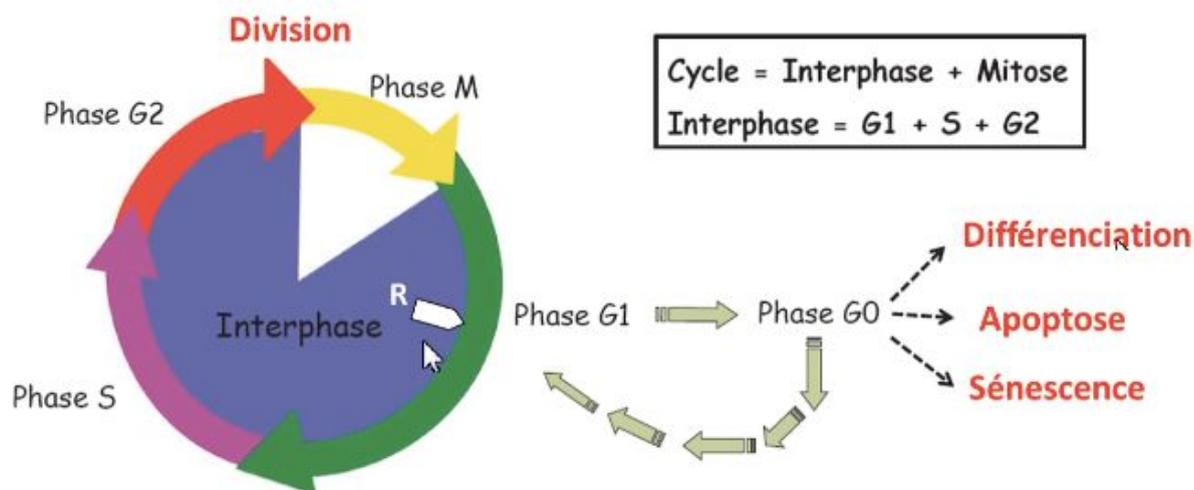


BIOLOGIE

DIFFÉRENCIATION ET CELLULES SOUCHES

Devenir d'une cellule

Le **cycle cellulaire** est une série d'événements **organisés et contrôlés** qui donne naissance à deux cellules filles, identiques à la cellule mère.



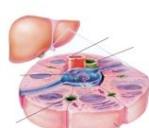
G = Gap = intervalle
S = Synthèse ADN
M = Mitose
G0 = état quiescent mais actif, durée variable

Une cellule qui **se divise** est en général une cellule **non différenciée**.
Une cellule **différenciée** ne se divise pas.

I) Facteurs de différenciation

A) Les cellules différenciées

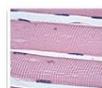
La différenciation est l'acquisition d'un phénotype particulier en terme de **structure**, de **fonction** qui résulte de l'expression régulée d'un **répertoire de gènes**.



Hépatocyte
Albumine, CRP

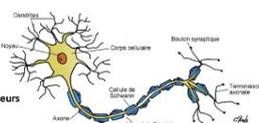


Entérocyte
Absorption des nutriments,
transporteurs



Cellule musculaire
Contraction, actine, myosine

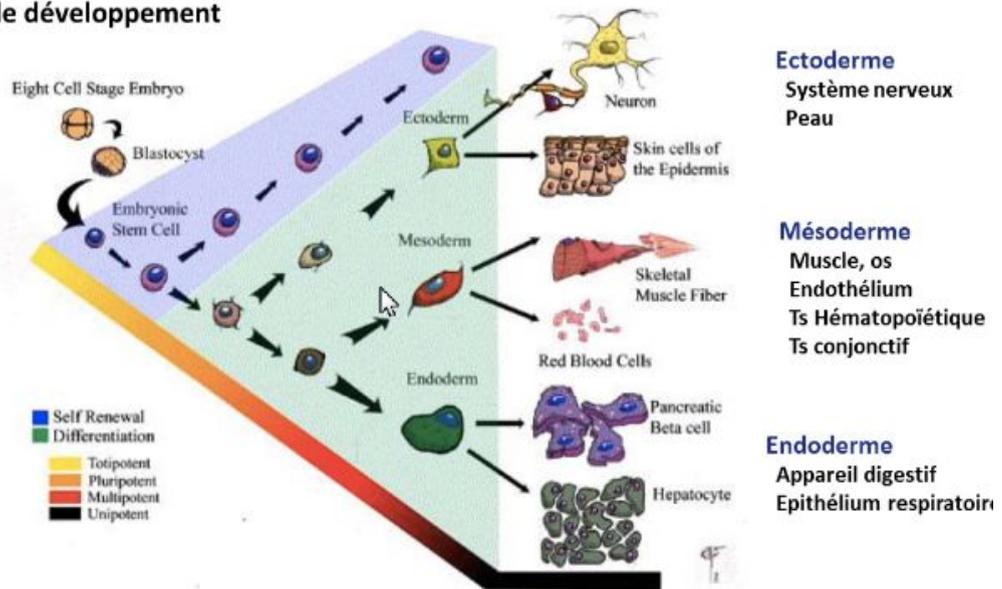
Neurone
Synapse, neurotransmetteurs
DFGSM2 2018-2019



