



Communiqué de presse

## Le 20<sup>ème</sup> Colloque Médecine et Recherche de la Fondation Ipsen de la série Neurosciences :

### « Programmation cellulaire et neuroscience : de la recherche fondamentale à la thérapeutique »

**Paris (France), le 3 avril 2012** – Les cellules souches embryonnaires peuvent potentiellement évoluer pour donner naissance à tous les types de cellules de l'organisme, y compris divers types de cellules nerveuses, mais leur utilisation présente plusieurs inconvénients, que ce soit du point de vue éthique ou pratique. Les procédés mis au point récemment permettent de produire des cellules nerveuses spécifiques du patient, en reprogrammant des cellules cutanées. Ils permettent d'apporter des solutions à la plupart des problèmes et offrent une vaste palette d'opportunités pour la recherche sur le système nerveux. La production de ces cellules programmées, leurs applications en neuroscience fondamentale et leur potentiel pour le développement de nouveaux traitements des troubles du système nerveux ont été explorés par un groupe international d'experts lors du 20<sup>e</sup> Colloque de Neurosciences organisé par la Fondation IPSEN. La réunion, qui a eu lieu à Paris le 2 avril, était organisée par Fred H. Gage (Salk Institute for Biological Studies, La Jolla, États-Unis) et Yves Christen (Fondation IPSEN, Paris, France).

Il y a plus de cinquante ans, dans une étude innovante qui constituait un véritable tour de force technique, **John Gurdon** (Wellcome Trust, Cancer Research UK, Cambridge, Royaume-Uni) a montré que le noyau de chaque cellule du corps contient toutes les informations nécessaires pour le développement d'un embryon. Cette démonstration constitue la base du clonage embryonnaire qui allait donner naissance à la brebis Dolly. Lors d'une étape ultérieure, au début des années 1980, les cellules souches embryonnaires, pluripotentes chez le jeune embryon, ont été identifiées : celles-ci conservent la capacité d'évoluer pour donner naissance à tous les types de cellules. La fin des années 1990 a vu le développement des techniques de transformation des cultures de cellules souches embryonnaires en divers types cellulaires, avec leurs caractéristiques spécifiques, par exemple sous la forme de cellules nerveuses. En principe, ces cellules souches pourraient être utilisées pour réparer des organes humains endommagés, ce qui a conduit à envisager avec enthousiasme leur potentiel en médecine réparatrice. Les considérations éthiques ont entravé les progrès, en particulier en raison du fait que l'utilisation de cellules souches embryonnaires provenant d'embryons excédentaires créés pour la fécondation *in vitro*, signifie la destruction de l'embryon. En outre on peut craindre aussi que le système immunitaire du receveur ne réagisse de manière négative aux cellules dérivées de cellules souches embryonnaires, celles-ci provenant d'un tissu étranger.

Les progrès techniques récents offrent une solution à ces deux dilemmes. Des cellules du corps humain (cellules somatiques) ont été traitées par un cocktail de facteurs de transcription géniques, ce qui a conduit à l'induction de cellules pluripotentes et a permis la production de types cellulaires spécifiques à partir de celles-ci (**Rudolf Jaenisch**, Massachusetts Institute of Technology, Boston, États-Unis). La reprogrammation des cellules nécessite de modifier l'état de la chromatine, la structure complexe qui régule à tout moment les parties de l'ADN disponibles pour la transcription en protéines. Dans les premières expériences, cette modification était obtenue en plaçant le noyau d'une cellule somatique dans un environnement permissif, comme une cellule d'œuf fertilisé dont on avait retiré le noyau. Les mécanismes biochimiques spécifiques impliqués sont en cours d'identification, que ce soit pour la reprogrammation globale d'un noyau ou pour réguler des gènes particuliers (**Gurdon, Jaenisch**). La découverte du fait que les fibroblastes de la peau peuvent être convertis directement en neurones sans devoir passer par le stade de la pluripotence a permis de franchir une étape supplémentaire (**Marius Wernig**, Stanford University School of Medicine, Stanford, États-Unis).

La fabrication des cellules pluripotentes induites et la reprogrammation directe des fibroblastes en neurones offrent un autre avantage : les cellules donneuses peuvent ainsi provenir de patients individuels, les cellules générées ont donc la même constellation de polymorphismes géniques. Ceci est mis à profit dans les expériences qui étudient les mécanismes fondamentaux à l'origine de diverses pathologies du système nerveux, et pour tester des composés thérapeutiques potentiels. Les cellules prélevées chez des patients atteints d'une forme familiale de maladie d'Alzheimer sont actuellement utilisées pour tester les effets de mutations spécifiques sur la fonction du neurone (**Lawrence Goldstein**, Howard Hughes Medical Institute, La Jolla, États-Unis). En comparant ces cellules avec celles de patients atteints de la forme non génétique de la maladie, il est possible de découvrir des mécanismes communs à la maladie. Des mutations géniques liées à des maladies spécifiques sont également identifiées dans les cellules souches embryonnaires au cours du dépistage génétique préalable à l'implantation : un ensemble de 30 lignées cellulaires provenant de 15 pathologies est maintenant à la disposition des chercheurs, pour produire des cellules pluripotentes spécifiques (**Marc Peschanski**, Inserm/UEVE UMR U861, Évry, France).

