



SYNTHESE

→ Le printemps des cellules souches ?

Mardi 15 mai 2007
18h30 - 20h30

Intervenants : Frank Yates, Brigitte Onteniente, Raphaël Scharfmann, Christian Pinset, Jacques Warcoin

Grand Témoin : **Jean-Thomas Vilquin** *Inserm U582,*
Association Institut de Myologie, Groupe hospitalier Pitié-Salpêtrière, Paris

Capables de se transformer en différents types cellulaires, les cellules souches embryonnaires et adultes et les progéniteurs font entrevoir de nouveaux moyens thérapeutiques. Qu'en est-il vraiment ? Comment les produit-on et quelles sont leurs conditions légales d'utilisation ? Quelles sont les pistes de recherche les plus sérieuses ? Les risques potentiels ? Quelles sont les politiques de délivrance de brevets dans ce domaine ? Cette transversale a fait le point sur une question scientifique, sociale et économique majeure de notre temps.

→ Les cellules souches embryonnaires : comment et pourquoi dériver de nouvelles lignées ?

Frank YATES,

Plate-forme « Cellules souches embryonnaires humaines », Hôpital Paul Brousse, Villejuif

Les cellules souches embryonnaires humaines, dérivées d'embryons humains constitués d'une centaine de cellules, ont deux propriétés uniques qui en font d'excellentes candidates pour des applications cliniques ou précliniques. La première est l'autorenouvellement, qui permet d'obtenir un très grand nombre de cellules identiques et de les cultiver indéfiniment. La seconde propriété est la capacité de ces cellules de se différencier en n'importe quelle cellule humaine.

Les travaux de Martin Evans et Matt Kaufman, en 1981 à Cambridge (Royaume-Uni), sont à l'origine de ces recherches. Ces chercheurs ont prélevé les cellules de la masse cellulaire interne d'embryons de souris au stade blastocyste et les ont déposées sur une fine pellicule de cellules issues de fœtus de souris. Ils ont alors observé que certaines cellules de l'embryon étaient capables de se multiplier (autorenouvellement) en donnant deux cellules filles strictement identiques, tout en restant totipotentes, c'est-à-dire capables de se différencier en tout type cellulaire. Ces travaux ont débouché quelques années après sur l'obtention d'animaux transgéniques par d'autres équipes.

C'est la totipotence qui est la propriété principale qui caractérise les cellules souches embryonnaires (cellules ES) par rapport aux cellules souches adultes (issues d'un fœtus ou d'un organisme adulte), celles-ci étant capables de s'autorenouveler mais n'étant que pluripotentes, c'est-à-dire susceptibles de se différencier seulement en certains tissus.

En 1998, l'équipe de James Thomson, à l'université du Wisconsin, a obtenu des cellules ES humaines à partir d'embryons humains surnuméraires, un événement qui a véritablement lancé les recherches sur les applications thérapeutiques de ces cellules. L'embryogenèse se déroule par étapes, avec l'apparition de trois feuillets, l'endoderme, le mésoderme et l'ectoderme, puis leur différenciation en tissus adultes. Si l'on parvenait à comprendre et à maîtriser les mécanismes de passage d'une étape à l'autre, on pourrait théoriquement arriver à produire des tissus de manière illimitée.

En France, le cadre législatif adopté depuis août 2004 (loi du 6 août et décrets publiés de 2005 à 2007) permet de travailler sur des embryons humains surnuméraires et d'en dériver de nouvelles lignées de cellules ES. Cependant, près de quinze pays ayant déjà dérivé plus de 200 lignées de cellules ES humaines depuis 1998, une question peut se poser : dans quel objectif en dériver de nouvelles ? La dérivation de nouvelles lignées de cellules ES peut en théorie être un moyen de s'affranchir des logiques de propriété intellectuelle locales, ou bien un moyen pour un pays d'affirmer sa présence dans ce domaine. En dehors de la nécessaire amélioration d'une technique encore récente, il pourrait être pour certains éthiquement délicat de justifier la destruction d'un embryon pour ces seules raisons, juge Frank Yates.

