



YANN BARRANDON

**SWISS FEDERAL INSTITUTE OF TECHNOLOGY
LABORATORY OF STEM CELL DYNAMICS
AND
LAUSANNE MEDICAL SCHOOL
DEPARTMENT OF EXPERIMENTAL SURGERY**

yann.barrandon@epfl.ch

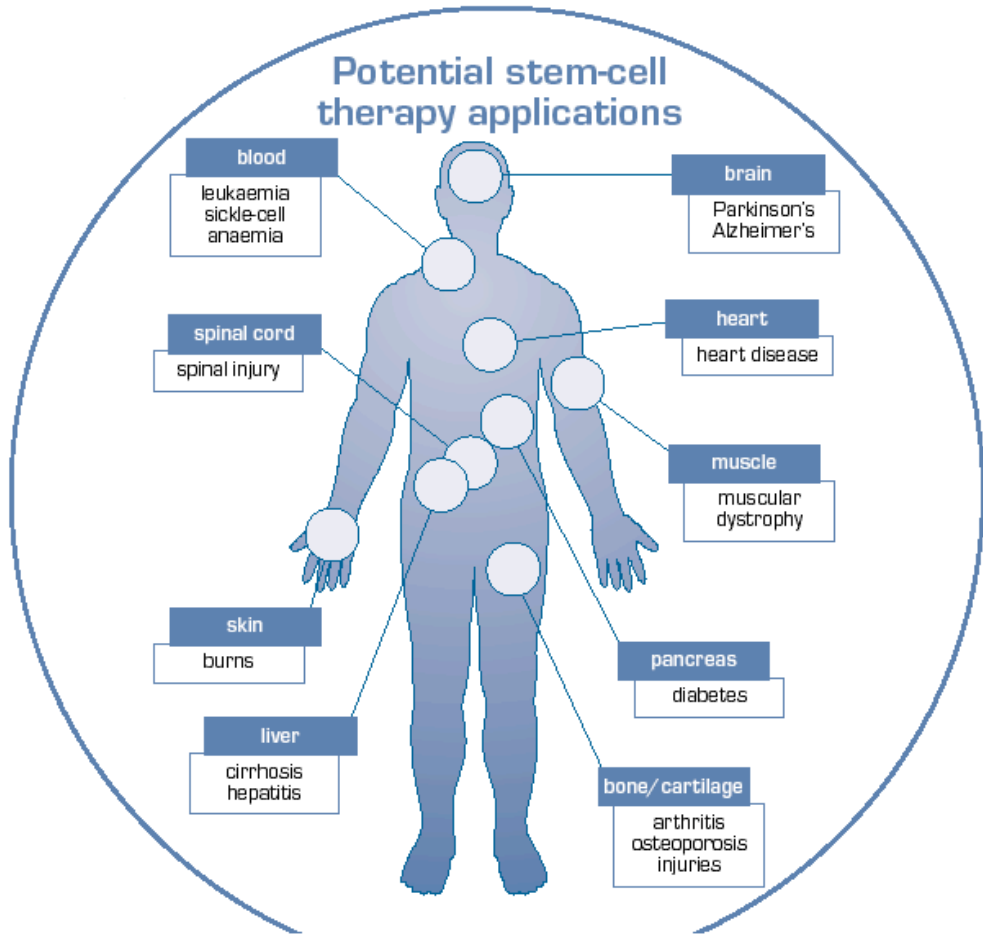


ANATOMY ART (GUNTER von HAGEN)

CHALLENGE

CONSTRUIRE
RENOUVELLER
REPARER
REGENERER
REPLACER

APPLICATIONS THERAPEUTIQUES DES CELLULES SOUCHES



Degenerative diseases of many tissues and organs might be treated by transplanting either stem cells or stem cell derived material

SANG

PEAU

CORNEE

CARTILAGE

OS

MUSCLES

TENDONS

PANCREAS

FOIE

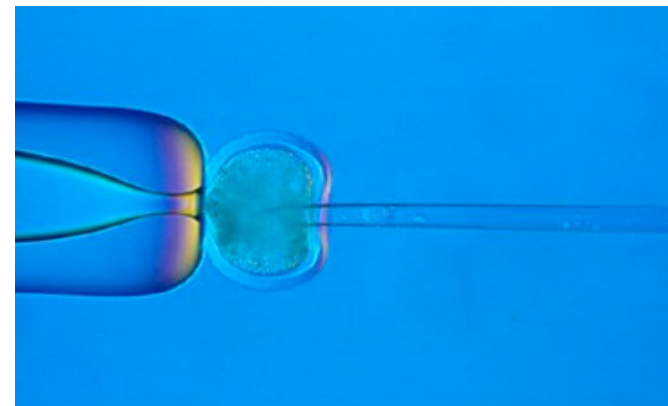
MUSCLE CARDIAQUE

NEURONES

OBJECTIFS

LES CELLULES SOUCHES

1. Qu'est-ce qu'une cellule souche?
2. Comment obtient-on des cellules souches?
3. Où en est la recherche?
4. Qu'espère-t-on des cellules souches?
5. Questions éthiques et incitations à la réflexion.
6. Quelle est la situation juridique en Suisse et dans les autres pays?



PLAN DU COURS

- DEFINITIONS
- CELLULES SOUCHES EMBRYONNAIRES ET GERMINALES
- CLONAGE THERAPEUTIQUE/ CLONAGE REPRODUCTIF
- CELLULES SOUCHES ADULTES

- LA PEAU : DE LA RECHERCHE FONDAMENTALE A LA
THERAPIE CELLULAIRE ET GENIQUE
- ETHIQUE, LEGISLATION ET ECONOMIE

UNE CELLULE SOUCHE EST UNE CELLULE :

QUI S'AUTORENOUVELLE

QUI PEUT GÉNÉRER UNE GRANDE QUANTITÉ DE
CELLULES FILLES PENDANT UN TEMPS TRÈS LONG

UNE CELLULE SOUCHE EST

TOTIPOPOTENTE :

TOUS LES TYPES CELLULAIRES Y COMPRIS LES CELLULES EXTRA-EMBRYONNAIRES

PLURIPOTENTE :

TOUTES LES CELLULES SPÉCIALISÉES D'UN INDIVIDU

MULTIPOTENTE :

PLUSIEURS TYPES DE CELLULES SPÉCIALISÉES

UNIPOTENTE :

UN SEUL TYPE DE CELLULES SPÉCIALISÉES

**LES CELLULES SOUCHES
SONT IMPORTANTES**

PHYSIOLOGIE

MORPHOGENÈSE

RENOUVELLEMENT

RÉPARATION

RÉGÉNÉRATION

PATHOLOGIE

TUMEURS BÉNIGNES

TUMEURS MALIGNES (CANCER)

