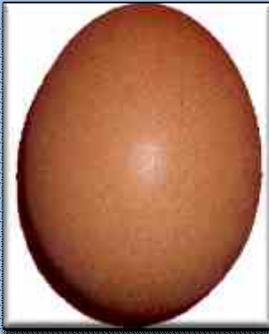


Cellules souches et médecine régénérative



Présenté par Alain CHAPEL

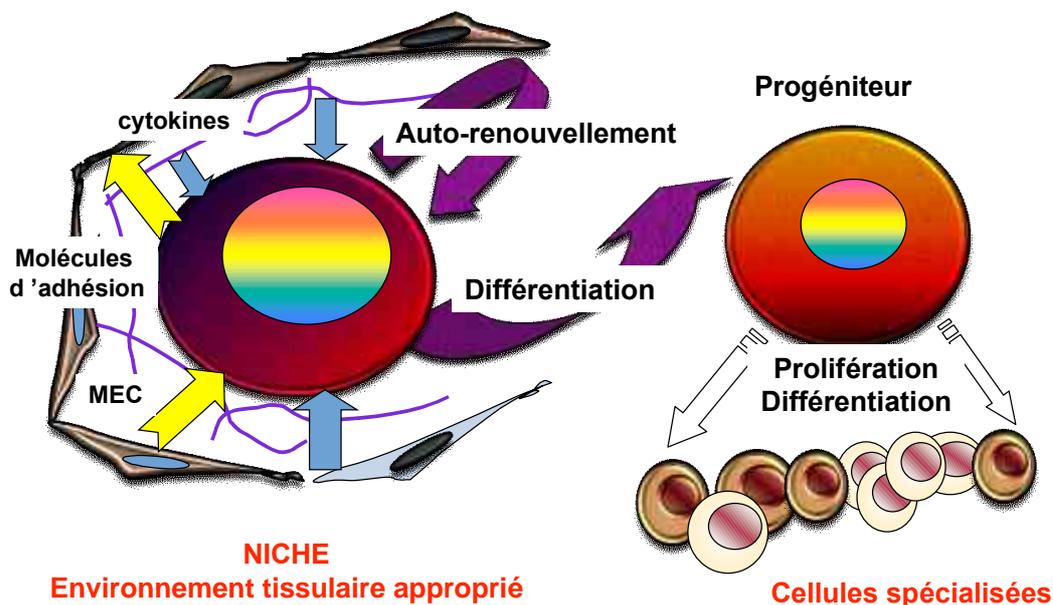
Alexandra Sémont

Noelle Mathieu

Cellules Souches et médecine régénérative Académie vétérinaire de France 21 février 2008

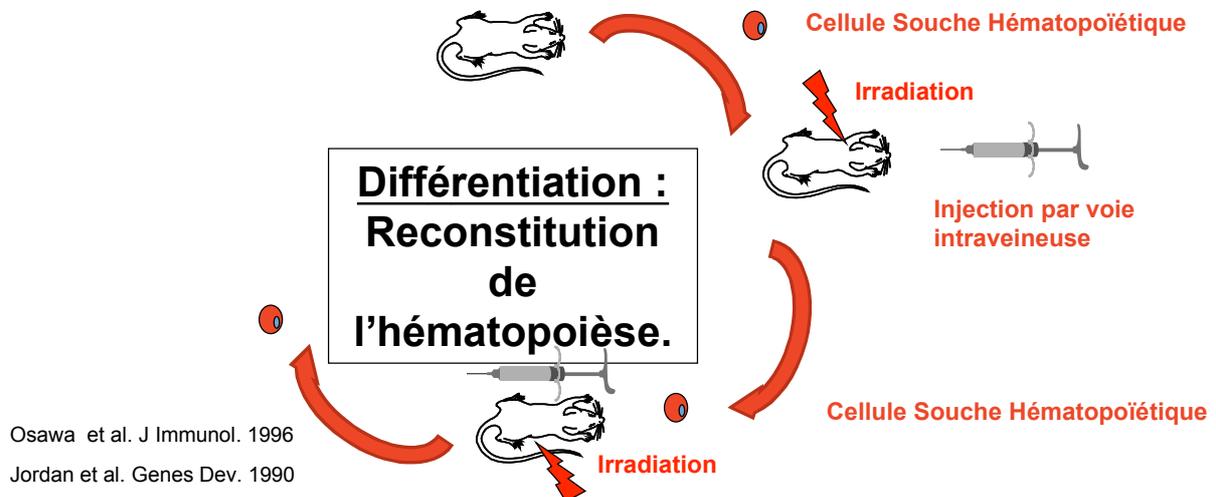
Qu'est ce qu'une cellule souche

- Reproduction à l'identique (autorenouvellement)
- Sous contrôle de son environnement (niche)
- A la source des cellules différenciées (progéniteurs).



Définition de la cellule souche

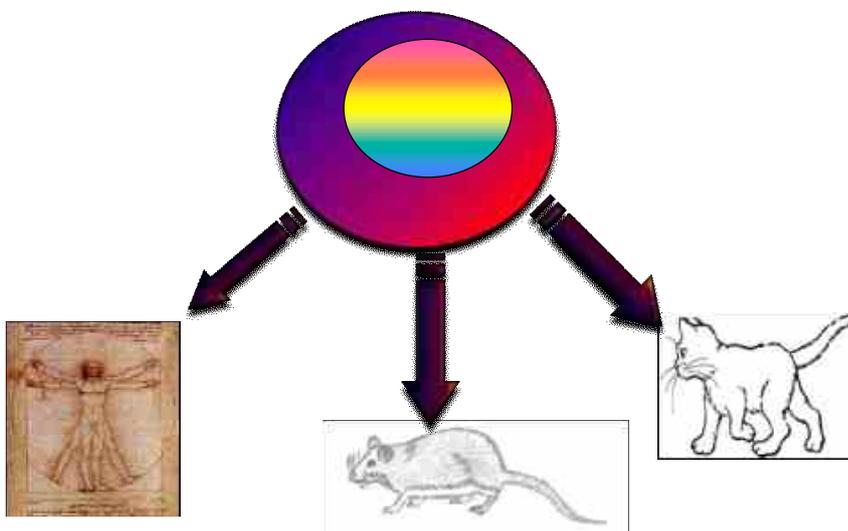
- Auto renouvellement/ Différentiation
 - Mise en évidence chez la souris



A partir d'une cellule souche : Reconstitution successive de l'hématopoïèse chez plusieurs receveurs

Propriétés des cellules souches

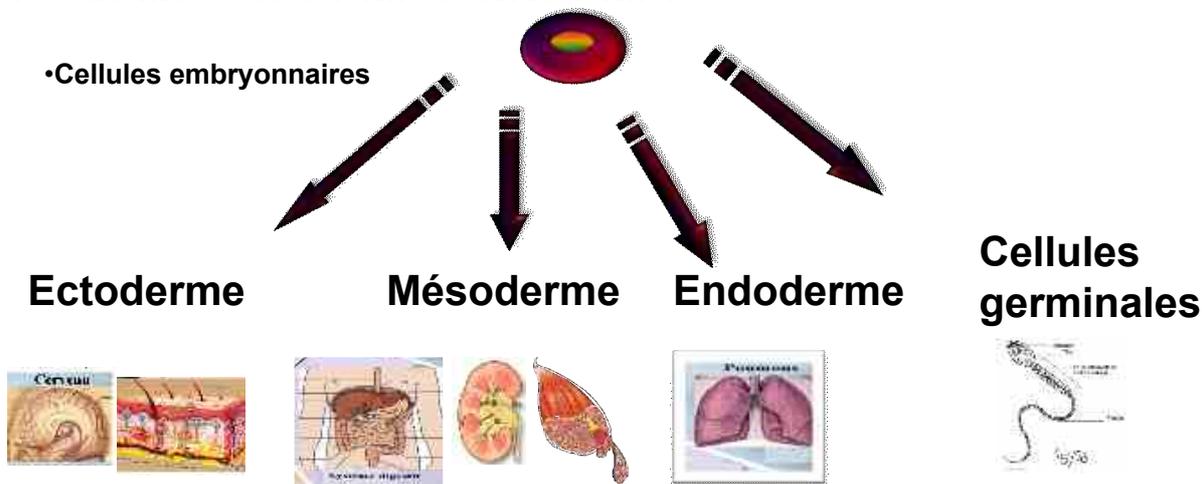
Totipotence conduit à la formation d'un organisme entier)



Propriétés des cellules souches

Pluripotence

- Cellules pouvant donner tous types cellulaires :
- Mésoderme et ectoderme et endoderme.

