

Éditorial

La cellule souche mésenchymateuse, une cellule souche en quête d'identité

Bruno Péault

► Les cellules souches mésenchymateuses – CSM – occupent une place à part dans la pharmacopée cellulaire. Bien que la présence de ces cellules dans des cultures de moelle osseuse ait été mise en évidence il y a plus de quarante-cinq ans déjà, l'origine embryonnaire, la localisation anatomique, la fréquence et, surtout, le rôle naturel au sein de l'organisme des CSM, en termes de développement, de réparation et de régénération cellulaires, demeurent mystérieux. La CSM reste une cellule cultivée, un potentiel révélé *in vitro*, en bref, un artéfact au potentiel thérapeutique considérable mais dont l'origine biologique demeure incertaine. La CSM ne fait d'ailleurs pas, dans cette mesure, figure de stricte exception : la cellule souche embryonnaire (cellule ES) est, elle aussi, une création humaine dont il n'existe pas, dans l'embryon dont elle est issue, d'exact équivalent, combinant pluripotence et renouvellement quasiment indéfini. À titre de comparaison, l'existence des cellules souches hématopoïétiques (CSH) a elle aussi été révélée indirectement, dans des expériences de transplantation, il y a environ un demi-siècle. Néanmoins, à la différence des cellules souches mésenchymateuses, les CSH ont été depuis rigoureusement identifiées au sein des tissus hématopoïétiques, purifiées et caractérisées en détail aux plans moléculaire et fonctionnel. Leur contribution naturelle à la régénération du système hématopoïétique – accessoirement à son développement tumoral – est connue et les détails de leur ontogenèse précoce ont été, eux aussi, largement élucidés chez l'homme et l'animal. En fait, on peut être surpris de la relative rareté des études abondant, au plan fondamental, l'identité biologique des cellules souches mésenchymateuses, en comparaison avec l'abondance des publications décrivant ces cellules comme outils de thérapie cellulaire. L'instrumentalisation de la CSM, devenue le prototype du progéniteur utilisable en ingénierie tissulaire, a largement éclipsé le mystère de son origine. En conséquence, la démarche analytique a souvent cédé la place à l'extrapolation et on lit ou entend encore fréquemment que les cellules souches mésenchymateuses jouent, par exemple, un rôle-clé dans la régénération, *in vivo*, du tissu ostéomédullaire. Même si le potentiel de différenciation affiché par ces cellules *in vitro* permet de supposer que tel est le cas, il n'existe pas de démonstration expérimentale de leur activité régénératrice naturelle, et il ne peut en exister tant que leur identité demeure inconnue. Par ailleurs, des cellules souches mésenchymateuses ont été extraites, outre la moelle osseuse, de très nombreux tissus, y compris d'organes dans lesquels le potentiel mésodermique (os, cartilage) de ces cellules

n'est clairement jamais utilisé, tels que le pancréas, le placenta ou le tissu adipeux. Il faut donc admettre que le potentiel de développement de type CSM, s'il existe à l'état latent dans de nombreux organes, est réprimé dans la plupart d'entre eux. Une alternative serait que les CSM représentent une population cellulaire sessile capable de migrer, au gré des besoins, entre différents organes et d'exprimer son potentiel régénérateur à distance de son site d'origine, ce qui demeure aussi à démontrer. En tout état de cause, on ne peut négliger la possibilité que le potentiel de développement de ces cellules soit modifié de façon significative après extraction de leur tissu d'origine et culture au long cours.

