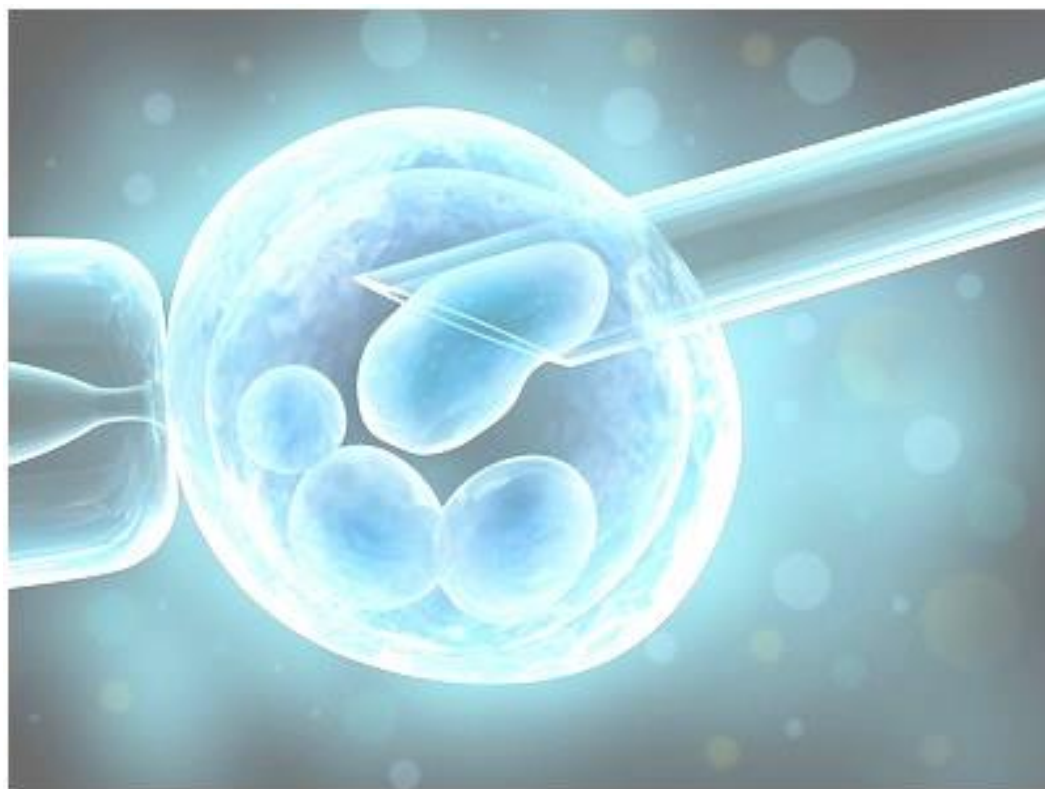


## **CELLULES SOUCHES**

# **10 ANS POUR PASSER DE LA RECHERCHE FONDAMENTALE AUX PREMIERS ESSAIS SUR L'HOMME**



## **DOSSIER DE PRESSE 27 OCTOBRE 2015**

Contact presse :  
Stéphanie Bardon – 01.69.47.12.78  
[sbardon@afm-telethon.fr](mailto:sbardon@afm-telethon.fr)

