

Nouvelles concernant la recherche sur les cellules souches

D^r Jack Diamond, directeur scientifique, SAC

Les cellules souches comme cellules de remplacement

Les cellules souches sont des cellules immatures du corps, c'est-à-dire dont le développement n'a pas encore atteint le stade de la spécialisation qui dotera la cellule d'une identité fixe : cellule nerveuse, cardiaque, hépatique, etc. Ces cellules non différenciées possèdent des propriétés remarquables. Tout d'abord, elles peuvent se diviser à répétition en laboratoire pour produire des cellules « filles », et ce, à peu près indéfiniment, comme si elles étaient immortelles. Deuxièmement, les cellules souches sont multipotentes ou pluripotentes, c'est-à-dire que dans un environnement chimique approprié, ces cellules (et leurs filles) peuvent se transformer en divers types distincts de cellules adultes.

Du point de vue de la science médicale, la caractéristique la plus intéressante des cellules souches est la possibilité qu'elles puissent être utilisées pour remplacer des cellules mortes des suites de maladies ou de traumatismes divers. L'organisme utilise déjà des cellules souches préexistantes comme stratégie de réparation en leur fournissant l'environnement chimique particulier dont elles ont besoin pour se développer et devenir le type de cellules adultes requises pour reconstituer une population cellulaire appauvrie. Toutefois, reproduire cette stratégie de façon expérimentale pose certains problèmes, mais avant d'aborder ceux-ci, il est important de clarifier qu'en ce qui a trait à la maladie d'Alzheimer, la recherche sur les cellules souches n'est intéressante que sous un seul aspect : ces cellules peuvent-elles remplacer les neurones perdus?

Il fut un temps où les seules sources de cellules souches étaient les embryons et les fœtus, où on les retrouve en abondance. « Embryon » indique un développement moins de huit semaines et « fœtus » le développement de huit semaines à la naissance. Une fois dans les mains des chercheurs sous forme de « suspension cellulaire » obtenue par diverses techniques ayant pour but de décomposer le tissu embryonnaire afin de permettre aux cellules individuelles de flotter séparément, on procède à divers traitements chimiques qui utilisent des molécules « trophiques », souvent des composés identiques à ceux que fabrique l'organisme pour soutenir la santé des cellules qui le composent. Ces molécules contribuent également à guider le développement des cellules souches vers leur maturité et leur spécialisation, une fonction que les chercheurs en laboratoire copient et appliquent aux cellules souches « *in vitro* », c'est-à-dire dans un milieu de culture, plutôt qu'« *in vivo* », dans l'organisme.

Nouveaux résultats de recherche et réaction des médias

Deux nouveaux rapports de recherche publiés dans la semaine du 19 novembre dernier ont suscité un grand intérêt, tant dans le milieu scientifique que dans les médias.

Quelle était donc la teneur de ces rapports et quels éléments nouveaux ceux-ci comportaient-ils?

Ces rapports, d'abord publiés sous forme de communiqués de presse, provenaient de deux équipes, l'une au Japon et l'autre aux États-Unis, qui, toutes deux, avaient utilisé un « rétrovirus » comme agent infectant pour transporter certaines molécules appelées « facteurs de transcription » jusqu'à l'intérieur de cellules cutanées humaines. L'équipe japonaise avait utilisé de la peau provenant de la figure d'une femme de 35 ans. L'équipe américaine, pour sa part, avait utilisé des cellules provenant du prépuce d'un nouveau-né. Les facteurs de transcription servent à réguler (activer) d'autres gènes. En utilisant le virus, les chercheurs ont réussi à introduire jusqu'à quatre facteurs de transcription dans des cellules cutanées humaines adultes. On savait déjà que ces facteurs étaient très actifs dans les cellules souches, mais pas dans les cellules adultes. L'effet de ces facteurs de transcription fut d'activer les gènes qui ont reconverti les cellules cutanées adultes en cellules ressemblant étroitement aux cellules souches normales obtenues à partir d'embryons. Dans le jargon, on peut dire que ces cellules cutanées ont été « reprogrammées », perdant leurs caractéristiques de cellules cutanées adultes et exhibant par la suite l'apparence et le comportement de cellules souches immatures normales. En fait, les chercheurs japonais avaient déjà montré que cette approche fonctionnait avec des cellules cutanées de rongeurs. En essence, le nouveau rapport ne fait qu'étendre ces résultats aux cellules humaines. L'émoi généré par ces deux rapports n'était pas attribuable qu'à la seule découverte d'un moyen de transformer des cellules adultes normales en cellules souches, mais plutôt à ce que cette découverte implique, *c'est-à-dire que des cellules souches puissent dorénavant être obtenues sans devoir recourir à des fœtus humains*. Cette nouvelle a trouvé un écho particulièrement important chez les chercheurs américains puisqu'aux États-Unis, la loi interdit l'utilisation de tissu fœtal humain, même lorsque celui-ci est prélevé sur des fœtus rendus disponibles par un avortement spontané ou sanctionné par la médecine. Cette possibilité a déclenché dans les médias un véritable raz-de-marée d'hypothèses et de prédictions à l'effet que, les contraintes tant éthiques que légales n'existant plus, les cellules souches allaient à présent devenir largement disponibles, ouvrant la porte à des avancées médicales jusqu'ici insoupçonnées, y compris le remplacement des neurones détruits par la maladie d'Alzheimer.