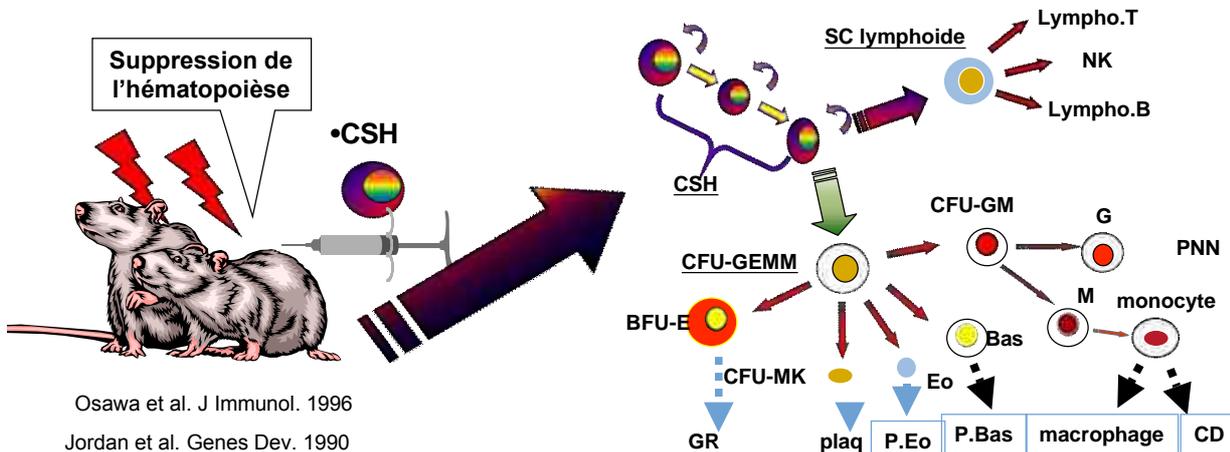


Propriétés des cellules souches

Multipotence

- Cellules spécialisées dans un genre tissulaire (mésoderme ou ectoderme ou endoderme)

- Cellules souches hématopoïétiques (CSH) de la moelle osseuse, à l'origine de toutes les cellules sanguines (globules rouges, blancs, plaquettes, etc).



Osawa et al. J Immunol. 1996
Jordan et al. Genes Dev. 1990

Propriétés des cellules souches

Unipotence

Les cellules souches unipotentes ne peuvent former qu'une sorte de cellules différenciées.



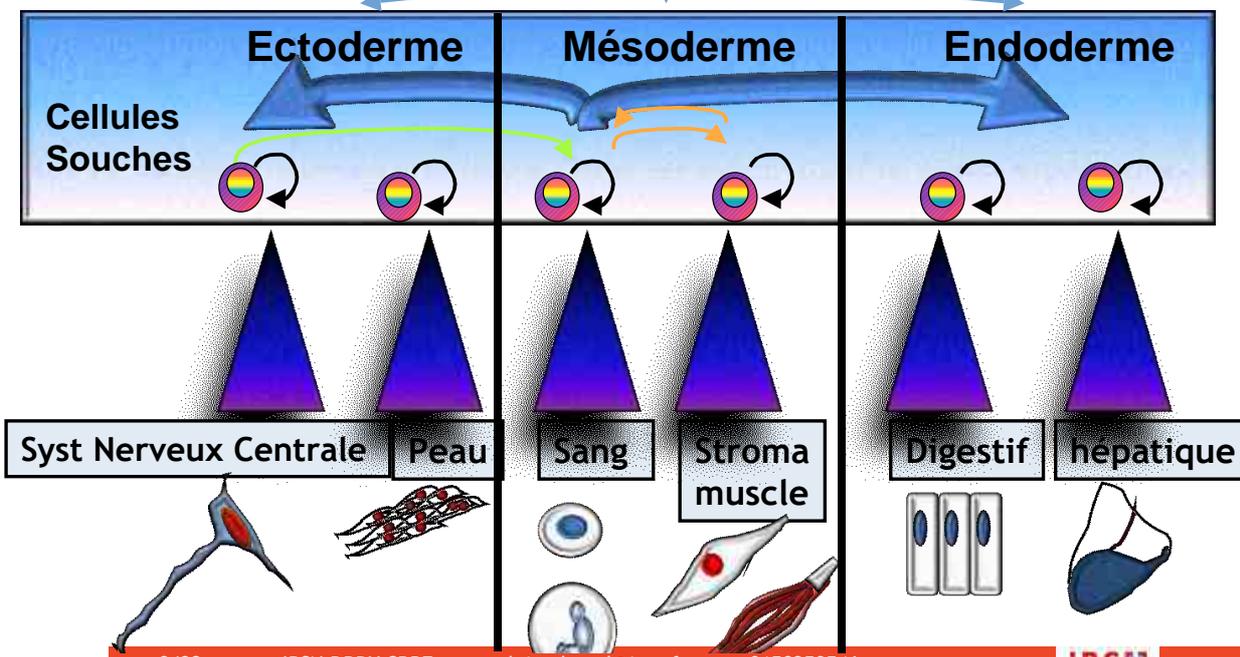
(kératinocytes de la peau).

Propriétés des cellules souches

Trans-différentiation ou plasticité

Zygote

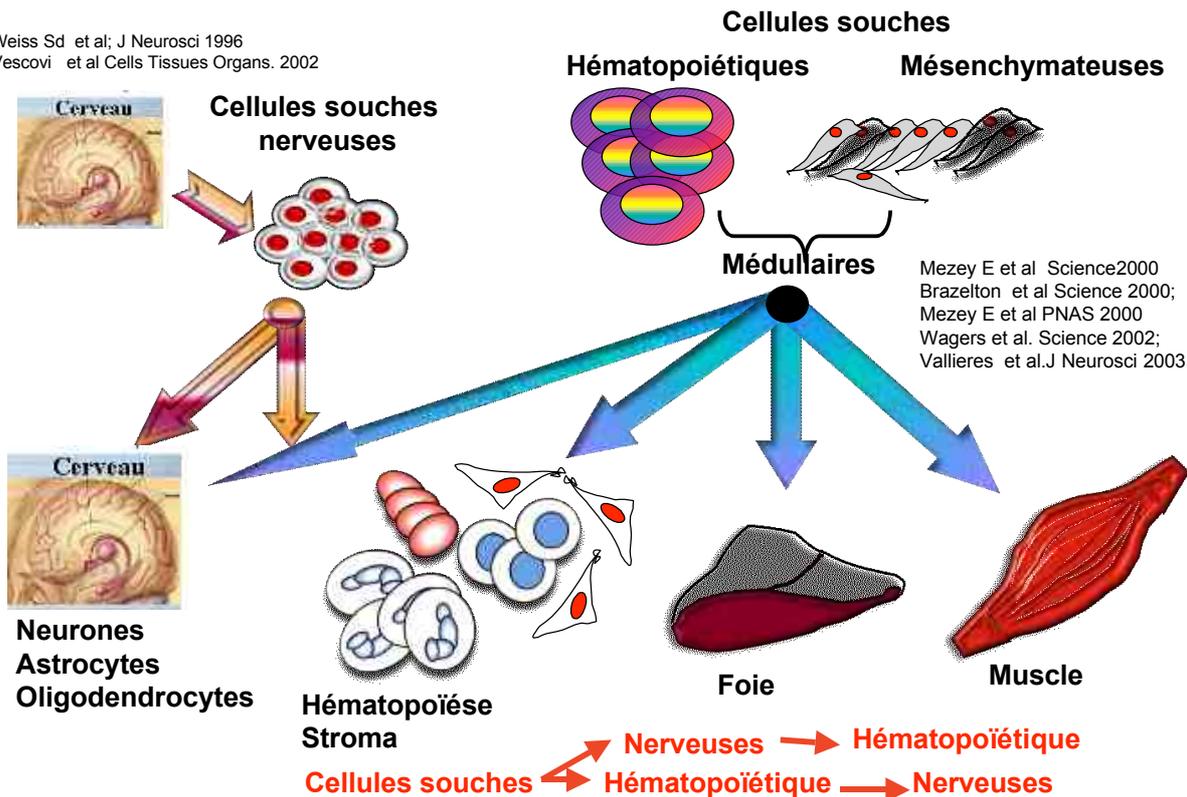
Blastocyte



Transdifférentiation ou plasticité In Vitro

Weiss Sd et al; J Neurosci 1996

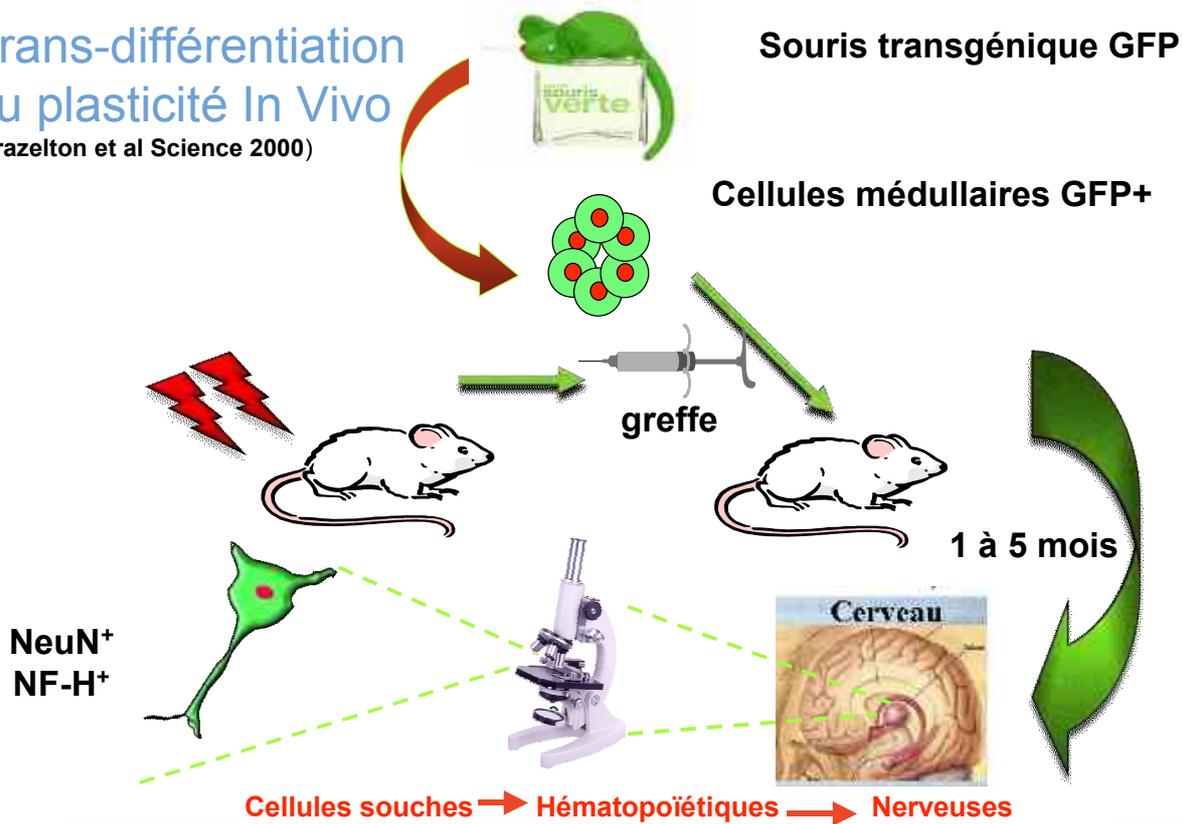
Vescovi et al Cells Tissues Organs. 2002



