

V. GLOSSAIRE

Angiogenèse : formation de nouveaux vaisseaux sanguins (néovascularisation) à partir de vaisseaux préexistants.

ABM : Agence de la Biomédecine. Agence gouvernementale qui encadre les activités de greffe, de fécondation in vitro et de recherche sur l'embryon.

ADN : L'acide désoxyribonucléique (ADN) est une molécule biologique présente dans toutes les cellules des êtres vivants. Elle est le support de l'ensemble des informations nécessaires au développement et au fonctionnement d'un organisme (l'information génétique). Elle est donc le support de l'hérédité qui est transmis au cours de la reproduction. Il est situé dans le noyau des cellules, et, chez l'homme, est réparti en 46 chromosomes qui forment le génome humain. L'ADN détermine la synthèse des protéines, par l'intermédiaire de l'ARN.

Afssaps : Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé. Agence gouvernementale qui a pour mission de garantir la sécurité d'emploi, la qualité et le bon usage de ces produits de santé, y compris les thérapies cellulaires et géniques.

Allogénique : cellule, tissu, greffe, etc. provenant d'un autre organisme humain, par opposition à des cellules ou des tissus autologues.

Antigène CD34 : Molécule présente à la surface des cellules souches et progéniteurs hématopoïétiques. Environ 0.5% des cellules de la moelle osseuse humaines portent l'antigène CD34. L'antigène CD34 permet de dénombrer rapidement les cellules souches et progéniteurs hématopoïétiques par cytométrie de flux et permet également de les purifier.

ARN : l'ADN est traduit en protéines en passant par un stade intermédiaire d'acide ribonucléique (ARN). Certains petits ARN interfèrent dans le processus d'expression de l'information de l'ADN en protéine.

Autologue : cellule, tissu, greffe, etc. prélevés sur le patient, par opposition à des cellules ou des tissus allogéniques.

Biothérapies : ensemble des thérapeutiques basées sur l'emploi d'organismes vivants (levures, ferments, certains microbes, cellules, tissus) ou de substances prélevées sur des organismes vivants (hormones, extraits d'organes ou de tissus).

Biothérapie cellulaire : thérapeutique utilisant des cellules pour réparer le fonctionnement d'un tissu ou d'un organe.

Blastocèle : cavité liquidienne à l'intérieur de l'embryon au stade blastocyste.

Blastocyste : stade de développement embryonnaire après le stade de morula, et caractérisé par une cavité liquidienne (blastocèle) et la masse cellulaire interne, de laquelle sont issues les cellules souches embryonnaires.

Blastomère : les premières cellules de l'embryon sont appelées blastomères. Ce sont des cellules individualisables à l'œil et qui peuvent être séparées des autres par des techniques de diagnostic pré-implantatoire. Dès le stade de la compaction (entre le quatrième et cinquième jour), les cellules de l'embryon perdent cette appellation.

CD34 : voir Antigène CD34.

Cellule : La cellule (du latin cellula petite chambre) est l'unité structurale, fonctionnelle et reproductrice constituant tout ou partie d'un être vivant (à l'exception des virus). Chaque cellule est une entité vivante qui, dans le cas d'organismes multicellulaires, fonctionne de manière autonome, mais coordonnée avec les autres. Les cellules de même type sont réunies en tissus, eux-mêmes réunis en organes.

Cellule différenciée : cellule ayant une fonction déterminée, associée à un tissu ou un organe : par exemple, globule rouge, plaquette, cellules de la peau (voir différenciation).

Cellule indifférenciée : par opposition à une cellule différenciée, cellule sans fonction déterminée, autre que de survivre, proliférer et de se différencier en cellule différenciée (voir différenciation).

Cellule épithéliale : Cellules qui forment les tissus épithéliaux (peau, muqueuses). Les cellules épithéliales sont associées les unes aux autres grâce à des jonctions intercellulaires.

Cellules médicament : les cellules peuvent être utilisées pour soigner : c'est le but de la thérapie cellulaire. Par analogie avec les petites molécules, comme les antibiotiques ou les anti-inflammatoires par exemple, on peut appeler les cellules utilisées en thérapeutique des cellules médicament.

Cellules souches : Les cellules souches sont des cellules indifférenciées capables d'auto-renouvellement (la cellule souche se divise en deux cellules filles dont au moins une reste indifférenciée, avec les mêmes propriétés que la cellule mère, en particulier la propriété d'auto-renouvellement) et dont la fonction est de permettre le développement puis le maintien d'un organe en se multipliant et en se différenciant. On distingue les cellules souches unipotentes, multipotentes, pluripotentes et totipotentes.

Cellules souches embryonnaires : les cellules souches embryonnaires (CSEh)

Cellule souche hématopoïétique : cellule souche produisant l'ensemble des cellules du sang : globules blancs, plaquettes, globules rouges. Elles sont localisées dans la moelle osseuse.

