

Greffe de moelle osseuse artificiellement régénérée :

Jusqu'à très récemment, le processus de vieillissement a été considéré comme irréversible. Depuis les 30 dernières années cependant, la recherche scientifique n'a eu de cesse de remettre en question ce point de vue, avançant le fait que ce processus est multifactoriel, incluant le matériel génétique spécifique de l'individu^{1,2}, autant que l'interaction organisme/environnement^{3,4}. Ces résultats indiquent que vieillir peut être considéré comme un processus plastique et non déterministe. Partant, cette malléabilité met en lumière la possibilité d'exploiter cette plasticité afin de réduire voire inverser le processus de vieillissement des systèmes physiologiques.

Les principales causes de mortalité dans le monde (avec le cancer) sont les pathologies cardiovasculaires (31 % de la mortalité mondiale annuelle totale selon l'OMS). Outre le tabagisme, l'hygiène de vie, diabète... le principal facteur dit « de risque » reste l'âge. En effet, ces dysfonctionnements cardiovasculaires finissent par tuer les individus concernés. C'est la manière la plus répandue de mourir.

Et c'est précisément pour cela qu'il paraît approprié de choisir cet angle d'attaque et d'en induire les moyens concrets et réalisables de prolonger la vie d'un organisme humain.

Notre objectif est d'utiliser les biotechnologies émergentes pour (I) prélever puis reprogrammer des cellules humaines afin de (II) produire une moelle osseuse (cocktail de cellules souches) artificielle jeune, et (III) la transfuser chez nos patients afin de rajeunir le système circulatoire (prévenir les pathologies) mais aussi l'ensemble des fonctions métaboliques.

¹ Kenyon, "The Genetics of Ageing."

² Kenyon et al., "A C. Elegans Mutant That Lives Twice as Long as Wild Type."

³ "Jeong JH, et Al. (2012) | SGD."

⁴ Libert et al., "Regulation of Drosophila Life Span by Olfaction and Food-Derived Odors."

D'un point de vue biomoléculaire, le fonctionnement du système cardiovasculaire et circulatoire dépend de deux choses :

- 1) L'état du système immunitaire (globules blancs)
- 2) L'état du plasma et des transporteurs d'oxygène (globules rouges).

Globalement, la composition du sang est déterminée par la moelle osseuse qui a pour rôle la synthèse des cellules sanguines. Ce sont des cellules souches qui se trouvent au sein de cette moelle que l'on trouve au centre des os (Fig.1).



Fig.1 : Rôle métabolique de la moelle osseuse

Les cellules souches hématopoïétique (responsables de la genèse de 350 milliards de cellules sanguines chaque jour), à force de division, finissent par perdre de leur fonctionnalité avec le vieillissement et cela conduit aux troubles cités plus haut.

L'auto greffe de cellules souches hématopoïétiques (ACSH), à partir de la moelle osseuse ou de sang périphérique est utilisée depuis 1997 pour traiter les maladies auto-immunes⁵. L'avantage réside dans la compatibilité et le risque négligeable de rejet et de nombreux

⁵ Guillaume-Jugnot et al., "Survie Globale Des Patients Traités Par Greffe de Cellules Souches Hématopoïétiques (CSH) Autologue Pour Maladie Auto-Immune (MAI) Sévère."

chercheurs semblent penser qu'elle a de l'avenir bien qu'étant limitée par l'aspect invasif du prélèvement (pour la moelle osseuse) (Fig.2).

