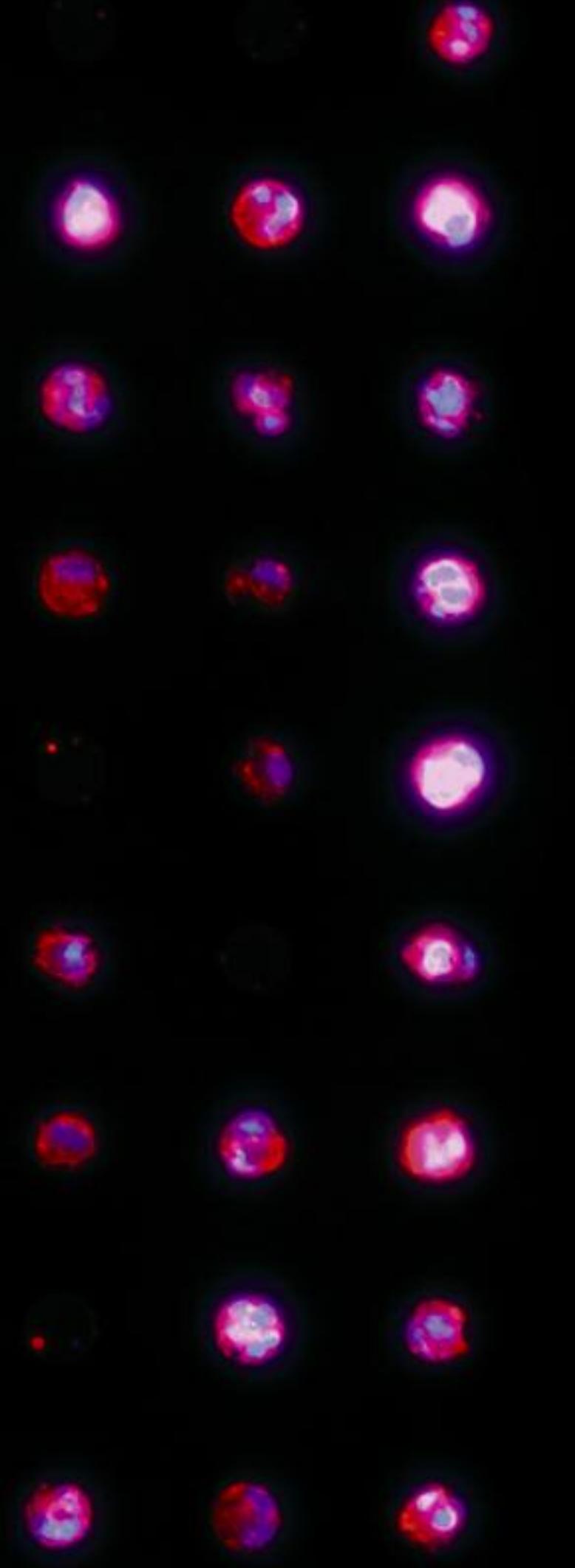
The background of the entire page is a microscopic image of cells. The cells are stained with a red dye, likely highlighting the cytoplasm or certain organelles, and a blue dye, likely highlighting the nuclei. The cells are scattered across the dark background, with some appearing more brightly than others. The overall effect is a dense field of glowing, multi-colored cells.

Les cellules souches comme contrôleurs de matériaux

Les cellules souches possèdent la faculté de pouvoir se différencier en un grand nombre de types de cellules différents. La «voie de développement» qu'elles empruntent dépend entre autres dans une large mesure du substrat sur lequel elles se trouvent. Les chercheurs de l'Empa utilisent des cellules souches pour développer, tester et améliorer les nouveaux matériaux biocompatibles utilisés par exemple pour les prothèses d'articulation.

