

L'ingénierie tissulaire : à quand des pièces de rechange aussi bonnes que celles d'origine ?

par Katia Bilodeau et Diego Mantovani

GRÂCE aux récents progrès réalisés en biologie, en médecine et en ingénierie, la possibilité que le corps humain puisse être réparé aussi facilement qu'une automobile ne relève plus du domaine de la science-fiction. Depuis l'émergence de l'ingénierie tissulaire, en 1980, de nombreuses applications, jusqu'alors insoupçonnées, n'ont cessées d'être mises au point¹. Ce domaine semble tout désigné pour offrir des solutions aux problèmes actuels de

pénurie d'organes et de défaillance des biomatériaux. Un jour, il suffira peut-être d'un simple « arrêts aux puits » pour se retrouver avec un organe régénéré tout neuf.

Qu'est-ce que l'ingénierie tissulaire ?

L'ingénierie tissulaire peut se définir comme l'ensemble des techniques et des méthodes s'inspirant des principes de l'ingénierie et des sciences de la vie pour développer des substituts biologiques pouvant restaurer, maintenir ou améliorer les fonctions des tissus. La recherche dans ce domaine utilise les connaissances de secteurs variés, tels que la culture de cellules, les polymères et les sciences de la

M^{me} Katia Bilodeau est étudiante à la maîtrise en biomatériaux à l'Université Laval et M. Diego Mantovani, Ph.D., est directeur du Laboratoire de bio-ingénierie et de biomatériaux, Département de Génie des matériaux, Université Laval, et de l'Unité de bio-ingénierie et biotechnologie, Centre de recherche de l'Hôpital Saint-François d'Assise, à Québec.

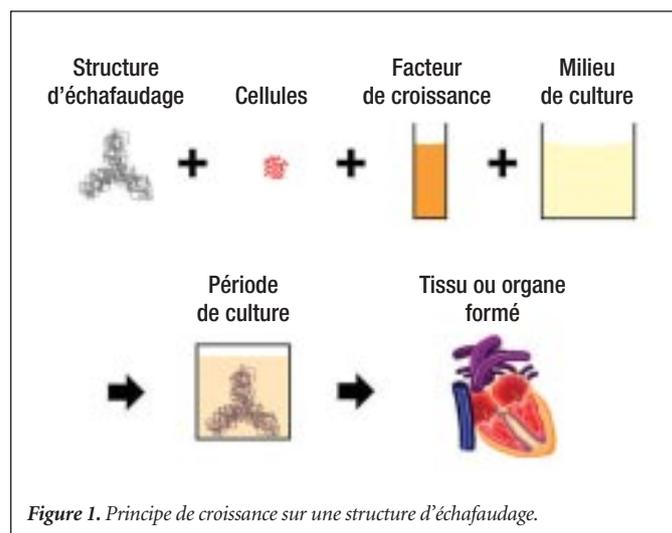


Figure 1. Principe de croissance sur une structure d'échafaudage.

vie¹. Elle nécessite une source abondante de cellules saines qui peuvent être autologues (du même individu), homologues (d'un autre individu de même espèce) ou hétérologues (d'un individu d'une autre espèce). Ces cellules peuvent aussi être jeunes, adultes ou embryonnaires (indifférenciées)².

Différentes stratégies peuvent être employées pour faire croître les tissus de façon contrôlée. L'une des premières a été d'encourager la

croissance *in vitro* de tissus s'organisant d'eux-mêmes³. Les problèmes qui ont surgi portaient surtout sur la cohésion des cellules et sur la forme qui en résultait, les colonies de cellules cultivées étant incapables de s'organiser d'elles-mêmes en tissus ou en organes pouvant être implantés. En fait, les cellules ont besoin de signaux et de guides extérieurs pour former des tissus ou des organes tridimensionnels et fonctionnels⁴. C'est ainsi qu'est née la méthode illustrée à la figure 1.

La méthode qui est de plus en plus employée actuellement et qui semble la plus prometteuse est celle de la croissance *in vitro* de cellules sur une structure d'échafaudage biodégradable ayant une structure et une géométrie spécifiques³. Elle comporte de deux étapes principales. Premièrement, cette structure estensemencée avec des cellules et des facteurs de croissance. Deuxièmement, elle est placée dans un milieu de culture,ensemencé ou non, pendant une période de culture dans un bioréacteur à perfusion (voir encadré). Par la suite, le tissu résultant peut être implanté⁵.

Les bioréacteurs à perfusion

Toutes les recherches menées dans le domaine ont montré la nécessité de construire des bioréacteurs spécifiquement voués à la croissance cellulaire². Leur fonctionnement est schématisé à la *figure 2*.