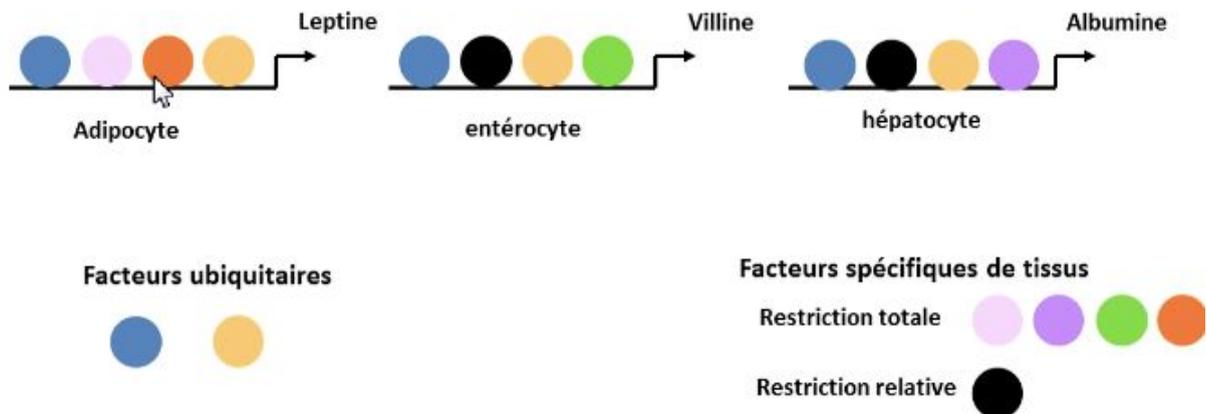
→ Dépend de l'**expression des gènes** et de la **transcription**

Tous les tissus dérivent d'une seule cellule : totipotente, pluripotente, multipotente ou unipotente.

Programme de développement



Le répertoire de gènes exprimés dans une cellule différenciée dépend des **facteurs transcriptionnels**. Toutes les cellules ont les mêmes gènes mais chacune d'elles a une **combinaison de facteurs transcriptionnels** qui autorise l'expression d'un répertoire spécifique dans un tissu. Cette combinaison varie en fonction du développement (albumine) et de l'environnement (insuline).

