



Paris le 20 novembre 2009

Information presse

Première reconstitution d'un épiderme à partir de cellules souches embryonnaires humaines

La recherche sur les cellules souches avance à grands pas. En voici une nouvelle illustration avec le travail mené par l'Institut I-STEM* (I-STEM/ Inserm UEVE U861/AFM), publié dans la revue *The Lancet* datée du 21 novembre 2009. L'équipe d'I-STEM, dirigée par Marc Peschanski vient de réussir le pari de recréer l'ensemble d'un épiderme à partir de cellules souches embryonnaires humaines.

L'objectif ? Pouvoir proposer un jour cette ressource illimitée de cellules comme alternative thérapeutique, notamment aux grands brûlés et aux patients atteints de maladies génétiques affectant la peau. Des travaux financés notamment grâce aux dons du Téléthon.

La thérapie cellulaire a radicalement changé la vie des grands brûlés. Depuis plus de deux décennies, les médecins utilisent des techniques de culture cellulaire afin d'obtenir, à partir d'un petit échantillon prélevé chez le patient lui-même, une surface de peau suffisante à la reconstruction de l'épiderme détruit.

Bien que ce type de greffe soit utilisé avec succès, l'une de ses limites est le temps nécessaire (trois semaines) à la production d'une surface suffisante d'épiderme pour recouvrir les zones affectées, ce qui laisse, dans l'intervalle, le patient sans protection. Depuis quelques années, des recherches ont abouti à la mise au point de substituts pour essayer de protéger les malades dans la période qui précède la greffe. Cependant, ces moyens technologiques ne permettent pas de s'affranchir du risque de rejet immunitaire et de transmission de maladies.

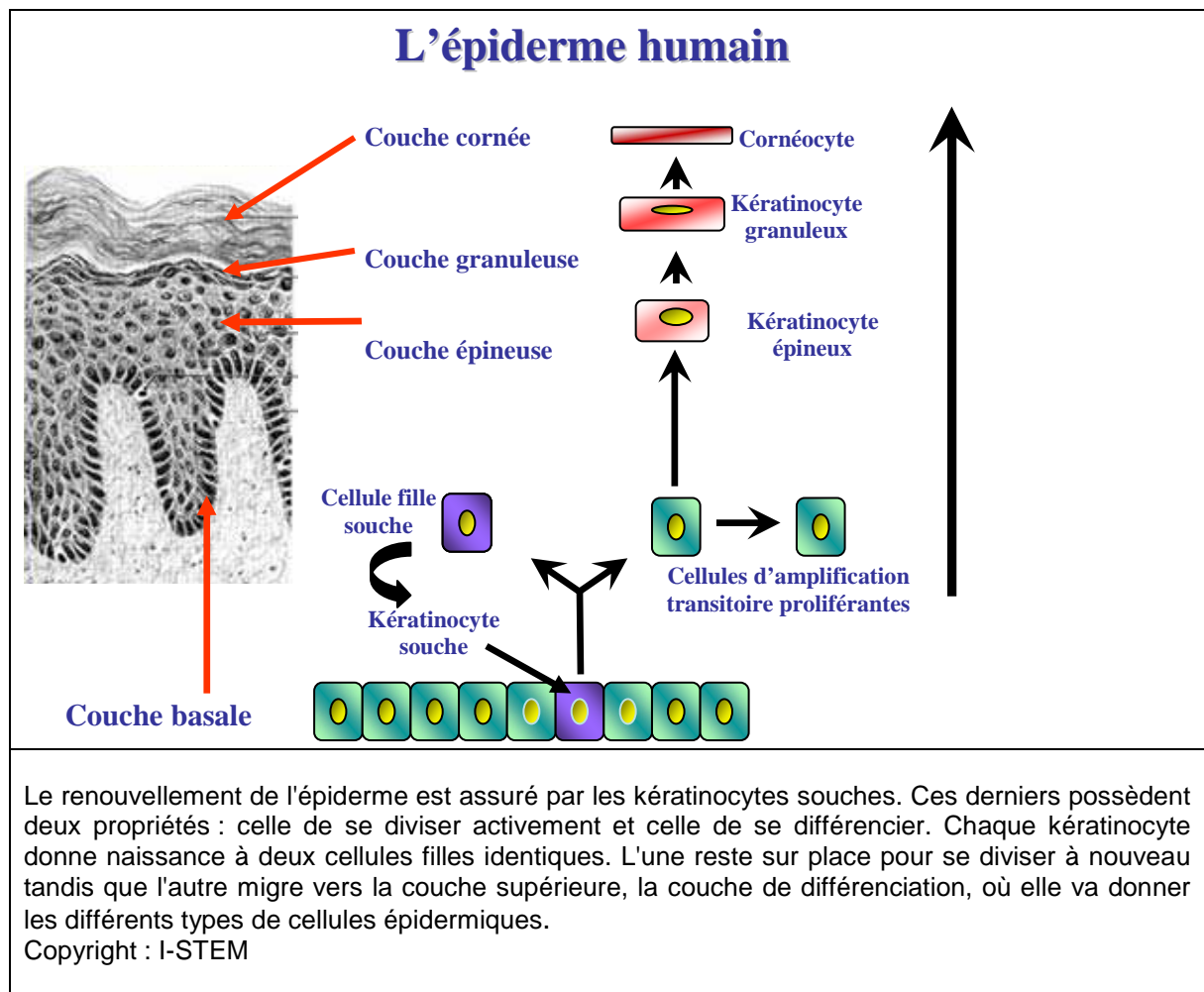
L'accès rapide à un nombre illimité de cellules capables de donner un épiderme bien constitué, parfaitement contrôlé en laboratoire avant utilisation, serait donc une réponse aux problèmes posés par les techniques existantes. C'est dans ce cadre que les chercheurs d'I-STEM ont imaginé reconstruire un épiderme entier à partir de cellules souches embryonnaires humaines.