Propriétés des cellules souches

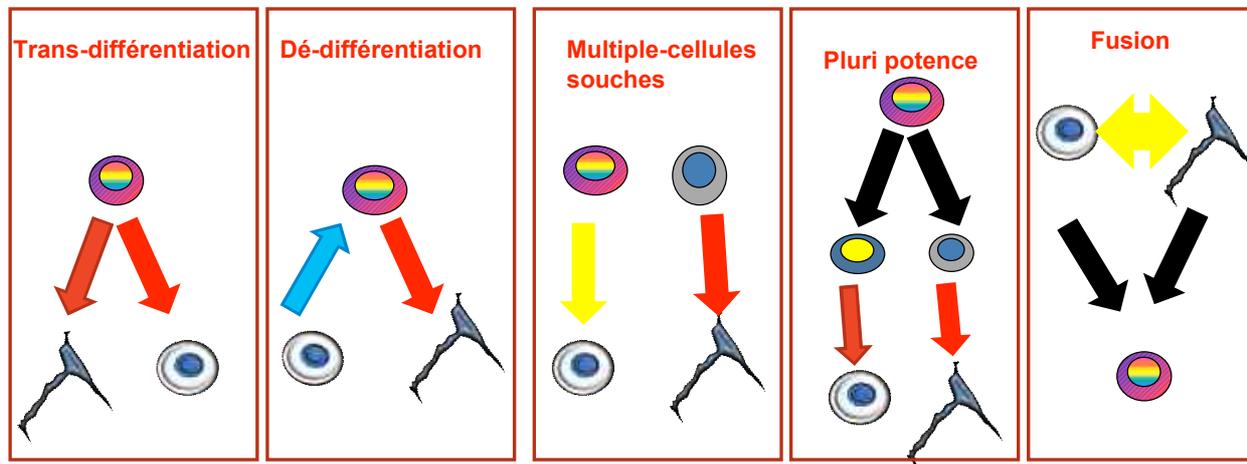
Trans-différentiation ou plasticité In Vivo

(Brazelton et al Science 2000)



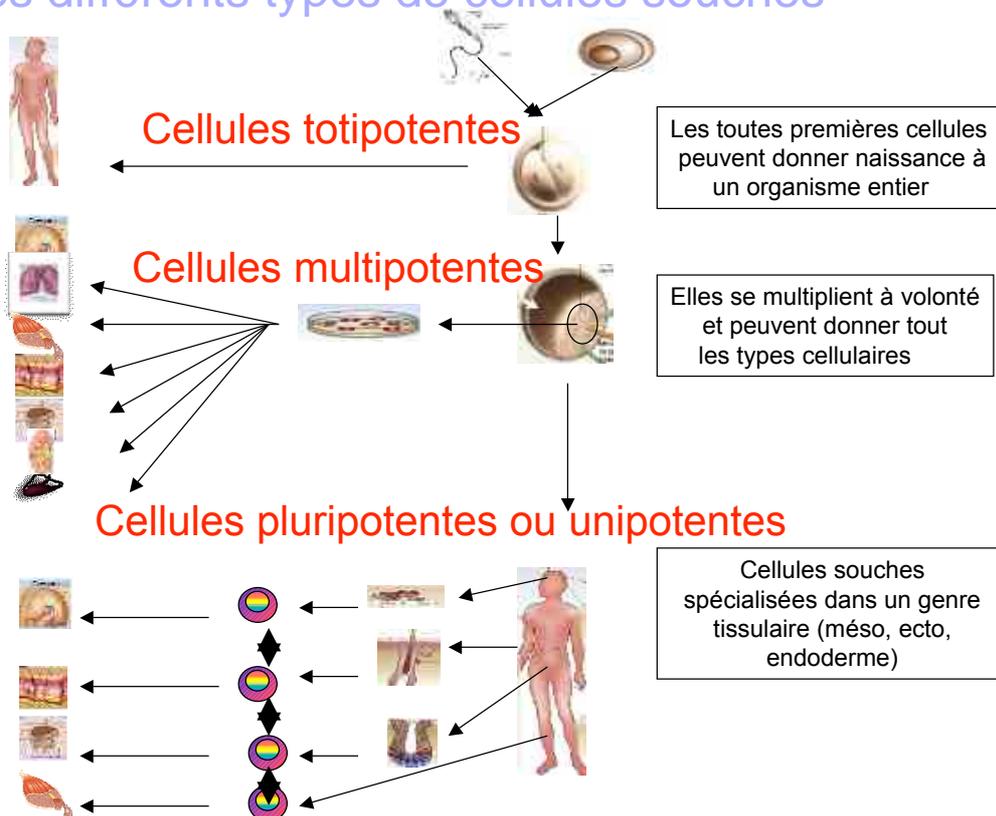
Propriétés des cellules souches

Hypothèses sur la Trans-différentiation



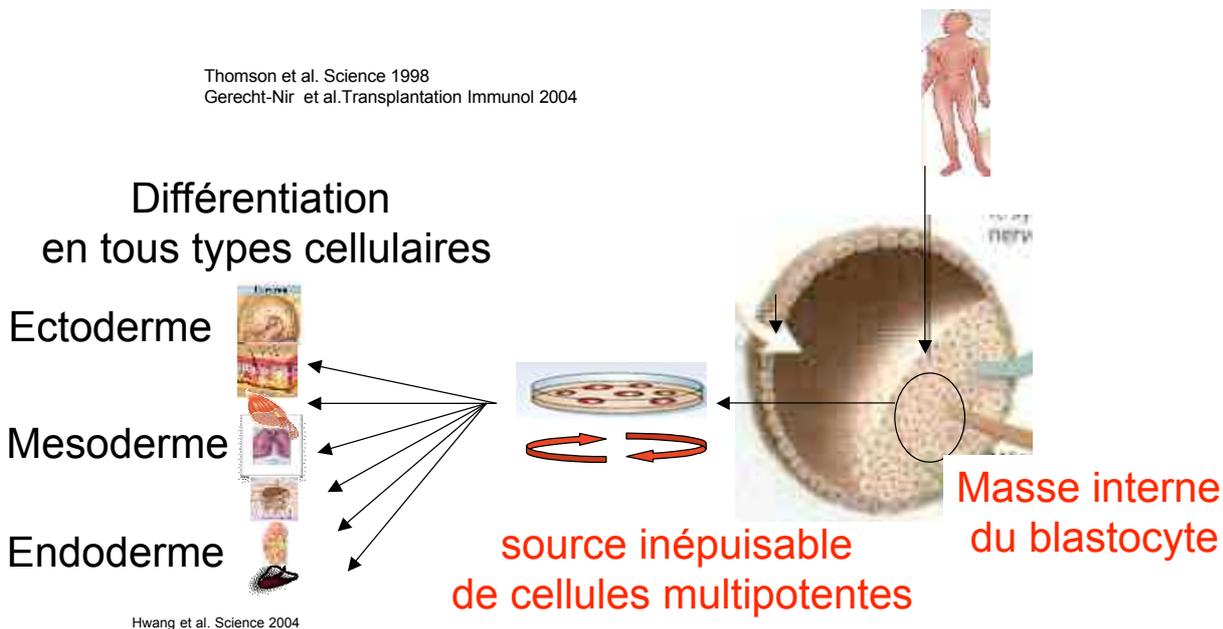
Wagers AJ & Weissman I, Cell 2004, 116, 639-648