TOXICOLOGIE

THÉRAPEUTIQUE

PHARMACOLOGIE

THÉRAPIE CELLULAIRE

THÉRAPIE GÉNIQUE

METHODES D'ETUDES DES CELLULES SOUCHES

BIOLOGIE CELLULAIRE

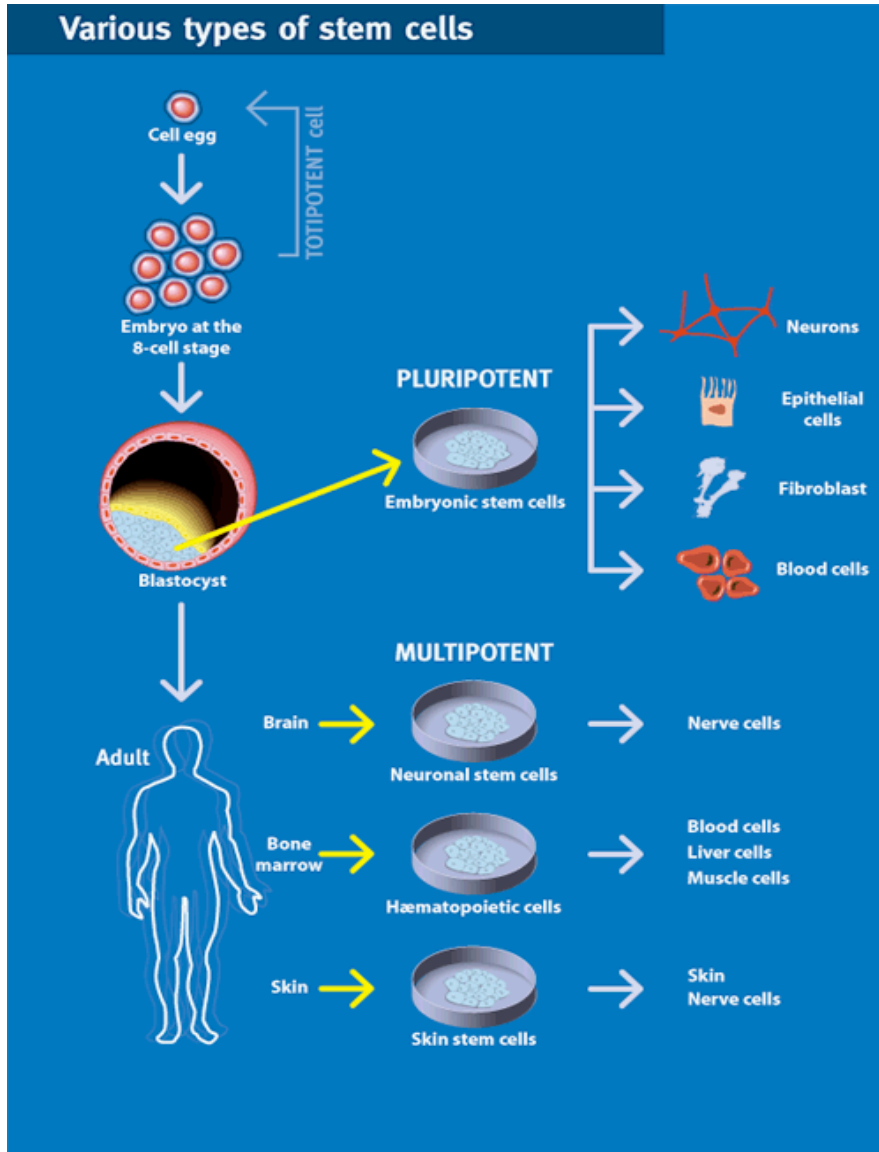
BIOLOGIE MOLECULAIRE

TRANSPLANTATION

MODELISATION

PHYSIOLOGIE

CELLULES SOUCHES



Embryon - foetus

Formation des organes et des tissus (200 types cellulaires différents - acquisition de fonctions spécialisées et organisées - organogenèse)

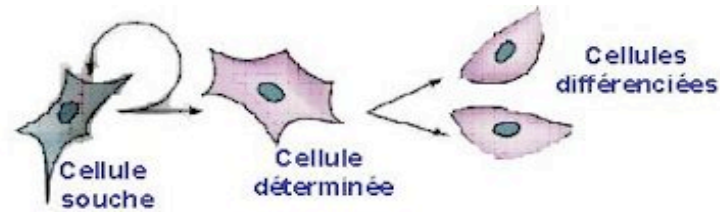
Adulte

Le renouvellement, la régénération, la réparation des tissus, afin d'assurer la pérennité des fonctions physiologiques

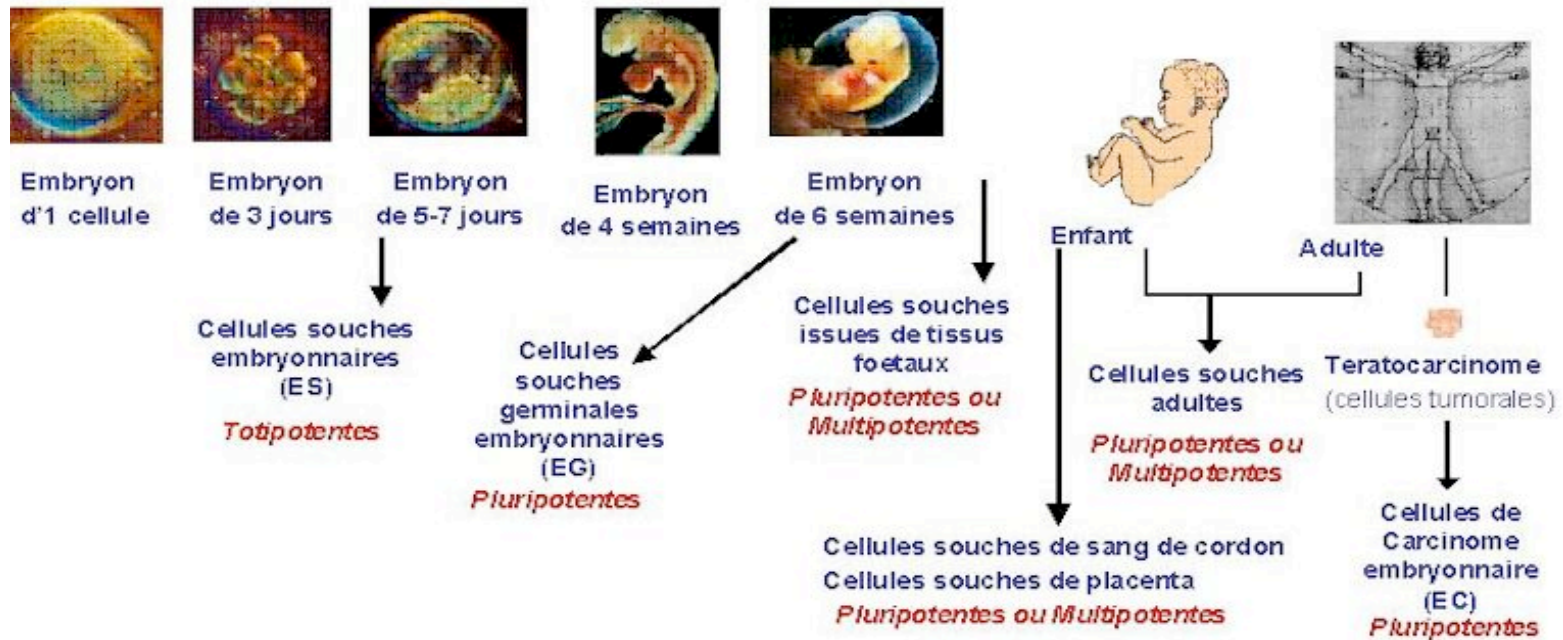
Embryonnaires

Germinales

Adultes



CELLULES SOUCHES



TRANSPLANTATION

AUTOGREFFES (SOI)

