

## Les cellules souches nous permettront-elles de trouver les médicaments de demain ?

Publié le vendredi 1er juin 2012

Voir en ligne : <https://www.france-science.org/Les-cellules-souches-nous.html>

Durant les vingt dernières années, la recherche sur les cellules souches s'est considérablement développée. En effet, de par leur immense potentiel thérapeutique, ces cellules ne cessent de susciter l'intérêt des scientifiques. Mais alors que le grand public est captivé par les applications potentielles en médecine régénérative, les cellules souches gagnent discrètement du terrain dans un autre domaine, celui du développement des médicaments. Une application qui pourrait bien révolutionner le monde de l'industrie pharmaceutique.

### Cellules souches : quelques définitions

=> Qu'est ce qu'une cellule souche embryonnaire (ou cellule ES) ?

Après fécondation d'un ovule, l'oeuf se divise et très vite apparaissent des cellules appelées cellules souches embryonnaires ou cellules ES. Ces cellules sont dites "pluripotentes", c'est-à-dire qu'elles peuvent se répliquer indéfiniment, proliférer en culture et générer tous les types cellulaires. C'est sur cette dernière capacité que reposent les espoirs actuels en termes d'applications médicales. En effet, elles pourraient constituer un réservoir permanent de cellules pour réparer les organes malades ou endommagés [1], [2].

Au cours de leur maturation, les cellules ES perdent peu à peu de leur potentiel de différenciation au profit d'une spécialisation fonctionnelle. A la naissance, des cellules souches se trouvent en faible quantité dans le sang de cordon, mais leur potentiel de différenciation est déjà restreint. De même, un adulte possède des cellules souches dans la plupart de ses tissus, mais en quantités extrêmement faibles et difficiles d'accès. Les cellules souches adultes sont capables de s'auto-renouveler et de se différencier en plusieurs autres types de tissus mais leur potentiel de différenciation est restreint aux types cellulaires du tissu dont elles proviennent : elles sont dites "multipotentes". Par exemple, les cellules hématopoïétiques des mammifères donnent des cellules sanguines (globules rouges, lymphocytes, macrophages) mais ne peuvent pas donner de cellules musculaires. Les sources de cellules souches restent donc très limitées. Enfin, dernier obstacle et non des moindres, l'utilisation des cellules souches embryonnaires soulève de nombreuses questions éthiques [3], [4].

=> Qu'est ce qu'une cellule souche pluripotente induite (ou cellule iPS) ?

Les chercheurs ont trouvé une solution pour palier à ces contraintes éthiques : reprogrammer des cellules adultes en cellules souches embryonnaires. On appelle ces cellules, les cellules souches pluripotentes induites ou iPS (pour "induced Pluripotent Stem cell"). Plus précisément, en 2006, l'équipe du Professeur Shinya Yamanaka, de l'Université de Kyoto, a montré qu'il suffisait d'introduire 4 gènes (Oct3/4, Sox2, c-Myc et Klf4, non exprimés normalement) au moyen d'un vecteur viral (rétrovirus) dans une cellule adulte pour lui faire retrouver les caractéristiques d'une cellule souche embryonnaire [5], [6].

Les cellules iPS constituent une base potentielle à l'exploration de nombreux domaines thérapeutiques. En octobre 2011, dans le cadre d'un projet mené par des équipes de l'université de Cambridge et du Sanger Institute, en collaboration avec une équipe de l'Institut Pasteur et de l'Inserm, des chercheurs ont montré pour la première fois que des cellules iPS, produites à partir de cellules de patients atteints d'une maladie du foie, pouvaient être génétiquement corrigées puis différenciées en cellules hépatiques pour participer à une régénération du foie dans un modèle animal. Cette découverte majeure ouvre la voie à des applications dans le domaine thérapeutique, allant du criblage de médicaments à la médecine régénératrice [7], [8].

### Les difficultés de production et d'utilisation des cellules iPS

La méthode de production des cellules iPS du Dr Yamanaka comporte cependant plusieurs points négatifs qui

rendent son utilisation à des fins thérapeutiques dangereuse. En effet au moins l'un des quatre gènes exprimés, c-Myc, à un caractère oncogène (peut engendrer un cancer). En outre les rétrovirus utilisés peuvent infecter les cellules en leur transmettant leur propre matériel génétique, entraînant également des cancers [9].

