

> À la fin de l'année 2005, le prestigieux prix Lasker pour la recherche médicale fondamentale a été décerné à deux scientifiques canadiens, les Docteurs Ernest A. McCulloch et James E. Till, qui se sont illustrés par leurs travaux portant notamment sur la capacité des cellules souches à s'auto-renouveler et à se différencier en cellules pouvant présenter de multiples phénotypes. <

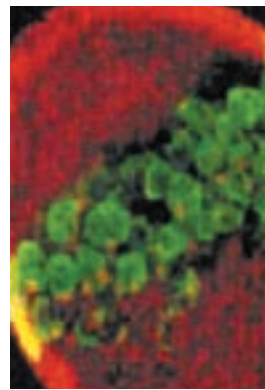
Prix Lasker 2005

Des Canadiens « précurseurs de la recherche sur les cellules souches hématopoïétiques » lauréats du prix Lasker

Lucie Germain, Danielle Larouche, Claudie Paquet

De nos jours, les cellules souches constituent des sujets d'actualité aussi passionnants que controversés. Elles sont au centre des débats qui animent non seulement les congrès, et que répercutent les articles scientifiques, mais également le monde politique soucieux d'établir des règlements et des lois, ainsi que les médias. La popularité des cellules souches n'avait certes pas cette ampleur il y a près de 50 ans, lorsque les pionniers dans ce domaine de recherche ont publié leurs découvertes. Notons entre autres les travaux de l'équipe du Dr Charles P. Leblond, de l'université McGill, qui a caractérisé pour la première fois en 1959 des cellules souches *in situ* grâce à une méthode nouvellement développée : l'autoradiographie [1, 2]. Les travaux de cette équipe sont à l'origine de l'identification des cellules souches dans des tissus en renouvellement continu comme ceux de l'intestin et de la peau [3]. De leur côté, les découvertes de Till et McCulloch, de l'Institut du cancer de l'Ontario de l'University Health Network, ont permis d'établir deux propriétés des cellules souches embryonnaires et post-natales : leur capacité à s'auto-renouveler et à engendrer différents types de cellules spécialisées [4, 5].

En effet, après avoir injecté de la moelle osseuse à des souris ayant préalablement été irradiées - une technique qui permet de détruire les cellules souches résidentes - les chercheurs canadiens ont constaté la présence de protubérances blanches, ou nodules, à la surface de la rate des souris transplantées [4]. Ces résultats suggéraient alors que des précurseurs capables



Laboratoire d'Organogenèse expérimentale (LOEX), Département de chirurgie de l'université Laval, Hôpital du Saint-Sacrement du CHA, 1050, chemin Sainte-Foy, Québec, G1S 4L8 Canada lucie.germain@chg.ulaval.ca

de se multiplier et de se différencier étaient présents dans les extraits de moelle osseuse injectés.

La caractérisation des cellules souches découvertes par Till et McCulloch n'en demeurait pas moins difficile en raison de leur grande rareté (1 cellule sur 10 000 dans la moelle osseuse de souris), ainsi que de leur état de quiescence. À cet égard, le développement d'une méthode qui permet de quantifier les cellules progénitrices et de définir le potentiel d'autorenouvellement de ces cellules, ainsi que leur capacité à se différencier en plusieurs types de cellules sanguines, représente une des contributions importantes de cette équipe. Grâce à l'utilisation de marqueurs chromosomiques anormaux, Till et McCulloch ont pu établir la nature clonale des nodules spléniques observés chez leurs souris [5]. La relation linéaire directe entre le nombre de cellules de moelle transplantées et le nombre de nodules observés a permis aux chercheurs de conclure que chacun des nodules était issu d'une cellule multipotente, prouvant ainsi l'existence des cellules souches hématopoïéti-

ques. Ils ont aussi démontré que les cellules des nodules spléniques pouvaient engendrer des colonies additionnelles lorsqu'elles étaient injectées à des souris réceptrices secondaires et que ces nodules différaient en terme de taille et de composition cellulaire, indiquant une capacité d'autorenouvellement variable. Ce type d'expérience, appelée transplantation sériée, est devenu un test classique qui permet de déterminer le potentiel d'autorenouvellement d'une population cellulaire.