TEXTE: Beatrice Huber

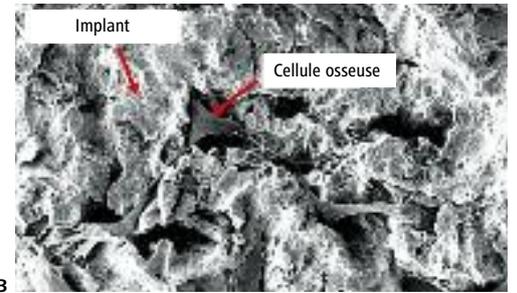
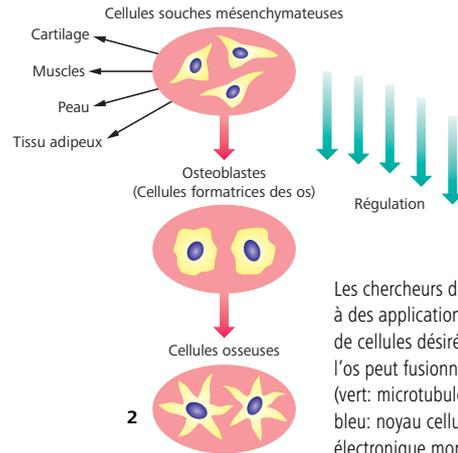
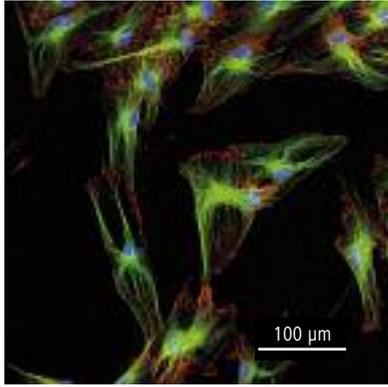


Observation du développement de cellules souches disposées isolément dans de minuscules cavités. Les différentes colorations et leur intensité permettent de déduire le stade de la différenciation cellulaire. (Photo: Markus Rottmar)

La pose d'une prothèse d'articulation est aujourd'hui devenue une opération de routine. Chaque année, rien qu'en Suisse, 20 000 personnes subissent une telle opération. Mais tout ne s'arrête pas à la pose. Les implants, qui ne sont pas cimentés, doivent fusionner avec l'os de la hanche après l'opération. La réussite de cette fusion dépend dans une grande mesure de la nature de la surface de l'implant. «Des recherches menées sur des cellules souches adultes ont montré que ces cellules se comportent différemment selon les caractéristiques de la surface de leur substrat», explique Katharina Maniura du laboratoire «Materials-Biology Interaction». Son groupe et celui de son collègue Arie Bruinink travaillent en effet sur les interactions entre les cellules et les matériaux. La question centrale est de savoir comment les matériaux destinés aux applications médicales doivent être conformés pour que les cellules souches s'y différencient «correctement», autrement dit vers le type de cellule désiré. Car ce n'est qu'ainsi – comme dans le cas des prothèses de hanche – que l'os peut se souder à l'implant et que le patient pourra à nouveau marcher sans peine.

Comprendre le déroulement de la différenciation cellulaire

Le développement d'une cellule souche en une cellule mature passe par de nombreuses étapes complexes. Ces étapes peuvent se regrouper en trois phases, migration, prolifération et différenciation. Pour commencer, les cellules souches migrent hors de la moelle osseuse – où se trouvent la majorité des cellules souches chez l'adulte – vers l'endroit où elles sont nécessaires. Là, les cellules se multiplient avant de se «transformer», autrement dit se différencier, finalement pour devenir le type de cellule désiré. Le déroulement des différentes étapes est réglé de manière très précise par le génome et peut aussi être influencé par des facteurs externes. Un des objectifs des chercheurs de l'Empa est d'arriver à comprendre les modalités d'action de ces facteurs externes et de la réaction des cellules. Arie Bruinink décrit cela dans le langage des mathématiciens: «Nous désirons connaître les algorithmes selon lesquels une cellule souche se développe, par exemple, en une cellule osseuse.» La surface sur laquelle vivent les cellules souches est l'un de ces facteurs externes qui influencent leur développement. De quoi cette surface doit-elle être



Les chercheurs de l'Empa étudient quelle conformation doivent avoir les matériaux destinés à des applications médicales pour que des cellules souches s'y développent vers le type de cellules désiré - par exemple en cellules osseuses. Ce n'est en effet qu'ainsi que l'os peut fusionner avec l'implant. **1:** Micrographie en fluorescence de cellules osseuses (vert: microtubules (partie du cytosquelette), rouge: vinculine, protéine d'adhésion, bleu: noyau cellulaire). **2:** Schéma de la différenciation cellulaire. **3:** Une micrographie électronique montrant comment les cellules osseuses sont inhérentes à l'implant. (Photos et illustration: Empa)

>>

faite et comment doit-elle être structurée? On peut imaginer des surfaces comportant des aspérités rondes micrométriques ou encore aussi des textiles. L'équipe de Arie Bruinink étudie l'influence de telles structures sur les cellules souches et en particulier les effets de ces aspérités rondes.