C'est pourquoi les chercheurs ont concentré leur effort sur la mise au point des méthodes alternatives plus sûres. Ainsi, récemment, des chercheurs américains (Boston) ont réussi à reprogrammer des cellules grâce à des ARN modifiés codant pour les mêmes facteurs de pluripotence [10], [11]

. Autre méthode en cours de développement, l'utilisation de petites molécules chimiques, permettant d'améliorer le processus de reprogrammation, voire de s'affranchir d'un ou plusieurs facteurs de pluripotence [12]. Malheureusement à ce jour, une reprogrammation cellulaire purement chimique n'a pas encore pu être réalisée.

Comme le souligne de récentes publications, les cellules iPS ne sont pas des cellules ES et le processus de reprogrammation en lui-même, indépendamment de la méthode utilisée, entraîne des mutations, des variations du nombre de copies de certains gènes et des différences de méthylation de l'ADN [13]. Il est important de rappeler que les cellules souches ne pourront pas être utilisées dans un cadre thérapeutique tant que ces problèmes ne seront pas résolus.

### **Un outil pour la recherche et le développement des médicaments**

Les processus de découverte de nouveaux médicaments n'ont plus le rendement d'il y a quelques années et l'industrie pharmaceutique peine à trouver de nouvelles molécules d'intérêt thérapeutique. De plus, par le passé, des médicaments déjà sur le marché ont déjà été associés à des effets secondaires imprévus par les études cliniques et pré cliniques. L'une des causes principales de ces problèmes vient du fait que les modèles utilisés dans l'industrie pharmaceutique sont parfois peu représentatifs du malade [14], [15]

Pour ces raisons, l'industrie pharmaceutique s'intéresse aux cellules souches, qu'elle souhaite utiliser pour trouver de nouvelles thérapies. Cellular Dynamics (Madison, Wisconsin), l'une des dix entreprises de biotechnologie les plus innovantes au monde, vend des cellules du coeur appelées cardiomyocytes dérivées de cellules iPS [16]. James Thomson, directeur du département de biologie régénérative à l'institut de recherche Morgridge à Madison (Wisconsin) et co-fondateur de Cellular Dynamics a déclaré que "la quasi-totalité des grandes entreprises pharmaceutiques" avait fait l'achat de ces cardiomyocytes issus d'iPS [17]. Cellular Dynamics n'est pas seul sur le marché, GE Healthcare, basée en Grande-Bretagne, vend depuis déjà plus d'un an des cardiomyocytes obtenus cette fois à partir de cellules souches embryonnaires et devrait commencer à vendre prochainement des hépatocytes (cellules du foie) [18], [19].

A partir de ces cellules, cardiomyocytes ou hépatocytes, il est possible de réaliser des tests prédictifs de cardiotoxicité et d'hépatotoxicité, deux études indispensables dans le développement de molécules d'intérêts thérapeutiques [20], [21]

. Les résultats obtenus avec ces cellules iPS humaines sont évidemment plus proches de la réalité que lorsqu'un modèle animal, tel que la souris, est utilisé. GE Healthcare a réalisé un test de cardiotoxicité en mettant en contact ses cardiomyocytes avec des molécules d'intérêts thérapeutiques, parmi lesquelles des molécules connues pour leur toxicité. Les cellules conçues par GE Healthcare ont bien été affectées par le composé toxique mais ont également détecté une molécule dont la toxicité s'est révélée uniquement après son lancement sur le marché - et donc après son approbation par la FDA. En plus des effets évidents pour la santé publique, l'utilisation des cellules souches pour écarter les "mauvais" médicaments avant leur mise sur le marché, pourrait permettre à l'industrie pharmaceutique d'économiser des millions de dollars dans les phases de développements des médicaments [22].

Par ailleurs, ces modèles cellulaires constituent des outils in vitro puissants pour étudier les mécanismes impliqués dans une pathologie. Enfin ils permettent de tester un grand nombre de molécules dans l'espoir d'en identifier une potentiellement thérapeutique : on parle alors de criblage haut-débit, [23], [24].