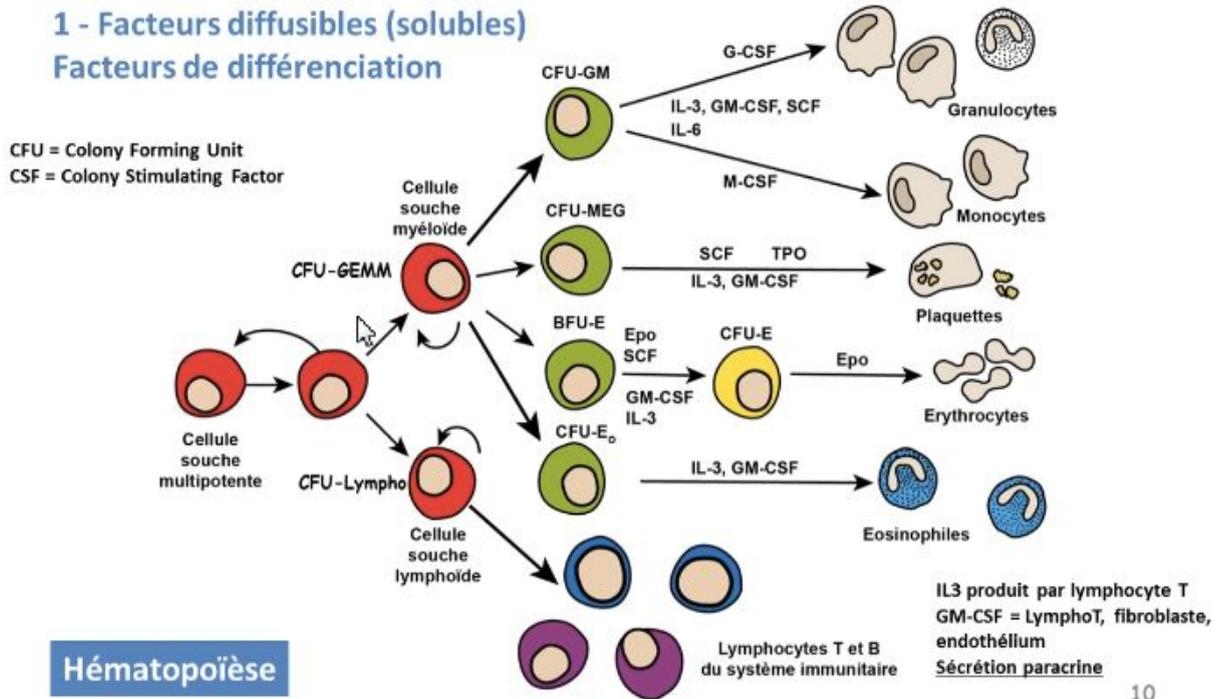


→ Restriction totale ou relative de gènes

Les facteurs transcriptionnels déterminent la chronologie de l'expression.

B) Contrôle de la différenciation

Contrôle par des facteurs diffusibles



Hématopoïèse : → formation des cellules sanguines par des cytokines et d'autres cellules nécessaire pour la différenciation

Erythropoïétine : activation de la voie JAK/STAT (production par le rein et suite à hypoxie).

Système de cascades d'activation de facteurs diffusibles

→ Succession de facteurs qui permettent à la cellule d'acquérir la possibilité de répondre au facteur suivant.

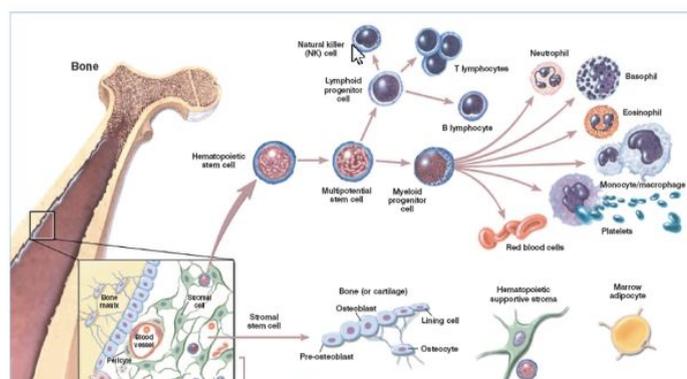
Combinatoire de facteurs solubles

Acquisition de "compétence" → expression des récepteurs des facteurs de différenciations