Un protocole en plusieurs étapes

Les cellules souches embryonnaires humaines (hES) possèdent deux caractéristiques fondamentales : une capacité d'expansion illimitée et une capacité de pluripotence c'est-à-dire à se différencier vers tous les types cellulaires du corps humain.

Le premier objectif de l'équipe a été d'obtenir, à partir de cellules hES, des cellules souches de peau (kératinocytes) semblables à celles naturellement présentes chez l'homme au sein de l'épiderme. Les kératinocytes, permettent, en effet, le renouvellement constant de la peau *via* le mécanisme représenté ci-dessous.

* I-STEM : Institut des cellules souches pour le traitement et l'étude des maladies monogéniques créé le 1er janvier 2005. L'Inserm, l'Université d'Evry-Val-d'Essonne et l'AFM en sont les membres fondateurs.



Une fois cette étape franchie, le second objectif des chercheurs a consisté à mettre au point des stratégies visant à isoler les kératinocytes souches afin de tester leur capacité à reconstituer un épiderme fonctionnel tout d'abord *in vitro* - puis *in vivo*. « *Ce sont effectivement ces cellules qui nous intéressaient car ce sont les seules à pouvoir recréer l'ensemble des couches de l'épiderme humain* » précise Christine Baldeschi.

La transformation des cellules hES en cellules épidermiques a été rendue possible par la combinaison d'approches de biologie cellulaire et de pharmacologie. Une « niche cellulaire » a tout d'abord été créée autour des cellules ES pour faciliter leur orientation vers un destin épidermique, puis un traitement pharmacologique approprié a ensuite été ajouté au bain de culture. L'équipe de chercheurs a décidé de maintenir ce traitement pendant les 40 jours qu'il faut normalement à un embryon pour former son épiderme. Grâce à l'application de ce concept, dit du « respect de la chronobiologie », les cellules hES engagées dans ce processus de différenciation ont acquis les marqueurs d'abord d'un simple épithélium, puis enfin des kératinocytes. Une population de cellules présentant l'ensemble des marqueurs caractéristiques des kératinocytes adultes a alors été isolée et amplifiée. C'est sans doute en maintenant ce traitement pendant ces 40 jours que l'équipe d'I-STEM a réussi là où de nombreuses autres s'étaient arrêtées.