Notre sponsor



En revanche, certains chercheurs imaginent de dériver de nouvelles lignées afin de constituer des banques de cellules ES dont les haplotypes HLA seraient suffisamment diversifiés pour générer des tissus compatibles avec la majorité de la population. Cela repose cependant sur l'hypothèse peu vraisemblable que dans un futur proche des applications thérapeutiques directes des cellules ES humaines soient mises au point.

En revanche, il peut être d'ores et déjà utile d'obtenir de nouvelles lignées à partir d'embryons atteints d'anomalies génétiques. Ces lignées pourraient en effet représenter des modèles uniques pour comprendre la genèse de maladies rares et de pathologies lourdes telles que la trisomie 21, la myopathie de Duchenne, les maladies neuromusculaires, etc., pour lesquelles il est évidemment difficile de disposer de matériel biologique.

Trois méthodes peuvent servir cet objectif. On peut partir d'une cellule ES normale que l'on modifie génétiquement avec des méthodes proches de celles envisagées pour la thérapie génique (vecteurs viraux, recombinaison homologue). Une deuxième possibilité consiste à réaliser un transfert nucléaire (concept non scientifique de « clonage thérapeutique ») : le noyau d'une cellule somatique d'un patient atteint d'une maladie génétique est implanté dans un ovule énucléé ; l'embryon obtenu et les cellules ES dérivées sont porteurs du désordre. Cette technique, interdite en France, aurait l'avantage de pouvoir créer des modèles de désordres multigéniques comme le diabète.

Une troisième méthode part d'embryons obtenus par diagnostic préimplantatoire (DPI) et destinés à être détruits. Les chercheurs de la plate-forme « Cellules souches embryonnaires humaines », dirigée par Annelise Bennaceur-Griscelli à l'hôpital Paul-Brousse, poursuivent ainsi la dérivation de cellules ES atteintes d'anomalies chromosomiques à partir d'embryons issus de DPI, en collaboration avec le centre de fécondation *in vitro* et le laboratoire de cytogénétique de l'hôpital Antoine Bécclère de Clamart. Ils ont jusqu'à présent réussi à dériver une lignée de cellules ES humaines porteuses d'une translocation chromosomique partielle entre le chromosome 1 terminal et le chromosome 21 (trisomie de la partie terminale du chromosome 1 et monosomie de la partie terminale du chromosome 21). Cette lignée pourrait aider à déterminer les fonctions des gènes présent dans ces régions chromosomiques .

Jean-Thomas Vilquin demande si des projets de cultures de cellules ES en trois dimensions, dans des matrices, ont été envisagés. Frank Yates répond que l'interaction tridimensionnelle entre les cellules ES est effectivement un aspect primordial pour comprendre comment elles se différencient.

« *Comment votre approche de culture cellulaire permet-elle d'entrer dans les secrets de la totipotence ?* », questionne un participant. « *C'est la recherche fondamentale qui a permis d'arriver où nous en sommes, répond Frank Yates, car c'est au départ l'étude, dans les années 1970, de tératocarcinomes rares de souris qui a permis à Martin Evans de mettre en évidence la totipotence. A mon sens, aujourd'hui, ce sont les travaux de recherche fondamentale sur les mécanismes épigénétiques qui nous aideront à mieux comprendre les secrets de la totipotence. De plus il faudra reprendre toutes nos connaissances de l'embryogenèse.* »

Notre sponsor



« Certaines lignées présentent-elles des avantages par rapport à d'autres ? », interroge un autre participant. « Effectivement, précise Frank Yates. Par exemple, une équipe d'Harvard a comparé une quarantaine de lignées de cellules ES humaines et montré que certaines avaient un potentiel de différenciation cardiaque et d'autres un potentiel neuronal, par exemple, sans que l'on sache pourquoi. »