« Niche » de la cellule souche hématopoïétique

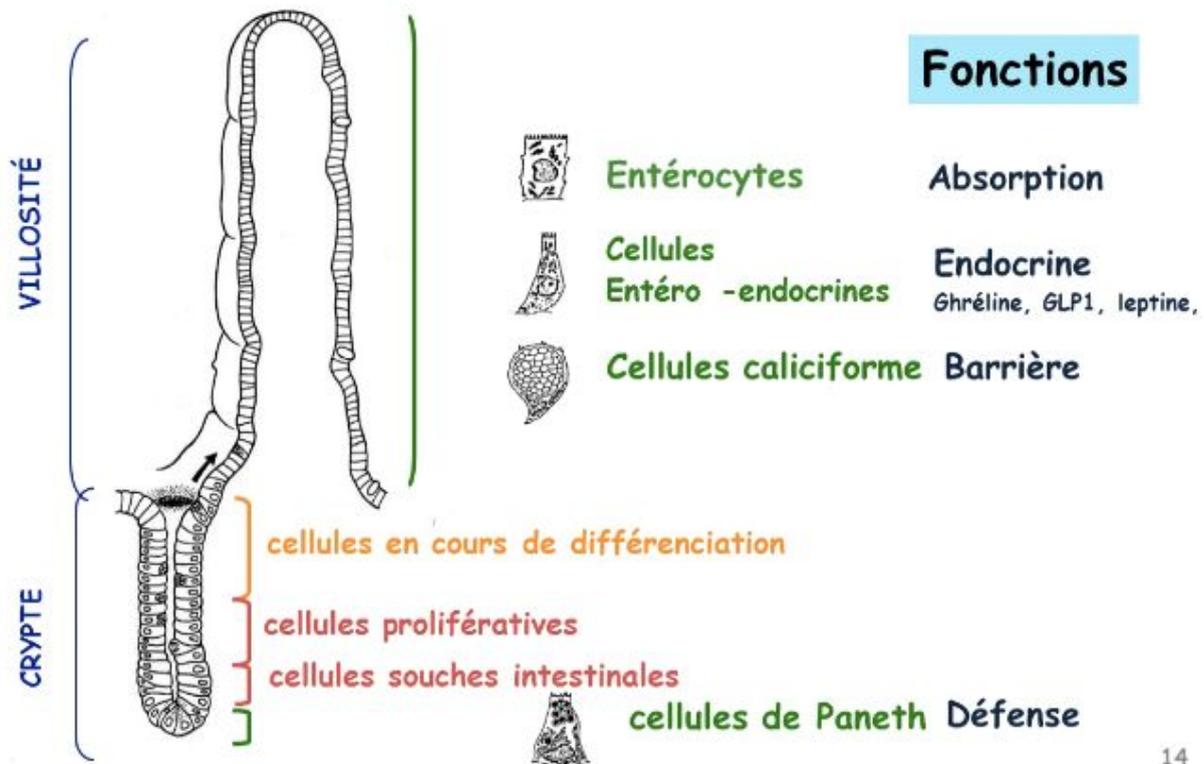
Programmation temporelle

Dialogue nécessaire avec l'environnement : MEC et cellules



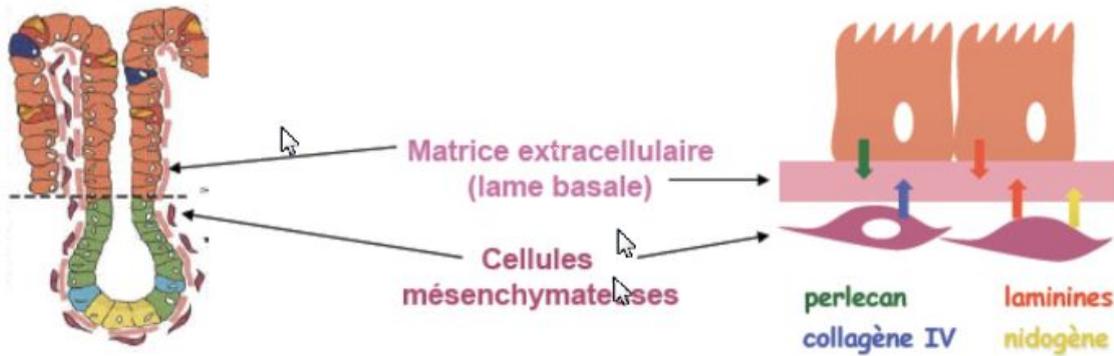
Contrôle par des interactions cellule-MEC

Exemple de l'épithélium intestinal



14

- **Cryptes** : CS intestinales + C prolifératives + C en cours de différenciation + C de paneth (défense)
- **Villosités** : C matures : entérocytes (abs), C entéro-endocrines (endocrine), C de Goblet (barrière)
- **En haut de la villosité** : apoptose, **anoïkose** (forme spécifique d'apoptose, qui est due à un défaut d'interaction entre la cellule et la matrice extracellulaire : lorsque les intégrines de la cellule ne sont plus liées à des protéines de cette matrice, elles envoient un signal de mort cellulaire. Ce signal n'est pas envoyé s'il y a présence de points de contact focaux, il suffit quelquefois d'un seul point de contact focal, pour maintenir la cellule en vie)



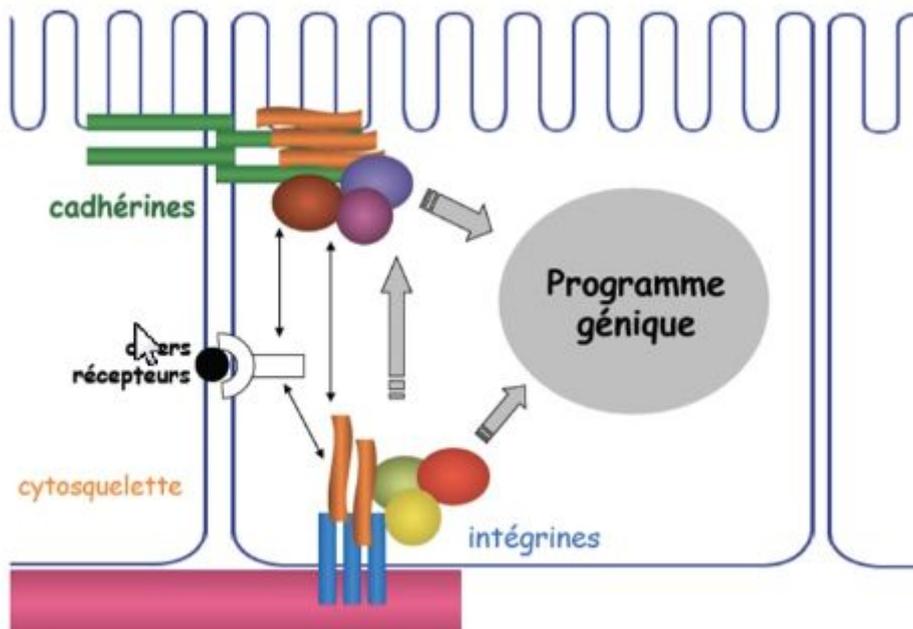
Les C mésenchymateuses et les C épithéliales produisent les **constituants de la lame basale** (perlécan, collagène IV, laminines, nidogène).

