

## Résumé – Cellules souches, renouvellement, régénération

### I. Historique des découvertes des cellules souches

#### A. Cellules souches des organismes adultes

**Cellules souches** = organismes découverts lors de l'étude des conséquences des irradiations des bombes atomiques lâchées au Japon.

On a observé des nodules qui se formaient. Au sein de ces nodules, toutes les cellules étaient issues d'un même **clone**, c'est-à-dire, d'une seule cellule : la cellule **souche**.

#### B. Cellules souches embryonnaires

Cellules souches embryonnaires = découvertes sur des tumeurs germinales malignes : tératocarcinomes.

On a alors retrouvé des cellules de **carcinome embryonnaire (CE)**.

Les cellules de CE ont le potentiel de **proliférer** et de se **différencier**. Transplantée dans une souris au stade blastocyste, la cellule de CE a pu se **reprogrammer**.

Les chercheurs ont réussi à pouvoir les isoler et à les maintenir.

### II. Concepts associés aux cellules souches

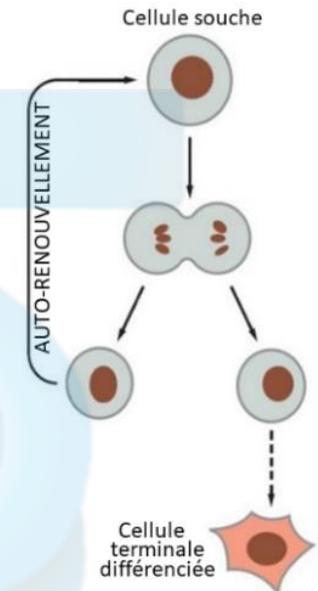
#### A. Auto-renouvellement

**Auto-renouvellement** = possibilité d'une cellule de produire des cellules identiques à elle-même.

- Auto-renouvellement assuré par la division **asymétrique** = production cellule d'auto-renouvellement indifférenciée et une cellule qui s'engage dans la voie de différenciation ;
- Choix **stochastique** (= aléatoire).

Régulation par facteur :

- **Intrinsèque** → répartition asymétrique facteurs, détermination stochastique ;
- **Extrinsèque** → proximité avec facteurs extracellulaire.



#### B. Différenciation

Permet de donner naissance à différents **types** cellulaires.

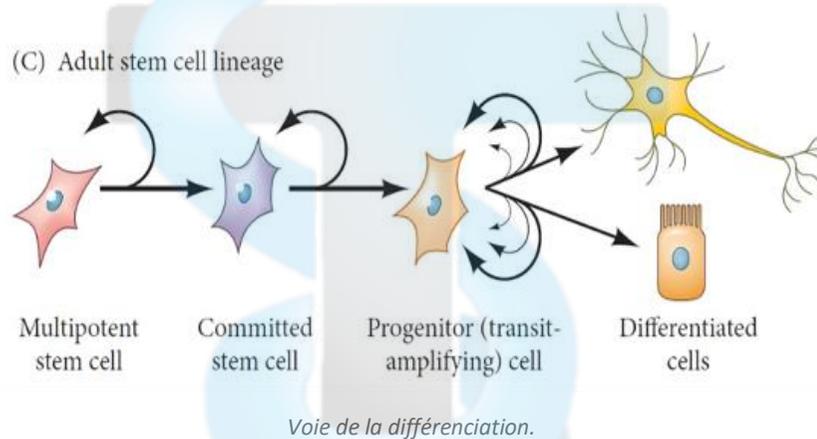
**Cellules totipotentes** (ex : cellules de la morula) → peuvent reproduire l'ensemble des tissus (embryonnaire et extra-embryonnaire).

**Cellules pluripotentes** (ex : trophoblaste) → peuvent donner qu'un seul type de tissu (embryonnaire ou extra-embryonnaire).

**Cellules multipotentes** → capables de donner les différents types cellulaires d'un tissu.

**Cellules engagées** → issues d'une division asymétrique, potentialité de différenciation plus faible que cellule parente.