Les différents types de cellules souches



Les différents types de cellules souches

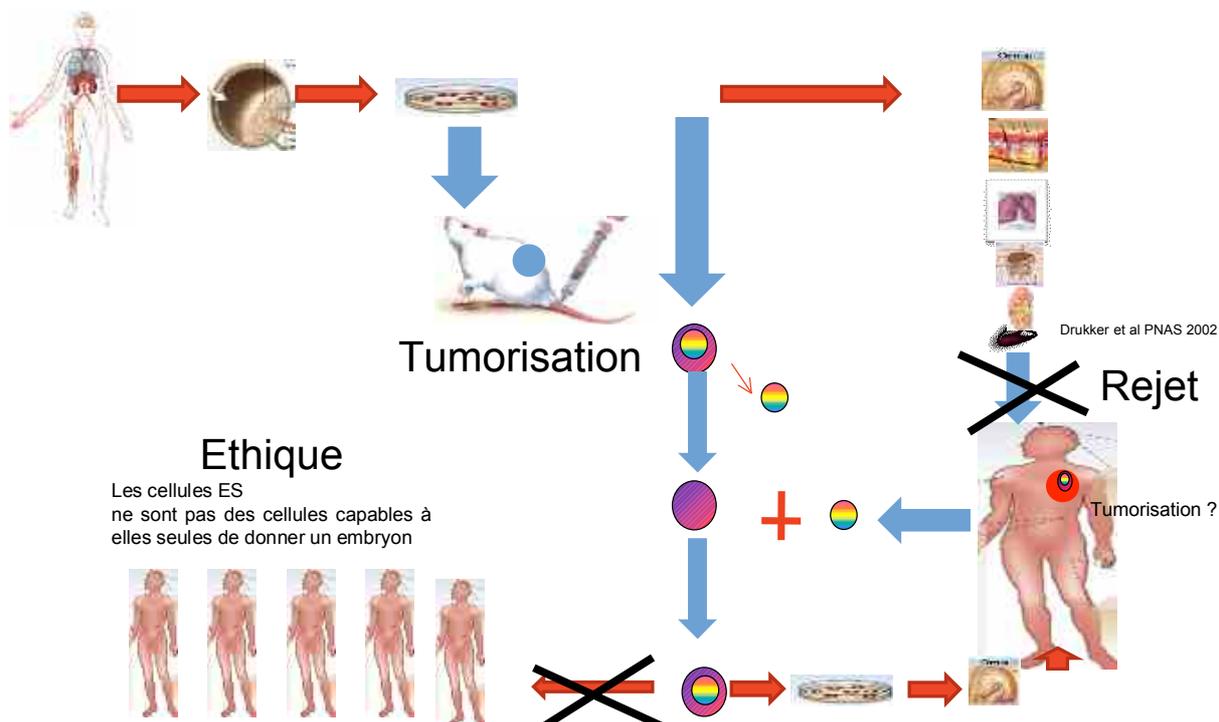
Les cellules souches embryonnaires



Les différents types de cellules souches

Les cellules souches embryonnaires

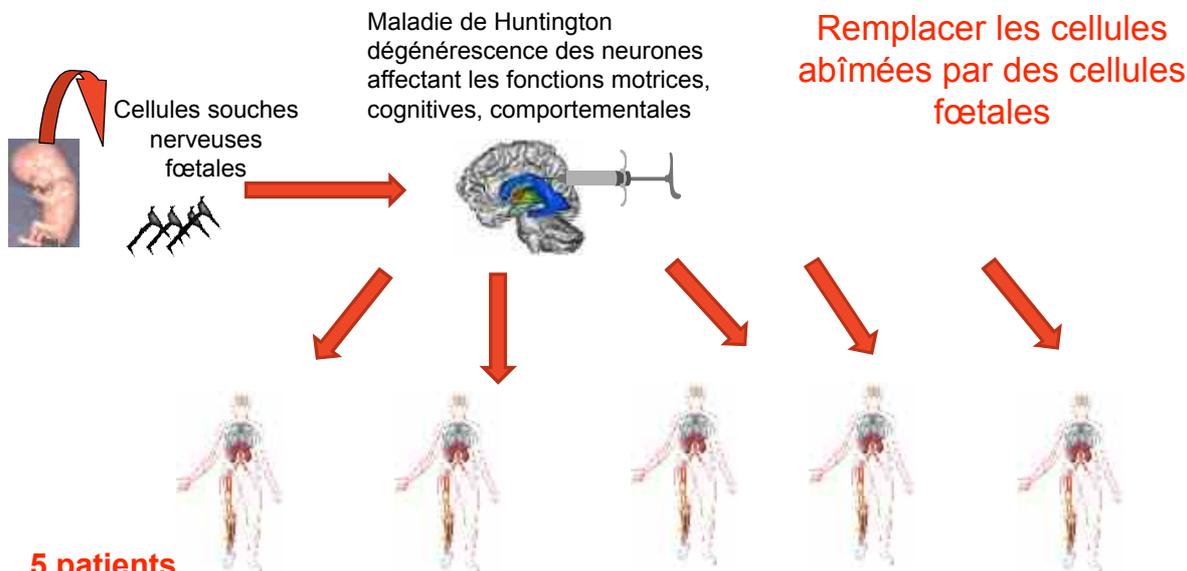
(= source inépuisable de cellules multipotentes)



Les différents types de cellules souches

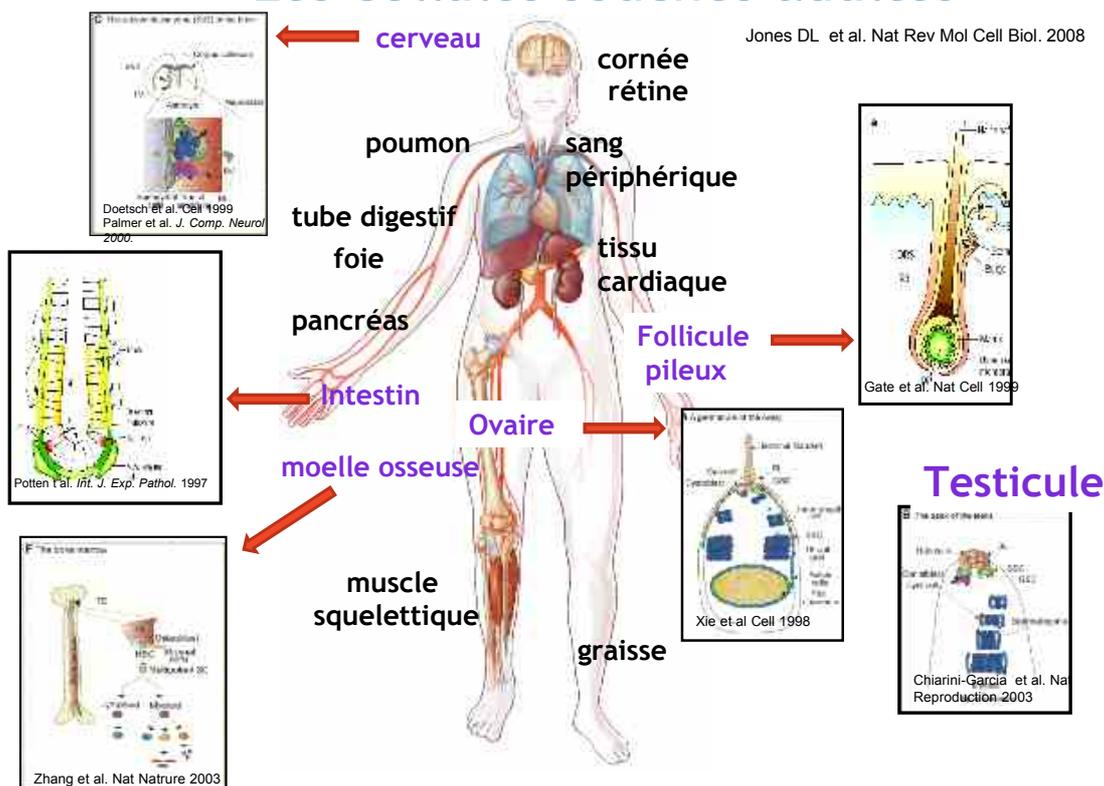
Les cellules souches fœtales

Utilisation des cellules souches foetal dans le traitement de la Chorée de Huntington
 Anne-Catherine Bachoud and Marc Peschanski
 The Lancet, 2000,
 Lancet Neurol. 2006



- 5 patients
- Amélioration de leurs capacités intellectuelles et motrices sur 2 ans en moyenne

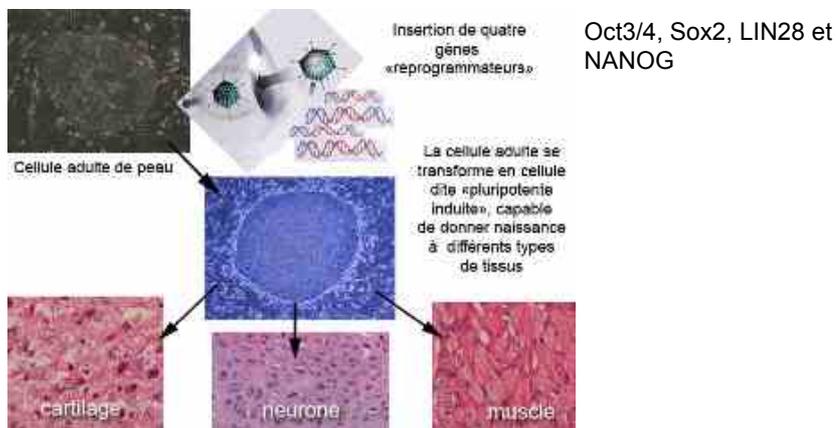
Les cellules souches adultes



La reprogrammation des cellules adultes différenciées

« induced Pluripotent Stem' (iPS) cells »