Lorsque les patients présentent une maladie neurodégénérative, leur pathologie est déjà très évoluée. Les neurones issus de cellules souches pluripotentes offrent l'opportunité d'étudier *in vitro* les stades précoces de la maladie, un procédé utilisé pour la maladie d'Alzheimer ainsi que pour l'ataxie spino-cérébelleuse (**Oliver Brüstle**, Institute of Reconstructive Neurobiology, Life & Brain Center, University of Bonn, Bonn, Allemagne). Dans la sclérose latérale amyotrophique (maladie du moto-neurone), un type spécifique de neurone moteur dégénère. Des techniques en cours de développement ont pour objectif de reproduire ces cellules et de déterminer ce qui se passe mal et comment l'éviter ou l'améliorer (**Christopher Henderson**, Columbia University, New-York, États-Unis). Des études d'expression génique identifient actuellement des différences spécifiques entre les cellules de patients et des contrôles sains, selon une approche qui a également conduit à l'identification d'une protéine présentant un dysfonctionnement et jouant un rôle central dans la dystrophie myotonique de type 1 et les médicaments la ciblant (**Peschanski**).

Ce concept visant à étudier la « maladie en boîte de pétri » est également appliqué au développement neural et à sa relation avec les pathologies (**Lorenz Studer**, Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, New York, États-Unis). La fabrication de neurones à partir des fibroblastes d'enfants autistes permet ainsi de caractériser divers sous-types de conditions neuro-développementales du spectre de l'autisme (**Alysson Muotri**, University of California San Diego, La Jolla, États-Unis). Cette approche a déjà été appliquée de manière utile au syndrome de Rett, un trouble génétique rare qui partage certaines caractéristiques comportementales avec l'autisme.

Les populations de cellules souches sont conservées à l'âge adulte pour renouveler les tissus lorsque les cellules s'usent et meurent. Le vieillissement a été relié à la détérioration fonctionnelle des cellules souches adultes et il peut également contribuer aux maladies d'apparition tardive (**Juan Carlos Izpisua Belmonte**, Salk Institute for Biological Studies, La Jolla, États-Unis). La maladie de Parkinson en est un exemple, dans lequel la structure et la physiologie des cellules souches neurales sont affectées par une mutation génique associée à une forme de la maladie. Les neurones issus de fibroblastes de patients sont également utilisés à l'heure actuelle de manière expérimentale pour favoriser la réparation dans la maladie de Parkinson, et plus prometteur, dans l'accident vasculaire cérébral, où une récupération motrice a été démontrée dans un modèle de rongeur. Toutefois, les cellules de fibroblastes de patients comportant les mutations à l'origine de la maladie, ceci peut s'avérer problématique.

Alors que de nombreux orateurs se sont concentrés sur le potentiel des cellules programmées, pour identifier et tester des thérapeutiques, mais la technologie des cellules souches offre également une nouvelle voie pour examiner ce qui fait de nous des hommes – ou plutôt, ce qui distingue notre cerveau de celui des chimpanzés (**Gage**). L'expression génique et le comportement des cellules progénitrices de neurone sont en cours de comparaison, dans des lignées cellulaires de neurones fabriquées à partir de cellules souches pluripotentes induites provenant d'êtres humains et de chimpanzés. Les applications de cette technologie récente sont clairement très diverses, et cette réunion a apporté un éclairage sur ce domaine de recherche, notamment les voies les plus importantes actuellement.



### **La Fondation Ipsen**

Créée en 1983 sous l'égide de la Fondation de France, la Fondation Ipsen a pour vocation de contribuer au développement et à la diffusion des connaissances scientifiques. Inscrite dans la durée, l'action de la Fondation Ipsen vise à favoriser les interactions entre chercheurs et cliniciens, échanges indispensables en raison de l'extrême spécialisation de ces professions. L'ambition de la Fondation Ipsen est d'initier une réflexion sur les grands enjeux scientifiques des années à venir. La Fondation a développé un important réseau international d'experts scientifiques qu'elle réunit régulièrement dans le cadre de Colloques Médecine et Recherche, consacrés à six grands thèmes: la maladie d'Alzheimer, les neurosciences, la longévité, l'endocrinologie, l'arbre vasculaire et le cancer. Par ailleurs, la Fondation Ipsen a initié, à partir de 2007, plusieurs séries de réunions en partenariat avec le Salk Institute, le Karolinska Institutet, le Massachusetts General Hospital, les Days of Molecular Medicine Global Foundation, ainsi qu'avec les revues Nature, Cell et Science. La Fondation Ipsen a publié plus d'une centaine d'ouvrages et a attribué plus de 250 prix et bourses.

### **Pour plus d'informations :**

Isabelle de Segonzac, Image Sept

E-mail : [isegonzac@image7.fr](mailto:isegonzac@image7.fr)

Tél. : +33 (0)1 53 70 74 70