**Cellules progénitrices** → prolifère de manière active et transitoire. Donnent naissances à des cellules qui s'engagent en **différenciation terminale**.

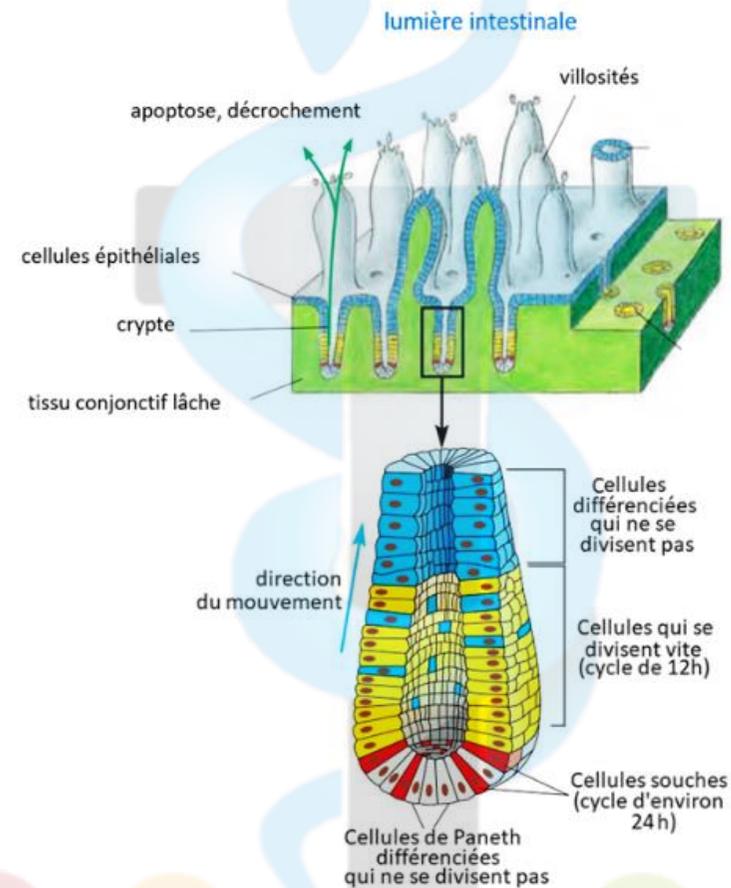


### III. Renouvellement, régénération

Différents modes de régénération :

- Par **cellules souches** (ex : épithélium intestinal) ;
- Par **épimorphose** → cellules différenciées qui se dédifférencient afin de se redifférencier ;
- Par **morphallaxis** → reprogrammation de cellules sans dédifférenciation ;
- Par **régénération compensatoire** → cellules différenciées prolifèrent et donnent le même type cellulaire.

### A. Niches de cellules souches adultes : exemple épithélium intestinal



Organisation de l'épithélium intestinal et la capacité de division des cellules le composant.

- Cellules souches → à la **base des cryptes** (se divisent lentement) ;
- Cellules engagées → au **milieu des cryptes** (se divisent plus rapidement).

## B. Facteurs moléculaires de la niche

### 1. Voie Wnt

**Wnt** = ligand qui se fixe sur le récepteur Frizzled et permet la régulation de la  $\beta$ -caténine. La  $\beta$ -caténine se fixe à la cadhérine et fait l'intermédiaire entre actine et cadhérine.

Lorsque Wnt se fixe sur Frizzled  $\rightarrow$  cascade de réaction qui désassemble la  $\beta$ -caténine, qui se retrouve en grande quantité dans le noyau et est transportée dans le noyau.

Dans le noyau elle permet l'activation de gènes cibles comme le **facteur de prolifération Myc** ou le **facteur Lgr5**.

### 2. Organisation de la niche de cellules souches intestinales

Fond des cryptes  $\rightarrow$  cellules de Paneth qui sécrètent Wnt afin de maintenir les cellules dans un état indifférencié.

