

[Inside cardiac stem cells.]

Luc Pardanaud

► **To cite this version:**

Luc Pardanaud. [Inside cardiac stem cells.]. médecine/sciences, EDP Sciences, 2007, 23 (6-7), pp.568-570. inserm-00167169

HAL Id: inserm-00167169

<https://www.hal.inserm.fr/inserm-00167169>

Submitted on 16 Aug 2007

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

AU CŒUR DES CELLULES SOUCHES CARDIAQUES

Luc Pardanaud

INSERM U833, 75005 Paris, France

Collège de France, Chaire de Médecine Expérimentale, Paris, F-75005 France

Correspondance : luc.pardanaud@college-de-france.fr

L'intérêt des cellules souches ne fait aucun doute au jour d'aujourd'hui, d'abord sur un plan purement fondamental puis en raison des perspectives thérapeutiques et financières qu'il suscite. De nombreuses recherches sont actuellement menées pour tenter de remonter toujours plus loin dans la hiérarchie des étapes primitives à l'origine de la diversité cellulaire d'un organisme, avec pour ambition de se rapprocher au plus près de la seule cellule réellement totipotente, le zygote. Néanmoins, plutôt que la totipotentialité, les récentes recherches nous conduisent aujourd'hui, à prendre en compte la multipotentialité.

Ainsi, trois publications indépendantes (1-3) ont permis de compléter le modèle de la différenciation cardiovasculaire chez l'embryon (figure). Le système cardiovasculaire, le premier système à se mettre en place, allie la différenciation d'un réseau endothélial fonctionnel à la formation du cœur. Toute perturbation dans l'organisation cellulaire et moléculaire de ce système conduit presque inéluctablement à la mort de l'embryon.

Le cœur se développe à partir de deux territoires cardiaques issus de deux populations mésodermiques distinctes et apparaissant à des stades différents de l'ontogenèse (4). Le premier territoire émerge du mésoderme splanchnopleural antérieur et forme le tube cardiaque primitif, puis contribue, plus tard, au ventricule gauche et à une partie des oreillettes (4). Le second territoire cardiaque dérive du mésoderme pharyngien et donne naissance à l'extrémité artérielle du tube cardiaque précoce puis au ventricule droit, à l'«outflow tract» et contribue au ventricule gauche ainsi qu'aux oreillettes (4). Précocement, ces deux lignages cardiaques se ségrègent à partir d'un précurseur commun (5). Chacune de ces deux populations mésodermiques se caractérise par l'expression spécifique de marqueurs, en particulier les facteurs de transcription Nkx2.5 pour le premier territoire et Isl1 pour le second (4).

Chez la souris, des recherches utilisant des approches génétiques de traçages cellulaires ainsi que des cultures clonales de cellules souches (CS) embryonnaires ont permis de proposer une filiation cellulaire depuis les étapes précoces du développement jusqu'à la différenciation cardiaque terminale (1-3). Une cellule progénitrice formant des colonies cardiovasculaires multipotentes (CV-CFC) est ainsi mise en évidence. Cette cellule a la capacité de donner naissance aux cellules myocardiques, aux cellules endothéliales (CE), endocardie compris, et aux cellules musculaires lisses vasculaires (CMLV). Il est intéressant de noter que ce progéniteur qui exprime VEGFR2, le récepteur 2 au VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor), se ségrège à partir d'une population cellulaire qui, transitoirement, a perdu l'expression de ce récepteur. En conséquence, il est différent de la population cellulaire formant des colonies blastiques VEGFR2⁺ (BL-CFC), qui, plus précocement, s'engage vers la voie hémangioblastique pour donner naissance, dans le sac vitellin, aux CE VEGFR2⁺ et aux cellules hématopoïétiques (CH), exprimant, par exemple, le facteur de transcription SCL/Tal. L'existence de ces deux progéniteurs distincts à potentialité endothéliale amène à se poser la question de savoir si les CE produites par les BL-CFC et les CV-CFC sont différentes : l'expression du gène de la neuréguline, un marqueur endocardique, dans les CV-CFC mais pas dans les colonies blastiques hémangioblastiques semble aller dans ce sens.