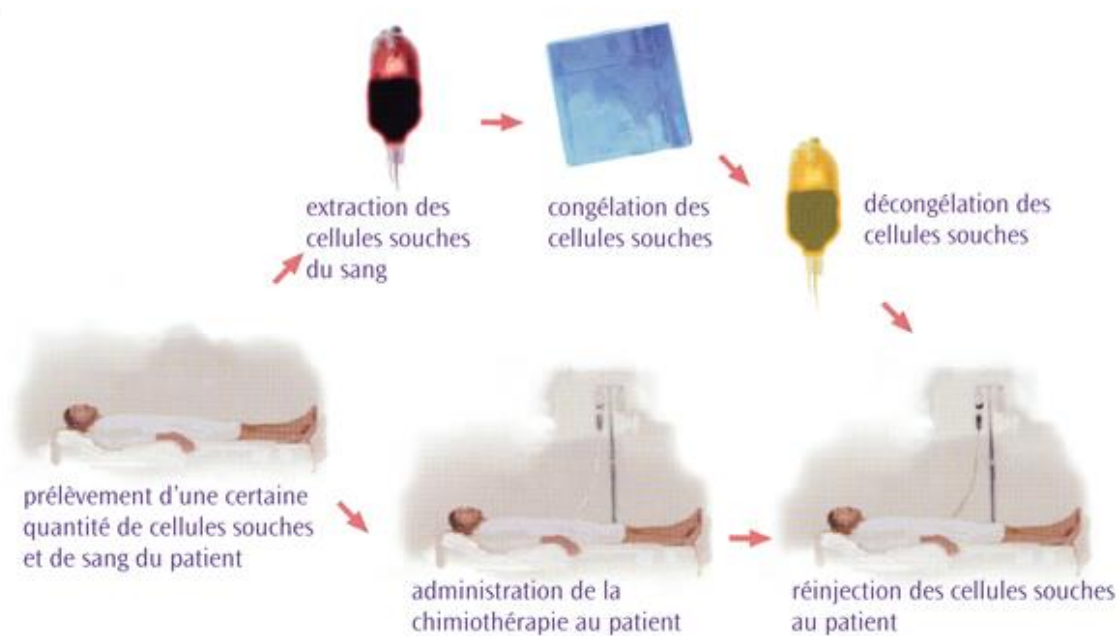


Fig. 2 : Greffe autologue de moelle osseuse.

Aussi, il fallait pallier ce problème en supprimant la phase de prélèvement, ou du moins, en la modifiant profondément. La technique suivante pourrait rendre cela réalisable :

En 2008, le Dr Yamanaka, prix Nobel de médecine (avec le Dr Gurdon) en 2012, et son équipe sont parvenus à reprogrammer des cellules différenciées (la peau par exemple) en cellules souches pluripotentes (iPSCs)⁶. Il ne restait plus qu'à leur assigner un mode de fonctionnement propre, en les mettant au contact du tissu ciblé. La cellule obtenue est « jeune » à en juger par la régénération de ses télomères (matériel génétique en bout des chromosomes) (Fig.3).

⁶ Nakagawa et al., "Generation of Induced Pluripotent Stem Cells without Myc from Mouse and Human Fibroblasts."

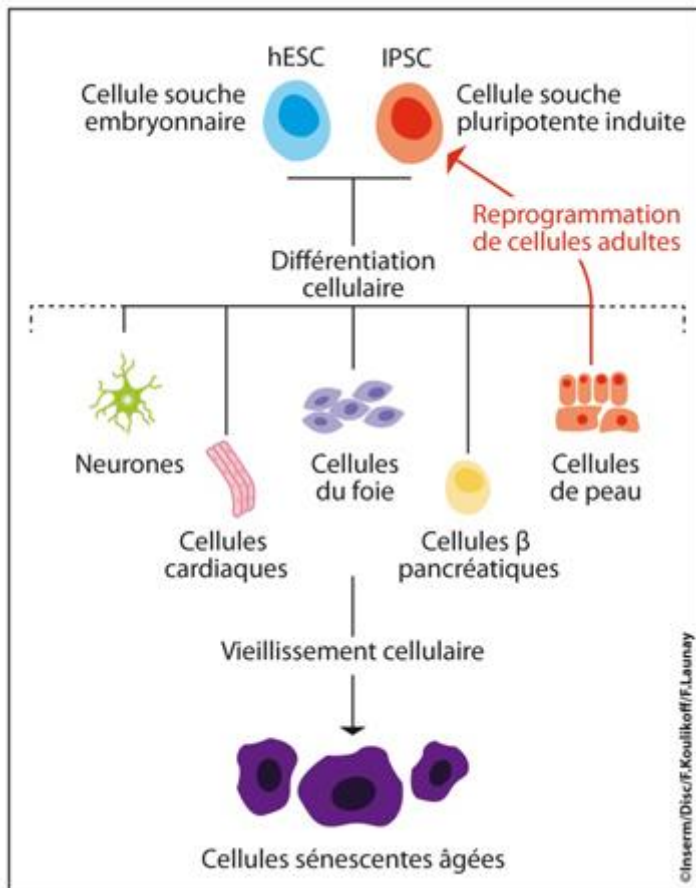


Fig.3 : Lignées cellulaires et reprogrammation.

