

Module 1-2

L'embryogenèse: clé pour comprendre les cellules souches

Lorsqu'un ovocyte fécondé (zygote) se divise et devient un embryon constitué de nombreuses cellules qui se réorganisent, se spécialisent et construisent des organes, diverses sortes de cellules souches (CS) jouent des rôles décisifs. Toute vie humaine commence au stade d'une seule cellule souche, dite «totipotente» car elle deviendra un organisme complet: c'est le zygote.

Les cellules issues des CS se divisent, se développent dans des directions précises et assument certaines fonctions. C'est ainsi que, au bout d'environ six jours et de plusieurs divisions cellulaires, le zygote se transforme en blastocyste (cf. figure ci-dessous). Les cellules se trouvant à l'intérieur du blastocyste (représentées en vert) sont des CS qui ne peuvent plus donner naissance à un organisme complet. Mais elles peuvent encore produire n'importe quel type de cellules du corps humain (dont il existe plus de 200), par exemple des cellules cardiaques, hépatiques ou cérébrales.

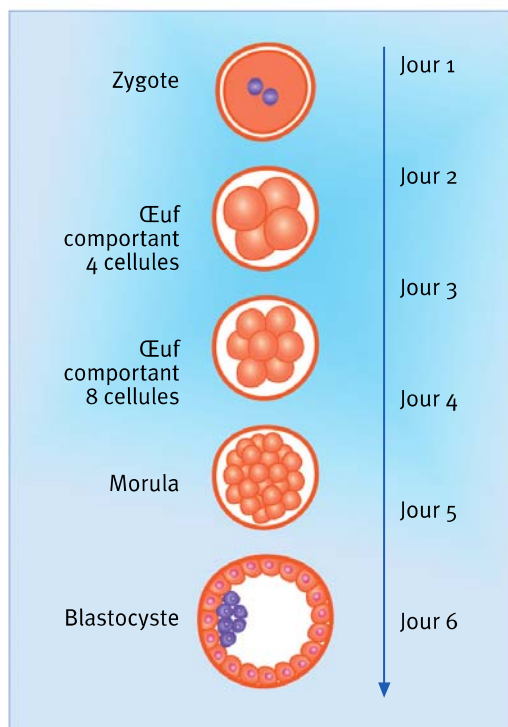
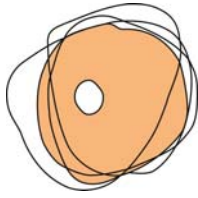


Figure 1: L'ovocyte fécondé se transforme en blastocyste.

Aux stades suivants du développement, les cellules du blastocyste se réorganisent et se différencient en types de tissus déterminés. Tout d'abord, les cellules intérieures du blastocyste s'organisent en deux couches, appelées feuillet embryonnaire ou germinatifs:



l'ectoderme (en bleu) et l'endoderme (en jaune). Plus tard, une troisième couche de cellules se forme: le mésoderme (en rouge).

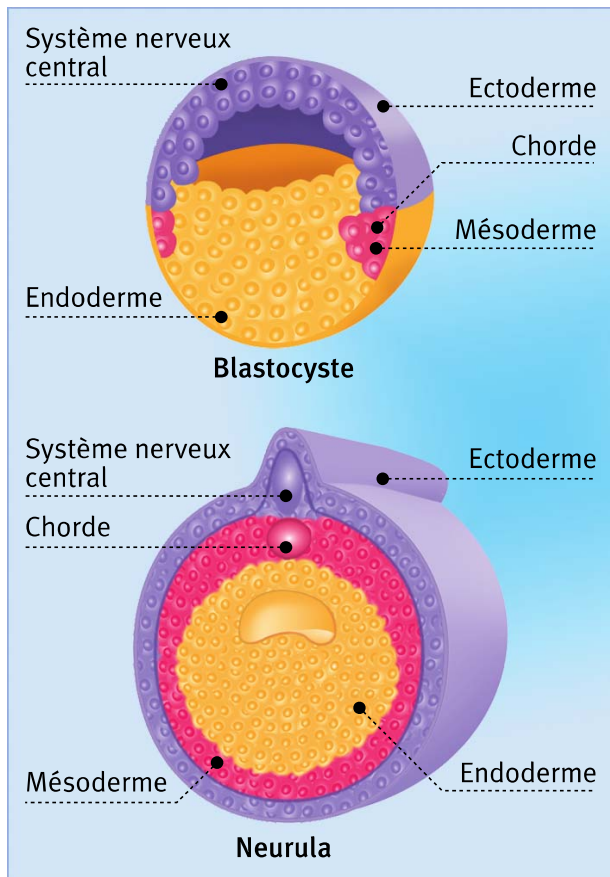
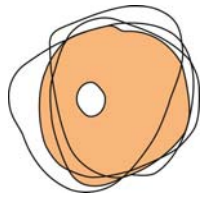