# MÉDECINE RÉGÉNÉRATIVE : LES CELLULES SOUCHES EMBRYONNAIRES / IPS, UNE NOUVELLE ARME THÉRAPEUTIQUE ?

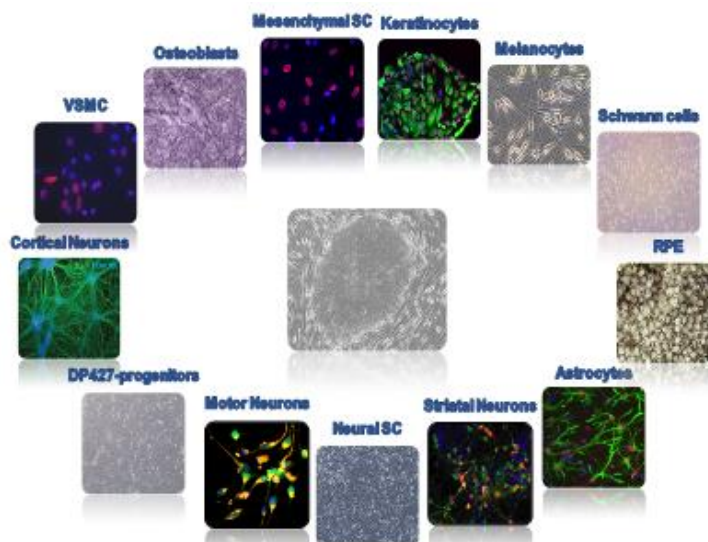
La thérapie cellulaire consiste à greffer des cellules pour réparer ou régénérer un organe ou un tissu endommagé. Ces cellules qui proviennent du patient ou d'un donneur, sont cultivées pour être multipliées puis greffées au malade.

La thérapie cellulaire repose sur trois types cellulaires :

- **Les cellules souches dites « adultes »** sont des cellules capables de se régénérer, comme celles du sang, du foie, de la surface des intestins, des muscles... Elles participent au renouvellement de nos tissus. Elles peuvent être prélevées sur le patient, être cultivées puis réinjectées, sans risque de rejet. En revanche, elles ont une capacité de différenciation limitée et sont assez rares et difficiles à isoler et à cultiver.
- **Les cellules souches dites « embryonnaires »** se trouvent dans l'embryon lorsqu'il est au stade de quelques cellules – entre 5 et 7 jours - . Faciles à cultiver et capables de proliférer à l'infini, elles peuvent se transformer en tout type de cellules spécialisées : de peau, de muscle, d'intestin, de veine...
- **Les cellules souches pluripotentes induites (cellules iPS)** permettent à partir de cellules souches adultes de produire des cellules souches ayant les caractéristiques des cellules souches embryonnaires.

**Les cellules souches adultes sont déjà utilisées en clinique : greffe de cellules souches cutanées, hématopoïétiques, mésenchymateuses... Mais leur maturité limite leur utilisation thérapeutique. Les cellules souches embryonnaires et les cellules iPS ouvrent, de par leurs propriétés, de nouvelles perspectives thérapeutiques. Zoom sur les essais cliniques en cours et à venir.**

## LES CELLULES SOUCHES EMBRYONNAIRES ET LES CELLULES IPS DONNENT UN ACCÈS ILLIMITÉ A DE TRÈS NOMBREUX TYPES CELLULAIRES HUMAINS



# LE LABORATOIRE I-STEM, A PEINE 10 ANS ET DÉJÀ DES AVANCÉES MAJEURES

Les cellules souches embryonnaires humaines comme les cellules iPS sont capables de se multiplier à l'identique, de façon illimitée et de donner naissance à tous les tissus de l'organisme. C'est pour exploiter, à des fins thérapeutiques, ces deux qualités, qu'I-Stem, l'Institut des cellules souches pour le traitement et l'étude des maladies monogéniques, a été créé par l'AFM-Téléthon et l'Inserm en 2005. Son objectif : utiliser ces cellules en tant qu'outils pour comprendre les maladies génétiques et trouver des molécules susceptibles de les soigner, mais aussi en tant que "médicaments" cellulaires. Aujourd'hui, les premiers essais cliniques voient le jour.

## FOCUS SUR LES PROJETS DE THÉRAPIE CELLULAIRE :

### ⇒ des cellules souches pour traiter les maladies neurodégénératives

Une équipe d'I-Stem est parvenue à obtenir des neurones striataux et corticaux fonctionnels — des neurones du cerveau qui dégénèrent dans la maladie de Huntington, une maladie neurodégénérative rare — à partir de cellules souches embryonnaires. Forts de ces résultats, I-Stem prépare un essai de thérapie cellulaire dans la maladie de Huntington, une maladie neurodégénérative rare. Il reste encore des étapes à franchir avant son lancement, prévu en 2019, mais l'équipe d'Anselme Perrier a d'ores et déjà constaté que la greffe de ces neurones se révélait prometteuse dans les modèles animaux.