Un tel appareil est nécessaire parce que, dans l'organisme, les cellules sont constamment sollicitées par des signaux mécaniques, électriques et chimiques, qui leur indiquent comment se comporter. Si ces signaux ne sont pas adéquats, les cellules se différencient, se désorganisent et finissent par mourir⁴. Les bioréacteurs permettent de créer un milieu de culture adéquat qui se rapproche des conditions intracorporelles, ce qui favorise la régénération cellulaire. Ainsi, les cellules sont continuellement approvisionnées en oxygène et en nutriments et débarrassées du gaz carbonique et des déchets. Les paramètres de culture, tels que le pH, la température et les contraintes mécaniques, sont constamment contrôlés. De plus, ces conditions peuvent être modifiées pour permettre l'étude de leurs influences sur la croissance et sur la qualité des différents types de cellules. Par exemple, il a été découvert que les conditions intracorporelles ne favorisent pas la croissance du cartilage, car la teneur en oxygène y est trop faible⁶. C'est la raison pour laquelle le cartilage se répare mal de lui-même.

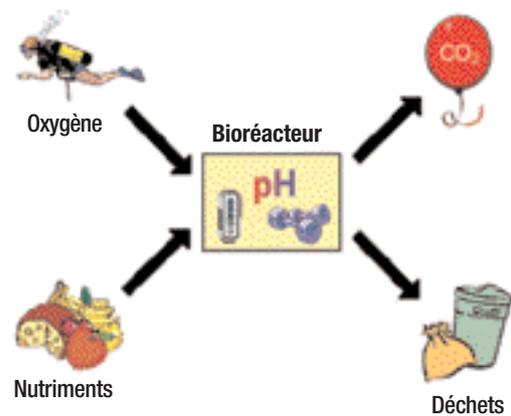


Figure 2. Principe de fonctionnement d'un bioréacteur.

Les bioréacteurs ont permis à l'ingénierie tissulaire de faire un pas de géant, car c'est depuis leur arrivée qu'on a pu cultiver efficacement des tissus en trois dimensions. En effet, l'optimisation de l'alimentation en oxygène et en nutriments, de la température, du pH et des contraintes mécaniques stimule la formation de la matrice extracellulaire et favorise la cohésion cellulaire. Il est ainsi possible de former un tissu organisé ayant une forme spécifique.

Qu'est-ce qui a été fait jusqu'à maintenant ?

Il est connu que la peau régénérée *in vitro* est déjà utilisée pour soigner les grands brûlés. Également, depuis quelque temps, le cartilage est lui aussi disponible commercialement. Des études cliniques (chez l'humain) sont actuellement en cours au niveau de la cornée, des os, de l'urètre et des cellules pancréatiques⁷. Ces divers tissus ont la particularité d'être peu ou pas vascularisés et n'ont pas besoin de vascularisation pour atteindre une dimension physiologique qui leur permette d'être fonctionnels. Ils sont aussi plus faciles à régénérer en raison de leur géométrie et de leur structure.

Pour la majorité des types de tissus, la recherche dans le domaine en est encore surtout au stade *in vivo* chez les animaux. C'est le cas notamment des vaisseaux sanguins,

des muscles, des valves cardiaques, des os, de la trachée, des oreilles, du foie, des reins, du pancréas, de la vessie, des intestins et des glandes salivaires³. Les études se rapprochant le plus du stade de l'expérimentation chez l'humain semblent être celles menées sur les vaisseaux sanguins, la vessie et les valves cardiaques.

Par ailleurs, des études *in vitro* sont actuellement en cours sur des organes beaucoup plus complexes, tels que les yeux³. Il s'agit d'un défi de taille, si l'on considère la complexité fonctionnelle et la variété structurale des tissus qui les composent.

Enfin, la culture de cellules dans un bioréacteur ouvre la voie à l'élaboration de nouveaux types d'organes artificiels externes. De nombreuses études actuellement en cours visent la création d'un foie artificiel qui remplirait

les fonctions variées et difficilement reproductibles du foie par la culture d'hépatocytes^{8,9}. Les bioréacteurs offrent cette possibilité puisqu'ils permettent de meilleures conditions de culture, notamment une plus grande oxygénation. Il est ainsi désormais possible d'atteindre une plus grande densité cellulaire et d'obtenir, par ce moyen, un appareil assurant adéquatement les fonctions hépatiques.

Que nous réserve l'avenir ?