Figure 2: Les cellules du blastocyste se différencient en trois feuillets embryonnaires.

- Les cellules situées à l'origine à l'extérieur forment l'ectoderme (en bleu).
- Les cellules situées à l'origine à l'intérieur forment l'endoderme (en jaune).
- Les cellules intermédiaires forment le mésoderme (en rouge).

À partir des trois feuillets embryonnaires se développent des tissus et des organes bien précis (cf. tableau ci-dessous).

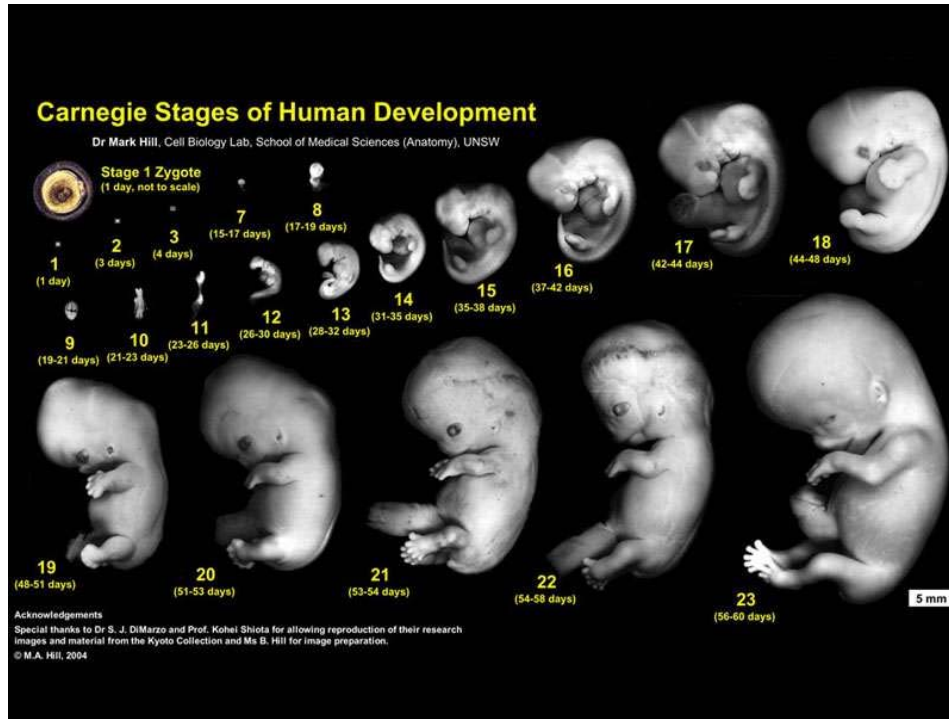
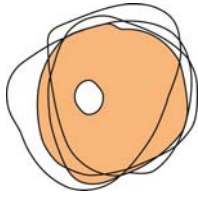