Cellules souches mésenchymateuses : cellules souches générant les cellules de soutien des tissus, les tissus de soutien (os, cartilage), les cellules graisseuses.

Cellules souches multipotentes ou cellules souches adultes ou somatiques : ce sont des cellules souches capables de proliférer et de générer plusieurs types cellulaires différenciés : par exemple, les cellules souches hématopoïétiques sont capables de former des globules rouges, des plaquettes, ainsi que tous les types de globules blancs du corps humain : lymphocytes, polynucléaires et monocytes. Les cellules souches adultes ont perdu la capacité de générer l'ensemble des tissus de l'organisme, en particulier les cellules reproductrices

Cellules souches pluripotentes : sont capables de générer tous les types cellulaires différenciés de l'organisme adulte: les seuls exemples unanimement

reconnus par la communauté scientifique sont la cellule souche embryonnaire (CSE) et la cellule souche pluripotente induite (iPS).

Cellules souches unipotentes : ne génèrent qu'un seul type cellulaire différencié : les cellules souches dites « satellites » du muscle squelettique ne sont capables de former que des cellules musculaires.

Cellules stromales : cellules qui forment le tissu de remplissage, de soutien, de nutrition, d'échanges des tissus et organes.

Cellules totipotentes : qui sont capables de générer un être humain entier à partir d'une seule cellule : le seul exemple connu est l'ovocyte fécondé et les cellules, encore appelées blastomères à ce stade, de l'embryon humain aux stades deux cellules et quatre cellules. *Voir 2.1.1.*

Cicatrisation : processus de réparation d'un épithélium (peau, muqueuse).

Clonage : forme de reprogrammation cellulaire qui fait appel à un ovocyte. Au cours du clonage on fusionne un ovule que l'on a débarrassé de son noyau avec une cellule différenciée. Après la fusion, sous l'effet des protéines de l'ovule, la cellule différenciée se différencie en embryon. Par cette technique naissent des clones animaux tel que Dolly.

Chimiokines : protéine capable de faire mouvoir une cellule. Les chimiokines permettent de recruter les cellules dans un site donné. Elles diffusent dans le liquide extracellulaire et à travers les capillaires sanguins. Si une cellule porte le récepteur pour la chimiokine produite, son récepteur est activé, les molécules d'adhésion sont activées, ce qui permet à la cellule d'adhérer aux cellules endothéliales, de migrer entre les cellules endothéliales et de migrer vers les cellules productrices de la chimiokine.

Cytaphérèse : processus qui consiste à séparer par centrifugation les globules blancs ou plaquettes présents dans le sang du plasma sanguin et des globules rouges qui sont réinjectés au patient. Ce processus permet de collecter un grand nombre de globules blancs ou de plaquettes sans toxicité majeure. La cytophérèse est couramment utilisée pour le don de plaquettes et de cellules souches hématopoïétiques.

Cytométrie de flux : la cytométrie de flux consiste à recueillir des cellules données à l'aide d'anticorps spécifiques couplés à un fluorochrome, à passer la suspension cellulaire dans un capillaire qui est excité par un rayon laser. Si l'anticorps couplé à un fluorochrome est présent sur la cellule, l'excitation par le rayon laser va permettre une émission dans une longueur d'onde dépendante du fluorochrome et qui sera captée par un détecteur. Ainsi, cette technologie permet de détecter des cellules portant des marqueurs spécifiques, reconnus par des anticorps couplés à des fluorochromes et ceci en passant dans un temps court un grand échantillon de cellules.

Diagnostic pré-implantatoire (DPI): technique de diagnostic génétique permettant d'établir si un embryon humain est porteur d'une pathologie génétique. La technique consiste à prélever un blastomère d'un embryon obtenu par fécondation in vitro et au

stade de 8 blastomères et, par analyse de son ADN, établir s'il est porteur de la maladie génétique dont certains membres de sa famille sont porteurs. Seul les embryons non porteurs de la maladie sont susceptibles d'être réimplanté dans l'utérus de la mère. L'alternative à cette approche est le diagnostic prénatal, basé sur une biopsie amniotique et qui est sanctionné par une interruption thérapeutique de grossesse. En France cette technique est réservée aux pathologies génétiques familiales et d'une particulière gravité, mais dans certains pays, cette approche est étendue au diagnostic de la trisomie 21 voire d'autres anomalies de chromosomes non familiales.

Différenciation : Processus par lequel une cellule immature (cellule indifférenciée) se transforme en cellule spécialisée (cellule différenciée) capable d'assurer certaines fonctions dans un organe. Les hépatocytes du foie, les keratinocytes de la peau, les cardiomyocytes du muscle cardiaque, etc. sont des cellules différenciées.