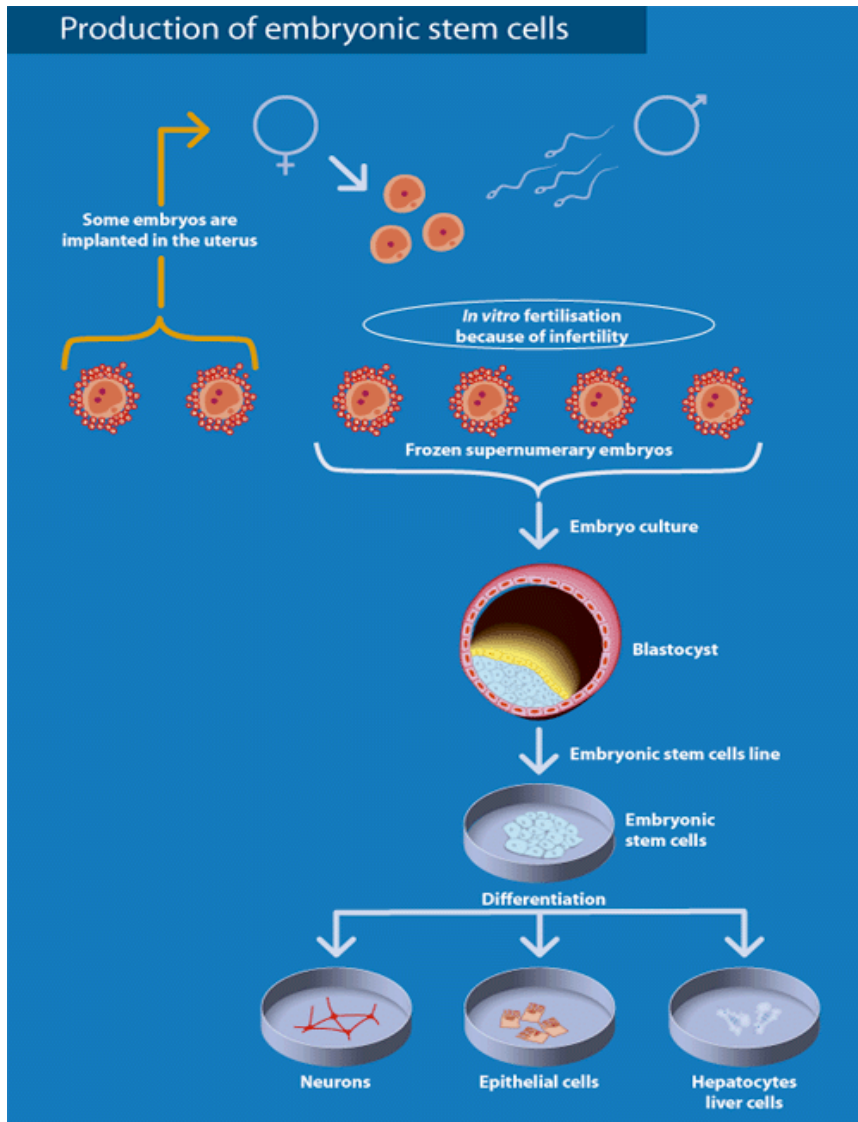
ALLOGREFFES (MEME ESPECE)

XENOGREFFES (AUTRE ESPECE)

LES CELLULES SOUCHES EMBRYONNAIRES

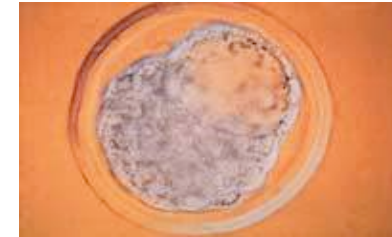
CELLULE SOUCHE EMBRYONNAIRE

(cellule ES)



Source : Blastocyste

«Bouton Embryonnaire - Inner Cell Mass»



- capacité d'auto-renouvellement
- pluripotente (capacité à générer tous les types de cellules spécialisées)

Intérêt

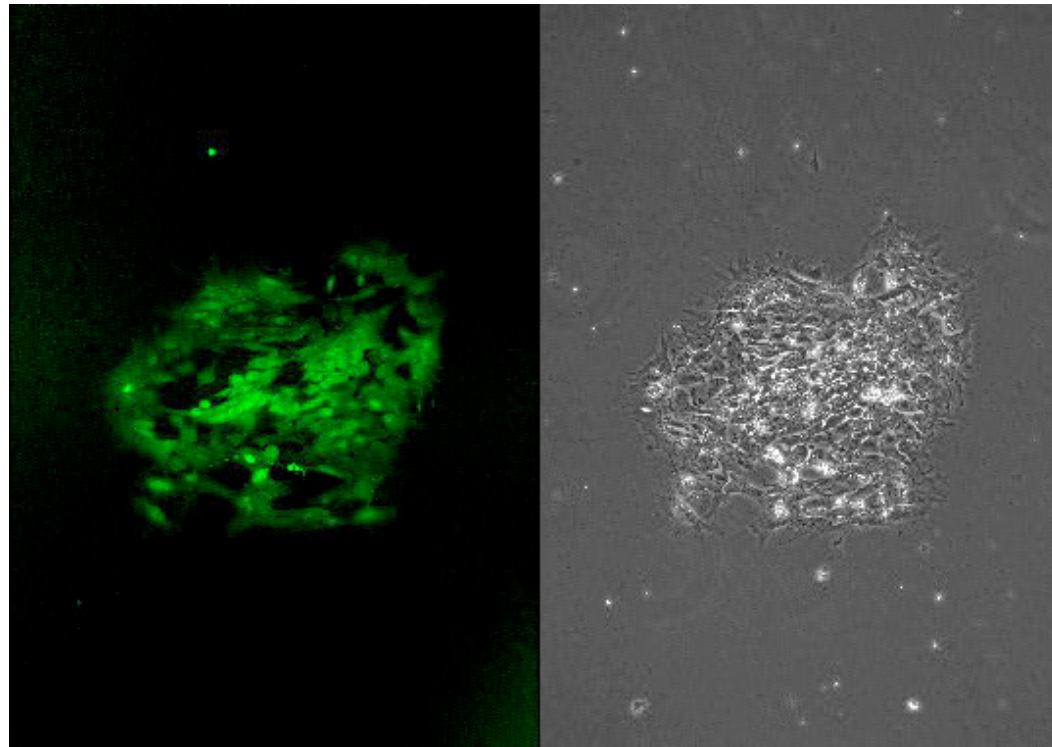
Obtention d'une lignée de cellules embryonnaires