### ⇒ des cellules souches pour traiter des pathologies de la peau:



L'équipe de Christine Baldeschi a réussi à amener des cellules souches embryonnaires humaines jusqu'au stade de kératinocytes, des cellules de la peau. Aujourd'hui, un essai clinique est en préparation pour traiter les ulcères cutanés liés à la drépanocytose, une maladie génétique du sang. Cet essai prometteur, mené en collaboration avec l'Assistance Publique des Hôpitaux de Paris, devrait être lancé en 2017 sur 39 patients.

### ⇒ des cellules souches pour traiter des pathologies de la rétine

Les chercheurs d'I-Stem maîtrisent la production de l'épithélium pigmentaire rétinien, chargé de protéger les photorécepteurs de la dégénérescence, aussi bien avec des cellules souches embryonnaires humaines qu'avec des iPS. Cet épithélium étant affecté dans certaines rétinites pigmentaires d'origine génétique, Christelle Monville et son équipe ont développé un protocole de thérapie cellulaire, en collaboration avec l'Institut de la Vision, pour ces pathologies rares et pour une forme de dégénérescence maculaire liée à l'âge (atrophique). Les essais cliniques sont prévus pour 2017 sur une vingtaine de patients.

## DES OUTILS POUR LE CRIBLAGE PHARMACOLOGIQUE

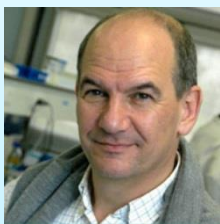
En parallèle, I-Stem consacre une partie de son activité au criblage de molécules. Cette technique a pour objectif de tester sur des modèles cellulaires de la maladie reproduite à partir de cellules souches embryonnaires et d'iPS, des molécules nouvelles ou déjà mises sur le marché dans le cadre d'autres indications. Grâce à cette technique, les chercheurs repèrent les molécules ayant une action thérapeutique. Les chercheurs ont notamment obtenus des résultats dans :

◆ **la dystrophie myotonique de type I (maladie de Steinert)** : En 2014, un premier essai clinique, dont I-Stem est le promoteur, a débuté à l'hôpital Henri Mondor de Créteil sous la conduite du Dr Guillaume Bassez. A partir de cellules souches embryonnaires humaines porteuses de mutations du gène DMPK impliqué dans la maladie, les chercheurs ont identifié un gène dont l'extinction corrige certains défauts des cellules malades. Grâce au criblage de molécule, ils ont identifié une molécule déjà utilisée pour le diabète qui « mime » cette extinction. Après avoir fait la preuve de concept chez l'animal, I-Stem a lancé l'essai clinique, actuellement en cours.

◆ **des maladies du motoneurone** : Cécile Martinat, chargée de recherche Inserm, et son équipe ont réussi à obtenir des motoneurones à partir de cellules souches. Pouvant, de fait, en étudier le fonctionnement, les chercheurs ont mis en évidence des « problèmes de communication » entre ceux-ci et le muscle notamment dans la dystrophie myotonique de Steinert et l'amyotrophie spinale. Grâce au criblage à haut débit, ils ont ensuite pu identifier des combinaisons de molécules qui permettent d'obtenir deux populations de motoneurones distinctes, dont le dysfonctionnement est à l'origine de ces maladies. A terme, l'objectif est faire émerger de nouvelles voies thérapeutiques.

**En 10 ans seulement, ce laboratoire aujourd'hui pionnier dans le domaine de la thérapie cellulaire, est passé de la recherche fondamentale sur les cellules souches embryonnaires aux premières applications cliniques.**

### I-STEM, EN BREF



Dirigé par **Marc Peschanski**, Directeur scientifique d'I-Stem, et Directeur de recherche Inserm

• Deux entités administratives :

→ Unité mixte de recherche UMR861 Inserm / Université Evry Val d'Essonne

→ Centre d'Etude des Cellules Souches (association loi 1901 créée par l'AFM-Téléthon)

• 8 équipes de recherche : maladies musculaires, maladies du motoneurone, maladies neurodégénératives, rétinopathies, neuroplasticité et thérapeutique, génodermatoses, biotechnologies des cellules souches, maladies du vieillissement

• 1 plateau technologique regroupant 5 plateformes : criblage, bioproduction de cellules, optimisation clinique, séquençage à haut débit, contrôle qualité