→ Cellules souches et maladies neurodégénératives

Brigitte ONTENIENTE,

Inserm UMR549 « Neurobiologie de la Croissance et de la Sénescence », Paris

En neurologie, la thérapie cellulaire aura bientôt trente ans. Elle a commencé dans les années 1980 par des greffes de tissu fœtal chez des patients parkinsoniens à la suite d'un énorme travail fondamental et expérimental qui a permis de définir les conditions d'applications cliniques. Une dizaine d'essais cliniques ont eu lieu, montrant l'innocuité de l'approche. Les effets thérapeutiques étaient très variables d'un patient à l'autre et d'une étude à l'autre par manque de standardisation des protocoles d'administration et de recrutement des patients. Ces études ont été transposées dans les années 1990 à la maladie de Huntington : un essai multicentrique qui regroupe cinquante malades dans cinq centres européens est dirigé par Anne-Catherine Bachoud-Lévi à l'hôpital Henri-Mondor de Créteil.

Ces transplantations cellulaires ont été réalisées avec des primordiums cellulaires de fœtus issus d'interruptions volontaires de grossesse et comprennent un mélange des cellules souches et des progéniteurs à partir desquelles se forme le cerveau adulte.

Depuis la fin des années 1990, cette vague de transplantations intracérébrales a rebondi avec l'utilisation de cellules ES humaines et animales, les mêmes groupes de recherche que précédemment étant souvent impliqués. Un nombre important de laboratoires travaillent sur les conditions d'obtention de types cellulaires spécifiques (neurones de différents types, mais aussi cellules gliales et cellules endothéliales), en fonction de la pathologie considérée.

Cependant, la translation des travaux *in vitro* au produit thérapeutique utilisable en clinique nécessite d'autres avancées en matière d'échelle de production, d'homogénéisation et de standardisation des lots nécessaires pour comparer les résultats d'un site à l'autre, ainsi que de conditionnement des produits en vue de leur conservation et de leur utilisation.

Avant le passage à la clinique, il convient encore de définir exactement quels sont les besoins en terme de type cellulaire. La question la plus importante devient non pas « comment faire ? » mais « de quoi a-t-on besoin ? ». Pour le cerveau, de neurones, mais d'une maladie à l'autre les neurones nécessaires seront différents biochimiquement et fonctionnellement. Par exemple, dans la maladie de Parkinson, ce sont des neurones nigrostriés dopaminergiques qu'il faut remplacer, alors que la maladie de Huntington se caractérise par la perte neurones GABAergiques du striatum. Certaines pathologies nécessitent d'autres types cellulaires, comme les oligodendrocytes pour les maladies démyélinisantes.

Dans le cas des accidents vasculaires cérébraux (AVC), le besoin est encore plus complexe. La lésion ischémique ou traumatique est une lésion rapide dans laquelle la perte cellulaire est massive ; toute une partie du tissu cérébral disparaît, avec ses composantes neuronales, gliales et vasculaires. En ce cas, la thérapie cellulaire ne peut prétendre à régénérer le tissu mais exerce d'autres effets qui sont également susceptibles de limiter les détériorations fonctionnelles. Par exemple, les cellules

Notre sponsor



transplantées offrent un support trophique au tissu environnant, ce qui limite le recrutement secondaire du tissu cérébral en périphérie de la lésion et son extension. Elles favorisent également le remodelage des tissus de l'hôte, ou plasticité, qui est primordial pour la récupération fonctionnelle chez les patients. Enfin, les cellules transplantées permettent des connexions locales, qui participent également au maintien des structures qui se projetaient au site de lésion.

Un réseau européen, STEMS (*Preclinical evaluation of stem cell therapy in stroke*) (1), a été mis sur pied pour répondre aux questions qui concernent la thérapie cellulaire des AVC avec des cellules ES ou des cellules neurales adultes : quel degré de différenciation faut-il atteindre ? Quel type de cellules veut-on obtenir ? Quelle sévérité d'infarctus peut-on espérer traiter par la transplantation cellulaire ? Dans quel délai post-infarctus ? Combien de cellules sont-elles nécessaires ?, etc. Ce projet, financé par l'Union européenne et par Medicen Paris Région au travers du projet IngeCell labellisé en 2006 (2), vise à évaluer ces questions chez des modèles animaux d'ischémie cérébrale.