Ectoderme	Mésoderme	Endoderme
Épiderme de la peau et ses dérivés (y compris glandes sudoripares, follicules pileux)	Chorde	Épithélium de revêtement du tube digestif
Épithélium qui tapisse le tube digestif antérieur et postérieur	Squelette	Épithélium de revêtement de l'appareil respiratoire
Cornée et cristallin	Muscles squelettiques	Revêtement de l'urètre, de la vessie et de l'appareil génital
Tissus nerveux	Muscles du tube digestif	Foie
Récepteurs sensoriels de l'épiderme	Appareil excréteur	Pancréas
Médullosurrénale	Système circulatoire et lymphatique	Thymus
Émail des dents	Appareil génital (sauf les cellules germinales qui se différencient en général très précocement dans l'embryon)	Glande thyroïde et parathyroïde
Épithélium de l'épiphyse et de l'hypophyse	Derme de la peau	
	Revêtement de la cavité corporelle	
	Corticosurrénale	

Tableau 1: À partir des trois feuilletts embryonnaires se développent tous les tissus et les organes du corps.

Les trois premiers mois de l'embryogenèse humaine servent surtout à la division cellulaire et à des différenciations de toutes sortes. Les organes se forment (c'est pourquoi cette phase est aussi appelée organogenèse). Pendant cette phase, l'embryon est particulièrement vulnérable aux polluants environnementaux tels que des agents physiques, infectieux ou chimiques (médicaments, alcool, nicotine...). Ces polluants peuvent perturber les processus de communication cellulaire, entraînant des malformations, voire des fausses couches.

Le lien ci-dessous permet de suivre l'embryogenèse humaine:
http://php.med.unsw.edu.au/embryology/index.php?title=Quicktime_Movie_-_Human_Embryo_Development



Ce qui a été dit précédemment montre bien qu'il existe différentes CS aux différentes phases de l'embryogenèse (zygote, blastocyste, feuillet embryonnaires):

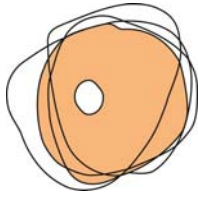
Classification en fonction du potentiel de développement

Les **CS totipotentes** ont le plus grand potentiel (elles peuvent «tout faire»). Théoriquement, elles peuvent donner naissance à un organisme complet, contenant tous les types cellulaires. Chez l'homme, c'est le zygote qui est totipotent. Il peut se transformer en être humain.

Les **CS pluripotentes**, que l'on trouve par exemple dans la masse cellulaire interne du blastocyste, peuvent encore produire tous les types de tissus d'un organisme (cellules cardiaques, cellules hépatiques, cellules cérébrales, etc.), mais elles ne peuvent plus donner naissance à un organisme complet (elles peuvent «faire énormément»).

Les **CS multipotentes** peuvent encore développer tous les types de cellules d'une lignée cellulaire précise (elles peuvent «faire beaucoup»). Par exemple une cellule souche hématopoïétique (= sanguine) multipotente ne peut plus donner naissance qu'à des cellules sanguines; une cellule souche neurale multipotente aux différents types de cellules du cerveau.

Les **CS unipotentes** se différencient en un seul type de cellules, p. ex. les kératinocytes (cellules de la peau).



Caractéristiques des CS

Les CS sont radicalement différentes des autres cellules de l'organisme.

Les CS ont deux caractéristiques particulières:

- Elles restent toujours capables de se diviser et peuvent s'autorenouveler par division cellulaire.
- Elles se divisent asymétriquement, c'est-à-dire que l'une des deux cellules filles reste une CS, tandis que l'autre doit se différencier: elle perd sa capacité à se diviser et se transforme en cellule somatique «mortelle», p. ex. en neurone ou en cellule de la peau spécialisée (kératinocyte).

