



La Fondation pour la Recherche Médicale finance 7 programmes ciblés sur les mécanismes de reprogrammation cellulaire

Le 10 mars dernier, la Fondation pour la Recherche Médicale (FRM) a présenté les résultats de son appel à projets lancé en 2009 pour soutenir la recherche dans le domaine de la reprogrammation cellulaire. Sept projets viennent d'être sélectionnés pour un montant de 2 096 252 € sur trois ans. Certains abordent déjà une application thérapeutique dans le domaine du diabète ou de la surdité par exemple. D'autres concernent des questions beaucoup plus fondamentales dans des modèles animaux, tels que le poulet ou le ver *C. elegans*...

Vous avez dit « reprogrammation cellulaire » ?

Les cellules souches pluripotentes sont capables de donner naissance à tous les types de cellules de l'organisme (cellules sanguines, musculaires, nerveuses...). Elles constituent un outil incomparable pour la compréhension de la différenciation cellulaire, l'un des mécanismes clés du vivant. Elles représentent également un immense espoir pour les chercheurs et les patients dont les cellules sont altérées par la maladie : cancers, maladies génétiques, maladies dégénératives liées à un processus auto immunitaire (sclérose en plaques, diabète de type 1...) ou à l'âge (Alzheimer, Parkinson, infarctus...).

Mais, comment obtient-on ces cellules souches pluripotentes ? En conditions normales, elles ne se trouvent que dans l'embryon, et avec des difficultés d'obtention et des restrictions d'utilisation (éthiques et législatives) bien compréhensibles. Les chercheurs tentent donc de reproduire artificiellement les propriétés de ces cellules à partir de cellules adultes ; c'est ce qu'on appelle la « reprogrammation cellulaire ».

La découverte des cellules souches adultes pluripotentes reprogrammées artificiellement (iPS, pour « *induced pluripotent cells* ») date de 2006. Elle repose sur l'expression transitoire de 3-4 gènes dans des cellules somatiques adultes différenciées, et permet d'aboutir à des cellules pluripotentes dotées de propriétés similaires à celles des cellules souches embryonnaires. Depuis, des centaines de lignées iPS ont été produites dans le monde dont quelques dizaines en France.

L'intérêt des iPS est majeur, non seulement en thérapie cellulaire, mais aussi comme outils de criblage pharmacologique ou toxicologique, et comme modèles de pathologies humaines, puisqu'il est également possible de reprogrammer des cellules somatiques de patients atteints de maladies très variées. Elles vont de plus permettre de disséquer les mécanismes génétiques et épigénétiques établissant l'état de pluripotence d'une cellule, et sa transition vers l'état différencié.

Autre atout des iPS : l'absence de frein législatif et éthique actuel à leur utilisation, et la facilité de leur obtention

comparée à la difficulté de dériver des cellules souches embryonnaires à partir d'embryons surnuméraires.

L'enjeu des prochaines années...

La portée des « cellules souches pluripotentes induites » est donc considérable. Toutefois, de très nombreuses questions doivent trouver réponses avant d'envisager leur utilisation, sans risque, en thérapie cellulaire.

L'enjeu est double. Il porte d'une part sur l'analyse des mécanismes fondamentaux moléculaires et cellulaires mis en jeu dans le processus de reprogrammation : quels gènes doivent être induits ? quelle régulation épigénétique se met en place ? quelles sont les relations entre les facteurs de transcription, l'organisation du génome et le remodelage de l'architecture nucléaire ?

Puis, il s'agit de confirmer si ces cellules auront ou non un intérêt thérapeutique. Pour cela, il faut :

- mettre au point des méthodes de reprogrammation efficaces et n'utilisant pas de vecteurs viraux intégratifs afin de s'affranchir des risques de transformation cancéreuse ;
- définir les cellules cibles de la reprogrammation et analyser la possibilité de reprogrammations partielles ne nécessitant pas l'acquisition d'un état pluripotent ;
- définir la capacité d'utilisation des iPS dans des processus de réparation tissulaire *in vivo* ;
- déterminer si les iPS issues de cellules adultes gardent ou effacent la mémoire du processus de vieillissement qui caractérise les cellules adultes, un point essentiel dans l'hypothèse d'une utilisation thérapeutique ;
- confirmer si ces cellules auront un intérêt dans la modélisation de maladies humaines.