Un enthousiasme prématuré?

Comme il arrive souvent lors de l'annonce d'une nouvelle percée scientifique, il est facile d'oublier la pertinence de résultats publiés précédemment, comme si le seul fait de les évoquer risquait de minimiser le côté spectaculaire de la nouvelle. Malheureusement, la nature compétitive de la recherche scientifique peut justement favoriser de tels oublis qui, du moins faut-il l'espérer, ne sont généralement pas volontaires. Au cours des six ou sept dernières années, les scientifiques canadiens ont démontré que tant la peau des rongeurs que celle des humains (cuir chevelu adulte et prépuce néonatal) contient elle aussi des cellules qui ressemblent à de véritables cellules souches qui, dans des conditions appropriées, sont susceptibles de se développer, par exemple, en neurones adultes. Pour les scientifiques, ces résultats antérieurs revêtent maintenant une importance particulière compte tenu de la nécessité de démontrer de façon expérimentale qu'on n'a pas confondu la population des cellules souches nouvellement fabriquées décrites dans les nouveaux rapport avec les cellules souches qui résident déjà dans le tissu cutané et que ces dernières n'ont pas non plus « contaminé » les cellules fabriquées.

Mais on trouve aussi dans les résultats de travaux antérieurs un élément très important que nous évoquerons dans la section suivante qui porte sur les problèmes associés à l'utilisation de cellules

souches comme cellules de remplacement, notamment dans le cerveau de patients atteints de la maladie d'Alzheimer. Il s'agit du fait que bien que les cellules qui ressemblent aux cellules souches déjà présentes dans le tissu cutané puissent effectivement se transformer en neurones, celles-ci sont privées de certaines propriétés électriques importantes que possèdent les neurones normaux, une absence à laquelle il faudra remédier avant de pouvoir utiliser ces cellules comme neurones de remplacement.

Avantages et inconvénients de l'utilisation des cellules souches comme cellules de remplacement

Dès qu'une personne reçoit une transplantation de cellules ou de tissus étrangers à l'organisme, le système immunitaire entreprend aussitôt de débarrasser celui-ci de ce qu'il considère comme des envahisseurs potentiellement nocifs. C'est ce qu'on appelle le phénomène de rejet. Pour le prévenir, on administre à la personne qui reçoit la transplantation des immunosuppresseurs. Il s'agit là d'un processus dangereux puisqu'il prive l'organisme de ses moyens de défense les plus efficaces contre les menaces importantes telles que les infections et le développement de tumeurs. L'une des possibilités les plus intéressantes de l'utilisation de tissu cutané comme source de cellules souches est la possibilité d'utiliser la peau du patient lui-même pour fabriquer des cellules de remplacement, ce qui écarterait tout danger de complications découlant du phénomène de rejet. Ceci est un atout important en faveur de la création d'une industrie de cellules souches dérivées de tissu cutané.

De plus, compte tenu de « l'immortalité » des cellules souches évoquée plus tôt, ces cellules, une fois obtenues en laboratoire, pourraient constituer une source durable de cellules souches se divisant continuellement, sans jamais avoir besoin d'être renouvelées.

Existe-t-il des inconvénients?

Bien sûr. D'ailleurs, les thérapies fondées sur l'utilisation de cellules souches ont toujours présenté certains problèmes qui concernent les cellules souches produites à partir de cellules cutanées adultes, telles que décrites dans les nouveaux rapports, tout autant et peut-être même plus que les cellules souches embryonnaires obtenues à partir de tissu fœtal.