Plusieurs groupes ont, indépendamment, décrit l'existence de points communs entre les CSM et les péricytes – aussi dénommés cellules murales, ou cellules de Rouget – qui entourent étroitement capillaires et microvaisseaux [1-5], alors que l'implication des péricytes dans la régénération de divers tissus a aussi été montrée [6-9]. Notre propre approche fondée sur l'identification et la purification de ces cellules dans divers tissus humains a montré d'une part que les péricytes expriment de façon native les marqueurs moléculaires classiquement associés à la CSM, tels que CD44, CD73, CD90 et CD105, d'autre part que les péricytes dissociés de leur tissu d'origine, quel qu'il soit, présentent un potentiel de différenciation « mésenchymateux », et enfin que les péricytes purifiés et cultivés sont strictement identiques, aux plans morphologique, moléculaire et fonctionnel, aux CSM isolées de manière conventionnelle en culture primaire [10]. À l'appui de ces résultats, des péricytes purifiés ont été récemment utilisés avec succès dans plusieurs protocoles expérimentaux de régénération musculaire, cardiaque, vasculaire et osseuse [11-14], y compris par notre équipe. Ainsi, l'association physique de la cellule souche mésenchymateuse primaire avec la paroi des vaisseaux sanguins expliquerait-elle son caractère ubiquitaire, que reflète l'extraction ou la purification de CSM à partir de tous les tissus testés, incluant la moelle osseuse, le pancréas, la peau, le placenta, le cordon ombilical, la pulpe dentaire, le poumon, le tissu adipeux, le muscle squelettique, l'endomètre et bien d'autres. Il reste à déterminer si le péricyte, dans sa configuration périvasculaire naturelle, revêt déjà le potentiel de différenciation multi-lignées qu'il arbore après dissociation et culture, et s'il exerce ce potentiel de façon physiologique. Nos résultats préliminaires de culture de péricytes en présence de cellules



endothéliales suggèrent que leur potentiel de différenciation mésenchymateuse est, dans ces conditions, aboli.

L'hypothèse d'une origine périvasculaire des cellules souches mésenchymateuses, si elle est soutenue par un nombre croissant d'observations, suscite un nombre non moins croissant d'interrogations. Outre le rôle souche physiologique de ces cellules (on connaît l'implication des péricytes dans l'angiogenèse et la régulation de la pression sanguine qui suffit à justifier leur rôle à la périphérie des vaisseaux), on peut aussi se demander si les péricytes de tous les tissus, et même au sein d'un même vaisseau, posséderaient des potentiels de différenciation identiques [15]. Les péricytes pourraient-ils aussi être mobilisés dans la circulation sanguine, une migration facilitée par leur localisation anatomique, et jouer le rôle de cellules souches circulantes ? Quel serait leur rôle dans la croissance cancéreuse, sachant que les cellules murales sont considérablement désorganisées dans les tumeurs solides ?

Les incertitudes qui entourent encore l'origine, la régulation et le rôle naturel de la CSM ne compromettent pas néanmoins l'intérêt considérable de cette cellule en médecine régénérative et en immuno-hématologie, décrit dans les articles du dossier « Cellules souches mésenchymateuses » de ce numéro (→) [16-22]. En outre, si la filiation originelle de la CSM demeure partiellement obscure, sa place, en culture, dans la hiérarchie mésodermique a été étudiée dans le plus grand détail, comme décrit dans ce même numéro par les meilleurs spécialistes du domaine. Gageons que (→) Voir pages 261 à 307 bientôt d'afficher une généalogie complète de cette famille cellulaire, de l'embryon au greffon transplantable. ♦

Mesenchymal stem cell: in quest of an identity?

CONFLIT D'INTÉRÊTS

L'auteur déclare n'avoir aucun conflit d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.

RÉFÉRENCES

1. Shi S, Gronthos S. Perivascular niche of postnatal mesenchymal stem cells in human bone marrow and dental pulp. *J Bone Miner Res*. 2003 ; 18 : 696-704.
2. Zannettino AC, Paton S, Arthur A, et al. Multipotential human adipose-derived stromal stem cells exhibit a perivascular phenotype *in vitro* and *in vivo*. *J Cell Physiol* 2008 ; 214 : 413-21.
3. Schwab KE, Gargett CE. Co-expression of two perivascular cell markers isolates mesenchymal stem-like cells from human endometrium. *Hum Reprod* 2007 ; 22 : 2903-11.
4. Covas DT, Panepucci RA, Fontes AM, et al. Multipotent mesenchymal stromal cells obtained from diverse human tissues share functional properties and gene-expression profile with CD146⁺ perivascular cells and fibroblasts. *Exp Hematol* 2008 ; 36 : 642-54.
5. Da Silva Meirelles L, Sand TT, Harman RJ, et al. MSC frequency correlates with blood vessel density in equine adipose tissue. *Tissue Eng Part A* 2009 ; 15 : 221-9.