• 60 permanents (54 scientifiques et 6 administratifs et support) et 10 à 15 étudiants et post-doctorants selon les années

• Financement 2014 :

→ 8,2 millions d'euros dont 3,5 millions d'euros financés par l'AFM-Téléthon

# LES CELLULES SOUCHES EMBRYONNAIRES AU SERVICE DU CŒUR



**Un essai clinique de phase I de thérapie cellulaire à base de cellules souches embryonnaires humaines, dans l'insuffisance cardiaque sévère, a débuté en octobre 2014, à l'Hôpital européen Georges Pompidou. Cet essai est mené par l'équipe de Philippe Menasché (Service de Chirurgie Cardio-vasculaire, Hôpital Européen Georges Pompidou, AP-HP, Université Paris Descartes, INSERM U 970), en collaboration avec celle de Valérie Vanneaux et Jérôme Larghero du département de biothérapies cellulaires et tissulaires à l'hôpital Saint-Louis à Paris.**

## ⇒ L'ESSAI

Cette thérapie est issue des travaux initiés par Michel Puceat en 2007 alors à I-Stem et soutenu par l'AFM-Téléthon.

A partir d'une lignée de cellules souches embryonnaires humaines, sont dérivées des cellules progénitrices cardiaques. Celles-ci sont ensuite « encapsulées » dans un gel de fibrine, une protéine filamenteuse. Ce "pansement" est greffé sur l'épicaarde (la couche



externe du cœur), au niveau de la zone à traiter. Il est ensuite recouvert d'un lambeau de péricarde autologue (le péricarde est la membrane qui enveloppe le cœur), c'est-à-dire prélevé chez le malade afin d'améliorer la viabilité du greffon cellulaire. Une fois la greffe faite, les malades reçoivent un traitement immunosuppresseur oral transitoire.

## ⇒ OBJECTIFS DE L'ESSAI

L'objectif principal de l'essai est l'évaluation de la tolérance et de la sécurité du traitement pendant l'opération, un an après la greffe et dans les cinq ans qui suivent.

Le second objectif de l'essai est l'évaluation de l'efficacité du traitement sur la fonction cardiaque.

## ⇒ A QUI S'ADRESSE L'ESSAI

L'essai s'adresse à des malades — hommes et femmes — âgés de 18 à 80 ans présentant une paralysie partielle du cœur (akinésie) due à un infarctus du myocarde datant de plus de six mois, et une insuffisance cardiaque invalidante, résistante aux traitements médicaux habituels. Ces patients ont un défibrillateur cardiaque éventuellement associé à une resynchronisation ventriculaire, et ils doivent bénéficier d'une chirurgie cardiaque (pontages coronaires et/ou réparation ou remplacement valvulaire pour insuffisance mitrale ischémique), à l'exclusion d'une transplantation. Une première malade a été greffée en octobre 2014. Elle a bénéficié dans le même temps d'un pontage coronarien. Au total, il est prévu d'inclure 6 malades dans cet essai.

## ⇒ PREMIERS RÉSULTATS

Aujourd'hui, la première malade traitée va bien et la zone traitée se contracte, mais il est encore difficile de savoir si cette amélioration est due à la greffe et/ou au pontage.

Quant au mécanisme d'action du pansement cellulaire, il n'est pas encore tout à fait élucidé. A priori, les cellules greffées ne vont pas produire par elles-mêmes un nouveau tissu cardiaque — « à terme, elles devraient même disparaître » précise Philippe Menasché —, mais elles vont plutôt sécréter des facteurs favorisant "l'auto-réparation" du cœur.

# LES CELLULES SOUCHES AU SERVICE DE LA VISION



**L'équipe du Pr Sahel, directeur de l'Institut de la Vision, centre de recherche Inserm-Université Pierre et Marie Curie-CNRS, a développé en collaboration avec I-Stem, un protocole clinique de thérapie cellulaire dans les rétinopathies pigmentaires** liées à une mutation affectant des gènes exprimés dans l'épithélium pigmentaire rétinien, régulant la synthèse de protéines qui interviennent dans le cycle visuel. Ces pathologies ont en commun un défaut de vision nocturne. Le gène RPE65 est un des gènes identifiés pour son implication dans des dystrophies rétiniennes. L'atteinte est sévère et congénitale et appartient au groupe des amauroses congénitales de Leber. D'autres formes de rétinopathies pigmentaires liées à des mutations

affectant d'autres gènes de l'épithélium pigmentaire rétinien (LRAT, MERTK et RDH5) sont également ciblés par cette approche.