→ La thérapie cellulaire du diabète

Raphaël SCHARFMANN,

Inserm U845, Faculté Necker, Paris

Aujourd'hui, plus de 150 millions de personnes dans le monde souffrent de diabète de type 1 ou de type 2. Ces pathologies sont dues à une incapacité des cellules bêta des îlots de Langerhans du pancréas à sécréter des quantités suffisantes d'insuline. La transplantation de cellules bêta pancréatiques représente un traitement potentiel pour les patients souffrant de diabète de type 1. Plusieurs sources de cellules bêta ont été définies. Plusieurs laboratoires ont montré que la greffe d'îlots de Langerhans prélevés sur des donneurs décédés pouvait être efficace (3) mais le nombre de donneurs par rapport au nombre de receveurs est faible, et cette stratégie ne peut donc avoir de réel débouché clinique.

Une autre stratégie utilise des cellules bêta de porc (xénogreffe). Les xénogreffes ont été globalement abandonnées en raison du risque de transmission de virus, mais on peut faire le pari qu'elles seront relancées dans les années qui viennent.

Troisième stratégie : dériver des cellules bêta à partir de cellules qui, normalement, ne produisent pas d'insuline : cellules de moelle osseuse, du tube digestif, du foie. Des résultats positifs ont été publiés mais globalement une bonne partie d'entre eux sont erronés. La probabilité de la transdifférenciation est extrêmement faible.

La dernière piste, la plus crédible mais aussi la plus compliquée à réaliser, consiste à générer des cellules bêta à partir de cellules ES. Au début des années 2000 plusieurs articles ont montré que l'on pouvait passer en une seule étape de cellules ES de rongeurs ou humaines à des cellules bêta. Mais ces résultats se sont révélés irréproductibles ou erronés.

En effet, pour générer des cellules bêta fonctionnelles à partir de cellules ES, de nombreuses étapes du développement du pancréas doivent être comprises : comment on génère de l'endoderme et pas du mésoderme ou de l'ectoderme, comment naissent des précurseurs pancréatiques de cet endoderme et pas d'autres précurseurs endodermaux, comment ces précurseurs donnent naissance à des cellules endocrines et finalement aux cellules bêta. Or, aujourd'hui, on comprend mal plusieurs de ces étapes.

Notre sponsor



Pour progresser, de gros consortiums se sont constitués dans le monde, dont le Manhattan Beta Cell Project soutenu par les National Institutes of Health aux Etats-Unis et, en Europe, le consortium européen pour la recherche sur les cellules souches, appelé BetaCellTherapy (Beta Cell Programming for Treatment of Diabetes) (4).

En octobre 2006, une société de biotechnologie américaine, Novocell (San Diego), est parvenue à obtenir des cellules qui produisent de l'insuline en quantité non négligeable. Dans le détail, ces cellules ont des similitudes avec les cellules bêta normales mais aussi des différences et leur utilisation en thérapie est donc sujette à caution.

La deuxième question posée par la production de cellules bêta est : qu'en fera-t-on ? Premier objectif, on l'a dit, la thérapie cellulaire du diabète est poursuivie dans le monde par de nombreux laboratoires dont des « biotech » comme Novocell, Cellartis (Göteborg, Suède) ou Genetics Pharmaceuticals (Cambridge, Etats-Unis, dans ce cas par amplification de cellules bêta et pas à partir de cellules ES), et aussi par des sociétés pharmaceutiques comme J&J. Sur ce plan, on ne pourra progresser, estime Raphaël Scharfmann, qu'en disséquant minutieusement les étapes du développement pancréatique.

Une autre utilisation des cellules bêta générées est le screening de molécules thérapeutiques et les études toxicologiques dont la demande va aller croissante. C'est l'objectif que poursuivent Cellartis et, à Paris, Endocells (créée début 2004 par Paul Czernichow et Raphaël Scharfmann).

