

INSTITUT DES CELLULES SOUCHES
POUR LE TRAITEMENT ET L'ÉTUDE
DES MALADIES MONOGÉNIQUES

INSERM UEVE/AFM U861

I-Stem se positionne comme un centre de **recherche et développement** avec des objectifs thérapeutiques précis



I-Stem – Institut des cellules souches pour le traitement et l'étude des maladies monogéniques* – est un laboratoire qui explore les potentiels thérapeutiques des **cellules souches humaines, embryonnaires et adultes**, dans les maladies rares d'origine génétique. Il est dirigé par Marc Peschanski, directeur de recherche à l'Inserm. Soutenu par Genopole et accueilli au sein du bioparc, le laboratoire est issu d'une collaboration entre l'AFM, l'Inserm et l'université d'Évry-Val-d'Essonne. Il a également reçu des financements de nombreuses institutions, conseil régional d'Île-de-France, conseil général de l'Essonne, Agence nationale de la recherche, Communauté européenne, et fait partie du programme Ingecell du pôle de compétitivité Medicen Paris Région.

I-Stem a obtenu début 2005 la toute première autorisation à travailler sur les cellules souches embryonnaires humaines en France, à partir de lignées de cellules* importées de l'étranger. En juin 2006, il a reçu l'autorisation de l'Agence de la biomédecine pour construire une banque de lignées de cellules mutées*, pouvant servir de modèles pour l'étude des maladies monogéniques.

5 grands pôles de recherche : pour chaque domaine, une cible précise

Cardiomyopathies :

cardiogénèse et thérapie cellulaire des atteintes cardiaques associées à la myopathie de Duchenne et à l'ischémie

Génodermatoses :

modélisation pathologique de la maladie de Clouston

Biotechnologie :

usine cellulaire, ingénierie génétique et criblage à haut débit*

Maladies neurodégénératives :

thérapie cellulaire et modélisation pathologique de la maladie de Huntington

Maladies neuromusculaires :

modélisation pathologique de la myotonie de Steinert

LES CELLULES SOUCHES EMBRYONNAIRES HUMAINES n'existent qu'au stade blastocyste de l'embryon, entre 5,5 et 7,5 jours après la fécondation. Elles sont "immortelles", aptes à proliférer indéfiniment, et pluripotentes, c'est-à-dire capables de devenir, par différenciation, des cellules spécialisées de n'importe lequel des tissus de l'organisme. Un diagnostic préimplantatoire (DPI*), réalisé lors d'une fécondation *in vitro* à la demande de familles chez lesquelles existe un risque de transmission de maladie génétique, permet d'identifier les embryons indemnes, qui sont seuls réimplantés. Il est alors possible d'obtenir à partir des embryons porteurs de la maladie dont les parents ont fait don à la recherche, des lignées de cellules souches embryonnaires qui serviront de modèles de la maladie.

Glossaire

➤ **Maladie monogénique** : maladie due à une anomalie dans la séquence ou la structure d'un seul gène.

➤ **DPI** : Analyse – réalisée en cas de risque de maladie génétique grave – sur des embryons issus d'une fécondation *in vitro*, afin d'implanter les embryons non atteints.

➤ **Lignée de cellules** : une lignée cellulaire est une population homogène de cellules, stables après des mitoses successives et ayant en théorie une capacité illimitée de division.

➤ **Lignée de cellules mutées** : lignée de cellules porteuses d'une mutation connue pour entraîner un phénotype pathologique.

➤ **Criblage à haut débit** : étape robotisée du processus de découverte d'un médicament qui consiste à faire réagir le plus de composés possible avec une cible connue, tout en enregistrant les réactions biologiques et chimiques.

➤ **Thérapie cellulaire** : ensemble des procédures ayant pour objectif d'utiliser des cellules à des fins thérapeutiques.

➤ **Ingénierie génétique** : ensemble des activités permettant de modifier le génome, d'implanter, de supprimer ou modifier des gènes dans des organismes vivants.

➤ **Striatum** : petite région du cerveau impliquée dans le mouvement. La maladie de Parkinson et la maladie de Huntington sont caractérisées

par des lésions dans cette région du cerveau, avec comme conséquence une motricité fortement perturbée.

➤ **Motoneurone** : neurone dont le corps cellulaire, situé dans le système nerveux central, conduit l'influx nerveux vers la périphérie, vers les fibres musculaires squelettiques.

➤ **Kératinocyte** : cellule constituant 90% de la couche superficielle de la peau (épiderme) et des phanères (ongles, cheveux, poils). Elle synthétise la kératine, une protéine qui assure à la peau sa propriété d'imperméabilité et de protection extérieure.