## ⇒ L'ESSAI : OBJECTIFS ET PERSPECTIVES

Ce projet vise à évaluer la tolérance d'une greffe de cellules de l'épithélium pigmentaire rétinien dérivées de cellules souches embryonnaires humaines, disposées sur un support biologique (membrane amniotique) chez ces patients. Cette première étude est un essai de phase I, en escalade de dose qui prévoit l'inclusion de 3 cohortes de dix patients à des stades évolués. Les patients ciblés par cet essai sont déjà identifiés et présélectionnés au sein du CMR/CIC des Quinze-Vingts. Le protocole et les méthodologies adaptées pour l'évaluation de cette stratégie ont été spécifiquement développés et l'essai devrait débuter dès que le financement du projet et le processus de soumission pour approbation par nos autorités de santé sont finalisés.

# LES CELLULES IPS ET PERSPECTIVES



**Pr Annelise Bennaceur Griscelli**  
**ESteam Paris Sud, Inserm UMRS 935, Villejuif.**

Les preuves du concept des thérapies cellulaires dite « substitutives ou réparatrices » consistant à remplacer chez un malade une population cellulaire détruite ou déficiente par les cellules souches tissulaires adultes autologues ou allogéniques ont été apportées cliniquement en hématologie depuis 20 ans (greffes de cellules souches hématopoïétiques). Ce concept a été élargi à d'autres tissus utilisant des cellules accessibles, plus ou moins différenciées issues d'organes donateurs ou de tissus autologues du patient. Les applications cliniques développées à partir de cellules souches ou progéniteurs adultes concernent à titre d'exemple la greffe d'épiderme chez les grands brûlés, la greffe de cellules souches mésenchymateuse dans les ischémies cardiaques, les maladies auto-immunes, la greffe de cellules d'îlots  $\beta$  issus de pancréas donateurs dans le diabète. Ces études sont pour la majorité d'entre-elles encore en phase d'essais de I-II et certaines présentent un succès clinique préliminaire. Dans certains cas des efficacités transitoires ou des échecs. Ces protocoles comportent des obstacles importants tels que : l'accessibilité parfois difficile et le nombre insuffisant de cellules thérapeutiques, une logistique lourde et coûteuse limitant le nombre de patients traités. Aujourd'hui, la cellule idéale de support des thérapeutiques des maladies ischémiques, métaboliques ou dégénératives demeure à identifier.

**Ces nombreuses difficultés incitent à évaluer le pouvoir thérapeutique des cellules souches embryonnaires et pluripotentes humaines (CSP).** Ce modèle cellulaire présente l'avantage de pouvoir produire en masse des cellules potentiellement thérapeutiques et de constituer des banques spécifiques selon les demandes et les besoins. Les CSP humaines à l'état pluripotent ou différenciées ex vivo de façon sélective ou instructive pourront être utilisées :

- 1) à des fins transfusionnelles ;
- 2) de thérapie cellulaire réparatrice
- 3) de greffe d'organe développé par bio-ingénierie ;
- 4) de thérapie cellulaire et génique adoptive par l'apport in situ ou l'adressage de cellules génétiquement modifiées dans les territoires concernés de « protéines-médicaments » ou de «cellules tueuses» ou «cellules protectrices».

**L'utilisation des CSP pourrait avoir des champs d'application plus larges encore que ceux de la médecine régénératrice, car le potentiel thérapeutique des CSP ne se limite pas au remplacement des cellules défectueuses.** Elles peuvent également participer au rétablissement d'une fonction défectueuse.

Les CSP pourraient aussi servir à identifier les facteurs thérapeutiques pour des affections liées à des gènes défectueux et héréditaires. Injectés directement, ces facteurs thérapeutiques pourraient alors remplacer l'administration des CSP.