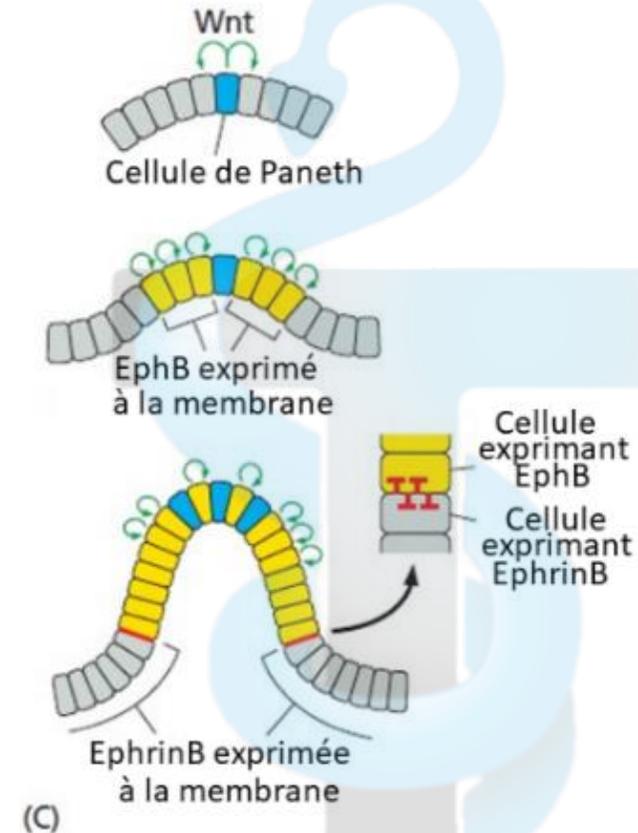
Sécrétion **locale**  $\rightarrow$  lorsque les cellules souches prolifèrent et sont poussées vers le haut, échappement au signal et différenciation.

Régulation moléculaire **extrinsèque**.

### 3. Voie EphrinB-EphB

Cellules de Paneth  $\rightarrow$  restent dans les cryptes car signalisation de contact = voie EphrinB-EphB.

**Répulsion mutuelle** entre cellules de la crypte exprimant **EphB** et cellules qui migrent hors de la crypte qui exprime **EphrinB**.

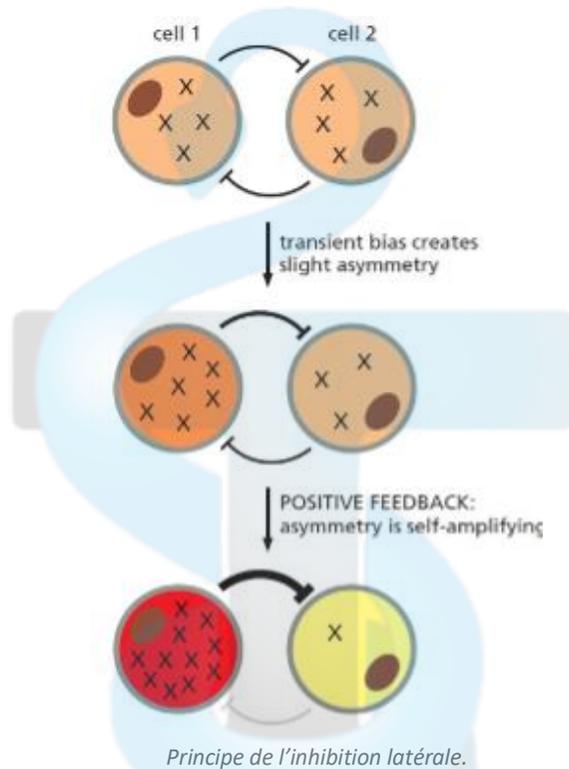


Contrôle de la localisation des cellules par la voie EphrinB-EphB.