Reprogrammer des cellules adultes en cellules possédant des propriétés similaires à celles des cellules souches embryonnaires



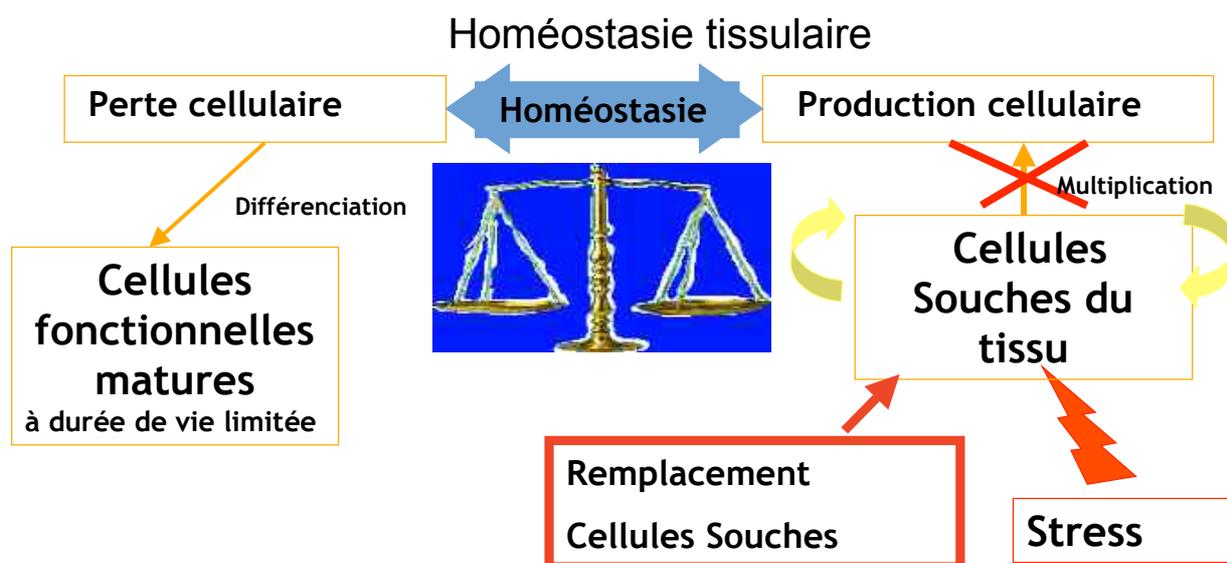
La recette de la reprogrammation CSI 2007

Intérêts :

- Eviter les réserves éthiques
- Eviter les problèmes de rejet immunitaire
- Tumourisation ?

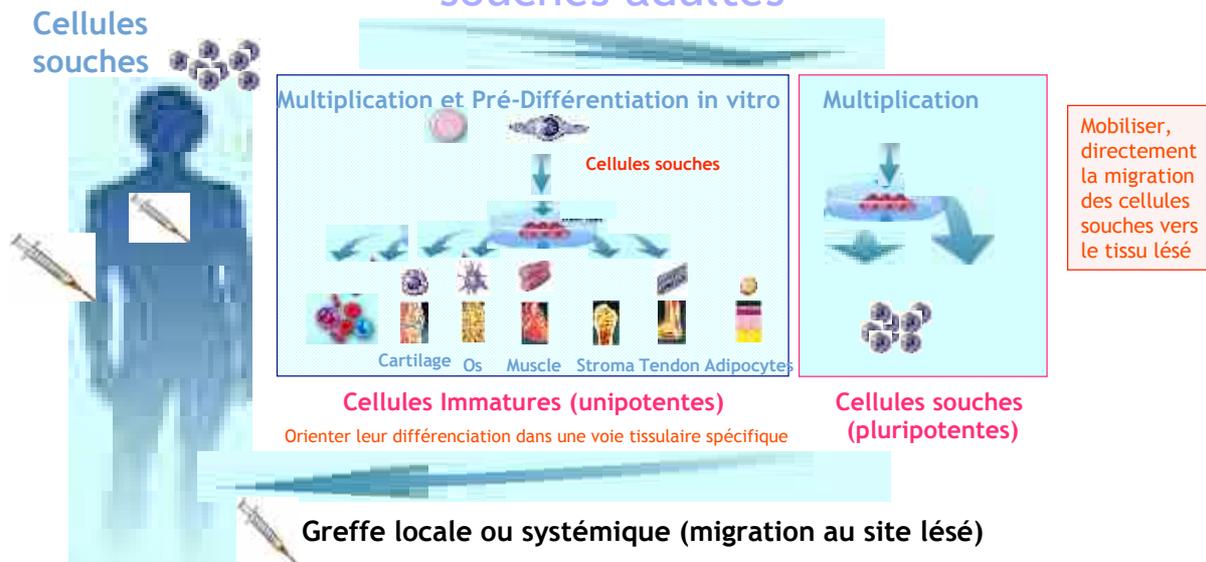
Okita., Et al Nature 2007
 Wernig., Nature 2007
 Maherali, et al. Cell Stem Cell 2007
 Thomson et al, Science 2007
 Yamanaka et al Science 2007,
 Jaenisch et al Cell 2007

Principe de la Médecine régénérative par les cellules souches adultes



Objectif : rétablir l'homéostasie tissulaire

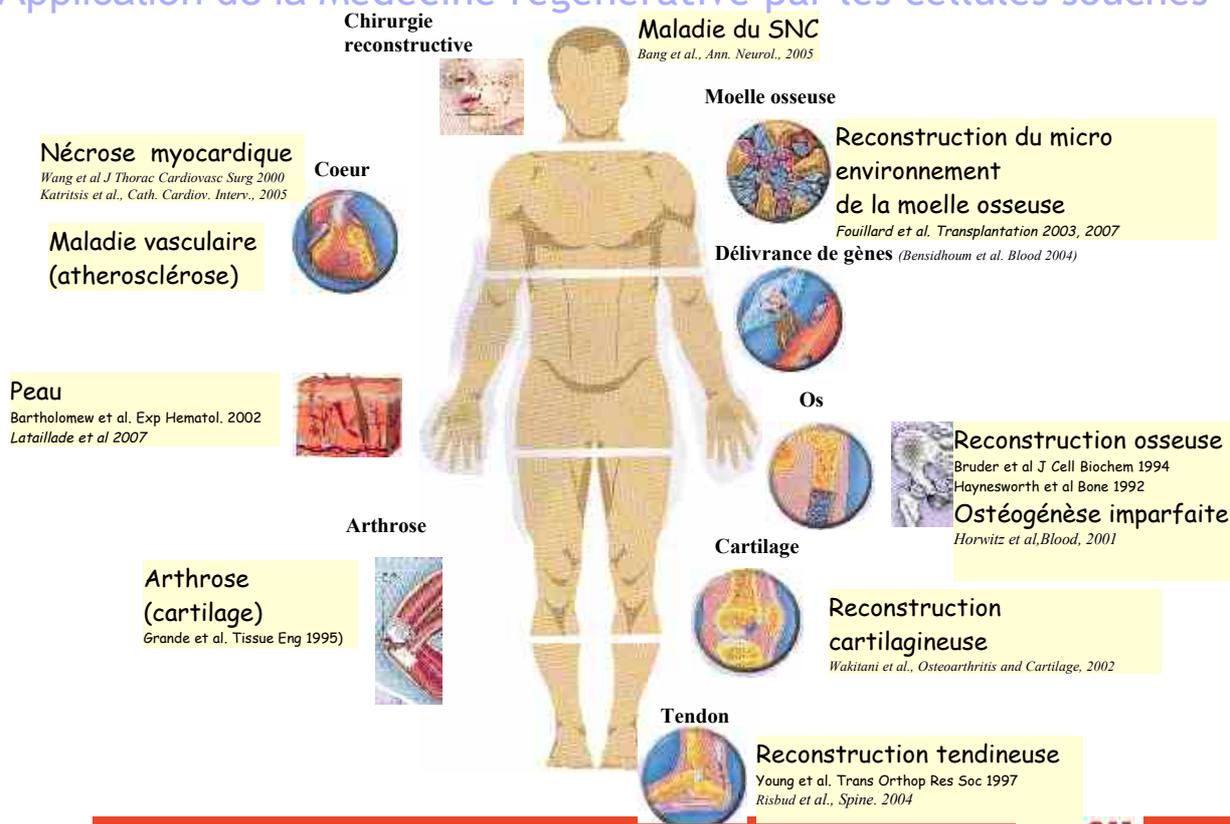
Principe de la Médecine régénérative par les cellules souches adultes



• Les cellules souches obstacles majeurs à l'utilisation en thérapie cellulaire

- 1) rares
- 2) absence de marqueurs spécifiques connus permettant de les purifier
- 3) conditions permettant de les faire se multiplier *in vitro* mal connues

Application de la Médecine régénérative par les cellules souches



Quelles cellules souches pour quelles pathologies?