Parmi les différents types de cellules souches, celles issues d'embryons soulèvent le plus de controverses. Ces cellules démontrent un potentiel de prolifération et de différenciation (multipotentialité) supérieur à celui des cellules souches des tissus adultes. Plusieurs difficultés devront cependant être surmontées avant que ces dernières puissent être employées en médecine régénératrice. Notamment, leur capacité à se renouveler et à se différencier devra être évaluée par la transplantation sériée. En effet, la différenciation des cellules souches exige un contrôle adéquat pour éviter, par exemple, les risques de retrouver des cellules calcifiées dans le cœur. De plus, les problèmes éventuels de rejet doivent être soigneusement considérés et résolus puisqu'il s'agit de transplantation hétérologue.

Étant donné les réserves de nature éthique entourant l'utilisation d'embryons humains d'où l'on extrairait des cellules souches, le recours aux cellules souches issues de tissus post-nataux est souvent évoqué comme une alternative plus acceptable. Toutefois, l'étendue de leurs applications dépendra de leur pluripotentialité de différenciation. Cette pluripotentialité est-elle aussi importante que celle des cellules souches embryonnaires ? Des résultats montrent que la transplantation de cellules souches hématopoïétiques adultes améliore la régénération de tissus lésés - ceux du cœur, par exemple [6] - suggérant que le caractère pluripotent des cellules souches post-natales pourrait être mis à profit cliniquement.

Actuellement, la transplantation des cellules souches hématopoïétiques de la moelle osseuse est couramment utilisée en clinique. Elle a d'abord été employée pour traiter des maladies mortelles qui sont associées à un envahissement néoplasique de la moelle osseuse telles que l'anémie aplasique et les cancers hématologiques. Devant le succès de cette thérapie cellulaire, d'autres sources plus accessibles de cellules souches hématopoïétiques ont été identifiées : sang du cordon ombilical ou sang périphérique. Ces cellules souches, qui ont été sou-

mises au modèle de transplantation sériée développée par Till et McCulloch, ont démontré des propriétés équivalentes à celles des cellules souches de la moelle. De plus, les études cliniques ont confirmé qu'elles colonisent rapidement la moelle osseuse du receveur et y demeurent de façon durable.

Ainsi, Till et McCulloch ont développé une méthodologie efficace pour l'étude des cellules souches et ont contribué de façon importante à notre meilleure compréhension du comportement des cellules souches de la moelle osseuse. Les résultats engendrés par leurs travaux de recherche ont permis de développer des outils et des concepts toujours en application aujourd'hui. Plus encore, ils ont mené à un traitement des maladies associées à un déficit en cellules souches hématopoïétiques. ♦

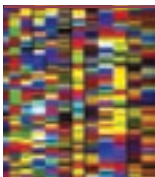
Canadian haematopoietic stem cell scientists received the Lasker Award

RÉFÉRENCES

1. Leblond CP, Messier B, Kopriwa B. Thymidine-H3 as a tool for the investigation of the renewal of cell populations. *Lab Invest* 1959 ; 8 : 296-306.
2. Bélanger LF, Leblond CP. A method for locating radioactive elements in tissues by covering histological sections with a photographic emulsion. *Endocrinology* 1946 ; 39 : 386-400.
3. Leblond CP. The life history of cells in renewing systems. *Am J Anat* 1981 ; 160 : 114-58.
4. McCulloch EA, Till JE. The radiation sensitivity of normal mouse bone marrow cells, determined by quantitative marrow transplantation into irradiated mice. *Radiat Res* 1960 ; 13 : 115-25.
5. Becker AJ, Mc CE, Till JE. Cytological demonstration of the clonal nature of spleen colonies derived from transplanted mouse marrow cells. *Nature* 1963 ; 197 : 452-4.
6. Orlic D, Kajstura J, Chimenti S, et al. Bone marrow cells regenerate infarcted myocardium. *Nature* 2001 ; 410 : 701-5.

TIRÉS À PART

L. Germain



**Retrouvez chaque mois médecine/sciences
sur France-Info dans la chronique « Info-Sciences »
de Marie-Odile Monchicourt, du lundi au mercredi.**

france-info.com