Les cinq pôles de recherche



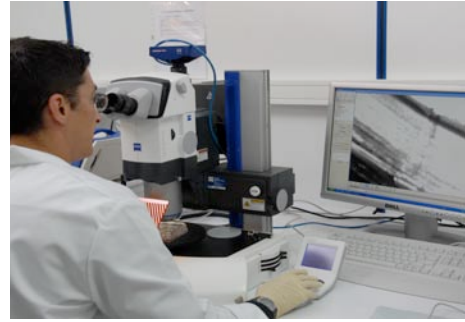
Biotechnologies des cellules souches embryonnaires humaines

Responsables du pôle : Sandrine Baghdoyan, Michel Cailleret et Marc Lechuga.

Objectifs : mettre en œuvre tous les outils technologiques permettant de transférer les résultats des recherches fondamentales vers l'application thérapeutique.

Outre la plate-forme de criblage à haut débit (*voir encadré*), l'équipe développe :

- **la production de cellules en masse**, grâce à des bioréacteurs rotatifs utilisant la microgravité et permettant le contrôle et l'optimisation des conditions de culture en continu (programme "usine cellulaire") ;
- **l'ingénierie génétique* des lignées**, destinée à apporter des propriétés nouvelles aux lignées cellulaires (programme "lignées outils"), et d'utiliser des banques d'acides nucléiques "génomique entière" pour l'analyse des mécanismes moléculaires des pathologies.



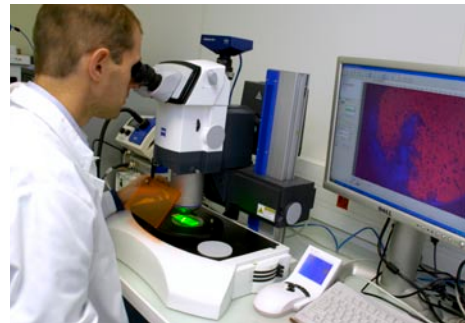
Cardiomyopathies

Responsables du pôle : Christelle Monville et Michel Pucéat.

Parmi les maladies conduisant à la dégénérescence des cardiomyocytes, les cellules du myocarde, les cibles actuelles sont les atteintes cardiaques associées à la myopathie de Duchenne et à l'ischémie.

- **Thérapie cellulaire** : l'objectif visé est de remplacer les cellules dégénérées par de nouvelles cellules produites par différenciation des cellules souches embryonnaires.

- **Modélisation pathologique** : en l'absence, à ce jour, de lignées de cellules mutées adéquates, l'objectif est de produire par ingénierie génétique des cellules souches embryonnaires "malades" mimant les pathologies génétiques cardiaques.



Maladies neurodégénératives

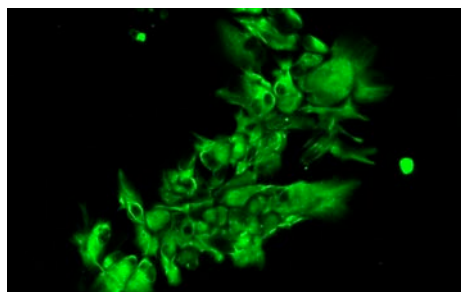
Responsable du pôle : Anselme Perrier.

Parmi les maladies dégénératives du système nerveux, la première cible est la maladie de Huntington, dont le défaut génétique provoque la destruction d'une petite région du cerveau, le striatum*.

- **Thérapie cellulaire** : il est maintenant possible de traiter efficacement la maladie de Huntington par greffe de neurones fœtaux, mais cette thérapie est encore impossible à généraliser du fait de sa lourdeur logistique.

L'objectif des travaux est de remplacer les cellules détruites par des cellules neuronales obtenues par des cellules souches embryonnaires.

– **Modélisation pathologique** : l'étude d'une lignée porteuse de la mutation causale de la maladie a permis d'identifier des anomalies biologiques liées à la mutation. L'objectif de cette équipe est de rechercher, par criblage à haut débit*, les molécules capables de corriger ces anomalies, qui pourraient devenir des médicaments.



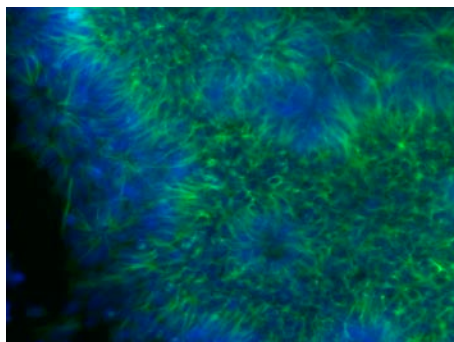
Génodermatoses

Responsable du pôle : Gilles Waksman.

