



Instituts
thématiques



Inserm

Institut national
de la santé et de la recherche médicale

Paris le 31 mars 2011

Attention information sous embargo jusqu'au jeudi 31 mars 2011, 18 heures, heure de Paris

Communiqué de presse

Nouvelle première scientifique grâce aux cellules souches embryonnaires humaines

Pour la première fois, grâce à des cellules souches embryonnaires humaines (hES) issues du diagnostic pré-implantatoire, les chercheurs de l'Inserm au sein de l'Institut des cellules souches pour le traitement et l'étude des maladies monogéniques (Istem- UEVE U861/AFM) ont réussi à identifier des mécanismes jusqu'alors inconnus impliqués dans la dystrophie myotonique de Steinert. Ce travail est publié le 31 mars 2011 dans la revue *Cell Stem Cell* et a été financé notamment grâce aux dons du Téléthon.

La dystrophie myotonique de Steinert est la plus fréquente des dystrophies musculaires de l'adulte. Sa prévalence est estimée à 1/8.000, soit environ 7 à 8000 malades en France. Elle est caractérisée par une lenteur anormale de la décontraction musculaire qui désorganise tous les mouvements, et par une atteinte concomitante de très nombreux autres organes. Il existe notamment des troubles du rythme cardiaque, une cataracte, des anomalies endocriniennes multiples, des troubles cognitifs et du sommeil... A ce jour, elle ne bénéficie d'aucun traitement curatif.

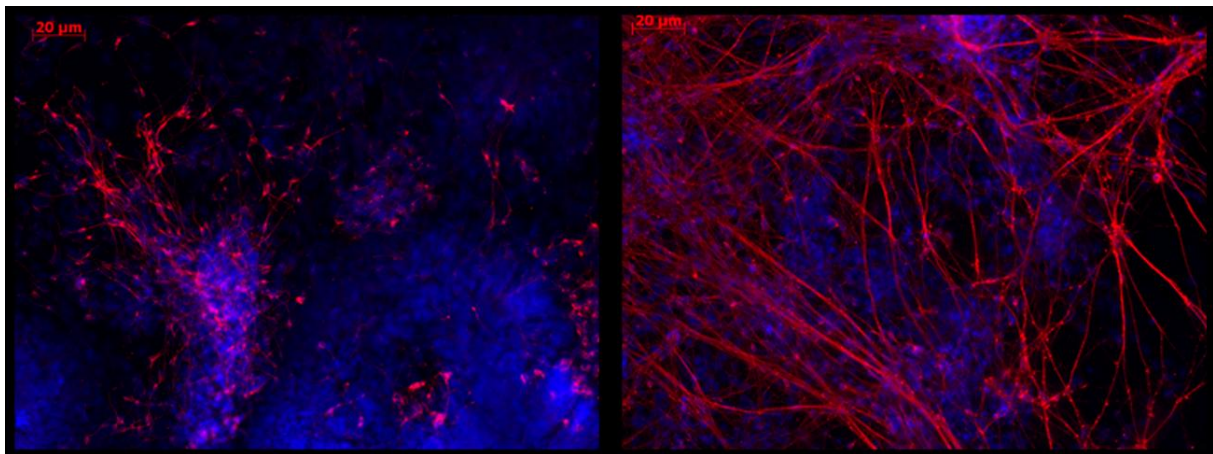
Un pari réussi

Pour identifier de nouvelles stratégies thérapeutiques contre les maladies génétiques, les chercheurs font appel à des approches expérimentales qui utilisent des cellules portant dans leur génome les lésions causales et que l'on peut étudier en laboratoire. Jusqu'à aujourd'hui, les scientifiques n'avaient accès qu'à deux types de cellules, celles obtenues par prélèvement chez des patients et celles créées par manipulation génétique en laboratoire. Ces ressources cellulaires ont permis d'avancer mais présentent chacune des limitations importantes : il est toujours difficile, et souvent impossible, d'obtenir par prélèvement les cellules de patients que l'on souhaite étudier (par exemple des neurones ou des cellules cardiaques...); il est, en parallèle, souvent compliqué d'interpréter des résultats obtenus à l'aide de cellules génétiquement modifiées qui ne reproduisent que partiellement les caractéristiques physiologiques.

Les cellules souches embryonnaires humaines se caractérisent par deux propriétés physiologiques qui permettent de surmonter ces obstacles. Elles sont capables à la fois de se diviser à l'infini en laboratoire et, une fois mises dans les conditions requises, de se spécialiser dans tous les types cellulaires de l'organisme. Elles donnent ainsi accès à des cellules parfaitement physiologiques, dans la quantité voulue quelle qu'elle soit, et dans le type voulu, quel qu'il soit. L'intérêt de ces cellules est renforcé par l'accès ouvert par le

diagnostic pré-implantatoire à des cellules souches embryonnaires humaines porteuses d'une lésion du génome responsable de maladies génétiques.