Différenciation en cellules spécialisées pour réparer une fonction

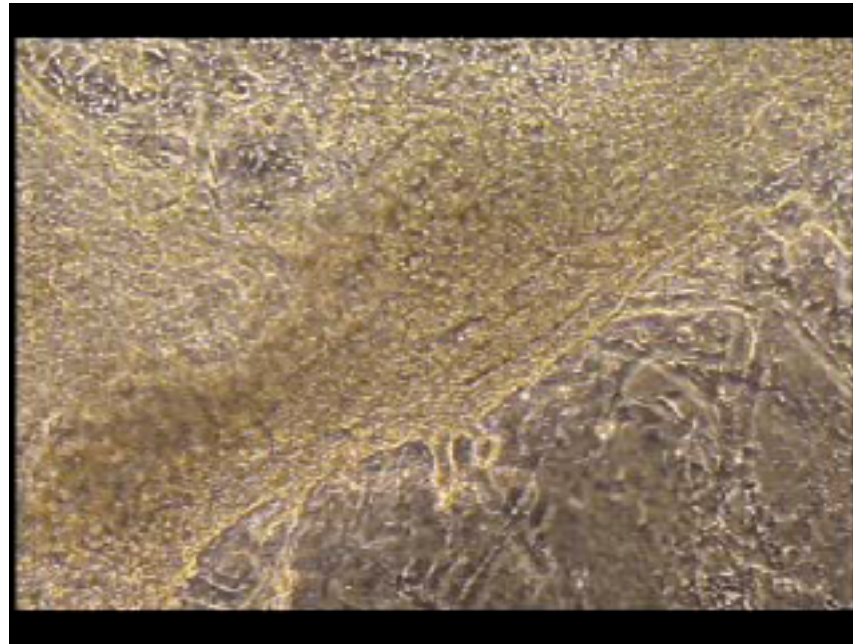
COMMENT FABRIQUER UNE LIGNEE DE CELLULES SOUCHES EMBRYONNAIRES?

Embryonic stem cells are derived from blastocysts – embryos that are about a week old. At this stage, the blastocyst has about 100 cells. Human blastocysts like this have been donated to research from *in vitro* fertilization clinics.

CELLULES SOUCHES EMBRYONNAIRES HUMAINES
EN CROISSANCE ET EXPRIMANT LA « GFP »
(GREEN FLUORESCENT PROTEIN)



CELLULES SOUCHES EMBRYONNAIRES HUMAINES DIFFERENCIEES EN CARDIOMYOCYTES



INTERET DES CELLULES SOUCHES EMBRYONNAIRES

- CAPACITE ILLIMITE DE MULTIPLICATION
- CAPACITE DE DIFFERENCIATION MODULABLE

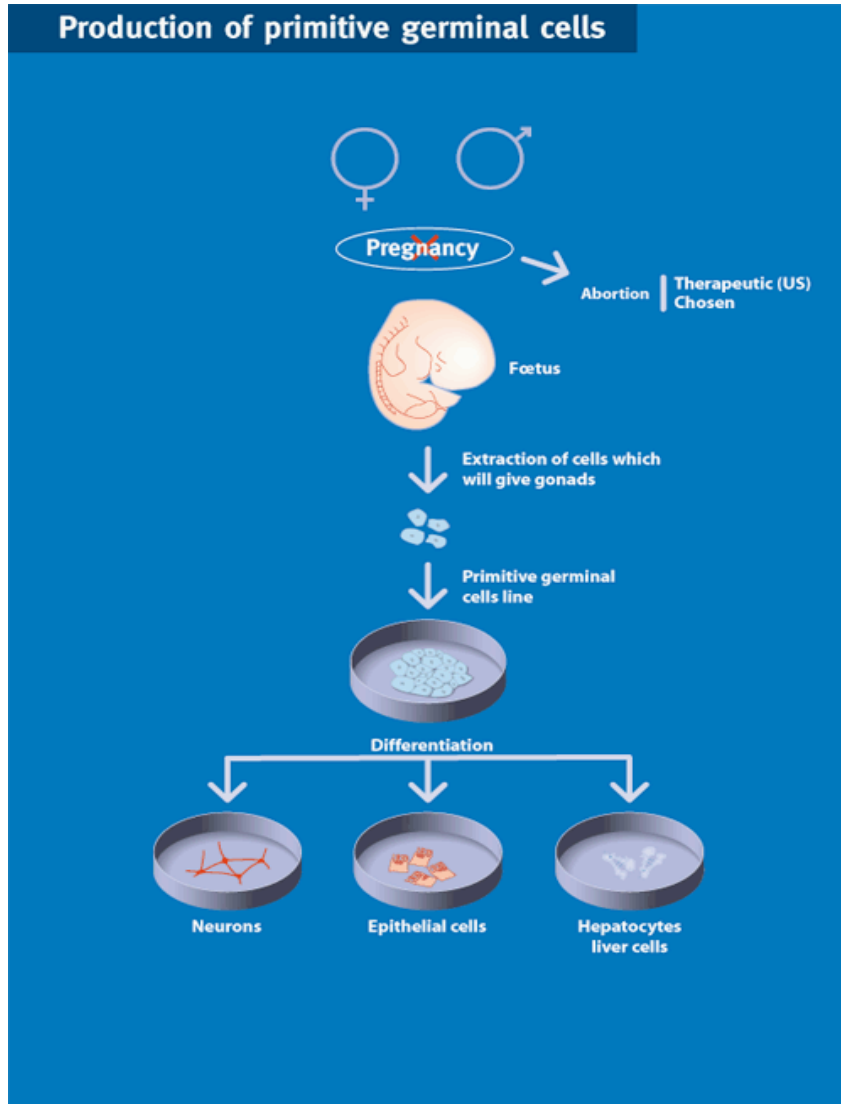
MAIS

- ORIGINE DES EMBRYONS ?
- REJET ?
- HOMOGENEITE DU PROCESSUS DE DIFFERENCIATION ?
- STABILITE DE LA DIFFERENCIATION ?
- TUMEUR (TERATOME) ?