Parmi les nombreuses maladies génétiques affectant les cellules de la peau, la cible actuelle est la maladie de Clouston, qui touche les cellules de l'épiderme, les kératinocytes*.

– **Développement de protocoles** permettant d'obtenir des kératinocytes et de reconstituer un épiderme.

– **En parallèle, en l'absence de lignée mutée provenant du DPI***, production, par ingénierie génétique d'une lignée de cellules souches modèle, portant la mutation responsable de la maladie.



Maladies neuromusculaires

Responsables du pôle : Cécile Martinat et Geneviève Piétu.

Parmi les nombreuses maladies affectant le muscle ou l'axe qui lui associe le motoneurone* de la moelle épinière, la cible actuelle est la dystrophie myotonique, dite de Steinert.

Modélisation pathologique :

– **grâce à une lignée mutée importée**, il s'agit d'identifier des anomalies biologiques liées à la mutation, puis de rechercher par criblage à haut débit* des molécules thérapeutiques ;

– **grâce à des "cocultures cellulaires"**, la reconstruction de l'axe motoneurone-muscle permet d'étudier l'impact de la mutation sur sa mise en place au cours du développement et sur son activité.

Le robot de criblage à haut débit



I-Stem a mis en place une plate-forme technologique unique destinée à réaliser des études systématiques à grande échelle de l'efficacité de molécules potentiellement thérapeutiques sur

les lignées cellulaires modèles de maladies. L'élément central de cette plate-forme est un robot capable de gérer en même temps, sans intervention humaine, la culture de cellules disposées dans près

de 40 000 puits – mini-boîtes de Pétri – indépendants et de "lire" les réponses des cellules aux molécules testées. Les premiers criblages* sont attendus au début de l'année 2008.

Programmes de recherche auxquels participe I-Stem

La compétition scientifique sur les cellules souches impose un effort particulier de conjonction des forces, grâce à des réseaux aux niveaux régional, national et européen. Ces réseaux impliquent de nombreux partenaires industriels, garants d'une orientation privilégiée vers l'application.

Programme INGECELL du Pôle de compétitivité Medicen Paris Région :

collaboration de onze équipes académiques et sept sociétés de biotechnologie franciliennes pour développer les applications médicales et industrielles des cellules souches embryonnaires humaines.



Programmes RIB (Recherche et innovation biotechnologique) de l'Agence nationale de la recherche :

- la société Celogos et Généthon pour la production de cellules musculaires et de cardiomyocytes à partir de cellules souches embryonnaires humaines ;
- la société GenoSafe et le laboratoire

de Stéphane Viville (Strasbourg) pour l'établissement d'une banque de lignées de cellules souches embryonnaires humaines porteuses de mutations ;

- la société LTKfarma et les laboratoires de Philippe Hantraye (Orsay) et David Klatzmann (Paris) pour la mise au point d'un système assurant la sécurité de la thérapie cellulaire.

Programme STEM-HD du FP6 de la Commission européenne, avec cinq équipes académiques et une société (Dialectica, Milan) (Belgique, France, Grande-Bretagne, Israël, Italie) sur l'exploration des mécanismes moléculaires et le traitement de la maladie de Huntington grâce à une lignée de cellules souches embryonnaires mutées.

Entretien

Marc Peschanski,
directeur scientifique
de l'Institut des
cellules souches
pour le traitement et
l'étude des maladies
monogéniques
(I-Stem), à Évry



« Notre premier objectif est de tenter de faire proliférer, à très grande échelle, des cellules souches embryonnaires humaines, puis de les guider dans leur différenciation [en cellules spécialisées, ndlr]. Notre second objectif est d'amener des projets jusqu'aux portes de l'essai clinique pour

différentes maladies (neurodégénératives, cardiaques, de la peau...). Enfin, nous étudions des lignées de cellules souches malades pour comprendre les mécanismes pathologiques et tester à l'échelle industrielle des molécules chimiques [grâce à un robot de criblage à haut débit, ndlr]. »

Des recherches sous contrôle strict

La recherche sur l'embryon est, par principe, interdite en France. À titre dérogatoire et pour cinq ans, la loi de bioéthique du 6 août 2004 permet cependant la réalisation de recherches à finalité thérapeutique dans des conditions extrêmement contrôlées. Les chercheurs autorisés peuvent travailler à partir d'embryons surnuméraires conçus dans le cadre d'une fécondation *in vitro*, que les parents choisissent de céder à la recherche.