Au cours des 10 dernières années, des progrès considérables et sauts technologiques ont été réalisés dans la biologie des cellules souches pluripotentes et en particulier, grâce à la meilleure compréhension du réseau moléculaire impliqué dans la préservation de la pluripotence des CSEh.

La découverte révolutionnaire par l'équipe de S. Yamanaka de l'induction de la pluripotence par la technique de reprogrammation cellulaire offre de nouvelles sources de cellules souches pluripotente appelées iPS (pour cellules souches pluripotentes induites).

Ces IPS constituent une alternative possible aux CSEh permettant de s'affranchir des limites éthiques des CSEh. La stratégie de reprogrammation cellulaire permet également d'élargir les champs d'application de modélisation de nombreuses pathologies humaines pour reproduire les altérations fonctionnelles des tissus lésés et développer une médecine de précision et thérapies ciblées.

La révision de la loi de Bioéthique en 2015, a permis à quelques équipes françaises de travailler sur les cellules souches embryonnaires humaines pour la recherche et innovation thérapeutique des maladies monogéniques graves et le développement de thérapie régénératrice. Notre laboratoire ainsi que 3 autres laboratoires (Evry/Strasbourg, Lyon et Montpellier) ont dérivé les premières lignées françaises de CSEh à partir d'embryons de DPI. La France dispose aujourd'hui de 22 lignées embryonnaires normales et pathologiques et sont utilisées pour rechercher de nouvelles molécules capables de corriger le phénotype de la maladie.

Des progrès considérables ont été réalisés depuis cette découverte, tant sur le plan technique que sur la démonstration de l'utilité thérapeutique des cellules ES et IPS et les premiers essais chez l'homme ont démarrés aux USA UK Japon et en France.

Afin d'envisager des applications à grande échelle, un consortium international a été envisagé. La France sera un des partenaires de GAIT (Global Alliance for iPS Therapies) qui est une fédération internationale visant à regrouper et harmoniser les procédures de fabrication et d'ingénierie des cellules IPS et cellules différentes rassembler l'ensemble des banques d'iPSCs à usage clinique au niveau international.

L'INFRASTRUCTURE NATIONALE D'INGENIERIE DES CELLULES SOUCHES PLURIPOTENTES « INGESTEM » a été labellisé par les investissements d'Avenir (Lauréat 2012) et réunit cinq partenaires académiques (ESteam Paris Sud, Villjuif ; I-Stem, Evry ; Prima-Stem, Lyon ; IRB, Montpellier ; IGBMC, Strasbourg). Ce consortium réunit des expertises complémentaires qui à travers des interactions synergiques vont relever le défi de générer des iPSC et des cellules différenciées pour les applications cliniques.

Ce consortium a pour mission notamment de développer les méthodes optimales de reprogrammation, les protocoles de différenciation standardisés, d'étudier les statuts génomiques (instabilité) et épigénétiques des produits cellulaires. Les modèles animaux, notamment de porc et de primate seront disponibles pour évaluer in vivo la faisabilité des protocoles de thérapies cellulaires dérivées d'iPSC, tester l'innocuité, la réaction immunitaire et la fonctionnalité du greffon.

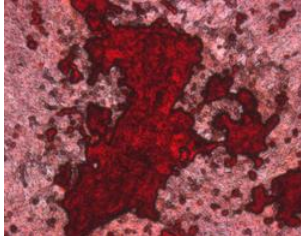
De nouveaux laboratoires de dimension adaptée aux normes réglementaires de production industrielle des cellules souches sont construits au Génomipole d'Evry avec l'Université Paris Sud / Paris Saclay et l'Inserm pour développer une Biobanque Nationale des cellules iPSC générées à partir de donneurs sains HLA haplotypés. Le projet Haplobanque vise à produire une source illimitée de cellules souches haplotypées (homozygotes A, B et DR) qui sera mise à disposition pour la production de médicaments de thérapies Innovantes (MTI) compatibles avec la majorité de la population. Les études ont confirmé que 150 Lignées HLA homozygote A, B, DR couvrent 93% de la population caucasienne. L'impact est fort étant donné le spectre de la population concerné et l'avancé thérapeutique que cela représente.