### **Quel avenir pour les cellules souches ?**

Le processus de découverte et de conception des médicaments dans l'industrie pharmaceutique a besoin d'être revu et amélioré. Dans cet article nous avons vu qu'une méthode utilisant les cellules souches

pourraient permettre de fournir en nombre suffisant des cellules représentatives de certaines maladies afin d'approfondir la compréhension de ces pathologies, et donc d'établir de meilleures cibles thérapeutiques ; de tester plus de molécules d'intérêt ; de faire des tests de toxicologie ; et d'identifier les sous-groupes de patients potentiellement plus réceptifs au traitement [25]. Cependant beaucoup de travail reste encore à fournir avant d'être sûr que les cellules différenciées à partir de cellules iPS soient sans danger pour la santé des patients. La priorité est donc de trouver un processus de reprogrammation cellulaire "inoffensif" pour les cellules humaines.

Code ADIT : 70182

---

#### **Pour en savoir plus :**

- Manon Lecomte - 03/02/2012 - Cécité : des résultats prometteurs pour les cellules souches [En ligne]. Disponible sur : <http://www.france-science.org/Cecite-des-resultats-prometteurs.html>
- Manon Lecomte - 29/11/2011 - Cellules souches embryonnaires : Geron met fin à son essai clinique [En ligne]. Disponible sur : <http://www.france-science.org/Cellules-souches-embryonnaires.html>

#### **Rédactrice :**

- Manon Lecomte, [deputy-sdv.la@ambascience-usa.org](mailto:deputy-sdv.la@ambascience-usa.org)

Retrouvez toutes les activités du Service Science et Technologie / Los Angeles sur le site du Consulat général de France à Los Angeles : <http://www.consulfrance-losangeles.org/spip.php?rubrique241>.

---

#### Notes

- [1] Inserm. Les cellules souches embryonnaires (ES) humaines [En ligne]. Disponible sur : <http://www.inserm.fr/thematiques/immunologie-hematologie-pneumologie/dossiers-d-information/les-cellules-souches-embryonnaires-es-humaines>
- [2] Celsectis. Qu'est-ce qu'une cellule souche pluripotente induite ? [En ligne]. Disponible sur : <http://www.celsectis.com/fr/qui-sommes-nous/filiales/celsectis-stem-cells/focus-sur>
- [3] Inserm. Les cellules souches embryonnaires (ES) humaines [En ligne]. Disponible sur : <http://www.inserm.fr/thematiques/immunologie-hematologie-pneumologie/dossiers-d-information/les-cellules-souches-embryonnaires-es-humaines>
- [4] Celsectis. Qu'est-ce qu'une cellule souche pluripotente induite ? [En ligne]. Disponible sur : <http://www.celsectis.com/fr/qui-sommes-nous/filiales/celsectis-stem-cells/focus-sur>
- [5] BMC Biology. Lee L Rubin and Kelly M Haston. Stem cell biology and drug discovery [En ligne]. Disponible sur : <http://www.biomedcentral.com/1741-7007/9/42>
- [6] Celsectis. Qu'est-ce qu'une cellule souche pluripotente induite ? [En ligne]. Disponible sur : <http://www.celsectis.com/fr/qui-sommes-nous/filiales/celsectis-stem-cells/focus-sur>
- [7] Celsectis. Qu'est-ce qu'une cellule souche pluripotente induite ? [En ligne]. Disponible sur : <http://www.celsectis.com/fr/qui-sommes-nous/filiales/celsectis-stem-cells/focus-sur>
- [8] Institut Pasteur. Communiqué de presse du 12 octobre 2011. Vers l'utilisation des cellules souches adultes iPS pour la thérapie génique [En ligne]. Disponible sur : <http://www.pasteur.fr/ip/easysite/pasteur/fr/presse/communiques-de-presse/2011/Cellules-souches-iPS>
- [9] BMC Biology. Lee L Rubin and Kelly M Haston. Stem cell biology and drug discovery [En ligne]. Disponible sur : <http://www.biomedcentral.com/1741-7007/9/42>
- [10] BMC Biology. Lee L Rubin and Kelly M Haston. Stem cell biology and drug discovery [En ligne]. Disponible sur : <http://www.biomedcentral.com/1741-7007/9/42>
- [11] Thèse de doctorat de l'université d'Evry Val d'Essone. Jérôme Alexandre Denis. Modélisation pathologique des maladies monogéniques par l'utilisation des cellules souches embryonnaires humaines ; preuve de concept appliquée à la Dystrophie Myotonique de type 1 [En ligne]. Disponible sur :