Des implants magnétiques

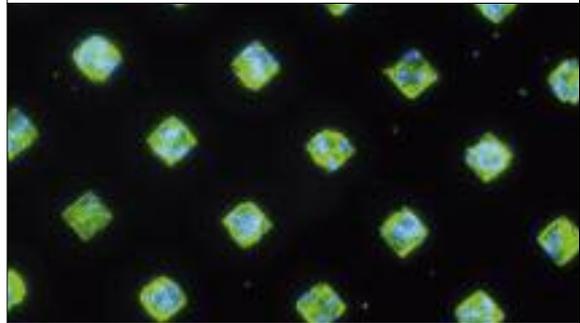
Les forces magnétiques sont aussi un facteur externe qui peut influencer le développement cellulaire. C'est cette éventualité qu'étudie le groupe de Arie Bruinink dans le cadre du projet UE «Magister» récemment lancé. Ce projet étudie les possibilités de l'utilisation de nanoparticules magnétiques que l'on injecterait à un patient et qui, soumises à un champ magnétique, s'assembleraient pour créer un implant. Ceci permettrait par exemple de consolider un défaut osseux durant le processus de guérison. Ces nanoparticules ne devraient présenter aucune toxicité pour les cellules souches (ni plus généralement pour les tissus), ni influencer négativement leur développement.

Regarder vivre les cellules

Ces travaux sur les cellules souches adultes ne servent pas seulement à améliorer les matériaux médicaux mais aussi à trouver des méthodes permettant de tester effectivement ces matériaux. Les méthodes classiques de la biologie cellulaire fournissent certes des résultats probants sur une caractéristique de l'état des cellules mais s'accompagnent en règle générale de la mort des cellules et ne permettent ainsi pas d'observer leur développement ultérieur. C'est ce qui a incité Katharina Maniura et ses collaborateurs à développer des méthodes permettant d'observer des cellules dans des cultures cellulaires en temps réel durant plusieurs heures, voire plusieurs jours. «Nous pouvons obtenir ainsi des informations exactes, entre autres sur le niveau de différenciation aussi bien de la cultures cellulaire dans son ensemble que sur celui de cellules isolées.»

L'idée de base est fort simple: on insère dans les cellules des «lampes» qui «s'allument» dès qu'un gène déterminé est actif, ou autrement dit dès que la cellule a atteint un stade de développement déterminé. Pour cela on introduit dans les cellules des gènes qui codent l'information pour la formation de protéines fluorescentes (les lampes). Les premières expériences sont fort prometteuses. On a pu observer ainsi comment l'architecture cellulaire se modifie au cours de la différenciation. //

Domaine d'utilisation: tests des médicaments



Un autre domaine d'utilisation possible des cellules souches est celui des biocapteurs. Lorsque, par exemple, une entreprise pharmaceutique veut développer un médicament favorisant la croissance osseuse, elle doit procéder à des tests poussés sur la substance active. Avant de passer aux essais sur l'animal et plus tard aux essais cliniques sur l'homme, on procède généralement à des tests sur des cultures cellulaires pour évaluer entre autres la toxicité de la substance active. Les exigences posées à ces tests sont un débit élevé – soit un nombre importants de tests par unité de temps – ainsi qu'un environnement cellulaire aussi physiologique que possible.

«Nous pensons utiliser pour ces tests des substrats polymères comportant de minuscules cavités dans lesquelles seront placées des cellules souches – une seule cellule ou un petit nombre de cellules par cavité», explique Katharina Maniura. Les cavités seront conformées de manière à reproduire aussi exactement que possible l'environnement naturel des cellules. Après quoi on ajoutera la substance active à tester et on pourra observer (aussi en temps réel, voir texte principal) comment les cellules se comportent, comment elles se fixent sur le support, si elles survivent ou non et – dans le cas d'un médicament pour les os – si elles se différencient en cellules osseuses. L'Empa mène des travaux de recherche sur ces biocapteurs en collaboration avec l'ETH de Zurich et l'institut AO Davos et avec le soutien financier du Centre de compétence CCMX Matlife. Ce système devrait aussi pouvoir servir à tester rapidement un grand nombre de substances non seulement potentiellement utiles, comme un médicament pour les os, mais aussi des substances potentiellement nocives.