Différencié : voir Différenciation.

Expression des gènes : un gène est un morceau d'information qui prend son sens quand il est utilisé pour construire une protéine. Cette protéine sera alors utilisée par la cellule pour son fonctionnement. Un gène peut être « éteint » (il ne produit pas la protéine) ou bien « allumé » : on dit alors que le « gène s'exprime » et code pour une protéine. Par exemple le gène de l'hémoglobine est exprimé par certaines cellules souches hématopoïétiques, mais est éteint dans toutes les autres cellules de l'organisme : l'hémoglobine n'est en effet présente que dans les globules rouges.

Facteur de croissance : protéine soluble qui est capable de stimuler la prolifération et/ou la différenciation de certaines cellules. Il existe de très nombreux facteurs de croissance tous dotés de propriétés spécifiques.

Gène : petits fragments d'ADN qui sont des petits bouts du plan de construction de la cellule. Les gènes codent pour des protéines, lesquelles sont les briques qui construisent la cellule. L'ensemble des gènes est appelé génome et constitue le « programme génétique » d'un organisme vivant. La thérapie génique utilise des gènes comme médicament.

Gène suicide : un gène qui rend la cellule dans laquelle il a été inséré sensible à l'action toxique d'un médicament. Le gène de la thymidine kinase du virus de l'herpès qui transforme le médicament antiviral *ganciclovir* en produit toxique pour la cellule est l'exemple le plus courant. Les gènes suicides sont administrés par thérapie génique et sont utilisés pour détruire des cellules tumorales ou rendre la prolifération de certaines cellules contrôlables. L'administration du médicament provoque alors la mort des cellules qui hébergent le gène suicide.

Hématopoïèse : processus de formation des cellules sanguines (globules blancs, globules rouges et plaquettes) qui a lieu dans la moelle osseuse au cœur des os. Les **cellules souches hématopoïétiques** sont à la base de l'hématopoïèse.

Immunosuppresseur : médicament capable d'inhiber l'activité du système immunitaire. Leur utilisation entraîne une immunosuppression. Un effet secondaire très important de tous les immunosuppresseurs sont les infections (bactéries, virus, parasites, champignons). Les immunosuppresseurs sont utilisés dans le cadre des

maladies autoimmunes et dans la prévention du rejet de greffe. Les immunosuppresseurs les plus courants sont la ciclosporine A, les corticoïdes à forte dose, le méthotrexate à faible dose, les anticorps anti lymphocyte, l'acide mycophénolique, le tacrolimus, etc.

Immunosuppression : état de baisse d'activité du système immunitaire, qui se traduit à la fois par une diminution du risque de rejet de greffe, par une diminution de l'activité des maladies auto-immunes et par une diminution des défenses anti-infectieuses.

iPS : cet acronyme correspond à l'anglais « induced pluripotent stem cells », c'est à dire « cellules souches pluripotentes induites ». C'est le japonais Shinya Yamanaka qui a forgé cette abréviation pour nommer les cellules qu'il obtenait par reprogrammation par expression forcée de 4 gènes (voir III. 2)). Les iPS sont des cellules souches pluripotentes similaires aux CSEh par leur capacité très large de différenciation in vitro et in vivo.

Leucémie myéloïde : La **leucémie myéloïde aigüe** est un cancer caractérisé par une croissance rapide de globules blancs anormaux qui s'accumulent dans la moelle osseuse et interfèrent avec l'hématopoïèse.

Lymphome : cancer qui touche les lymphocytes présents dans les ganglions lymphoïdes, révélés le plus souvent par un ganglion de taille anormale. Les lymphomes représentent 5% de tous les cancers (hors cancer des cellules basales de la peau) et 56% de tous les cancers du sang.

Maladie génétique : maladie dont la cause est une altération de l'ADN. On distingue les maladies génétiques héréditaires, transmises par les parents via leurs cellules reproductrices, des maladies génétiques acquises, dont le cancer.

Masse cellulaire interne : partie de l'embryon humain au stade de blastocyste et qui va former le bébé ; les cellules de la masse cellulaire interne ont donc une capacité de différenciation très large puisqu'elles vont donner naissance à tous les tissus qui forment le bébé : peau, muscle, cœur, foie, cerveau, poumons, reins, etc., propriété appelée « pluripotence » (voir Cellules souches pluripotentes). Voir schéma au chapitre 2.1.2, « Complément d'information - Développement embryonnaire précoce : les origines des cellules souches embryonnaires ».

Médecine régénérative ou médecine régénérative : approches thérapeutiques visant à régénérer un organe dont les cellules ont été endommagées ou détruites – par la maladie ou le vieillissement. La médecine régénérative peut faire appel à des cellules (thérapie cellulaire) qui seront injectées dans l'organe pathologique (cellules médicament) ou à des médicaments qui pourraient stimuler la régénération de l'organe par la stimulation des cellules souches de celui-ci.