La coexpression de Nkx2.5 et de Isl1 au sein du progéniteur cardiovasculaire multipotent confirme que les lignages cardiaques primaire et secondaire partagent bien un ancêtre commun. La ségrégation des CMLV, exprimant l'actine du muscle lisse de type α (SMA α) se réalise via deux progéniteurs bipotents indépendants, le premier à l'origine des CE et des CMLV, le second produisant des progéniteurs myocardiques et des CMLV. Plus tardivement, les progéniteurs myocardiques contribuent à la différenciation cardiaque terminale avec la mise en place des fibres de Purkinje et des myocytes auriculaires et ventriculaires, ces derniers exprimant le gène de la chaîne légère de la myosine de type auriculaire ou ventriculaire (MLC2a/v). Chacune des étapes de la différenciation cardiovasculaire s'accompagne de l'allumage et de l'extinction de marqueurs variés. Parmi eux, le gène Brachyury, un marqueur du mésoderme précoce, demeure présent jusqu'au stade du progéniteur multipotent mais disparaît lorsque la différenciation cardiovasculaire s'opère ; le récepteur c-kit, un indicateur du potentiel de développement dans différents organes, s'exprime plus longtemps, jusqu'au stade du progéniteur cardiaque bipotent à l'origine des CMLV et des myocytes.

Il apparaît donc qu'un ancêtre commun donne naissance aux CE, aux CMLV et au lignage myocardique (1, 2). Ces résultats basés essentiellement sur des expériences *in vitro* demandent bien évidemment confirmation *in vivo*, les approches sur l'embryon étant à mon sens plus succinctement abordées dans ces articles. Si ces études ne préjugent en rien de l'élaboration rapide de protocoles thérapeutiques applicables à l'adulte, l'identification d'un progéniteur multipotent pourrait, à plus long terme, ouvrir la perspective de nouvelles stratégies visant la régénération des différentes populations cardiaques endommagées lors de diverses pathologies, notamment par l'apport ciblé de progéniteurs cardiaques spécifiques, développés à partir de clones de CS embryonnaires.

Jusqu'à présent, seule l'existence de progéniteurs bipotents avait pu être mise en évidence dans le système cardiovasculaire. Des CS murines VEGFR2⁺ sont capables de se différencier en CE et en CMLV lorsqu'elles sont injectées dans la circulation d'un embryon de poulet (6, 7). *In vivo*, chez la souris, le somite produit des cellules à double potentialité, endothéliale et musculaire lisse (8) ; chez l'oiseau, cette capacité du somite existe *in vitro* mais pas *in vivo* (9). En ce qui concerne l'identification d'un progéniteur commun aux CE et aux myocytes, des CS murines VEGFR2⁺ ont récemment pu donner naissance, *in vitro*, à ces deux types cellulaires (10, 11). *In vivo*, chez le poisson zèbre, il a été montré qu'une cellule unique présente dans le territoire marginal ventral avait la capacité de se différencier en cellules cardiaques et endothéliales (12). Chez l'oiseau, si cette capacité a été mise en évidence *in vitro* (13), les études *in vivo* n'ont pu la démontrer (14). Chez l'adulte, il semble que les progéniteurs endothéliaux circulants humains aient également la propriété de se différencier en CE et en cellules myocardiques (15).

Si l'idée d'isoler la CS totipotente est séduisante voire fascinante, tous les travaux référencés ici montrent surtout qu'un lignage donné peut émerger de progéniteurs multipotents différents qui, en finalité, donnent naissance à des types cellulaires proches mais pas identiques, comme dans le cas des CE du sac vitellin et de celles différenciées dans le cœur. A ce titre, la découverte récente que les îlots sanguins du sac vitellin ont une origine pluriclonale (16, 17) bouscule quelque peu le dogme de l'hémangioblaste unique produisant toutes les CE et les CH dans cet organe bien que son existence à des stades de développement plus précoces ne soit pas infirmée. Ainsi, à défaut d'un hémangioblaste princeps, l'existence d'hémangioblastes, présents dans l'embryon ou chez l'adulte, est plus probable. Dans le même ordre d'idée, les CMLV, isolées à partir du somite ont-elles les mêmes caractéristiques que celles produites par le progéniteur cardiovasculaire multipotent ? Affaire à suivre...