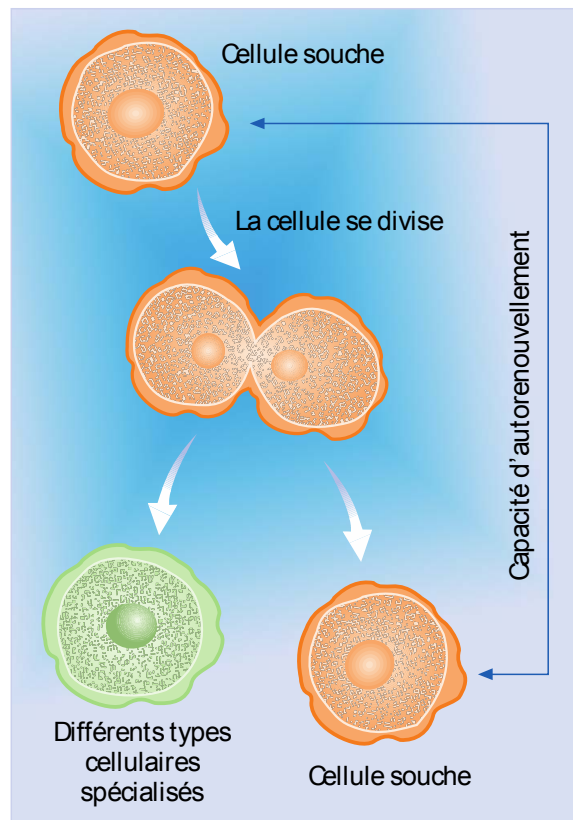
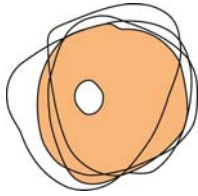


Figure 3: Caractéristiques des cellules souches

La différenciation est commandée par des signaux chimiques

Mais comment se déroule la différenciation? Tout d'abord, il faut dans l'évolution de la cellule une prise de décision appelée détermination. L'objectif de développement de la cellule doit être aiguillé vers une certaine voie pour qu'elle atteigne un stade de différenciation précis (son destin). Ce processus de différenciation est déclenché par des signaux chimiques



pouvant venir de l'intérieur ou l'extérieur de la cellule. Ces signaux internes sont le plus souvent ce que l'on appelle des facteurs de transcription (protéines ou hormones). Comme chaque cellule de notre organisme contient l'information génétique complète, la différenciation nécessite l'expression (activation) des seuls gènes requis pour la tâche spécifique voulue. Ce sont les facteurs de transcription qui déterminent quels gènes sont exprimés et lesquels sont réprimés. Seules les protéines requises pour ce type de cellules sont produites. C'est ainsi qu'un certain type cellulaire se forme, défini par sa signature génétique (seuls les gènes spécifiques au tissu sont exprimés) et sa fonction.

Prenons l'exemple du myocyte (cellule musculaire, cf. figure ci-dessous). À partir d'une CS embryonnaire, un précurseur embryonnaire se forme. Celui-ci fabrique le myocyte de la façon suivante: des signaux chimiques particuliers font qu'une séquence d'ADN bien précise du précurseur embryonnaire est lue et que la protéine MyoD est fabriquée. Celle-ci se fixe à d'autres endroits de l'ADN et y déclenche la transcription et la production d'une autre protéine. Celle-ci, en tant que deuxième facteur de transcription, se fixe à son tour à d'autres séquences de gènes de l'ADN et assure l'expression de gènes codant pour des protéines spécifiques au tissu musculaire, de sorte que des protéines musculaires telles que la myosine et d'autres (créatine par exemple) sont produites.