Les interactions entre intégrines et MEC dans un **contexte environnemental** vont déterminer le **devenir des cellules**. Interaction survie, migration, interaction : apoptose.

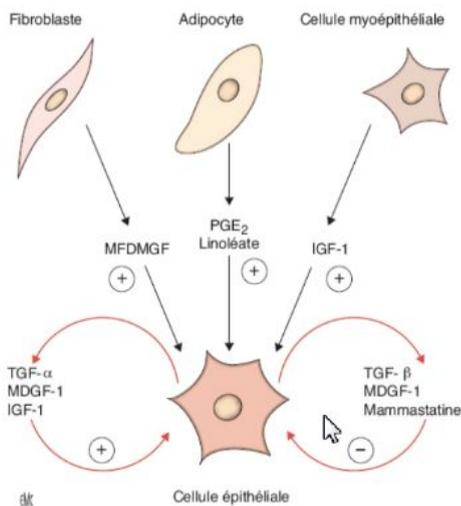
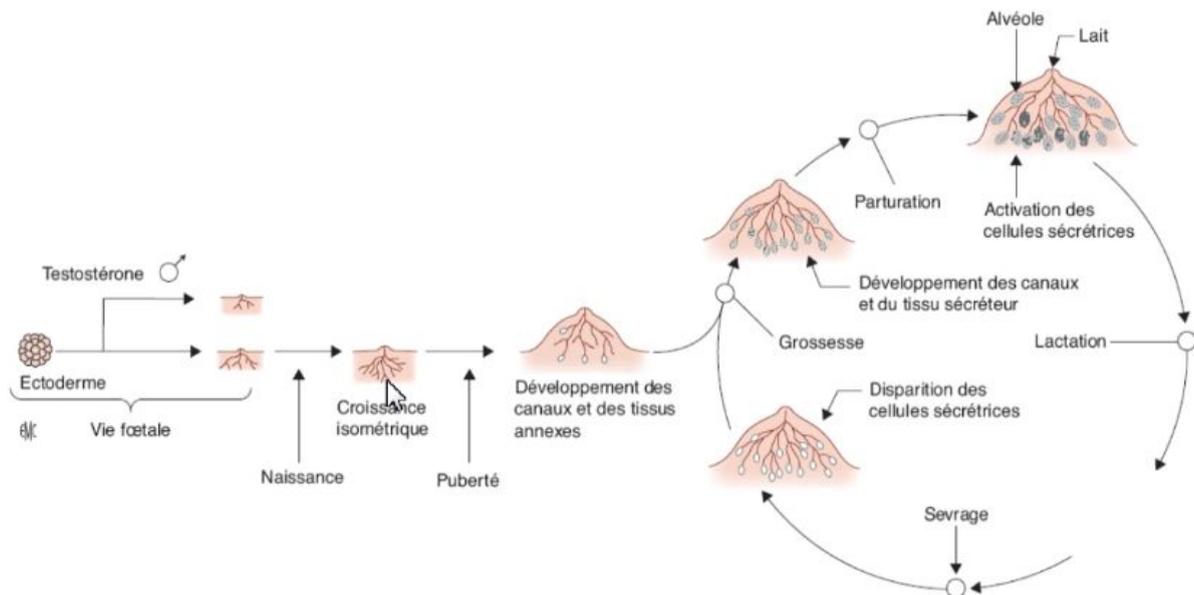
Il existe des **variations de la composition de la MEC** selon l'axe crypto-villositaire. Si on change le répertoire de la MEC d'une cellule, elle change de **phénotype**.

Contrôle par des interactions cellules-cellules

Ces interactions sont médiées par des protéines d'ancrage (caténine). En maintenant les cellules adhérentes, on empêche que ces cellules se divisent.
→ Expression d'un répertoire de gènes induit par l'**activation de PCF** ou pas.



II) La glande mammaire, un exemple de différenciation cyclique.