### 4. Voie Notch

Wnt induit aussi l'expression du récepteur *Notch* et son ligand Delta vers la base des cryptes.

Voie Notch  $\rightarrow$  modèle d'**inhibition latérale de contact**. La présence du facteur dans une cellule inhibe l'expression du facteur dans la cellule voisine.



Première cellule qui exprime le plus le facteur → inhibe le facteur de l'autre cellule. La première cellule sera moins réprimée → inhibe complètement facteur chez la cellule voisine.

La cellule qui exprimait majoritairement Delta au départ va se différencier par **diminution de la voie Notch**.

Dans l'épithélium intestinal → les cellules avec la voie *Notch* activée vont se différencier en **entérocytes**. Les cellules de Paneth expriment plus Delta et induisent la voie *Notch* dans les **cellules souches** autour ce qui **inhibe** leur différenciation.

**La voie Wnt maintient l'état prolifératif et indifférencié à la base de la crypte.**

**La voie Ephrin inhibe la migration des cellules souches et de Paneth hors de la crypte.**

**La voie Notch permet la différenciation des cellules qui sortent des cryptes.**

### C. Régénération cellulaire

Elle a lieu lorsqu'il y a une **perte aiguë de constituants**.

Se fait grâce à des cellules souches (« *stem cells* »).

La régénération dans les fibres musculaires se fait à partir de cellules dormantes (= **cellules satellites**). Ce sont des cellules **quiescentes**, plates et présentes sous la lame basale.

Un traumatisme fait sortir de leur état de quiescence les cellules qui prolifèrent et s'engagent dans la différenciation.

On retrouve peu de cellules qui expriment **Pax7** et n'ont jamais exprimé **Myf5** (vraies cellules souches) → capables de recréer un pool de cellules satellites.

Cellules satellites dérivant de cellules exprimant **Myf5** => peu efficace pour recréer un pool de cellules satellites.

Cellules Pax7 + et Myf5 – :

- Division **parallèle** à l'axe de la fibre → division **symétrique** ;
- Division **perpendiculaire** à l'axe de la fibre → division **asymétrique** ;
- Selon le modèle stochastique.

**Brin immortel dans les cellules souches :**

- Brins ayant servi de matrice pendant la réplication sont ségrégués dans les cellules souches ;
- Brins néosynthétisés → dans les cellules qui se différencient.

Sert à **minimiser** les dérives génétiques.

## IV. Régénération sans cellules souches

Régénération **compensatoire**.

**Exemple** – Si le foie subit une destruction partielle, les hépatocytes différenciés compensent.

On pense que la signalisation se fait par voie sanguine → augmentation de facteurs normalement pris en charge par le foie, concentration augmente dans le sang car capacités hépatiques sont diminuées.

## V. Reprogrammation cellulaire et cellules souches pluripotentes

Les cellules engagées dans une voie de différenciation peuvent se reprogrammer pour donner un organisme entier → **reprogrammation cellulaire**.

### A. Régulation des cellules souches embryonnaire

Cellules du trophoblaste => expriment spécifiquement **Cdx2**.

Cellules de la MCI (masse cellulaire interne) et épiblastes → expriment spécifiquement facteurs **Oct4, Nanog, Sox2**.

Mécanisme de **division asymétrique**, polarisation des cellules sur l'axe apico-basal détermine la distribution des facteurs cytoplasmiques :

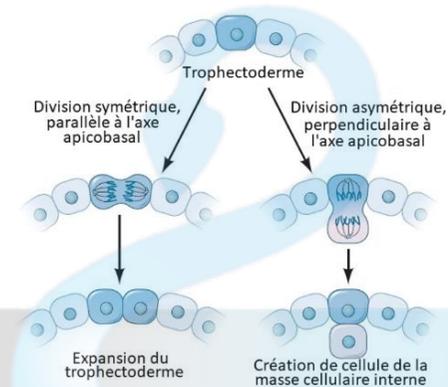


Schéma expliquant l'impact de la division asymétrique dans la spécification des cellules embryonnaires.