→ Des cellules médicaments

Christian PINSET,

fondateur et directeur scientifique de Celogos (5), Paris et Evry

La transformation des cellules souches en produits thérapeutiques est un enjeu majeur de santé publique. Pour aller dans cette direction, il faut à la fois choisir les cibles thérapeutiques, définir les cellules médicaments, obtenir les autorisations éthiques et réglementaires, construire des procédés de production propriétaires et robustes dans des conditions GMP (bonnes pratiques de fabrication) et organiser la logistique de conservation et de distribution des cellules médicaments.

Par opposition avec la tendance générale de l'industrie pharmaceutique à produire des « *blockbusters* », la thérapie cellulaire vise plutôt, au moins dans un premier temps, au développement de traitements personnalisés. La technologie doit être standardisable et être relativement simple d'utilisation. Dans cet esprit, Celogos a choisi de s'intéresser à la thérapie de l'incontinence urinaire (dont le pic de prévalence se situe à 55 ans). Cette pathologie est due à une lésion ou au mauvais fonctionnement du sphincter situé autour de l'urètre. Celogos a mis au point un procédé breveté de culture de cellules souches issues d'une biopsie musculaire. Ces cellules sont conditionnées en lots congelés prêts à être injectés par endoscopie au niveau du sphincter urétral d'un patient. Il s'agit donc d'une approche autologue, les propres cellules du patient servant à la thérapie.

Cette alternative paraît judicieuse car actuellement les traitements chirurgicaux ou par kinésithérapie ne permettent pas la restauration fonctionnelle du sphincter. Un essai clinique de phase I/II est en cours chez douze femmes et douze hommes en collaboration avec le Pr François Haab de l'Hôpital Tenon (Assistance publique-Hôpitaux de Paris), et avec le soutien de la société HRA Pharma (Paris).

Notre sponsor



Du point de vue industriel, l'approche autologue nécessite de résoudre des questions logistiques. L'approche allogénique devrait permettre de les simplifier et, dans cette perspective, l'utilisation des cellules dérivées des cellules souches embryonnaires semble la plus adaptée.

→ Les brevets sur les cellules souches

Jacques WARCOIN,

Associé du Cabinet Regimbeau, Paris

Le problème de la brevetabilité de la thérapie cellulaire en Europe comporte trois grandes étapes : la brevetabilité de la thérapie cellulaire, la brevetabilité des procédés de production des cellules, et la brevetabilité des cellules en elles-mêmes. Curieusement, tant que la thérapie cellulaire concerne un traitement hétérologue, sa brevetabilité ne rencontre aucune difficulté de principe. En revanche, un problème de brevetabilité peut apparaître dans les thérapies autologues puisque la Convention sur le brevet européen (CBE) édicte que les procédés de traitement appliqués au corps humain (ou animal) ne sont pas brevetables. L'Office européen des brevets (OEB) a ainsi rejeté la demande d'un brevet sur un circuit sanguin extracorporel au motif qu'il s'appliquait au corps humain. Le dispositif était brevetable mais le procédé ne l'était pas.

L'astuce consiste à couper le procédé en deux : on revendique d'abord le fait de cultiver des cellules après prélèvement sur un patient ; puis dans une deuxième demande de brevet, on revendique que ces cellules *ad hoc* peuvent servir à la thérapie cellulaire.

La brevetabilité des cellules en elles-mêmes se heurte elle à la question des cellules souches embryonnaires. La règle 23c de la CBE affirme qu'un matériel biologique isolé de son milieu naturel ou produit à l'aide d'un procédé technique, même lorsqu'il préexistait à l'état naturel, peut constituer une invention biotechnologique. (Cette règle fait débat car elle autorise la brevetabilité des gènes humains.) Lorsque l'on isole des cellules pour la première fois, qu'elles soient génétiquement modifiées ou non, cette invention est en principe brevetable. Toutefois, cela peut poser problème si un autre inventeur a isolé la même population cellulaire avec des marqueurs différents ; mais en principe, les cellules sont parfaitement brevetables.