Type de cellule	Maladies
Cellules nerveuses	Maladie de Parkinson, Maladie d'Alzheimer, traumatisme de la moelle épinière, sclérose en plaques
Cellules du muscle cardiaque	Infarctus, insuffisance cardiaque
Cellules de l'insuline	Diabète
Cellules du cartilage	Arthrite, arthrose
Cellules sanguines	Cancer, immunodéficiences, leucémie, Maladie sanguine génétique
Cellules du foie	Hépatite, cirrhose
Cellules de la peau	Brûlure, cicatrisation des blessures
Cellules osseuses	Ostéoporose
Cellules de la rétine	Dégénérescence maculaire
Cellules des muscles squelettiques	Dystrophie musculaire

Application des cellules souches en clinique

Type cellulaire requis :

Capable d'être isolé (assez) facilement

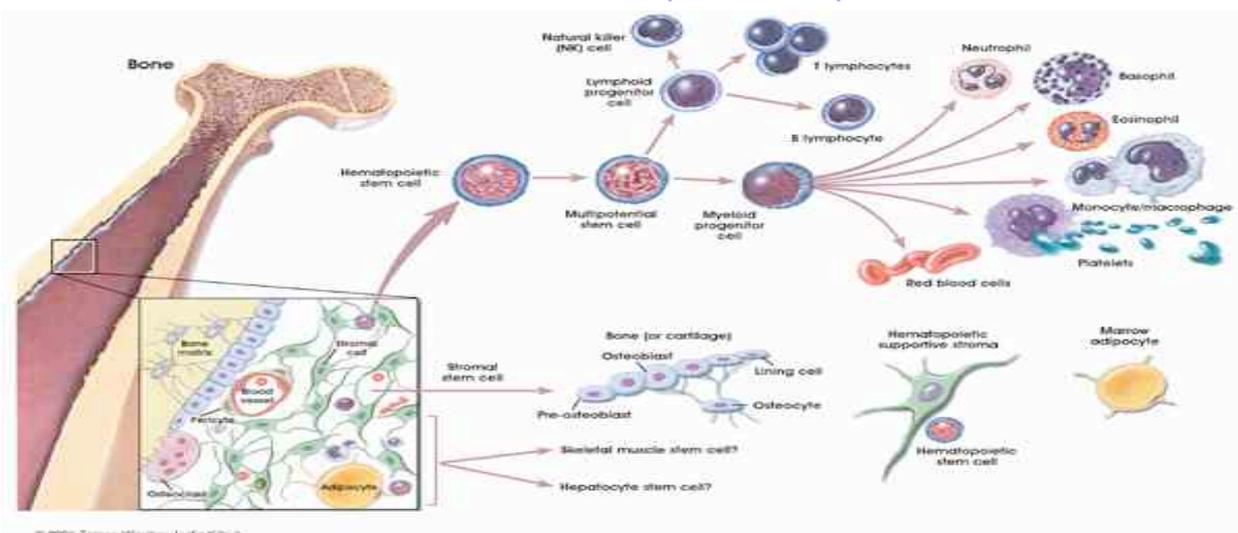
En grande quantité (amplification *in vitro*)

Capable d'intégrer le tissu cible et d'y d'être fonctionnel

Sources de cellules souches adultes utilisables

- **Muscle** (Infarctus du myocarde Menasché et al., The Lancet 2001)
- **Tissu adipeux** (Maladie de Crohn, Garcia-Olmo, Dis Colon Rectum. 2005)
- **Moelle** (Ostéogénèse imparfaite, Horwitz Proc Natl Acad Sci U S A. 2002)

La moelle osseuse étant facilement accessible chez tout individu, ce tissu est une source de cellules réparatrices pour nombre de tissus



• Les CSM (Friedenstein et al. Transplantation 1968)

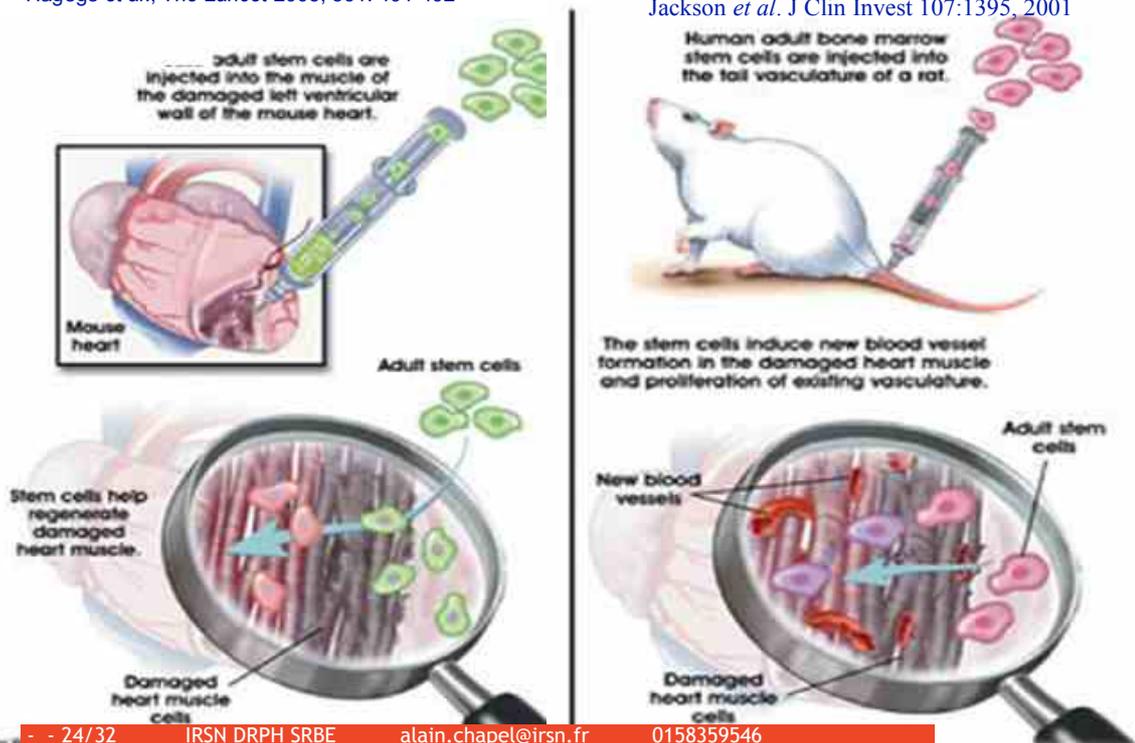
- Possibilité de pouvoir utiliser la moelle osseuse du patient comme source de cellules souches réparant le tissu lésé => élimine:
 - le risque de rejet (Le Blanc et al. Scand J Immunol 2003, Lancet 2004)
 - le recours aux immunosuppresseurs (Tse et al. Transplantation 2003)
- Possibilité de créer des " banques " de cellules souches compatibles

Application des cellules souches

Sources: Muscle et moelle

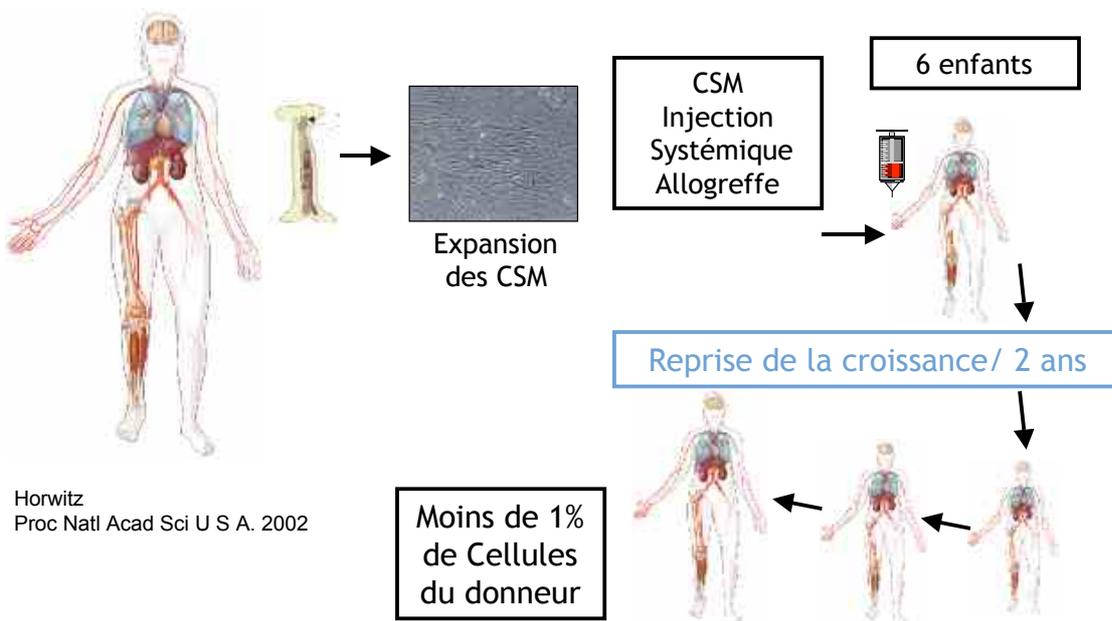
Menasché et al., The Lancet 2001
Hagège et al., The Lancet 2003, 361: 491-492