6. Dellavalle A, Sampaolesi M, Tonlorenzi R, et al. Pericytes of human skeletal muscle are myogenic precursors distinct from satellite cells. *Nat Cell Biol* 2007 ; 9 : 255-67.
7. Paquet-Fifield S, Schluter H, Li A, et al. A role for pericytes as microenvironmental regulators of human skin tissue regeneration. *J Clin Invest* 2009 ; 119 : 2795-806.
8. Sarugaser R, Hanoun L, Keating A, et al. Human mesenchymal stem cells self-renew and differentiate according to a deterministic hierarchy. *PLoS One* 2009 ; 4 : e6498.
9. Desmouliere A, Chaponnier C, Gabbiani G. Tissue repair, contraction, and the myofibroblast. *Wound Repair Regen* 2005 ; 13 : 7-12.
10. Crisan M, Yap S, Casteilla L, et al. A perivascular origin for mesenchymal stem cells in multiple human organs. *Cell Stem Cell* 2008 ; 3 : 301-13.
11. Chen C, Montelatici E, Crisan M, et al. Perivascular multilineage progenitor cells in human organs: regenerative units, cytokine sources or both? *Cytokine Growth Factor Rev* 2009 ; 20 : 429-34.
12. He W, Nieponice A, Soletti L, et al. Pericyte-based human tissue engineered vascular grafts: fabrication, characterization and *in vivo* assessment. *Biomaterials* 2010 ; 31 : 8235-44.
13. Tottey S, Corselli M, Jeffries E, et al. Extracellular matrix degradation products and low oxygen conditions enhance the regenerative potential of perivascular stem cells. *Tissue Engineering* 2011 ; 17 : 37-44.
14. Park TS, Gavina M, Chen CW, et al. Placental perivascular cells for human muscle regeneration. *Stem Cells Dev* 2011 ; 20 : 451-63.
15. Caplan AI. All MSCs are pericytes? *Cell Stem Cell* 2008 ; 3 : 229-30.
16. Charbord P, Casteilla L. La biologie des cellules souches mésenchymateuses d'origine humaine. *Med Sci (Paris)* 2011 ; 27 : 261-8.
17. Ménard C, Tarte K. Immunosuppression et cellules souches mésenchymateuses : mieux comprendre une propriété thérapeutique majeure. *Med Sci (Paris)* 2011 ; 27 : 269-74.
18. Jorgensen C, Deschaseaux F, Planat-Benard V, Gabison E. Les cellules souches mésenchymateuses : actualités thérapeutiques. *Med Sci (Paris)* 2011 ; 27 : 275-84.
19. Lazennec G. Les cellules souches mésenchymateuses : armes ou dangers pour le traitement des cancers ? *Med Sci (Paris)* 2011 ; 27 : 285-8.
20. Vinatier C, Bordenave L, Guicheux J, Amédée J. Les cellules souches en ingénierie des tissus ostéoarticulaires et vasculaires. *Med Sci (Paris)* 2011 ; 27 : 289-96.
21. Sensebé L, Bourin P. Cellules souches mésenchymateuses : production à usage clinique et contraintes sécuritaires. *Med Sci (Paris)* 2011 ; 27 : 297-302.
22. Zipori D. À la recherche d'une définition moléculaire plus que descriptive pour les cellules souches. *Med Sci (Paris)* 2011 ; 27 : 303-7.

B. Péault

Center For Cardiovascular Science
The University of Edinburgh
Queen's Medical Research Institute
47 Little France Crescent
Edinburgh EH16 4TJ
Scotland, Royaume-Uni
bruno.peault@ed.ac.uk

David Geffen School of Medicine at UCLA
Orthopaedic Hospital Research Center
University of California at Los Angeles
615 Charles E. Young Drive South
Los Angeles, CA 90095-7358, États-Unis
bpeault@mednet.ucla.edu

TIRÉS À PART

B. Péault



Tarifs d'abonnement M/S - 2011

Abonnez-vous
à Médecine/Sciences

> Grâce à m/s, vivez en direct les progrès
des sciences biologiques et médicales

Bulletin d'abonnement
page 253 dans ce numéro de m/s