Les demandes de brevets sur les premières cellules souches embryonnaires humaines ont en revanche posé problème. Historiquement, le brevet EP 343217 de la firme américaine Biocyte, qui couvrait un produit comprenant des cellules souches hématopoïétiques humaines, néonatales ou fœtales, dérivées du sang, et un cryoconservateur, est le premier brevet du genre. Un comité pour le rejet de ce type de brevet, mené par le Pr Eliane Gluckmann (hôpital St-Louis), a plaidé pour le rejet du brevet et obtenu gain de cause (décision T 919/99) au titre du défaut d'activité inventive sans que la question de principe soit tranchée.

Les cellules embryonnaires posent un problème : la règle 23d de la CBE, qui provient elle-même de la directive européenne sur les biotechnologies, indique qu'un brevet européen ne peut être accordé s'il concerne l'utilisation d'embryons humains pour des besoins industriels ou commerciaux.

Cette règle a ainsi conduit, en 2002, à la limitation du brevet dit d'Edimbourg qui comprenait au départ des cellules souches embryonnaires humaines et animales et dont les revendications n'ont été maintenues que sur les cellules souches non embryonnaires humaines ou animales.

Notre sponsor



La Wisconsin Alumni Research Foundation (WARF), titulaire des trois brevets issus des travaux de James Thomson en 1998, a en revanche gardé en Europe une revendication sur la préparation purifiée de cellules souches embryonnaires humaines. Aux Etats-Unis, les trois brevets de la WARF ont été contestés et l'office américain des brevets (USPTO) a, en avril dernier, rejeté les trois brevets, jugeant que l'isolement de cellules ES de primates était évidente au vu de l'état de la technique à la suite des travaux des années 1980 sur la souris.

En Europe, la contestation de ces brevets a été portée devant la Grande chambre de recours de l'OEB en 2005. La chambre doit répondre à plusieurs questions : peut-il y avoir brevet si la production des cellules ES implique la destruction d'un embryon humain ? Est-ce contraire à l'ordre public et aux bonnes mœurs (notion complexe et très variable selon les pays) ? La réponse à ces questions change-t-elle si l'on n'a plus recours à une destruction d'embryon, par exemple si les cellules ES sont dérivés de lignées cellulaires ? Les conclusions de la chambre serviront de cadre à la brevetabilité future des cellules souches embryonnaires en Europe.

C. Pinset note que dans le domaine de la biologie la brevetabilité reste assez difficile en raison de la complexité de la réalité biologique ; il est toujours délicat de savoir en quoi une procédure est inventive car on ne part jamais de zéro en science : une invention est souvent la combinaison particulière de procédés connus par ailleurs.

Un participant demande s'il serait possible d'agir via des agents pharmacologiques pour induire des cellules souches dans une direction voulue, sans recours à la thérapie cellulaire. Pour Raphaël Scharfmann, ce serait trop hasardeux car les cellules ES peuvent générer des tumeurs. Il vaut mieux envisager ces cellules comme un objet de recherche cognitive visant à comprendre comment on peut passer, via différentes étapes, à des cellules utilisables en thérapeutique.

Christian Pinset remarque cependant que la médecine a toujours fait des raccourcis et qu'il sera peut-être possible de développer une thérapie à base de cellules souches sans avoir compris tous les mécanismes de la différenciation.

Un autre participant revient sur l'utilisation de cellules bêta en toxicologie. Raphaël Scharfmann précise que les nouvelles normes européennes rendent très importante la production de données toxicologiques. Jacques Warcoïn ajoute que le projet IngeCell labellisé par Medicen est justement en partie destiné à la différenciation de cellules à façon pour des tests toxicologiques.

Un participant considère que les cellules du sang de cordon seraient préférables au plan éthique aux cellules ES. Christian Pinset lui répond que les cellules souches du sang ne sont pas adaptées à la différenciation de tissus non sanguins. Ce qui est logique car les cellules souches adultes n'ont pas la même fonction dans l'organisme que les cellules souches embryonnaires ; elles interviennent dans le renouvellement du tissu qui les héberge, non dans le développement d'un être organisé complet.

Frank Yates relève que l'on pourrait obtenir des cellules proches des cellules ES en reprogrammant des cellules somatiques par des procédés chimiques ou cellulaires et que c'est probablement la recherche sur les cellules ES qui permettra d'arriver éventuellement à cet objectif.