LES CELLULES SOUCHES GERMINALES

CELLULE SOUCHE GERMINALE

(cellule EG)



Source : fœtus (8 -10 semaines)

- origine : **Crête Génitale - gonadal ridge** (cellules germinales primordiales)
- capacité d'auto-renouvellement
- **pluripotente** (formation *in vitro* de corps embryoïdes contenant de multiples types de cellules spécialisées)

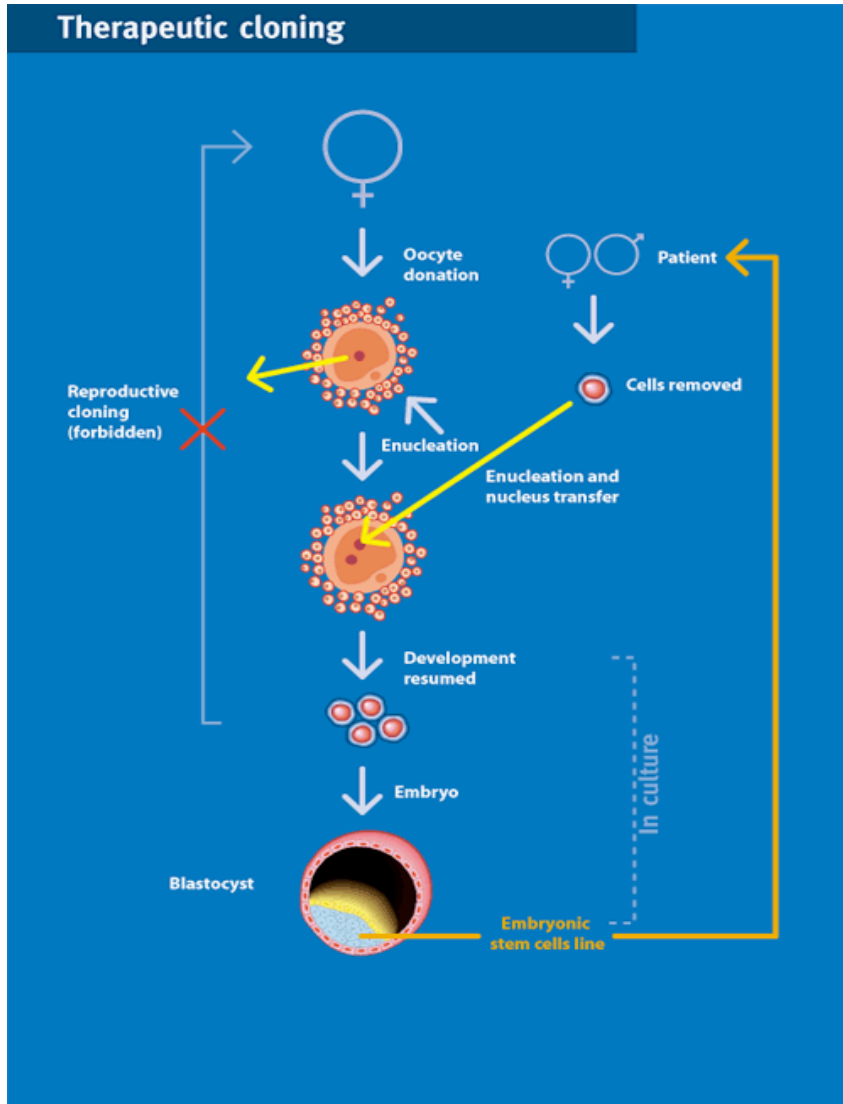
Intérêt

Différenciation en cellules spécialisées pour réparer une fonction

LE TRANSFERT NUCLEAIRE

TRANSFERT NUCLEAIRE

(CLONAGE THERAPEUTIQUE - CLONAGE REPRODUCTIF)



Les étapes initiales du clonage thérapeutique et du clonage reproductif sont identiques :

TRANSFERT DU NOYAU D'UNE CELLULE SOMATIQUE ADULTE DANS UN OVOCYTE ENUCLEE

But : obtention d'un blastocyste

Dérivation d'une lignée de cellules souches embryonnaires

=

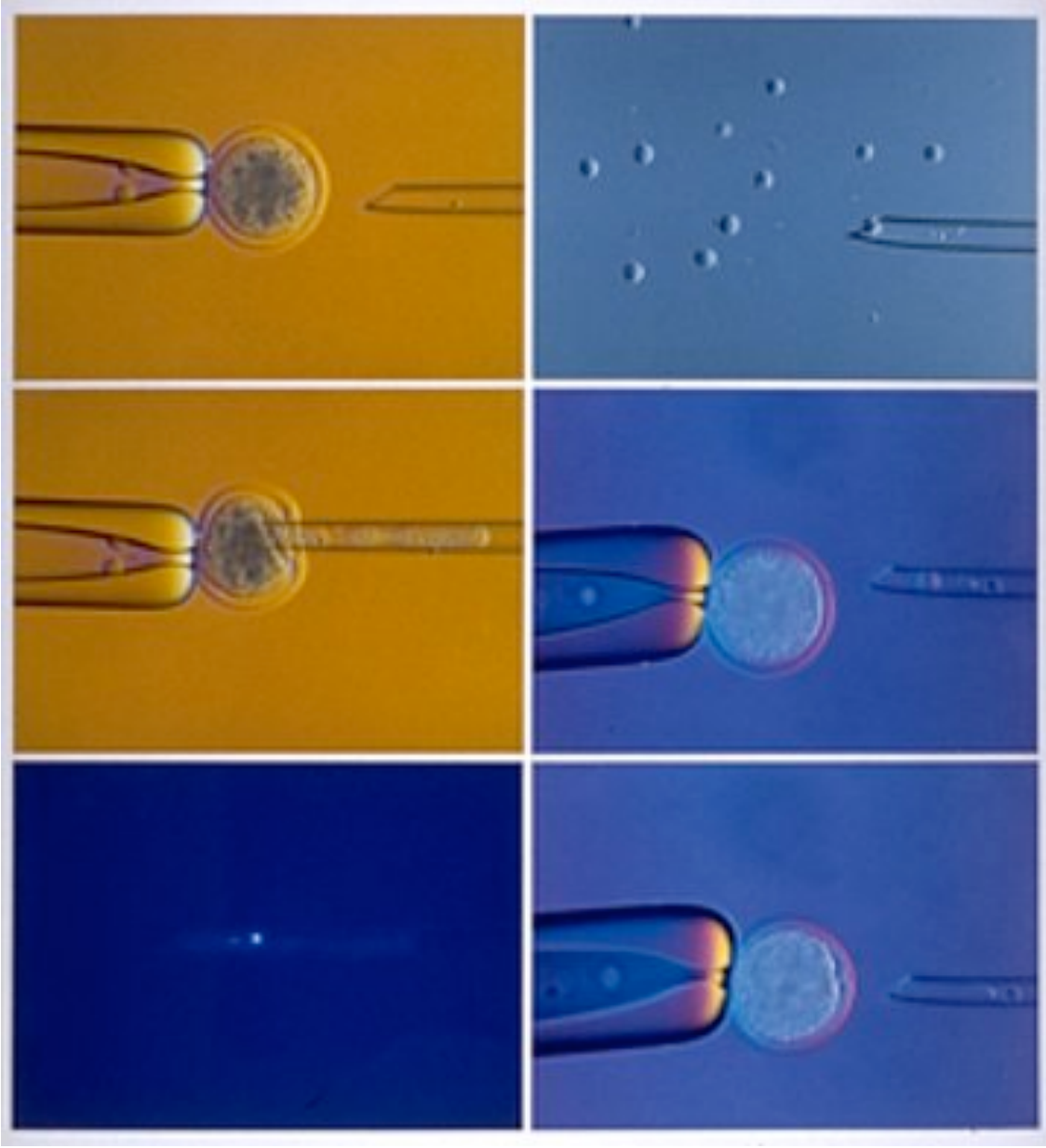
Clonage thérapeutique

Implantation du blastocyste chez une mère porteuse en vue de la naissance d'un être vivant