Mutation : altération de l'ADN pouvant entraîner un dysfonctionnement. Lorsqu'une mutation affecte un gène on parle d'un gène **muté**.

Myélome multiple : cancer caractérisé par l'envahissement de la moelle osseuse par des plasmocytes (cellules produisant des anticorps) tumoraux. Le myélome multiple est la deuxième cancer du sang le plus répandue (10 %) après le

lymphome. Il représente environ 1 % de tous les cancers et 2 % de tous les décès par cancer.

Organe : Un organe est un ensemble de tissus concourant à la réalisation d'une fonction physiologique. Certains organes assurent simultanément plusieurs fonctions, mais dans ce cas, une fonction est généralement associée à un sous-ensemble de cellules.

Ovocyte : synonyme d'ovule, la cellule reproductrice (ou germinale) féminine.

Progéniteur : cellule ayant une grande capacité de prolifération et de génération de cellules différenciées mais ayant perdu la propriété d'autorenouvellement d'une cellule souche.

Protéine : une protéine est une macromolécule biologique composée par l'enchaînement d'acides aminés. On distingue des protéines structurelles qui composent la structure de la cellule comme la kératine, des protéines régulatrices qui régulent l'activité de la cellule, des protéines catalytiques qui transforment les molécules de la cellule, des protéines motrices comme les myosines qui participent à la contraction musculaire, etc.

Protocole de différenciation : en particulier pour les cellules souches pluripotentes, une différenciation des cellules souches *in vitro* doit avoir lieu avant de pouvoir envisager l'injection des cellules à un patient. Un protocole de différenciation fait appel à des milieux de culture, des matrices de support, des facteurs de croissance, etc. parfois utilisés de manières successives (cf. 2.1.3).

Reprogrammation cellulaire : transformation artificielle d'une cellule en un autre type cellulaire. La reprogrammation la plus médiatisée est celle qui transforme une cellule différenciée en cellule embryonnaire par clonage ou par la technique des IPS. Mais d'autres reprogrammations sont envisagées tel que la transformation de fibroblastes cutanés en neurones.

Sénescence : la sénescence cellulaire est un vieillissement de la cellule conditionné par le nombre de division cellulaire. Les cellules humaines sont programmées pour effectuer un nombre fini de divisions (environ 40 à 50 divisions), au bout desquelles la cellule cesse de proliférer, change de morphologie et finit de mourir. La sénescence cellulaire est contrôlée par la longueur des extrémités des chromosomes (« télomères ») du noyau cellulaire. Voir chapitre 3.2.1.

Thérapie cellulaire (ou biothérapie cellulaire): la thérapie cellulaire utilise des cellules comme médicaments pour réparer des organes endommagés. Voir chap.1.

Thérapie génique : la thérapie génique utilise des gènes comme médicaments. Voir chapitre 4.

Thérapie tissulaire : la thérapie tissulaire utilise des tissus, principalement des tissus vivants, prélevés sur des patients décédés comme base de traitement. La greffe de cornée, la greffe d'artère, la greffe osseuse sont des exemples de thérapie tissulaire.

Tératome : prolifération non contrôlée de cellules souches pluripotentes, qui tout en proliférant se différencient en toute une variété de tissus. La formation de tératomes

est un des effets secondaires redoutés liés à l'utilisation de cellules souches pluripotentes. Il faut souligner que les tératomes sont différents des tumeurs cancéreuses car leur ADN est normal et ils ne forment pas de métastases.

Tissu : Les tissus sont, en biologie, le niveau d'organisation intermédiaire entre les cellules et les organes. Un tissu est un ensemble de cellules pas forcément identiques mais de même origine, regroupée en ensemble fonctionnel, c'est-à-dire concourant à une même fonction. Les tissus se groupent en organes.

Zygote: c'est l'ovule fécondé par le spermatozoïde. C'est la toute première cellule d'un être vivant, c'est l'embryon au stade initial d'une seule cellule.

A titre d'information

Annexe 1 (p.12) La recherche sur les cellules souches avance à grand pas. En voici une nouvelle illustration avec le travail mené par l'Institut I-STEM (1) (I-STEM/ Inserm UEVE U861/AFM), publié dans la revue *The Lancet* datée du 21 novembre 2009. L'équipe d'ISTEM, dirigée par Marc Peschanski vient de réussir le pari de recréer l'ensemble d'un épiderme à partir de cellules souches embryonnaires humaines.
L'objectif ? Pouvoir proposer un jour cette ressource illimitée de cellules comme alternative thérapeutique, notamment aux grands brûlés et aux patients atteints de maladies génétiques affectant la peau. Des travaux financés notamment grâce aux dons du Téléthon ?????