Orlic et al., Nature 410: 701; 2001
Jackson et al. J Clin Invest 107:1395, 2001

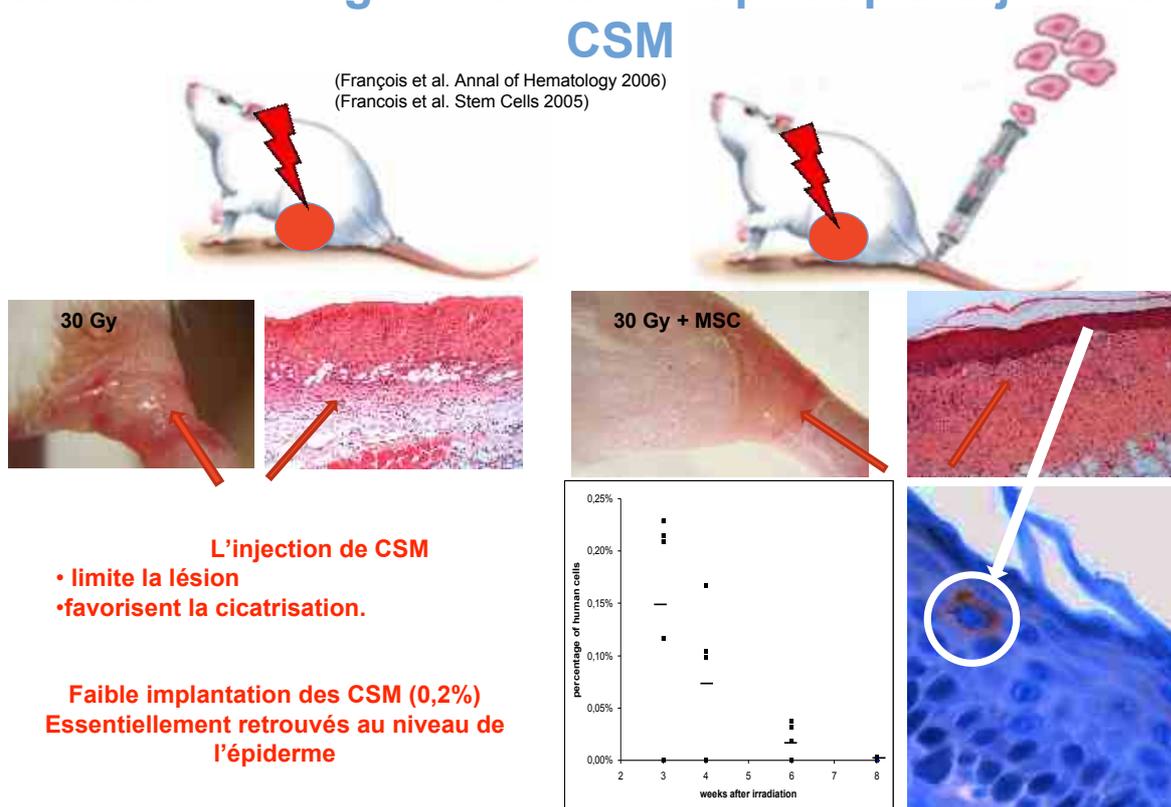


Application clinique des CSM

Ostéogénèse imparfaite

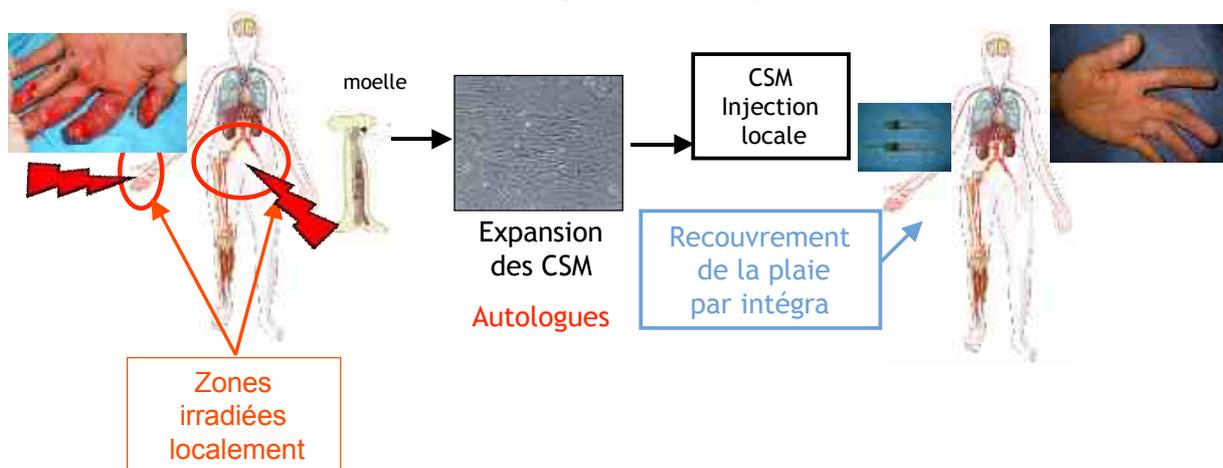


Atteintes et régénération de la peau par injection de CSM



Application clinique Greffe de CSM après brûlure par irradiation accidentelle

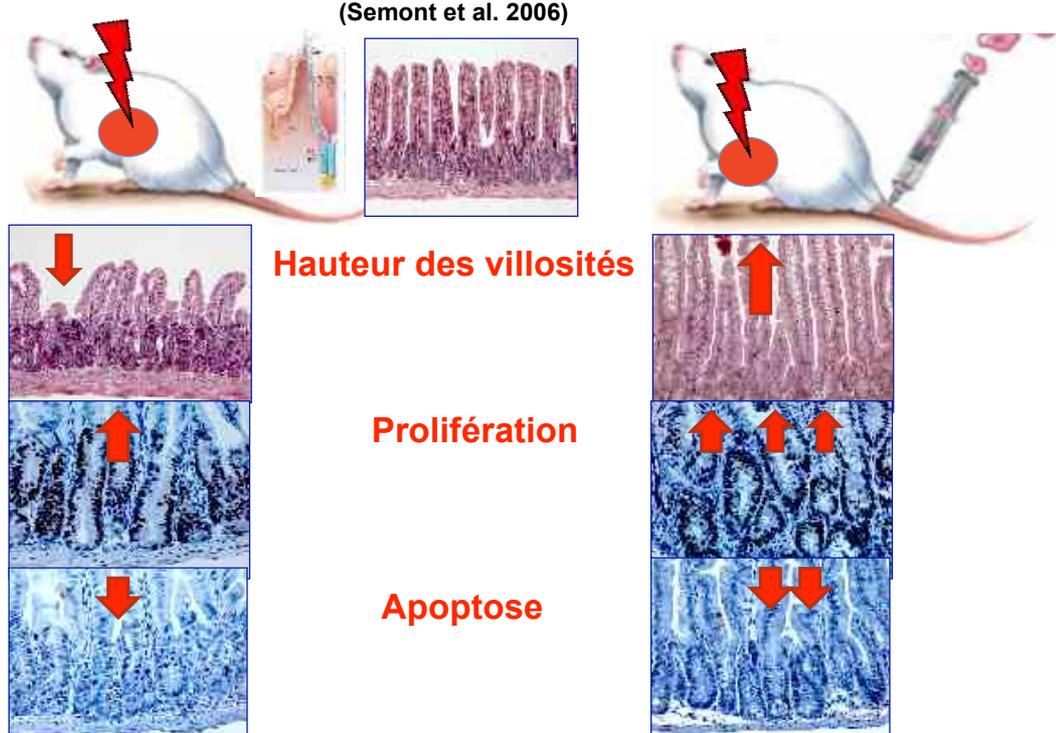
(Lataillade et al. Regen Med. 2007 Sep;2(5):785-94.)



- Première greffe de CSM dans une irradiation accidentelle

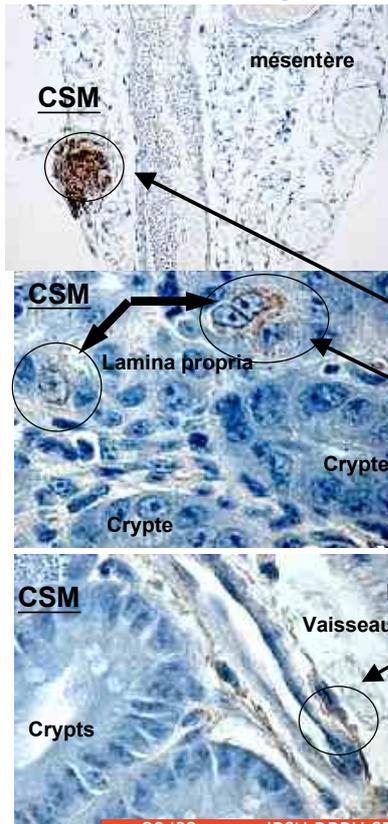
Étude de l'impact d'une greffe de CSM sur la régénération structurale et fonctionnelle de l'intestin

(Semont et al. 2006)



Sur quelles cibles agissent les CSM ?