Actuellement, le plus grand obstacle à la croissance de tissus complexes est la difficulté à les vasculariser. Tant que ce but ne sera pas atteint, la dimension des tissus cultivés sera limitée par la distance maximale de diffusion des nutriments, des gaz et des déchets. Ainsi, la taille maximale des tissus régénérés est actuellement d'environ 3 mm³¹⁰.

Il est donc primordial de promouvoir la vascularisation des tissus, par des facteurs de croissance ou autres, pour imiter davantage le fonctionnement du corps humain. Par exemple, dans le cœur humain, il faudrait reproduire un tissu où toutes les cellules se trouvent à moins de 20 microns de distance d'un vaisseau sanguin¹. Évidemment, une fois de plus, il défie de taille, mais une telle réalisation permettrait une meilleure alimentation des tissus en nutriments. Le but ultime de l'ingénierie tissulaire serait de produire des organes avec des vaisseaux sanguins de taille suffisamment grande pour qu'on puisse les suturer à ceux du patient durant l'intervention².

Une autre voie d'avenir pour l'ingénierie tissulaire est la culture de cellules souches. La particularité de ces cellules est qu'elles ont la capacité unique de se reproduire en de nombreuses générations et de se différencier en une variété de types de cellules, lorsque les conditions de culture sont adéquates¹². L'avantage des cellules souches est que leur isolation et leur différenciation fourniraient une source abondante de cellules, ce qui serait particulièrement utile dans le cas des tissus difficiles à prélever. Ainsi, les chercheurs travaillent actuellement sur des méthodes pouvant induire et diriger la différenciation permanente des cellules souches³. Pour ce faire, ils ont besoin de bioréacteurs à perfusion, comme ceux dont il est question dans l'encadré, de plus en plus perfectionnés afin d'atteindre des conditions de culture idéales qui varieront selon la différenciation désirée.

ON PEUT FACILEMENT COMPRENDRE que, pour la médecine, le potentiel de l'ingénierie et de la régénération tissu-

laire est incroyable. Ces techniques sont le résultat de l'innovation scientifique, apanage de chercheurs qui ont osé guider la prolifération de la simple cellule pour reconstruire des tissus structurés et pour tenter de les organiser de façon à former des organes fonctionnels. Le chemin sera encore bien long avant de pouvoir recréer tous les détails de la merveilleuse machine qu'est le corps humain, mais il nous est désormais permis d'en rêver et même d'y croire. ☺

Bibliographie

1. Office de la langue française, 2002.
2. Griffith LG, Naughton G. Tissue Engineering: Current Challenges and Expanding Opportunities. *Science* 8 février 2002; 295: 1009-14.
3. Stock UA, Vauti JP. Tissue Engineering: Current State and Prospects. *Annu Rev Med* 2001; 52: 443-51.
4. Bone Tissue Engineering Center (BTEC), Carnegie Mellon. *Bone Tissue Engineering* mai 2002. Disponible URL: http://www.btec.cmu.edu/tutorial/bone_tissue_engineering/bone_tissue_engineering.htm.
5. Weiss LS *Solid Freeform Fabrication of Scaffolds* Bone Tissue Engineering Center (BTEC), Carnegie Mellon, 2002. Disponible: URL: <http://www.btec.cmu.edu/research/engineering/sff/sff.htm>.
6. Obradovic B, et al. Gas Exchange is Essential for Bioreactor Cultivation of Tissue Engineered Cartilage. *Biotechnol Bioeng* 1999; 63: 197-205.
7. Arnst C. I Can See Clearly Now (Bioengineered corneas could become commonplace). *Business Week* New York, 31 juillet 2000.
8. Morsiani E, et al. Long-Term Expression of Highly Differentiated Functions by Isolated Porcine Hepatocytes Perfused in a Radial-Flow Bioreactor. *Artificial Organs* 2001; 25 (9): 740-8.
9. Jasmund I, Bär A. Bioreactor Developments for Tissue Engineering, Applications by the Example of the Bioartificial Liver. *Advances in Biochemical Engineering/Biotechnology* 2002; 74: 99-109.
10. Sonal Lalan BA, et al. Tissue Engineering and Its Potential Impact on Surgery. *World J Surg* 2001; 25: 1458-66.
11. Miller K, Phillips T. Patches for a Broken Heart. *Science@Nasa* 2002. Disponible: URL: <http://science.nasa.gov/headlines>.
12. Thomson JA, et al. Embryonic Stem Cell Lines Derived from Human Blastocysts. *Science* 6 novembre 1998; 282: 1145-7.

Pour devenir membre, composez
le 1 866 734-9422 ou visitez
www.medicalert.ca

 **Medical Alert**

Pour vivre sa vie