La technique demeure néanmoins imparfaite à cause de l'instabilité génétique des cellules produites⁷. Toutefois, de récents travaux laissent suggérer que l'utilisation de variantes du facteur de reprogrammation MYc améliorerait la fiabilité de la production⁸.

Néanmoins, la technique nécessiterait d'être automatisée (robotique) afin de permettre une production de masse.

⁷ Miura et al., "Variation in the Safety of Induced Pluripotent Stem Cell Lines."

⁸ Myc variants improve induced pluripotent stem cell generation efficiency.

L'idée d'allonger l'espérance de vie par une greffe (transfusion) d'iPSCs fait sens. En effet, la différenciation en globules rouges issus de lignées reprogrammées, par exemple, est désormais connue et de récents travaux font d'ores et déjà état des possibilités dans le traitement de nombreuses pathologies du sang, comme une variante améliorée de la greffe autologue⁹.

A propos de sang, une équipe américaine de chercheurs a prouvé, lors d'expériences menées sur des souris, que de multiples transfusions de sang de souris jeunes sur des souris âgées avaient provoqué chez ces dernières un sursaut de production cellulaire dans l'hippocampe (structure cérébrale ayant un rôle central dans la mémoire) ; 3 à 4 fois plus de cellules régénérées par rapport au groupe contrôle¹⁰.

Fin 2014, un protocole similaire a été lancé chez l'humain à la Stanford School of Medicine. Les résultats devraient paraître d'ici peu, mais les scientifiques concernées comme le Dr Villeda et le Dr Wyss-Coray semblaient déjà extrêmement confiants avant même de commencer ce protocole. Ce dernier a même lancé une start-up fin 2014 appelée Alkahest, dont l'objectif est de concevoir un traitement rajeunissant en utilisant du sang jeune conditionné.

Ce projet va probablement faire face à de terribles difficultés étant donné que le procédé, non content de ne pas être totalement compris et maîtrisé, semble devoir poser des problèmes d'éthiques.

Ces données viennent confirmer l'intérêt de se tourner vers la piste de la reprogrammation cellulaire, qui a l'avantage de ne pas impliquer de tiers dans le traitement, mais aussi d'être directement au cœur du mécanisme qui sous-tend la régénération cellulaire, plutôt que d'en être une empreinte macroscopique¹¹.

Néanmoins, ces travaux permettent de mettre en lumière que l'influence bénéfique d'un rajeunissement du système circulatoire s'étendrait jusqu'à l'amélioration du fonctionnement cognitif et la lutte contre la dégénérescence des tissus cérébraux.

⁹ Mazurier and Douay, "Production de Globules Rouges Dans Un but Transfusionnel Ou L'itinéraire Ex Vivo D'une Cellule Souche."

¹⁰ Villeda et al., "Young Blood Reverses Age-Related Impairments in Cognitive Function and Synaptic Plasticity in Mice."

¹¹ Schroeder, "Imaging Stem-Cell-Driven Regeneration in Mammals."

Enfin, voici les limitations et problématiques sur lesquelles il faudra concentrer nos efforts afin de rendre viable un tel projet (la plupart font déjà l'objet de recherches dans le monde scientifique) :

- Perfectionnement de la technique de reprogrammation cellulaire, maîtrise de l'instabilité génétique (oncogène) des iPSCs.
- Automatisation de la production et du clonage des iPSCs (atteindre un rendement acceptable pour envisager un traitement massif).
- Quid de la chimiothérapie (destruction des cellules pathologiques) ? On pourrait sans doute s'en passer (car on ne cherche pas à traiter un cancer dans ce cas précis) et par conséquent réduire la durée de convalescence/isolement sanitaire (limiter les risques d'infection).
- Phase de test pour évaluer les effets et déterminer le nombre d'opérations nécessaires, quelles concentrations cellulaires utiliser etc.
- Problème d'éthique/autorisation ? (manipulation génétique)

Pour finir, il semble important d'ajouter qu'un tel projet repose sur la collaboration transdisciplinaire de nombreux spécialistes des domaines concernées. Cela fait déjà quelques années que cette manière de procéder est appliquée dans le monde scientifique et de l'ingénierie, tant les technologies et les domaines d'études se complexifient, a fortiori dès que le vivant est impliqué.