(Semont et al. Soumis)



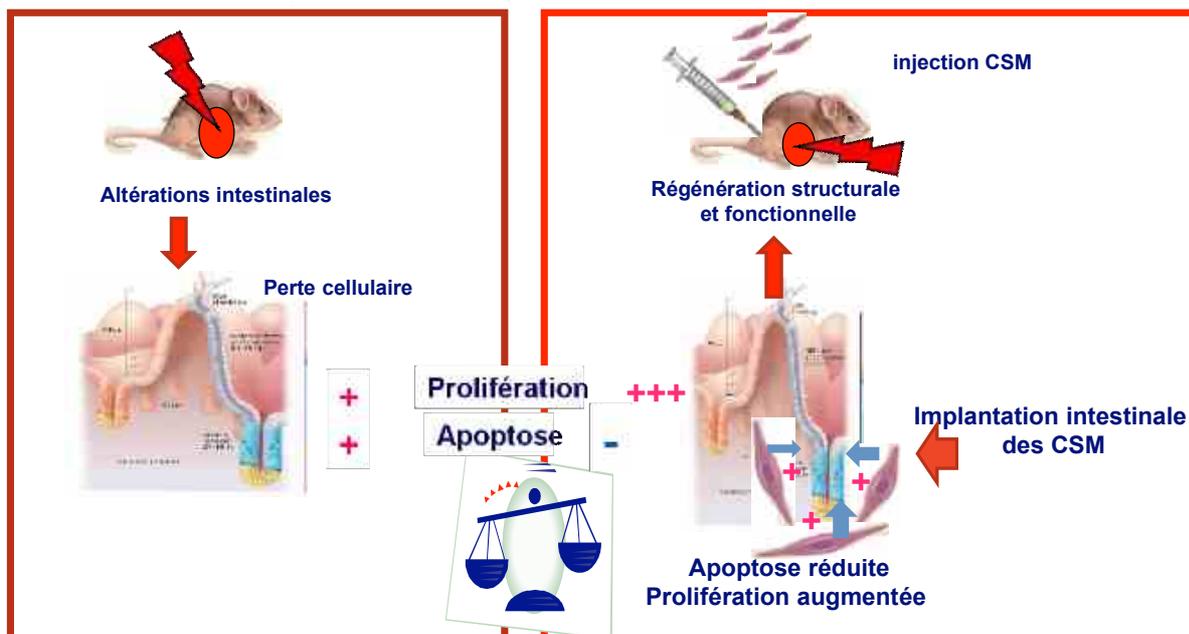
Localisation des CSM dans l'intestin

- Dans le mésentère
- Autour des cryptes de la lamina propria
- Autour des vaisseaux de la lamina propria
- **protection des niches des cellules souches**

Mazhari et al. 2007 protection des niches dans la réparation cardiaque

Mode d'action

➤ Comment expliquer un effet majeur avec si peu de CSM implantées dans le tissu?



Injection de CSM = Régénération accélérée
Action sur les cryptes intestinales (niches)

Les CSM peuvent-elles avoir un effet à distance?

(Mouiseddine et al soumis)

➤ Effets indirect des CSM sur le foie

Controle
Cellules apoptotiques
=
cellules endothéliales & cellules du canal biliaire

L'injection de CSM a diminué le nombre de cellules apoptotiques

⇒ Pas de CSM dans le foie
⇒ MAIS diminution de l'apoptose

Effets indirect des CSM sur le foie

(Mouiseddine et al soumis)

irradiation

intestin

L'intestin est lésé après irradiation

foie

Apoptose ASAT, ALAT albumine, cholestérol

greffe

Les CSM s'implantent dans l'intestin et l'intestin est restauré.

Les CSM ne s'implantent pas dans le foie mais les effets, sur le foie, dus à l'irradiation sont modulés

Apoptose ASAT, ALAT

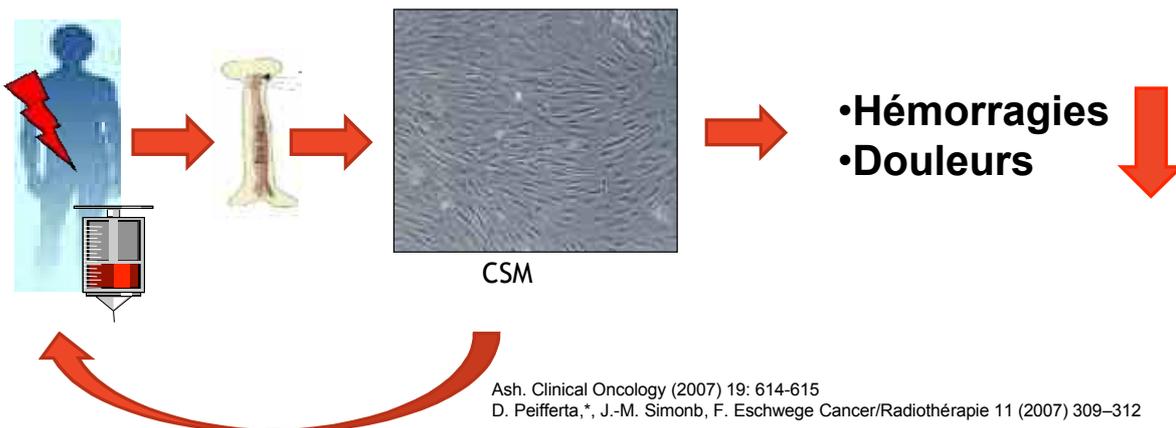
➤ Perturbation du cycle entérohépatique
➤ Relargage d'acides biliaires hydrophobes (DCA)

Intégration CSM ou BM et fonction sur le foie (Aurich et al. 2007, Roomaker et al. 2003, Hito et al. 2001)

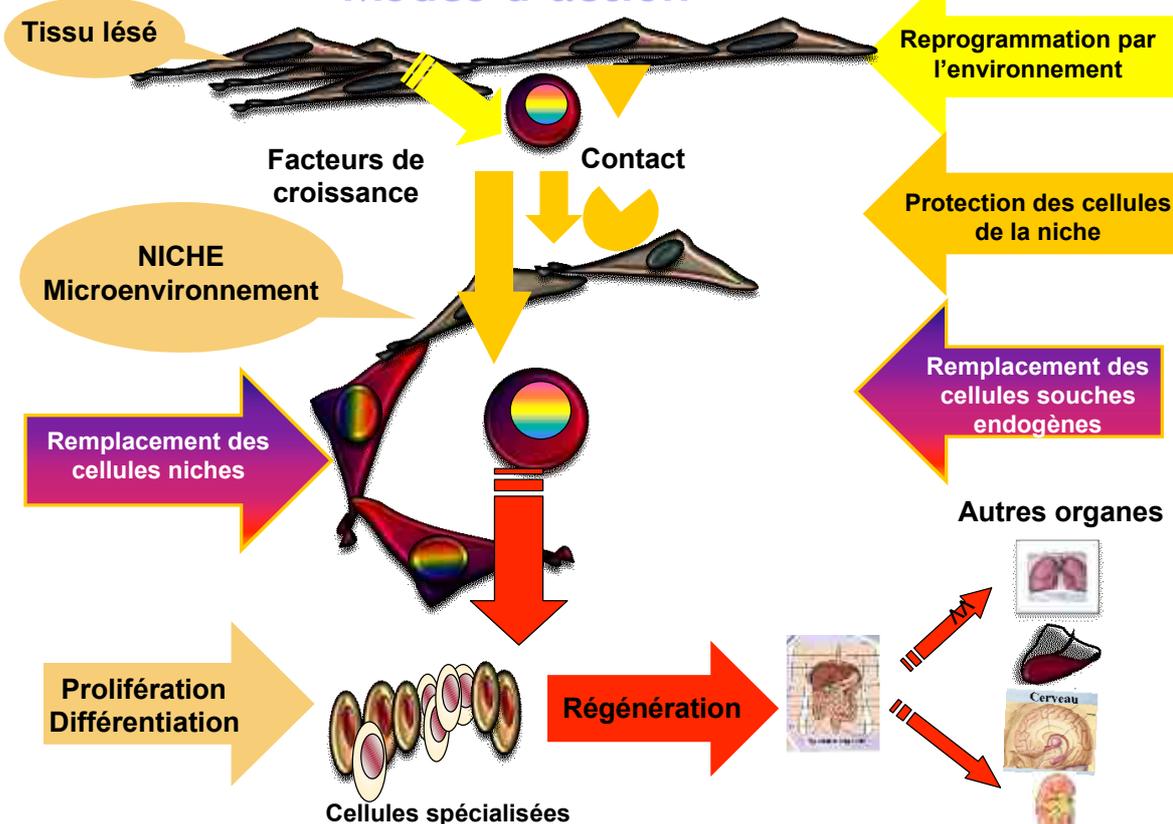
Médecine régénérative

Application : Traitement de 3 patients d'Épinal

- Surdosage de radiothérapie (20%) survenu au centre hospitalier d'Épinal
- Conséquences gravissimes 24 patients traités pour cancer de la prostate en 2005-6.: rectites et cystites invalidantes (grade 4)
- 3 patients traitement spécifique par injection de CSM à titre compassionnel.
- 20 recevront des CSM dans le cadre d'un Programme hospitalier de recherche clinique (PHRC).



Modes d'action



Remerciements

- Equipe IRSN
- **Dr A Sémont**
- **Dr N Mathieu**
- **Dr S. François**
- **M. Mouiseddine**
- **A. Sache**
- **A. Boutarfa**
- **J. Frick**
- **C. Demarquay**
- **Pr P Gourmelon**
- Equipe AP
- **S Bouchet**
- **Dr L Fouillard**
- **Dr H Rouard**
- **Pr NC Gorin**
- INSERM
- **C Mazurier**
- **Dr L Douay**
- CTSA
- **Dr M Pratt**
- **Dr C Doucet**
- **Dr JJ Lataillade**
- **Et toute son équipe**