Les utiliser pour identifier et comprendre les mécanismes associés à une maladie génétique est le pari qu'ont relevé les chercheurs d'I-Stem en utilisant des lignées de cellules souches embryonnaires humaines porteuses de la mutation causale de la dystrophie myotonique de Steinert. Grâce à la capacité de ces cellules à se spécialiser en neurones moteurs, les neurones qui contrôlent les muscles à partir de la moelle épinière, l'équipe co-dirigée par Cécile Martinat et Marc Peschanski a pu étudier l'effet de la mutation sur la formation de ces connexions neuro-musculaires. Des analyses comparatives entre les cellules provenant d'embryons affectés et celles provenant d'embryons sains ont permis d'associer à la maladie une pousse exubérante de prolongements neuronaux, paradoxalement associée à une réduction drastique du nombre de contacts synaptiques et donc de la transmission de l'information vers les muscles. Au niveau moléculaire, les chercheurs ont identifié deux gènes de la même famille, SLITRK 2 et 4, dont l'expression était très faible du fait de la maladie. La correction de ces défauts moléculaires jusqu'alors inconnus mais, depuis, confirmés chez les patients, induisait celle des anomalies neuro-musculaires, et démontrant le lien direct entre les deux phénomènes.



(Crédit photo C Martinat/Inserm)

La mutation DM1 entraîne une augmentation anormale des prolongements neuronaux (à gauche : neurones contrôles ; à droite : neurones atteints)

« Aucune autre approche expérimentale n'aurait permis aujourd'hui d'élucider ces mécanismes, en particulier parce qu'il n'existait pas de moyen d'accéder à des neurones moteurs humains porteurs de la maladie, explique Cécile Martinat, chargée de recherche à l'Inserm. Il n'existait pas a fortiori de moyen de produire de telles cellules en quantité, alors que cela est essentiel aux approches qui ont permis ici de déchiffrer les mécanismes en jeu. »

Aujourd'hui, ces travaux ouvrent un champ d'exploration considérable. Des dizaines de lignées cellulaires issues d'embryons porteurs d'autres maladies génétiques diverses, sont disponibles dans les banques de cellules des laboratoires. Parmi ces maladies, les équipes d'I-Stem sont déjà lancées, par exemple, sur la maladie de Huntington ou la neurofibromatose de type 1... Ces multiples lignées sont autant de programmes de modélisation pathologique à venir.

Au-delà, les équipes d'I-Stem ont déjà entrepris d'utiliser les cellules porteuses de la dystrophie myotonique de Steinert qu'elles ont caractérisées pour chercher des médicaments susceptibles de corriger les anomalies en laboratoire, premier pas vers la découverte éventuelle de traitements applicables chez les patients. Cette étape, dite de

« criblage de médicaments », ouvre sur l'analyse parallèle de plusieurs dizaines de milliers de composés pharmacologiques par semaine.

Loi de bioéthique : où en sommes-nous ?

Dans quelques jours, le projet de révision de la Loi de Bioéthique sera discuté en séance publique au Sénat. Malgré les demandes des scientifiques, l'interdiction d'utilisation des cellules souches embryonnaires humaines reste effective et les dérogations exceptionnelles dans le projet présenté par le gouvernement. Certains amendements, s'ils étaient finalement maintenus, rendraient ces dérogations quasiment impossibles pour tout un pan de la recherche, celui de la modélisation des pathologies qui ouvre sur le « criblage des médicaments ».

Les différentes étapes de la discussion sur le site du sénat :
<http://www.senat.fr/dossier-legislatif/pjl10-304.html>

Pour en savoir plus :

Source

Mutant human embryonic stem cells reveal neurite and synapse formation defects in Type 1 Myotonic Dystrophy

Antoine Marteyn¹, Yves Maury², Morgane Gauthier¹, Camille Lecuyer², Remi Vernet¹, Jérôme Denis¹, Geneviève Pietu¹, Marc Peschanski¹ and Cécile Martinat^{1*}

1 INSERM/UEVE UMR 861 I-STEM AFM, 5 rue H. Desbruères 91030 Evry Cedex, France;

2 CECS, I-STEM AFM, 5 rue H. Desbruères 91030 Evry Cedex, France

Cell Stem Cell, 31 mars 2011

Contacts presse

Priscille Rivière/Inserm - presse@inserm.fr

Tel : 01 44 23 60 97

Anne-Sophie Midol/Stéphanie Bardon/ AFM – presse@afm.genethon.fr

Tél : 01 69 47 28 28

Contacts chercheurs :

Cécile Martinat

Chargé de recherche Inserm

ISTEM (INSERM/UEVE UMR 861)

Tel : 01 69 90 85 33

cmartinat@istem.fr

Marc Peschanski

Directeur de recherche Inserm

Directeur d'ISTEM (INSERM/UEVE UMR 861)

Tél: 01 69 90 85 17

mpeschanski@istem.fr

Association de malades

Association Française contre les Myopathies (AFM)

N° accueil familles : 0810 811 088

www.afm-telethon.fr

L'Institut I-Stem

I-Stem, l'Institut des cellules Souches pour le Traitement et l'Etude des maladies Monogéniques est une construction originale à bien des égards. Lancé il y a 6 ans à petite échelle – 20 personnes – et de façon expérimentale par Christian Bréchet, alors Directeur Général de l'INSERM, et Laurence Tiennent-Herment, Présidente de l'Association Française contre les Myopathies, il a rapidement démontré la faisabilité d'une sorte de *joint venture* scientifique associant le public et le privé associatif autour d'un objectif commun, l'exploration des potentiels thérapeutiques des cellules souches dans les maladies rares d'origine génétique. Il a alors pu, dès 2007, prendre son envol pour atteindre aujourd'hui 90 membres. I-Stem est le plus grand laboratoire français dédié aux cellules souches pluripotentes humaines, qu'elles soient d'origine embryonnaire ou obtenues par reprogrammation génique (cellules « iPS »).

Retrouvez une présentation complète d'I-STEM sur le site www.istem.eu