En somme, le vieillissement et la dégradation du système circulatoire, au niveau moléculaire (système immunitaire, globules rouges) ont des répercussions majeures sur l'ensemble du métabolisme et des fonctions vitales. Lutter contre, c'est gravir la première marche vers un allongement significatif de l'espérance de vie humaine.

Thibault Roumengous

Références Bibliographiques :

- Guillaume-Jugnot, P., M. Badoglio, A. Hij, C. Wu, G. Pugnet, E. Chatelus, T. Martin, et al. “Survie Globale Des Patients Traités Par Greffe de Cellules Souches Hématopoïétiques (CSH) Autologue Pour Maladie Auto-Immune (MAI) Sévère : Analyse de L’activité En France Depuis 1997.” *La Revue de Médecine Interne*, 71e CONGRÈS DE LA SOCIÉTÉ NATIONALE FRANÇAISE DE MÉDECINE INTERNE, Besançon, 10-12 juin 2015, 36, Supplement 1 (June 2015): A70–71. doi:10.1016/j.revmed.2015.03.317.
- “Jeong JH, et Al. (2012) | SGD.” Accessed April 22, 2016. <http://www.yeastgenome.org/reference/S000150198/overview>.
- Kenyon, C., J. Chang, E. Gensch, A. Rudner, and R. Tabtiang. “A C. Elegans Mutant That Lives Twice as Long as Wild Type.” *Nature* 366, no. 6454 (December 2, 1993): 461–64. doi:10.1038/366461a0.
- Kenyon, Cynthia J. “The Genetics of Ageing.” *Nature* 464, no. 7288 (March 25, 2010): 504–12. doi:10.1038/nature08980.
- Libert, Sergiy, Jessica Zwiener, Xiaowen Chu, Wayne Vanvoorhies, Gregg Roman, and Scott D. Pletcher. “Regulation of Drosophila Life Span by Olfaction and Food-Derived Odors.” *Science (New York, N.Y.)* 315, no. 5815 (February 23, 2007): 1133–37. doi:10.1126/science.1136610.
- Mazurier, C., and L. Douay. “Production de Globules Rouges Dans Un but Transfusionnel Ou L’itinéraire Ex Vivo D’une Cellule Souche.” *Transfusion Clinique et Biologique*, XVII congrès de la SFTS - Saint-Ouen l’Aumône, 20, no. 2 (May 2013): 90–94. doi:10.1016/j.tracli.2013.02.020.
- Miura, Kyoko, Yohei Okada, Takashi Aoi, Aki Okada, Kazutoshi Takahashi, Keisuke Okita, Masato Nakagawa, et al. “Variation in the Safety of Induced Pluripotent Stem Cell Lines.” *Nature Biotechnology* 27, no. 8 (August 2009): 743–45. doi:10.1038/nbt.1554.
- Myc variants improve induced pluripotent stem cell generation efficiency. Accessed April 20, 2016. <http://www.google.com/patents/US9005967>.

Nakagawa, Masato, Michiyo Koyanagi, Koji Tanabe, Kazutoshi Takahashi, Tomoko Ichisaka, Takashi Aoi, Keisuke Okita, Yuji Mochiduki, Nanako Takizawa, and Shinya Yamanaka. "Generation of Induced Pluripotent Stem Cells without Myc from Mouse and Human Fibroblasts." *Nature Biotechnology* 26, no. 1 (January 2008): 101–6. doi:10.1038/nbt1374.

Schroeder, Timm. "Imaging Stem-Cell-Driven Regeneration in Mammals." *Nature* 453, no. 7193 (May 15, 2008): 345–51. doi:10.1038/nature07043.

Villeda, Saul A., Kristopher E. Plambeck, Jinte Middeldorp, Joseph M. Castellano, Kira I. Mosher, Jian Luo, Lucas K. Smith, et al. "Young Blood Reverses Age-Related Impairments in Cognitive Function and Synaptic Plasticity in Mice." *Nature Medicine* 20, no. 6 (June 2014): 659–63. doi:10.1038/nm.3569.