[http://www.stempole-idf.com/Portals/0/Documents/Web%20Biblio/Introduction\\_Th%C3%A8se\\_J%C3%A9r%C3%B4me%20Denis.pdf](http://www.stempole-idf.com/Portals/0/Documents/Web%20Biblio/Introduction_Th%C3%A8se_J%C3%A9r%C3%B4me%20Denis.pdf)

[12] BMC Biology. Lee L Rubin and Kelly M Haston. Stem cell biology and drug discovery [En ligne]. Disponible sur : <http://www.biomedcentral.com/1741-7007/9/42>

[13] BMC Biology. Lee L Rubin and Kelly M Haston. Stem cell biology and drug discovery [En ligne]. Disponible sur : <http://www.biomedcentral.com/1741-7007/9/42>

[14] Nature. Daniel Cressey. Stem cells take root in drug development [En ligne]. Disponible sur : <http://www.nature.com/news/stem-cells-take-root-in-drug-development-1.10713>

[15] Thèse de doctorat de l'université d'Evry Val d'Essone. Jérôme Alexandre Denis. Modélisation pathologique des maladies monogéniques par l'utilisation des cellules souches embryonnaires humaines ; preuve de concept appliquée à la Dystrophie Myotonique de type 1 [En ligne]. Disponible sur : [http://www.stempole-idf.com/Portals/0/Documents/Web%20Biblio/Introduction\\_Th%C3%A8se\\_J%C3%A9r%C3%B4me%20Denis.pdf](http://www.stempole-idf.com/Portals/0/Documents/Web%20Biblio/Introduction_Th%C3%A8se_J%C3%A9r%C3%B4me%20Denis.pdf)

[16] Cellular Dynamics. Site officiel : <http://www.cellulardynamics.com/>

[17] Nature. Daniel Cressey. Stem cells take root in drug development [En ligne]. Disponible sur : <http://www.nature.com/news/stem-cells-take-root-in-drug-development-1.10713>

[18] GE Healthcare Life Science. Stem Cells as Research Tools : <http://www.gelifesciences.com/>

[19] Nature. Daniel Cressey. Stem cells take root in drug development [En ligne]. Disponible sur : <http://www.nature.com/news/stem-cells-take-root-in-drug-development-1.10713>

[20] BMC Biology. Lee L Rubin and Kelly M Haston. Stem cell biology and drug discovery [En ligne]. Disponible sur : <http://www.biomedcentral.com/1741-7007/9/42>

[21] Thèse de doctorat de l'université d'Evry Val d'Essone. Jérôme Alexandre Denis. Modélisation pathologique des maladies monogéniques par l'utilisation des cellules souches embryonnaires humaines ; preuve de concept appliquée à la Dystrophie Myotonique de type 1 [En ligne]. Disponible sur : [http://www.stempole-idf.com/Portals/0/Documents/Web%20Biblio/Introduction\\_Th%C3%A8se\\_J%C3%A9r%C3%B4me%20Denis.pdf](http://www.stempole-idf.com/Portals/0/Documents/Web%20Biblio/Introduction_Th%C3%A8se_J%C3%A9r%C3%B4me%20Denis.pdf)

[22] Nature. Daniel Cressey. Stem cells take root in drug development [En ligne]. Disponible sur : <http://www.nature.com/news/stem-cells-take-root-in-drug-development-1.10713>

[23] BMC Biology. Lee L Rubin and Kelly M Haston. Stem cell biology and drug discovery [En ligne]. Disponible sur : <http://www.biomedcentral.com/1741-7007/9/42>

[24] Pôle scientifique d'Evry Vals de Seine. Les cellules souches, des "modèles" d'avenir [En ligne]. Disponible sur : [http://www.psevs.eu/index.php?option=com\\_k2&view=item&id=49:les-cellules-souches-des-mod%C3%A8les-d%E2%80%99avenir&Itemid=34](http://www.psevs.eu/index.php?option=com_k2&view=item&id=49:les-cellules-souches-des-mod%C3%A8les-d%E2%80%99avenir&Itemid=34)

[25] BMC Biology. Lee L Rubin and Kelly M Haston. Stem cell biology and drug discovery [En ligne]. Disponible sur : <http://www.biomedcentral.com/1741-7007/9/42>