Comment mettre les cellules sur la bonne voie

Les cellules souches sont des objets de recherche passionnants. Mais elles soulèvent aussi des débats parmi les éthiciens et dans la population car les cellules souches embryonnaires sont prélevées sur des embryons humains «surnuméraires». La biologiste cellulaire de l'Empa Katharina Maniura, qui travaille sur des cellules souches adultes, parle de l'état de la recherche dans ce domaine.

INTERVIEW: Beatrice Huber / PHOTO: Ruedi Keller

Madame Maniura, vous travaillez avec des cellules souches. Qu'est-ce que ces cellules ont de si particulier?

Les cellules souches possèdent la faculté de subir un développement. Ce qui signifie qu'elles peuvent donner naissance à différents types de cellules spécifiques d'organes. Elles présentent ainsi les meilleures facultés pour développer des tissus de remplacement pour des organes dont les tissus ne se régénèrent que mal ou même plus du tout. C'est ce qui les rend intéressantes pour la recherche. «Nos» cellules souches – il s'agit là de cellules de l'homme adulte – peuvent se développer entre autres en cellules osseuses, cartilagineuses, musculaires, cutanées ou encore en cellules adipeuses. Dans le corps humain, elles deviennent par exemple actives lorsqu'il s'agit de réparer une fracture osseuse. Nous désirons comprendre quelles sont les surfaces de matériaux sur lesquelles ces cellules se développent le mieux et quels sont exactement les facteurs qui influencent ce développement.

Où obtenez vous ces cellules?

C'est l'hôpital de St-Gall qui nous fournit des prélèvements de moelle osseuse. Cette moelle osseuse provient de patients opérés pour la pose d'une prothèse de hanche et elle est normalement éliminée avec les déchets opératoires. A partir de cette moelle osseuse nous isolons ce que l'on appelle des cellules souches mésenchymateuses. Les «donneurs» doivent naturellement donner leur accord pour l'utilisation de leurs cellules à des fins scientifiques. Cette collaboration avec l'hôpital cantonal existe depuis quelques années déjà et elle fonctionne très bien.

En quoi se distinguent ces cellules ?

Comme ces cellules proviennent toujours de personnes différentes, elles diffèrent d'un prélèvement à l'autre. Des tests effectués sur un grand nombre d'échantillons provenant de différents patients donnent des résultats qui sont bien représentatifs de l'ensemble de la population. Ces personnes ne sont pas seulement d'âges différents



La biologiste cellulaire de l'Empa Katharina Maniura.

mais elles ont aussi mené des styles de vie différents. Elles peuvent en outre souffrir de certaines maladies – aussi génétiques. Ceci représente un risque potentiel d'infection contre lequel nous prenons les mêmes mesures que doit prendre par exemple un laboratoire d'hôpital.

Grâce à cette collaboration directe avec l'hôpital cantonal et à ces prélèvements de moelle osseuse de qualité idéale, nous pouvons déterminer et aussi influencer exactement les conditions dans lesquelles sont cultivées ces cellules. Ceci nous a certes demandé une somme de travail assez considérable durant la phase de mise en route de ces travaux mais, à mon avis, cela en valait la peine. Avec les cellules souches que l'on peut obtenir dans le commerce, il n'est non seulement pas possible de choisir les conditions de culture mais celles-ci sont même souvent un secret de l'entreprise qui les commercialise, ce qui constituerait une composante incontrôlable dans le déroulement de nos essais.

Les cellules souches, surtout les cellules souches embryonnaires, soulèvent de grandes préoccupations éthiques. Quelle est votre position sur les cellules souches embryonnaires?

Nous suivons avec un grand intérêt la recherche dans ce domaine mais nous utilisons sciemment des cellules souches adultes. Pour nos travaux de recherche, ces cellules sont importantes parce que ce sont précisément les cellules souches adultes – et non pas embryonnaires – qui conduisent, par exemple, à l'enracinement osseux d'un implant et recèlent aussi des chances pour le développement de concepts de thérapie cellulaire.

De nombreux groupes de recherche du monde entier mènent des travaux sur la culture de cellules souches à caractère embryonnaire obtenues à partir de cellules adultes pour éviter ainsi le recours à des embryons humains. Ce qui «déchargerait» grandement sur le plan éthique la recherche sur les cellules souches. Mais d'une manière générale une discussion sur les nouvelles limites thérapeutiques devient nécessaire: jusqu'où la société veut-elle aller dans le développement de nouveaux concepts de thérapeutiques? //

«Pour nos travaux de recherche, les cellules souches adultes sont importantes