- Division perpendiculaire à l'axe apico-basal → **division asymétrique** ;
- Division parallèle à l'axe apico-basal → **division symétrique**.

Distribution asymétrique des protéines → **essentielle +++** pour le développement de l'embryon.

### B. Induction de cellules souches pluripotentes à partir de fibroblastes

Découverte de 24 facteurs spécifiquement exprimés dans les ES.

Détermination par expérience des facteurs essentiels par combinaison de 23 facteurs.

10 facteurs retenus puis, à nouveau, expérience avec combinaison de 9 facteurs.

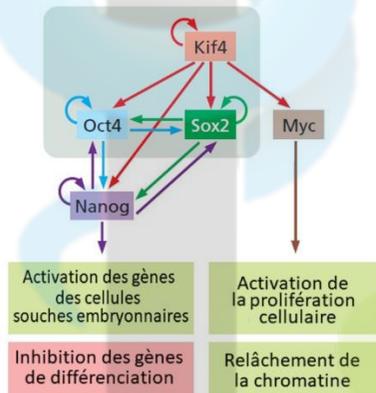
Détermination de **4 facteurs** cruciaux → **Oct4, Klf4, Sox2 et c-Myc**.

**Oct4 et Sox2 → régulateurs de transcription cruciaux impliqués dans le processus d'induction de la reprogrammation. Absence rend reprogrammation impossible.**

**Certains autres gènes comme Klf4, Nanog ou encore LIN28 (humain) → identifiés comme des facilitateurs (augmentant l'efficacité de la reprogrammation).**

### C. Quelques facteurs

- **Oct4** → facteur de transcription exprimé dans les cellules pluripotentes ;
- **Sox2** ;
- **Myc** → induit la prolifération cellulaire.



*Autorenforcement de plusieurs facteurs de transcription.*

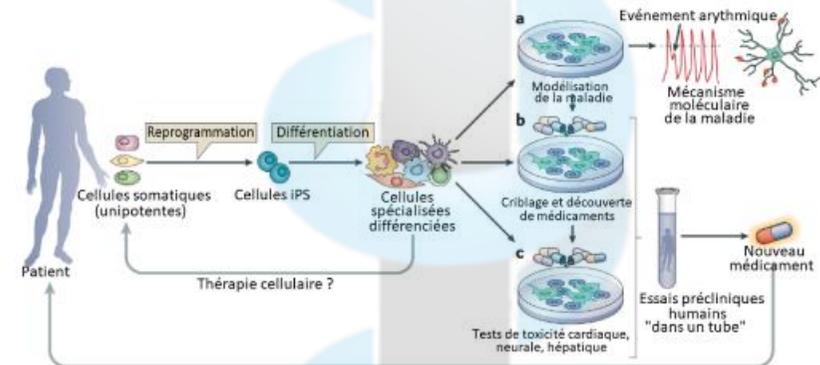
L'ensemble de ces facteurs aboutit à un changement de l'**expression des gènes** et de l'**épigénétique**.

### D. Bilan et conséquences

Les techniques de culture → ont été poussées plus loin pour obtenir des **organoïdes** (groupes de cellules organisées en trois dimensions avec des couches de cellules différentes les unes des autres).

Inconvénients → font que pour l'instant ces découvertes ne sont pas applicables dans la **médecine régénérative**.

**⚠ Cellules IPS ne peuvent pas encore être utilisées en médecine régénérative pour combler les déficiences d'un organisme adulte mais sont en revanche utilisées comme modèles de pathologies.**



*Bilan et conséquences.*

**Remarque** – On peut ainsi étudier une certaine pathologie présente chez un individu en extrayant des cellules de cet individu et en les reprogrammant pour obtenir le tissu désiré pour étudier la maladie en question. Une fois le modèle établi on cherche des thérapies pour atténuer les symptômes cellulaires.