthodes pour stimuler le relâchement des CSMO, mais bien que ces méthodes soient efficaces pour recueillir des cellules souches dans le but de les réinjecter après traitement de radiation, elles sont drastiques pour le corps et une utilisation prolongée n'est pas sécuritaire. Il serait donc souhaité que des recherches soient entreprises afin de découvrir des composés capables de stimuler le relâchement des CSMO, ainsi que leur migration et leur différenciation. Durant nos recherches sur l'effet de certaines plantes sur la mobilisation lymphocytaire, nous avons identifié des composés naturels ayant la capacité de stimuler le relâchement et la migration de CSMO deux heures après consommation de ces composés.

Finalement, toutes ces découvertes soulèvent également une question digne d'un grand intérêt. Chez les individus souffrant de diverses maladies dégénératives, telle la maladie d'Alzheimer, le Parkinson, la sclérose en plaque, et le diabète, pourquoi ce phénomène de régénération des CSMO semble-t-il ne pas avoir fonctionné ? Qu'est-ce qui a empêché chez ces

individus le relâchement et la migration normale des CSMO, empêchant la réparation des tissus endommagés ? Une défaillance dans ce système de régénération est-il à la base du développement de maladies dégénératives ?

5. CONCLUSION

Sur la base des données scientifiques disponibles, il est clair que les CSMO adultes ont la capacité de quitter la moelle osseuse, de migrer dans divers tissus, de se différencier et de réparer un grand nombre de tissus. Cette capacité semble être un phénomène normal suivant lequel un organe endommagé enverrait un signal. Ce signal pourrait être composé d'eicosanoïdes ou de tous autres composés inflammatoires. Ce signal stimulerait le relâchement de CSMO dans le sang et leur migration vers l'organe affecté, utilisant probablement des molécules d'adhésion comme le font les cellules du système immunitaire. Une fois dans le tissu, les CSMO deviendraient des cellules du tissu en question à part entière, réparant en quelque sorte ce tissu. Ce processus global de migration se déroulerait vraisemblablement de façon similaire à la migration des lymphocytes dans des tissus inflammés, en suivant un gradient chimotactique.

Nous proposons donc que des études se développent avec pour but de rechercher des composés ayant la capacité de stimuler ce processus naturel de guérison. En opposition aux méthodes pharmaceutiques actuelles, nous croyons que l'idéal soit de développer des méthodes douces qui ne stimulent qu'un faible relâchement des CSMO, afin de prévenir tout épuisement de la moelle osseuse et des capacités régénératrices. La guérison résulterait alors d'une stimulation modérée mais soutenue des capacités naturelles de régénération du corps humain.