=

Clonage reproductif





LE CLONAGE REPRODUCTIF

CLONAGE REPRODUCTIF





Dolly et son agneau

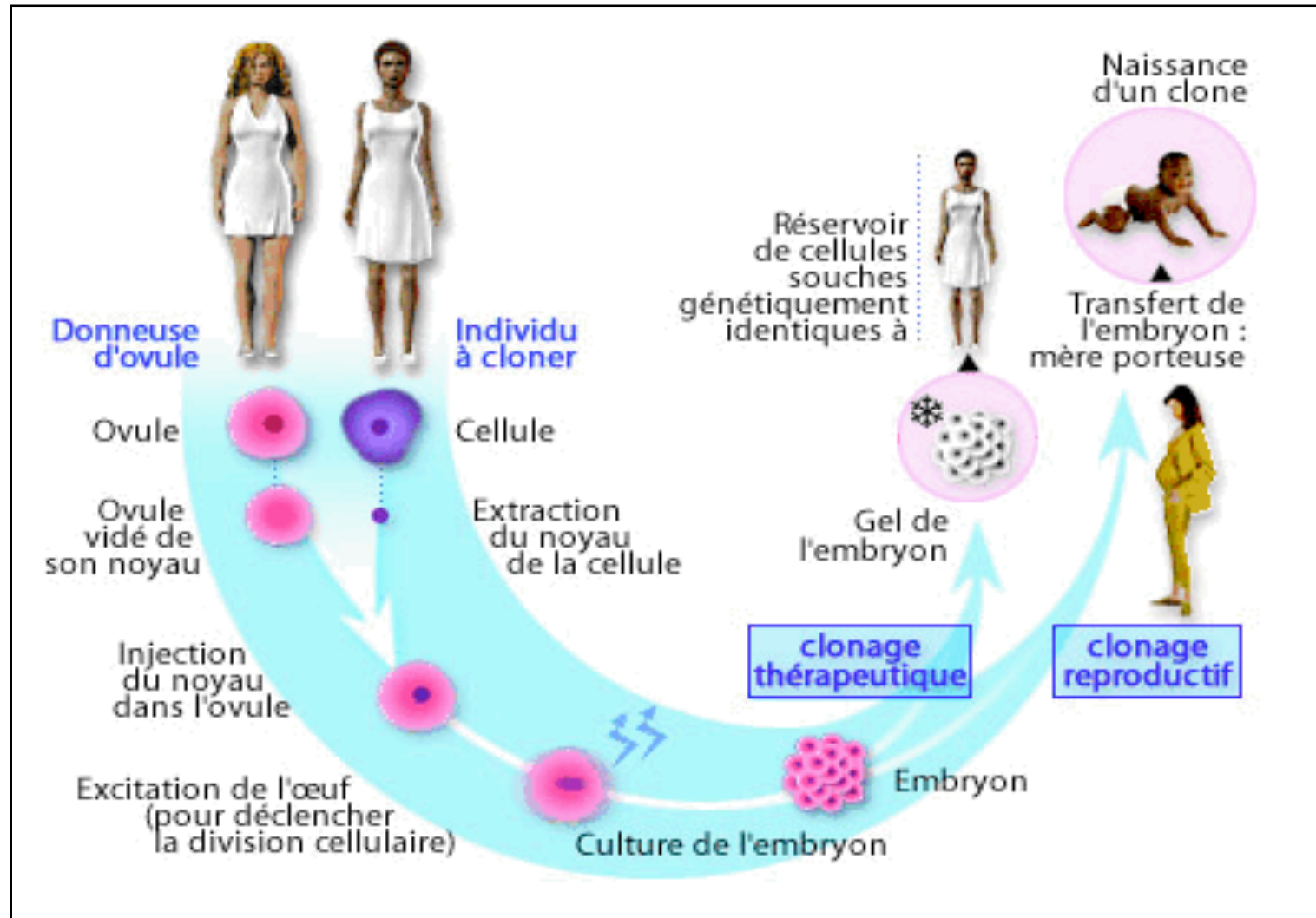


Margueritte



Tetra

PEUT ON CLONER UN ETRE HUMAIN ?