Tout d'abord, il n'est aucunement garanti que les cellules souches étudiées en laboratoire se convertiront éventuellement en cellules adultes parfaitement normales. Comme le mentionnent les études canadiennes antérieures, les neurones adultes dérivés de cellules souches semblables aux cellules souches embryonnaires découvertes dans le tissu cutané adulte sont privées de certains mécanismes d'une importance critique pour la fonction de signalisation qu'exercent les neurones adultes normaux. Il existe aussi d'autres difficultés. La constitution génétique des cellules souches créées par infection rétrovirale des cellules cutanées adultes que décrivent les nouveaux rapports n'est pas identique à la constitution génétique des cellules souches embryonnaires conventionnelles, quelque 1000 gènes présentant une activité très différente dans les deux types de cellules souches. D'ailleurs, à cet égard, les auteurs de ces rapports font des mises en garde très pertinentes.

Pour l'instant, nous ne pouvons mesurer quelles conséquences ces différences génétiques pourraient avoir, ni l'importance de celles-ci. L'une des principales préoccupations est que l'utilisation d'un rétrovirus puisse introduire la possibilité de susciter des tumeurs dans l'organisme hôte ou de

provoquer des mutations génétiques indésirables dans les cellules avoisinantes. Ces deux mises en garde sont mentionnées par les auteurs des nouvelles études. De plus, les cellules cutanées adultes reprogrammées pourraient encore contenir des anomalies au niveau de l'ADN, anomalies causées par une exposition antérieure au soleil ou à des toxines environnementales, des dangers qui pourraient être transmis aux populations de cellules souches nouvellement créées.

Conclusions

Lorsque toutes les questions soulevées ci-haut auront été résolues de façon satisfaisante, ce qui sera difficile mais pas impossible, il restera toujours la question principale qui vient spontanément à l'esprit des spécialistes en neurosciences, mais peut-être moins spontanément chez les biologistes moléculaires et les généticiens.

Pour encourager un fonctionnement utile, les cellules neuronales ou les tissus implantés doivent s'intégrer correctement au circuit neuronal existant. Le matériel implanté doit être positionné aux sites anatomiques exacts, les nouveaux neurones doivent être reconnus par les autres neurones comme cibles appropriées pour l'établissement de connexions et ces cellules doivent elles-mêmes se doter de nouvelles fibres nerveuses qui leur permettront de se connecter aux bons neurones récepteurs. Bien que ces problèmes puissent sembler insurmontables, il existe une preuve inattendue qui supporte la possibilité que des neurones implantés puissent s'intégrer correctement au système nerveux hôte et même pour des cellules souches encore immatures de se transformer en cellules nerveuses adultes capables de s'intégrer de la même manière.

Les résultats de diverses études suggèrent qu'il existe, même dans les systèmes nerveux adultes, des signaux qui aident à guider les fibres nerveuses nouvellement créées vers leur destination appropriée. Il semble que certains des mécanismes qui, au cours de la phase précoce du développement, assurent la réalisation de la connectivité appropriée survivent jusqu'à l'âge adulte. L'existence de tels mécanismes à un moment donné ne fait aucun doute car, sans eux, ou s'il s'agissait du résultat d'essais et d'erreurs, l'établissement des connectivités appropriées dans le cerveau exigeraient virtuellement des centaines d'années plutôt que les quelques mois de développement du cerveau fœtal. Aussi, pourvu que les spécialistes des neurosciences soient capables d'implanter des cellules souches (ou des cellules souches déjà converties en cellules nerveuses adultes) aux endroits appropriés du cerveau, on pourrait observer qu'une quantité suffisante de nouvelles connexions se développera de façon spontanée pour maintenir ou restaurer les fonctions menacées par la maladie ou les traumatismes. En ce qui concerne la maladie d'Alzheimer, les cibles privilégiées de telles implantations seraient les régions du cerveau impliquées dans la mémoire et les fonctions cognitives.

Combien de temps nous faudra-t-il attendre? À mon avis, au moins quelques décennies. Heureusement, plusieurs approches thérapeutiques capables de combattre la maladie d'Alzheimer sont déjà très avancées en essais cliniques et seront certainement disponibles pour usage général d'ici cinq à sept ans, bien avant qu'une thérapie utilisant les cellules souches ne devienne réalité. Non que l'on doive renoncer au potentiel de ce type de thérapie, qui offre une réponse directe à la perte des neurones. Mais en attendant ce résultat hautement souhaitable, il est réconfortant de savoir que dans un horizon prévisible se dessinent déjà des traitements prometteurs.