Notre sponsor



Jean-Thomas Vilquin note que certains articles sur les cellules souches adultes, jugés importants à leur publication, n'ont pu être reproduits ou ont abouti à des conclusions erronées. On s'est rendu compte que l'on avait sous-estimé un phénomène biologique important lorsque l'on pensait que des cellules souches adultes étaient capables de se différencier en cellules d'autres organes (transdifférenciation) : en fait, les cellules fusionnaient avec des cellules locales, des neurones par exemple, et par conséquent exprimaient les marqueurs de ces cellules. Cela induisait une sur-estimation des capacités de différenciation de ces cellules.

Un participant explique qu'il semble possible de faire repartir les cellules souches endogènes dans les tissus pathologiques ; les cellules souches injectées agiraient donc sur les cellules souches endogènes. En témoigne un cas de la maladie des os de verre, pour lequel des cellules souches mésenchymateuses ont entraîné la reprise de la croissance normale à partir des cellules locales alors que celles-ci étaient très peu nombreuses. De même, dans l'expérience du groupe de Katrina Leblanc (Stockholm), des patients souffrant d'un syndrome de rejet de greffe (GvHD) après transplantation de moelle osseuse semblent avoir bénéficié de l'infusion des cellules avec des cellules mésenchymateuses.

Selon **Jean-Thomas Vilquin**, ces deux situations miment une allogreffe, la première utilisant les capacités de reconstitution osseuse de ces cellules, la deuxième utilisant leur capacité immunomodulatrice. Raphaël Scharfmann précise toutefois qu'une cellule souche greffée peut avoir un effet permissif sur un autre événement. Par exemple après la greffe de cellules souches hématopoïétiques à des souris diabétiques, ces cellules souches migrent dans le pancréas, y forment de l'endothélium qui envoie des signaux permissifs à la régénération pancréatique.

On peut voir là l'intérêt actuel pour la notion de niche, reprend J.T. Vilquin. Les cellules souches se développent dans un environnement donné et un équilibre assez fin s'établit entre cellules de cet environnement et cellules souches. En fonction de leur position anatomique dans cette niche, elles prolifèrent soit en cellules filles différenciées, soit en cellules souches qui vont s'autorenouveler. Le rôle des cellules souches dans le développement du cancer est également à relier à cet aspect.

Jean-Thomas Vilquin propose quelques pistes de réflexion finales. Les cellules ES ont une utilité thérapeutique potentielle mais elles peuvent aussi servir, d'ores et déjà, de modèles d'étude des pathologies et pour tester des molécules. C'est un argument supplémentaire à faire valoir pour rendre pertinente la recherche sur les cellules ES. Les greffes cellulaires autologues, avec leurs problèmes de constitution de lots, et les allogreffes, avec le problème de la constitution de banques cellulaires, offrent deux stratégies différentes. Dans cette perspective, il serait nécessaire de développer des travaux sur la tolérance immunologique des greffes cellulaires, qui demeurent en retrait sur la recherche relative à l'immunité des greffes d'organes. Enfin, dans ces développements, l'ingénierie cellulaire jouera un rôle très important non seulement pour former des organes *ex vitro* mais aussi pour améliorer le sort des cellules thérapeutiques, dont beaucoup meurent une fois injectées.

Consultez les notes en page suivante...

Notre sponsor



-
1. STEMS, <http://www.stemsproject.eu/>
 2. IngeCell
http://www.medicen.org/index.php?option=com_content&task=view&id=70&Itemid=110
 3. Voir le dossier Diabète de Paris Développement
<http://www.parisdeveloppement.com/la-technopole-parisienne/3-poles-innovants/pole-sante/actualites-du-pole-sante/dossier-diabete-2006.html>
 4. <http://www.betacelltherapy.org/>
 5. <http://www.celogos.fr/>

Prochaine Transversale Santé :

Recherche (Pré)Clinique: Réussir son parcours !

Le 19 juin à 18h30
Dans les locaux de Medicen Paris Region



Notre sponsor