Grâce à la mutualisation des moyens et à la complémentarité des équipes de recherche travaillant à I-STEM, les chercheurs ont donc réussi à reconstruire *in vitro* un épiderme fonctionnel dans lequel les kératinocytes souches présentent toutes les qualités nécessaires à leur bon fonctionnement (propriétés d'auto-renouvellement, de stratification et de différenciation terminale). Il restait alors à prouver que ces résultats obtenus *in vitro* se

confirmeraient *in vivo*. L'étape finale a donc consisté à reproduire ce protocole chez la souris. Pour cela, I-STEM s'est associé à une équipe de chercheurs espagnols spécialisés dans l'utilisation pour de telles greffes, d'animaux dont le système immunitaire est affaibli afin de s'affranchir des potentiels rejets de greffe. Douze semaines après la greffe, les souris présentaient de manière localisée un épiderme humain adulte tout à fait normal et fonctionnel et dans lequel on retrouve tous les types cellulaires de peau. « *Notre équipe est à ce jour la seule à avoir réussi à mettre au point un protocole permettant de transformer des cellules souches embryonnaires humaines en une population pure et homogène de kératinocytes capable de reconstituer un épiderme entier aussi bien in vitro qu'in vivo.* » conclut Marc Peschanski, directeur d'I-STEM.

Pour les chercheurs, les perspectives de ce travail sont grandes. Ces cellules « *toutes prêtes* » seront proposées afin de produire des cellules de l'épiderme pour le traitement des grands brûlés mais également pour d'autres pathologies cutanées telles que les génodermatoses ou les ulcérations qui compliquent le diabète chez un très grand nombre de patients. « *Cela fait 25 ans que l'on sait faire de l'épiderme avec des cellules souches de peau et que l'on fait des greffes de peau notamment pour les grands brûlés. Les kératinocytes obtenus à partir de cellules souches embryonnaires humaines peuvent donc trouver une application clinique immédiate. C'est pourquoi nous cherchons maintenant comment passer concrètement chez l'homme* », commente finalement Christine Baldeschi, responsable de l'équipe qui a réalisé ce travail.

La recherche sur les cellules souches embryonnaires humaines au cœur des débats sur les lois de bioéthique. Depuis la loi de bioéthique de 2004, ces recherches sont autorisées à titre dérogatoire et exceptionnel dans le cadre de protocoles soumis à l'appréciation de l'Agence de la biomédecine. L'équipe d'I-STEM est l'une des 28 équipes françaises à avoir reçu l'autorisation de mener des recherches sur ces cellules.

Pour en savoir plus

Source

"Human embryonic stem cells derivatives enable full reconstruction of the pluristratified epidermis."

Hind Guenou 1, Xavier Nissan1, Fernando Larcher2, Jessica Feteira1, Gilles Lemaitre1, Manoubia Saidani1, Marcela Del Rio2, Christine C Barrault3, François-Xavier Bernard3, Marc Peschanski1, Christine Baldeschi1* & Gilles Waksman1†

1 Inserm/UEVE U-861, I-STEM, AFM, Institute for Stem cell Therapy and Exploration of Monogenic diseases, 5 rue Henri Desbruères, 91030 Evry cedex, France

2 CIEMAT –CIBER-ER, Epithelial Biomedicine Division, Avenida Complutense, 22 E- 28040, Madrid, Spain.

3 BIOalternatives SAS, 1 bis rue des Plantes, 86160 Gencay, France

***The Lancet*, volume 374, number 9703, 21 November 2009**

Contacts chercheurs :

Marc Peschanski

Directeur de recherche à l'Inserm

Directeur de l'I-STEM

Email : mpeschanski@istem.fr

Tel : 01 69 90 85 17

Christine Baldeschi

Responsable de l'équipe Génodermatose

ISTEM/ Inserm UEVE U861

Email : cbaldeschi@istem.fr

Tel : 01 69 90 85 33

Contact presse :

Priscille Rivière/Axelle de Franssu - presse@inserm.fr - Tel : 01 44 23 60 97

Stéphanie Bardon/Marie Rocher – presse@afm.genethon.fr - Tél : 01 69 47 28 28

Maryvonne de La Taille - communication@univ-evry.fr - Tél : 01 69 47 70 64