Ce consortium unique en France s'associera à des partenaires comme l'EFS et des sociétés de biotechnologies pour permettre un développement plus rapide, plus efficace et standardisé de ces cellules souches, autorisant ainsi une industrialisation plus rapide avec des retombées importantes dans le domaine des médicaments et de la médecine régénérative. Un congrès international organisé par ce réseau aura lieu les 19 et 20 novembre prochains à Paris.



# LES AUTRES ESSAIS CLINIQUES EN COURS\*

## A partir de cellules souches embryonnaires



© Inserm, D. Noël

Une société de biotechnologie américaine (Ocata Therapeutics) utilise des **cellules souches embryonnaires humaines différenciées en cellules de la rétine pour lutter contre la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA)** et différenciées en **cellules épithéliales pigmentaires de la rétine pour lutter contre la dystrophie maculaire de Stargardt**. Dans les deux cas, des essais de phase I et II sont en cours pour évaluer la sécurité de cette approche et évaluer l'effet thérapeutique. Les premiers résultats sont modestes, mais positifs. Un autre essai vient de débiter dans la DMLA, piloté par [The London Project to Cure Blindness](#) en partenariat avec un laboratoire pharmaceutique (Pfizer). L'idée est la même : développer des cellules de la rétine à partir de cellules souches embryonnaires pour les injecter à des patients de plus de 50 ans souffrant de cette baisse d'acuité visuelle.

Autre maladie ciblée par ce type d'approche : le [diabète de type 1](#). Une société de biotechnologie américaine (ViaCyte) a lancé un essai clinique se fondant sur l'utilisation de **cellules de pancréas productrices d'insuline obtenues à partir de cellules souches embryonnaires**. Les cellules à greffer sont **encapsulées dans un disque** sophistiqué : ce dispositif permet à l'insuline et au glucose de diffuser, mais protège le greffon d'une réaction immunitaire de l'hôte. Les résultats précliniques sont encourageants. L'objectif est de restaurer la production d'insuline à long terme chez les patients.

\* source Inserm <http://www.inserm.fr/thematiques/immunologie-inflammation-infectiologie-et-microbiologie/dossiers-d-information/cellules-souches-et-therapie-cellulaire>

# ET DEMAIN ?

## LE DÉFI DE LA PRODUCTION

**Le constat est clair : les essais cliniques et les perspectives thérapeutiques de la thérapie cellulaire se multiplient. Comme pour les médicaments de thérapie génique, la production des doses de thérapie cellulaire doit passer de l'échelle pré-industrielle à l'échelle industrielle pour pouvoir satisfaire, dans un premier temps, les besoins dans le cadre d'essais cliniques et, demain, pour répondre aux besoins liés aux autorisations de mise sur le marché.**

L'accroissement des capacités de production et le respect des contraintes liées aux « Bonnes Pratiques de Fabrication » cliniques imposent la transposition industrielle des méthodologies et technologies développées dans les laboratoires.

Quelques chiffres permettent de comprendre le défi qu'affrontent aujourd'hui les chercheurs : **pour cicatriser une ulcération cutanée de 10 centimètres carrés, il faut 3 millions de cellules** de l'épiderme produites en laboratoire. **Aujourd'hui, en 3 mois, on en produit à la main 300 millions, de quoi traiter au mieux** (car il y a des pertes obligatoires) **une centaine de patients. Rien qu'en France, il existe aujourd'hui plusieurs centaines de milliers de patients qui présentent un ulcère cutané chronique** (d'origine diabétique par exemple, ou lié à un désordre veineux)... Dans notre pays, près de 600.000 patients atteints de DMLA atrophique sont également sans traitement...

Répondre à ces besoins, à présent que les premiers essais cliniques sont à portée de main, c'est relever le défi de la production ! Pour cela, il faut passer des pipettes et des boîtes de Petri aux outils de l'industrie, les robots et l'automatisation. C'est le but du projet de [Plateforme Industrielle dévoilé le 9 octobre dernier](#) par l'AFM-Téléthon et BPI France. Comme pour la thérapie génique, cette future Plateforme Industrielle est l'outil indispensable pour faire passer la thérapie cellulaire de la recherche à la médecine !