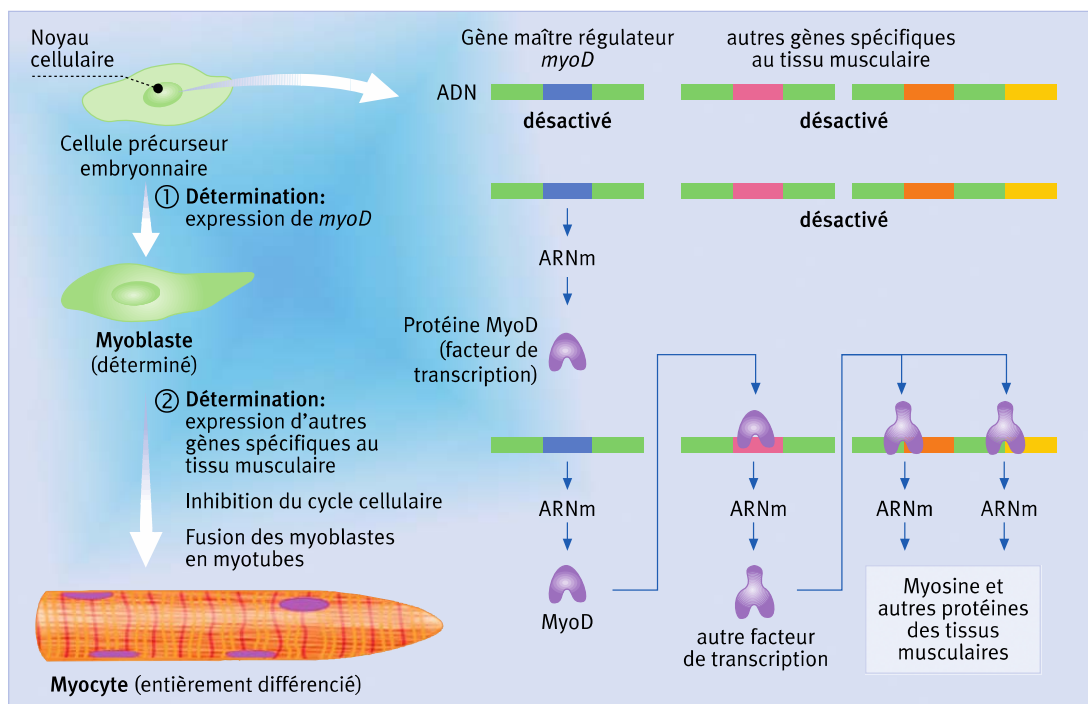
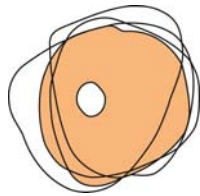


Figure 4: Les facteurs de transcription commandent la détermination et la différenciation.

Une fois son développement terminé, c'est-à-dire une fois qu'elle est complètement différenciée, la cellule ne peut plus se diviser car il s'agit de l'aboutissement de la différenciation cellulaire.



Classification en fonction de l'origine

On peut non seulement classer les CS en fonction de leur potentiel de développement, mais aussi en fonction de leur origine.

Les **CS embryonnaires** sont présentes au tout début de l'embryogenèse, p. ex. lors de la segmentation ou au stade du blastocyste. Les CS isolées sur un fœtus sont appelées **CS fœtales**. Les **CS adultes** apparaissent plus tard dans le développement de l'organisme, dans le corps adulte, et leurs capacités de développement sont limitées. Les CS adultes ont essentiellement pour fonction de produire de nouvelles cellules musculaires, cutanées, nerveuses, sanguines, etc. Elles assurent le renouvellement de vieilles cellules mortes. Elles jouent également un rôle en cas de blessures, par exemple pour cicatriser les plaies en produisant de nouvelles cellules cutanées. Sans les CS adultes, l'être humain ne pourrait pas survivre plus de quelques semaines car les cellules du corps humain ont besoin d'un renouvellement permanent.

Dans le contexte de la capacité de différenciation des CS, il faut noter que le nombre de cellules d'un tissu précis reste toujours à peu près identique. Les cellules souches nerveuses (neuroblastes) ne peuvent donc pas produire des cellules nerveuses de manière illimitée. De même, dans les tissus soumis à de fortes contraintes comme le sang, la peau ou l'intestin, la division cellulaire des CS est régulée avec précision. Cette autorégulation de l'équilibre du nombre de cellules est appelée homéostasie.

Résumé

En résumé, on peut dire que les CS ont deux possibilités. D'une part, elles peuvent rester à l'état indifférencié. Cela signifie que, lors de la division cellulaire, des cellules filles aux fonctions et caractéristiques identiques se forment. D'autre part, elles peuvent se différencier, ce qui conduit au bout du compte à un développement terminal (développement tendant à une fin). Les cellules filles formées ont dans ce cas des fonctions différentes (début de la spécificité tissulaire) et des caractéristiques différentes (caractéristiques tissulaires particulières, capacité limitée à se diviser). C'est ce que l'on appelle la division cellulaire asymétrique. La division asymétrique revient à une détermination de cellules embryonnaires (indifférenciées) en direction d'un destin de développement précis (développement terminal). Ainsi, le développement progressant, le destin des cellules de l'embryon est déterminé avec une précision croissante.