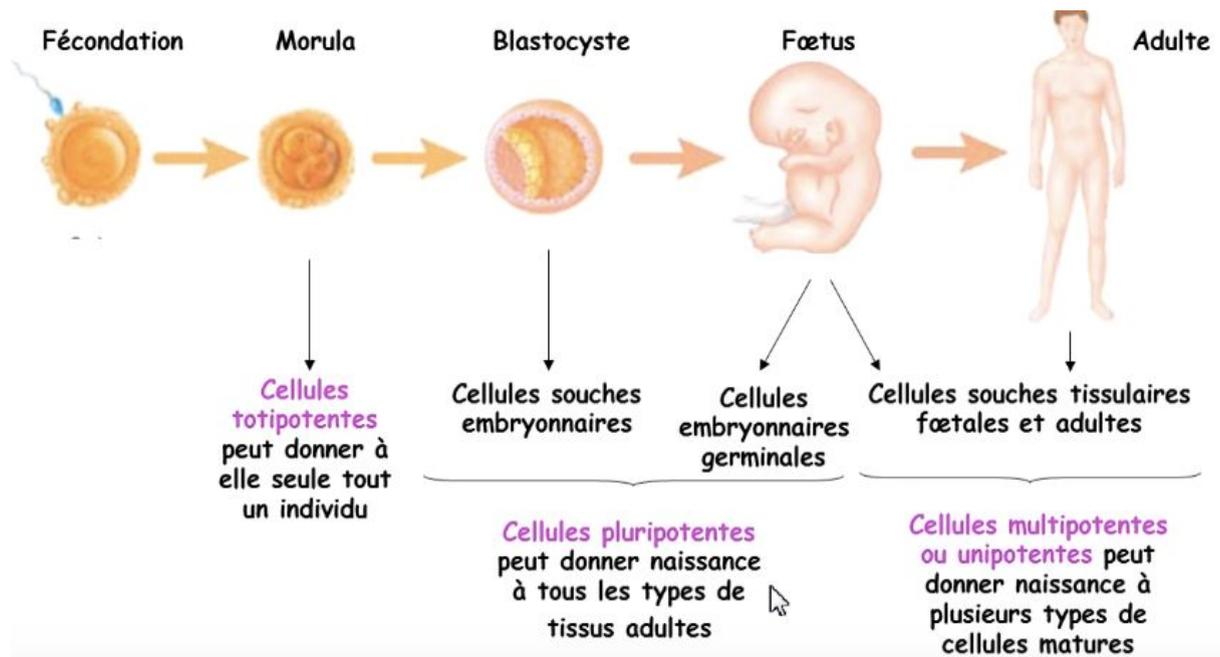
La différenciation de l'épithélium mammaire se fait grâce à des cellules polarisées organisées en **acinus** avec lumière au centre. Plusieurs **types cellulaires différents** du tissu mammaire sont nécessaires à la différenciation des cellules épithéliales (fibroblastes, adipocytes et myoépithéliales).

Pour se différencier, les cellules épithéliales ont besoin d'autres cellules avec qui interagir, d'une MEC orga 3D avec lumière, et de la **prolactine** qui va stimuler la production de lait.

III) Les cellules souches

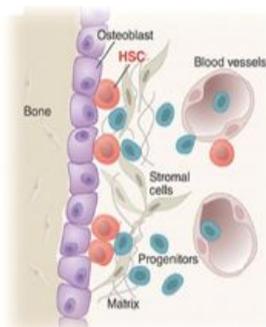
Qu'est ce qu'une cellule souche ?

- capacité d'**autorenewement** : se diviser à l'identique de façon quasi-illimitée
- capacité de **différenciation** : générer un phénotype plus spécialisé
- capacité de **division asymétrique**

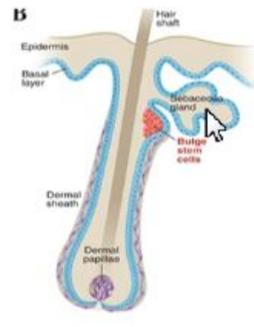


A) Les cellules souches dans les tissus adultes

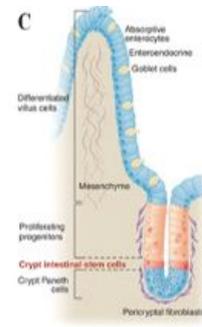
Les CS des tissus adultes assurent l'homéostasie tissulaire : **renouvellement** et **réparation**. Elles sont dans des **niches** (qui permettent le maintien à l'état souche au sein d'un environnement complexe) dans des cryptes etc...