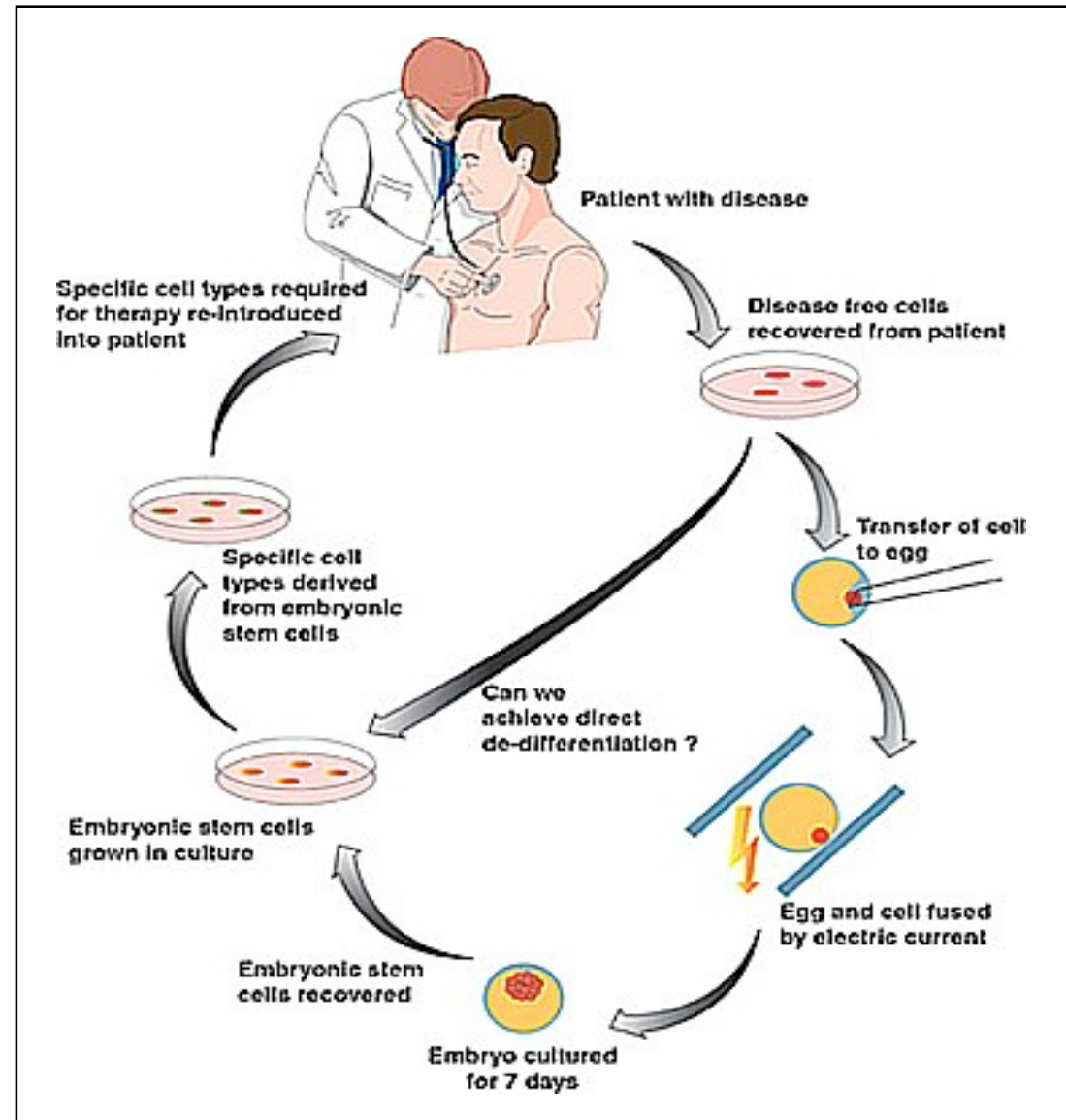




PRISON

LE CLONAGE THERAPEUTIQUE

CLONAGE THERAPEUTIQUE



INTERET DU CLONAGE THERAPEUTIQUE

- LIGNEE DE CELLULES SOUCHES EMBRYONNAIRES « A SOI »
- PAS DE REJET

MAIS

- CRÉATION D'UN EMBRYON
- ORIGINE DES OVULES ?
- HOMOGENEITE DU PROCESSUS DE DIFFERENCIATION ?
- STABILITE DE LA DIFFERENCIATION ?
- TUMEUR (TERATOME) ?

LES CELLULES SOUCHES ADULTES

CELLULE SOUCHE « ADULTE »



Source : **tissu adulte spécialisé**

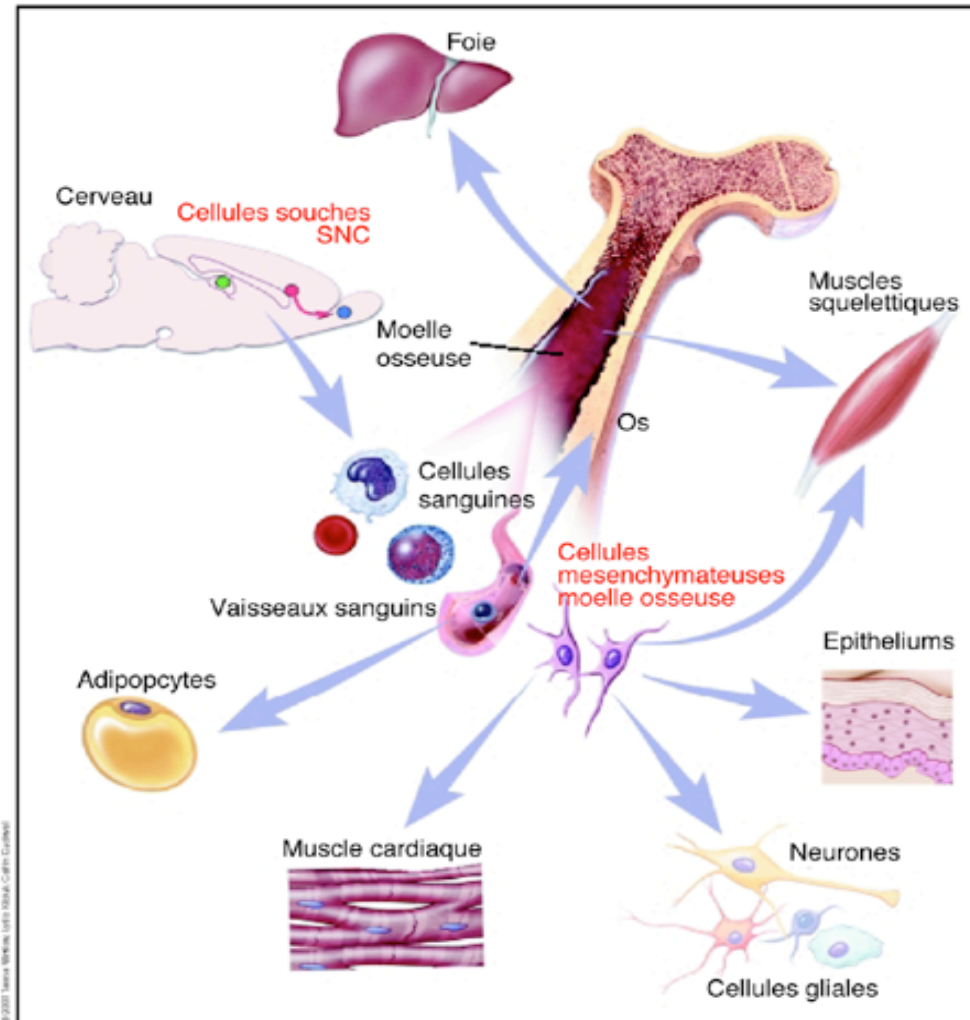
- capacité d'auto-renouvellement
- capacité à générer des cellules spécialisées
- **unipotente** (un type de cellules spécialisées) ou **multipotente** (plusieurs types de cellules spécialisées)
(pluripotente ? toutes les cellules spécialisées)

But thérapeutique:

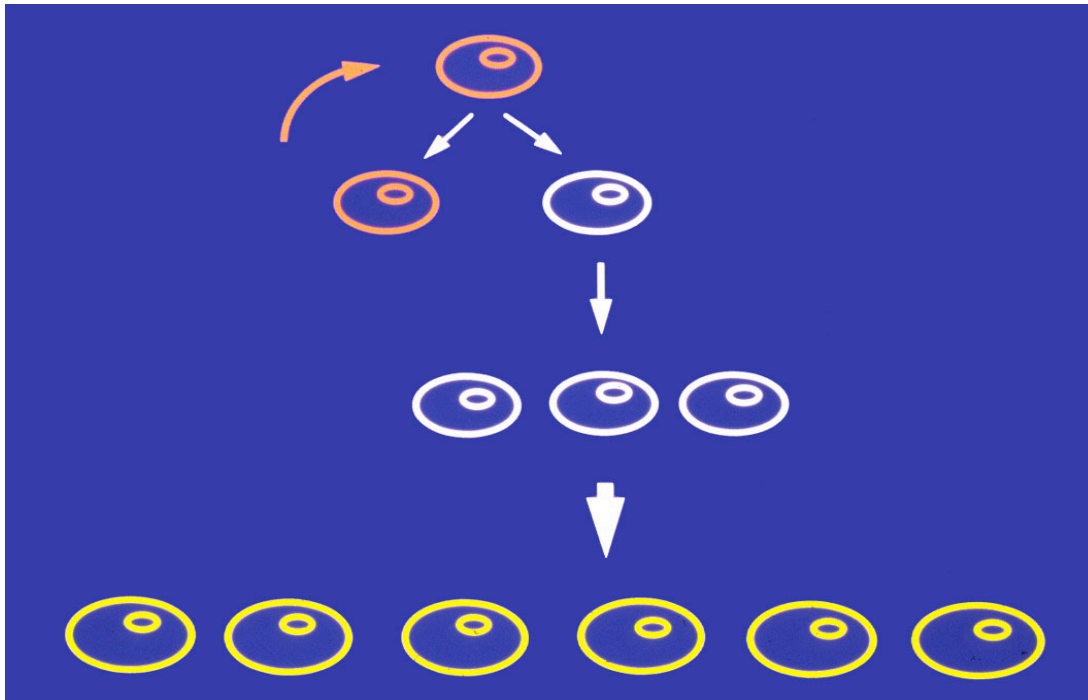
Réparer une fonction déficiente

- Reconstitution du tissu d'origine (moëlle osseuse, peau, cartilage, muscle, neurones...)
- Reconstitution d'un tissu autre que celui d'origine (PLASTICITE)

DES POTENTIELS INSOUÇONNES ?



HIERARCHIE CELLULAIRE



CELLULE SOUCHE



CELLULES D'AMPLIFICATION
TRANSITOIRE



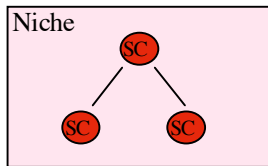
CELLULES DIFFERENCIEES

MICROENVIRONNEMENT

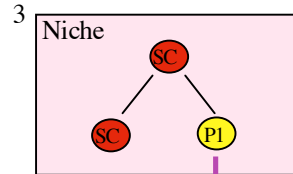
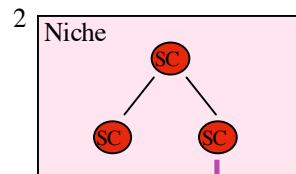
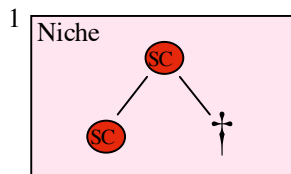
- ON PENSE QUE LES CELLULES SOUCHES ADULTES RESIDENT A DES ENDROITS SPECIFIQUES (NICHES) OU ELLES BENEFICIENT D'UN MICROENVIRONNEMENT PRIVILEGIE
- LA COMPOSITION DU MICROENVIRONNEMENT EST INCONNUE (CELLULES NOURRICIERES, MATRICE EXTRACELLULAIRE, FACTEURS DE CROISSANCE)

DEVENIR DES CELLULES SOUCHES

Amplification du pool de cellules souches

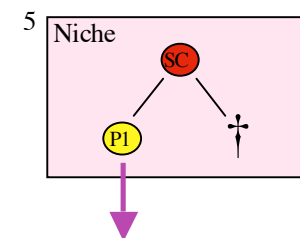
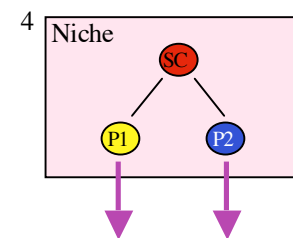
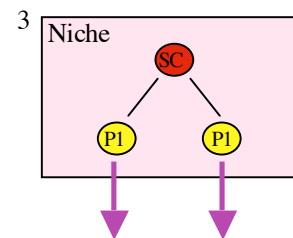
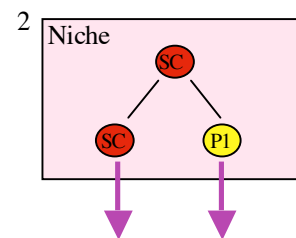
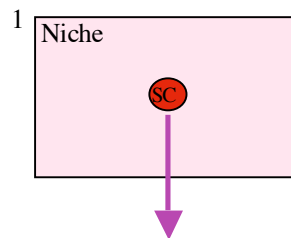


Maintien du pool de cellules souches



↓ migration hors de la niche

Diminution du pool de cellules souches



COMMENT IDENTIFIER LES CELLULES SOUCHES ADULTES ?

EVIDENCES INDIRECTES :

- “LABEL-RETAINING ABILITY”
- REPERTOIRE D’ANTIGENES DE SURFACE
- DYE EXCLUSION
- **CLONOGENICITE**

COMMENT IDENTIFIER LES CELLULES SOUCHES ADULTES ?

FONCTION

=

CAPACITE D'UNE CELLULE

A FORMER ET REGENERER UN TISSU

PENDANT UNE LONGUE PERIODE DE TEMPS

APPLICATIONS THERAPEUTIQUES DES

CELLULES SOUCHES THERAPIE CELLULAIRE

DIABETE

BRULURES

MALADIE DE PARKINSON

INFARCTUS DU MYOCARDE

MALADIES DU SANG

MYOPATHIES

PERTE DE CARTILAGE, PERTE OSSEUSE

CANCER

THERAPIE GENIQUE DES MALADIES HEREDITAIRES



RETABLIR UNE FONCTION DEFICIENTE

1 - COMPRENDRE

PROLIFERATION

MIGRATION

DIFFERENCIATION

MORT

2- MANIPULER

LOCALISER ISOLER

MULTIPLIER

DIFFERENCIER

REPARER

3- TRANSPLANTER

RENOUVELLER

ETHIQUE

ORIGINE DES CELLULES SOUCHES

EMBRYON

FŒTUS

ADULTE

CLONAGE THERAPEUTIQUE

ECONOMIE

COUT ENORME

MEDECINE RICHE versus PAUVRE

POUR EN SAVOIR PLUS

SITES INTERNET

NIH USA: <http://stemcells.nih.gov/index.asp>

EEC: <http://europa.eu.int/comm/research/quality-of-life/stemcells.html>

SUISSE: <http://www.science-et-cite.ch>

LECTURES CONSEILLEES

STEM CELLS: A NEW LEASE ON LIFE

FUCHS E. AND SEGRE J. A. CELL 2000 100, 143-155

STEM CELLS: SCIENTIFIC, MEDICAL, AND POLITICAL ISSUES

WEISSMAN I. NEW ENGLAND JOURNAL MEDICINE. 2002 346, 1576-1579

CULTURED CELLS FOR THE TREATMENT OF DISEASE

GREEN H. SCIENTIFIC AMERICAN 1991 265, 96-102