L'appel à projets de la Fondation pour la Recherche Médicale

En 2009, la Fondation pour la Recherche Médicale (FRM) a donc décidé de lancer un appel à projets pour encourager les recherches portant sur la reprogrammation des cellules somatiques.

La France dispose d'équipes très performantes dans les nombreux domaines concernés par le processus de reprogrammation, multidisciplinaire par excellence : transfert de gènes, remodelage de la chromatine et contrôle épigénétique, cellules souches pluripotentes, tolérance immunologique, transplantation, plateformes génomiques/protéomiques.

Toutefois, malgré ces développements rapides de la thématique et les enjeux prévisibles, aucun programme de soutien national ou institutionnel n'avait été dédié à l'étude des cellules souches pluripotentes ou à la médecine régénérative en France. Cela contraste avec les annonces récentes d'autres pays de l'Union Européenne et



Point presse cellules souches ©FRM

l'importance des sommes investies aux Etats-Unis.

La mise en place de financements par la Fondation pour la Recherche Médicale dans le domaine des cellules pluripotentes est donc essentielle, car la réactivité et la souplesse de tels programmes sont des éléments clés pour le soutien de projets stratégiques sur une thématique en rapide évolution.

Les lauréats...

Pas moins de 51 lettres d'intention ont été soumises en réponse à l'appel 2009 de la FRM. Treize d'entre elles ont été présélectionnées pour une évaluation approfondie par des experts internationaux avant la sélection finale par le Comité de pilotage.

Ce Comité, présidé par Laure COULOMBEL, directrice de recherche Inserm, vient de sélectionner sept projets :

- « Vers une thérapie cellulaire du diabète par la reprogrammation de cellules pancréatiques », par Patrick COLLOMBAT (Nice), pour un montant accordé par la FRM de 300 000 €
- « Mécanismes de la trans-différenciation ou comment une cellule épithéliale peut se transformer en neurone », par Sophie JARRIAULT (Strasbourg) - Montant FRM : 300 000 €
- « Définition de nouvelles stratégies pour gommer certaines pathologies du vieillissement : contrôle épigénétique de l'expression et de la réplication du génome », par Jean Marc LEMAITRE (Montpellier) - Montant FRM : 300 000 €
- « Améliorer l'efficacité de la reprogrammation cellulaire en contrôlant

les fonctions des télomères », par Arturo LONDONO VALLEJO (Paris) - Montant FRM : 300 000 €

- « Etude des mécanismes conservés de la pluripotence et de la compétence germinale des cellules souches induites (iPS) », par Bertrand PAIN (Lyon) - Montant FRM : 298 011 €

- « Nouveau concept thérapeutique de la surdité : reprogrammer les cellules de soutien de l'oreille interne pour générer des cellules sensorielles », par Jean Luc PUEL (Montpellier) - Montant FRM : 298 241 €

- « Développement de méthodes plus efficaces de reprogrammation des cellules somatiques », par Stéphane VIVILLE (Illkirch) - Montant FRM : 300 000 €

Rappelons que la Fondation pour la Recherche Médicale organise la 2nde édition de ses Journées nationales, les 28, 29 et 30 mai 2010. Grâce au soutien régulier de près de 450.000 donateurs elle agit en toute indépendance et s'impose comme le premier partenaire caritatif de la recherche médicale française. Elle finance, en moyenne chaque année, les travaux de près de 700 chercheurs et équipes de recherche...

S. DENIS

Pour plus d'informations :

Fondation pour la Recherche Médicale
54 rue de Varenne
75007 Paris
Tel : 01.44.39.75.75
Web : www.frm.org