moelle osseuse



peau



intestin

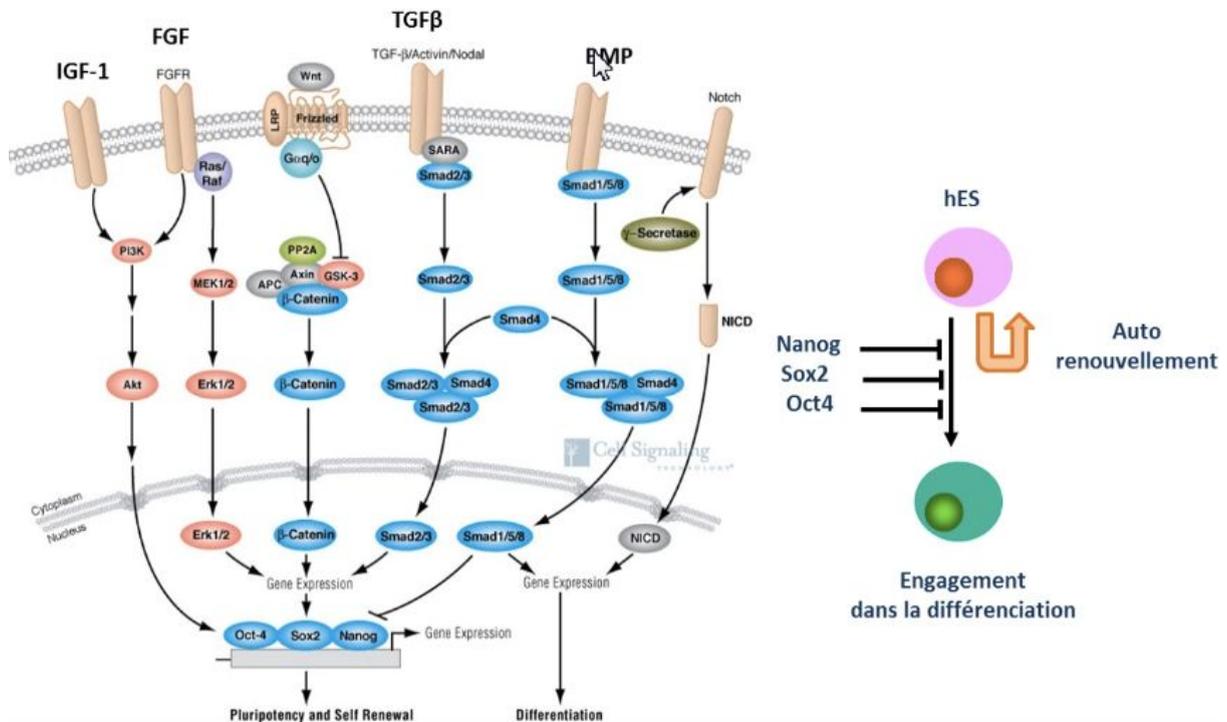
Plasticité des cellules souches : difficulté d'identifier les CS car il existe **peu de caractéristiques** spécifiques.

Elles sont présentes dès le **stade fœtal** jusqu'au stade adulte, dans la plupart des tissus, en faible quantité.

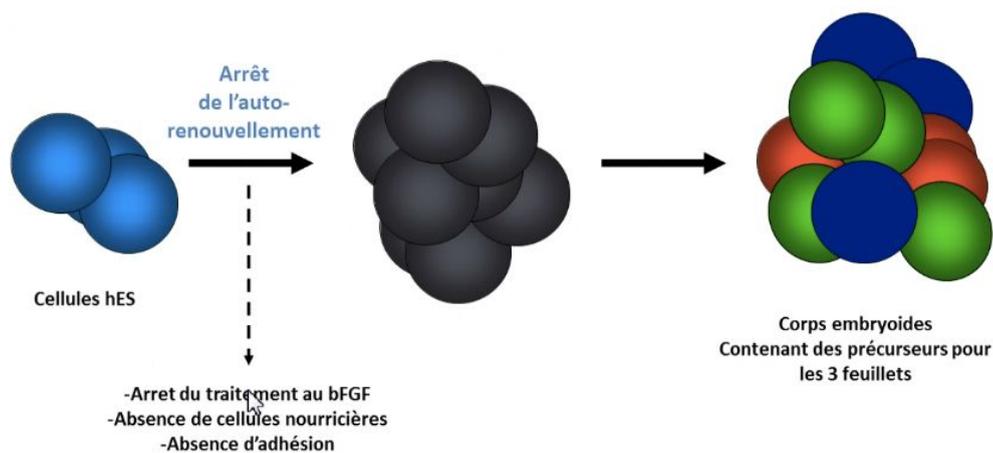
B) Les cellules souches embryonnaires hES

Elles sont dérivées d'un **embryon agé de quelques jours** (blastocyste) avant que les tissus spécialisés de l'organisme apparaissent. Leur croissance est **illimitée** en culture et elles sont **pluripotentes** et **autorenouvelables**.