Ces travaux de recherche sont strictement encadrés par l'Agence de la biomédecine, qui s'assure à chaque étape de leur conformité avec le cadre légal et les règles éthiques.

En cas de non-respect des conditions de délivrance de l'autorisation, l'agence peut suspendre ou retirer l'autorisation délivrée.

Au terme de cinq années d'expérience, l'Agence de la biomédecine et l'Office parlementaire d'évaluation des choix scientifiques et technologiques établiront chacun un bilan des recherches. Ces rapports pourront servir de base à un réexamen des dispositions de la loi de bioéthique par le Parlement.

Des enjeux importants

Les cellules souches embryonnaires proviennent de l'embryon humain aux tous premiers stades de son développement. Leur capacité à engendrer tout type de cellules humaines est porteuse d'espéros scientifiques et médicaux essentiels.

La recherche permettra par exemple de progresser dans la connaissance du développement humain, la compréhension des mécanismes biologiques qui caractérisent ces cellules, mais aussi dans une perspective de nouvelles voies thérapeutiques (comme la médecine régénérative).

L'Agence de la biomédecine autorise par dérogation les équipes de recherche, encadre les travaux de recherche d'un point de vue légal et éthique, évalue les recherches et établit un bilan au terme des cinq années de dérogation.

Source : agence de la biomédecine

www.agence-biomedecine.com



LES RECHERCHES SUR LES CELLULES SOUCHES EMBRYONNAIRES et

la création d'embryons à cette fin sont autorisées dans de nombreux pays, comme la Grande-Bretagne, la Belgique, la Suède, l'Espagne, Israël, la Chine, le Japon, la Corée du Sud, l'Afrique du Sud, etc. Un deuxième groupe de pays (Brésil, Canada, France, Pays-Bas, etc.) autorisent ces recherches – parfois pour un temps déterminé et selon certains critères limitatifs –, mais interdisent la création d'embryons. L'Allemagne et l'Italie acceptent

les recherches, mais refusent la création de lignées. En Autriche et en Pologne, toute recherche est interdite. Aux États-Unis, seules les recherches portant sur une vingtaine de lignées de cellules embryonnaires listées en 2001 bénéficient de financements fédéraux, mais chaque État est libre d'autoriser ou non les recherches bien au-delà, à l'instar de la Californie qui leur consacre actuellement 3 milliards de dollars.



Plans d'accès

Par la route



- 1 Depuis Paris, prendre l'autoroute **A6**, en direction de Lyon.
- 2 Sortie **N104** (Francilienne): A5 – Corbeil-Essonnes – Melun Sénart. Continuer à suivre ces indications.
- 3 Sur la N104, sortie **N7**: Corbeil-Essonnes – Évry Village.
- 4 Au 1^{er} rond-point, prendre à gauche: direction **Évry - Paris**.
- 5 Au 2^e rond-point, prendre à gauche: direction **Genopole Campus 1 (Site H. Desbruères - AFM)**.
- 6 Au 3^e rond-point, prendre à gauche. Le parking visiteurs est à votre gauche.

Renseigner «1, Rue de l'Internationale», puis arrivé sur le site, suivre : Genopole Campus 1 (Site H. Desbruères - AFM).
Coordonnées géographiques :
Longitude : E 2° 26' 59" - Latitude : N 48° 37' 7"

Par le RER



- 1 Depuis Paris, prendre le **RER ligne D** en direction de **Corbeil-Essonnes via Évry-Courcouronnes**, sortir à la **gare Bras de Fer Genopole**. Emprunter la sortie en queue de train. En haut de l'escalator, dans le hall, prendre la sortie **Place du 19 mars 1962**. **Toujours suivre le panneau Piéton AFM-Généthon-Génocentre.**
- 2 Traverser le square puis emprunter le tunnel piéton (Passage des Dardanelles) sous la N7.
- 3 Derrière l'AFM, emprunter le **passage piéton** à gauche (Allée du Père Duchêne).
- 4 Tourner à gauche et longer la **rue de l'Internationale** jusqu'au rond-point.
- 5 Tourner à droite et longer le grillage pendant 50 m.
- 6 Passer le portillon et entrer sur le site. Se présenter à l'accueil.

I-STEM – Inserm/UEVE/AFM U861
Genopole® Campus 1
5, rue Henri-Desbruères
91030 Évry Cedex
lgrannec@istem.genethon.fr
www.istem.eu

Inserm

Institut national
de la santé et de la recherche médicale