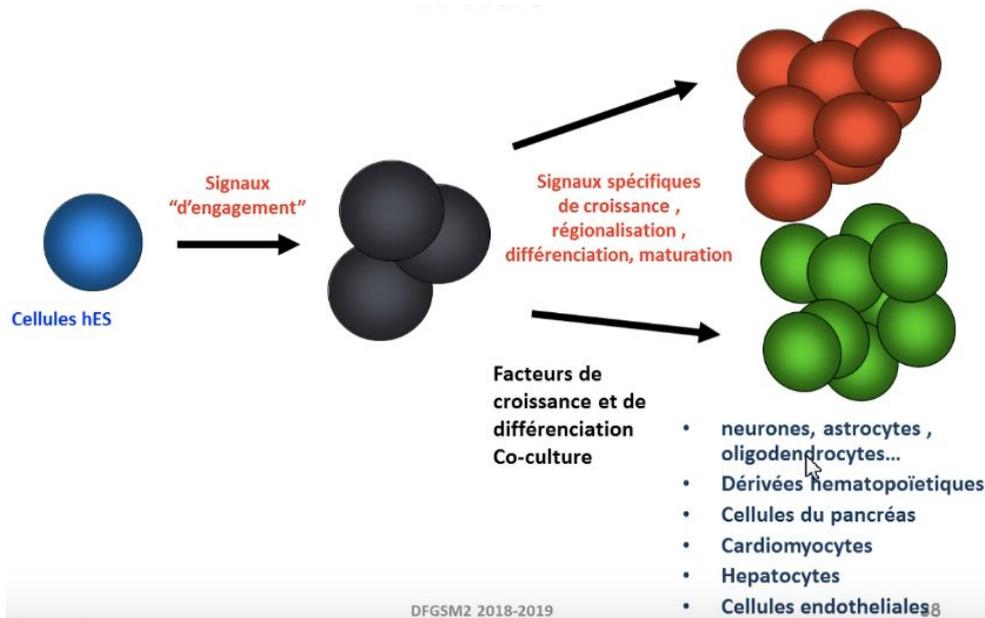
Elles sont issues de la **masse cellulaire interne** et sont mises sur des cellules nourricières (fibroblastes qui produisent des facteurs de croissance) en présence de FGF.



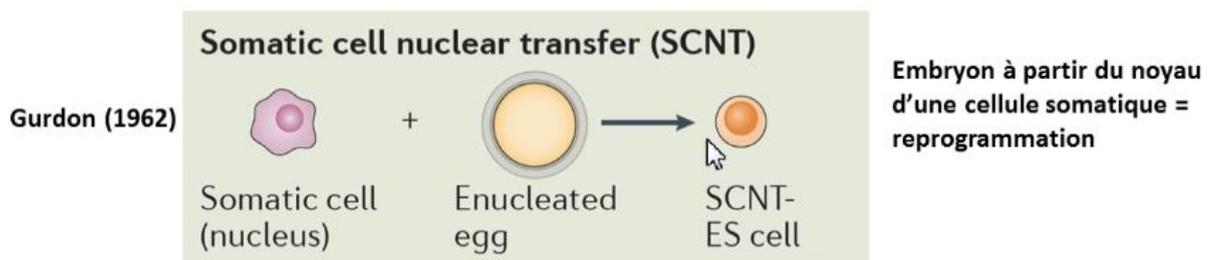
Des qu'on enlève un facteur de croissance, ou qu'il y a **absence de cellules nourricière** ou d'adhésion → **différenciation spontanée** en cp embryoïdes qui contiennent les précurseurs pour les 3 feuillets (mais sont inutilisables).



Il existe des facteurs de transcriptions qui empêchent la différenciation, c'est à dire favorisent l'autorenouvellement et la division cellulaire : **Nanog, Sox2, Oct4.**

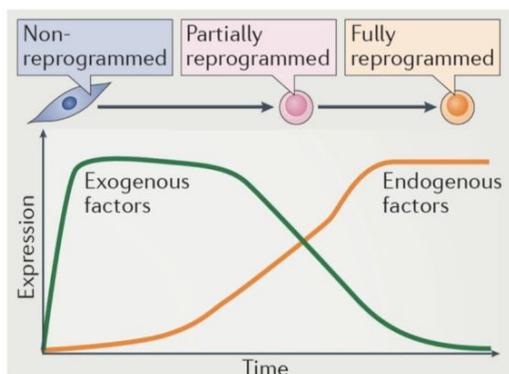


Si on met des signaux d'**engagement** (spécifiques de croissance, de régionalisation, de différenciation, de maturation) : on peut orienter la différenciation vers un **type cellulaire**.
 → **Transdifférenciation**



C) Les cellules induites à la pluripotence iPS

- Possibilité d'**effacer la programmation**
- Transfert de **facteurs de transcription** qui modifie la programmation
- Identification de facteurs déterminants pour la **pluripotence**



Réactiver **Nanog, Sox2 et Ocy4**

La reprogrammation ne nécessite pas l'**expression permanente** de facteurs exogènes et permet d'envisager l'utilisation de **vecteur à expression transitoire**.
 Les cellules nourricières sont remplacées par de la MEC.

Comparaison hES et iPS

| Points communs | Différences |
|--|---|
| <ul style="list-style-type: none">- pas de différenciation morphologique ou phénotypique- capable de se multiplier quasiment infiniment- congelables- Capable de se différencier « théoriquement » vers l'ensemble des cellules de l'organisme permettant l'accès à des phénotypes cellulaires difficiles d'accès | <ul style="list-style-type: none">- Pb éthique avec les hES- iPS sont modifiés génétiquement- Peu de recul avec les iPS |