



Information presse

Identification d'une anomalie chromosomique récurrente dans des cellules neurales dérivées de cellules souches pluripotentes humaines, ES et iPS

Paris le 25 janvier 2012

A l'heure où débutent les premiers essais cliniques de médecine régénératrice à partir de cellules souches pluripotentes, les équipes de l'Institut I-Stem dirigé par Marc Peschanski (Directeur de Recherche Inserm) continuent d'explorer les critères de qualité qui doivent s'imposer pour préserver au mieux la sécurité des patients. Il y a trois ans, une équipe d'I-Stem avait ainsi identifié une anomalie génomique qui apparaissait très fréquemment dans les lignées de cellules indifférenciées lorsque celles-ci étaient poussées à réaliser de trop nombreux cycles de prolifération¹. Cette même équipe dirigée par Nathalie Lefort (Ingénieur de Recherche Inserm) démontre aujourd'hui l'apparition systématique d'une anomalie génomique dans les cellules souches neurales différenciées à partir de ces lignées, après quelques dizaines de cycles de réplication. Le détail de ce travail paraît dans *The Journal of Clinical Investigation* daté du 24 janvier. Ces travaux ont été soutenus par l'Inserm et l'AFM grâce aux dons du Téléthon.

Les cellules souches pluripotentes ont la capacité de se différencier en n'importe quelle cellule de l'organisme lorsqu'elles sont soumises à un environnement adéquat. A ce titre, elles représentent un espoir majeur pour soigner de nombreuses maladies dégénératives, puisque l'on peut envisager de les utiliser pour remplacer les cellules malades ou perdues. L'agence réglementaire américaine (FDA) a autorisé l'an dernier le lancement des premiers essais cliniques de thérapie cellulaire fondés sur des cellules différenciées à partir de cellules souches pluripotentes. Dans tous ces essais en cours, il s'agit de cellules progénitrices du système nerveux (central ou rétinien).

L'équipe de Nathalie Lefort s'est intéressée à des progéniteurs neuraux de même nature, issus de la différenciation de cellules souches pluripotentes d'origine embryonnaire ou de lignées « iPS », induites à la pluripotence par reprogrammation génique de cellules adultes. Les chercheurs ont eu la surprise d'observer qu'elles pouvaient être cultivées pendant de très longues périodes – bien au-delà d'une centaine de cycles de réplication – sans jamais entrer en sénescence. Il s'agissait d'une surprise car toutes les cellules de l'organisme sont programmées pour accomplir un nombre limité de divisions avant d'entrer en sénescence, en général de l'ordre de quelques dizaines.

La survenue de certaines anomalies chromosomiques peut conférer aux cellules mutées la capacité de se diviser à l'infini. Nathalie Lefort et ses collaborateurs ont donc recherché ces anomalies. Ils les ont trouvées dans les progéniteurs neuraux qu'ils avaient cultivés. De façon très intéressante, il ne s'agissait pas de désordres aléatoires. Un seul type de remaniement chromosomique a été observé : la duplication du bras long du chromosome

¹ Lefort N et al., *Human embryonic stem cells reveal recurrent genomic instability at 20q11.21. Nature Biotechnology* 2008 ; 26 : 1364-6



Institut national
de la santé et de la recherche médicale

1 (bras 1q) accompagnée d'une translocation de ce bras surnuméraire sur un autre chromosome (aléatoire). Ce type d'anomalie chromosomique a déjà été décrit dans des hémopathies malignes sous le nom de « translocation sauteuse », ainsi que parfois dans des tumeurs solides (cancers du sein, hépatocarcinomes, rétinoblastomes, tumeurs cérébrales pédiatriques). La présence de ce remaniement chromosomique est toujours associée à un mauvais pronostic chez les patients. Ces nouvelles données montrent donc que, lors de la culture à long terme de progéniteurs neuraux dérivés de cellules souches pluripotentes, la duplication du bras 1q fournit un avantage prolifératif qui aboutit à la sélection des cellules anormales. Autre résultat complémentaire très intéressant de cette étude : il ne s'agit pas de l'une des anomalies chromosomiques identifiées dans les cellules souches pluripotentes indifférenciées, ce qui signifie qu'elle ne préexistait pas à la différenciation des progéniteurs neuraux, elle est apparue ensuite.

Cette découverte donne la possibilité aux chercheurs et cliniciens de repérer cette anomalie récurrente à toutes les étapes de la thérapie cellulaire et d'éliminer ainsi systématiquement les préparations qui seraient susceptibles de présenter un risque pour le patient.

Pour en savoir plus

Source

*Recurrent genomic instability of chromosome 1q in neural derivatives of human embryonic stem cells. **Journal of Clinical Investigation** 2012; in press, sortie prévue le 24 janvier 2012.*

Christine Varela¹, Jérôme Alexandre Denis², Jérôme Polentes¹, Maxime Feyeux², Sophie Aubert¹, Benoite Champon¹, Geneviève Piétu², Marc Peschanski², Nathalie Lefort²

¹ CECS, AFM, Centre d'Etude des Cellules Souches, 5 rue Henri Desbruères, 91030 Evry cedex, France.

² INSERM/UEVE UMR-861, I-STEM, AFM, Institute for Stem cell Therapy and Exploration of Monogenic diseases, 5 rue Henri Desbruères, 91030 Evry cedex, France.

<http://dx.doi.org/10.1172/JCI46268>

Contacts chercheurs :

Nathalie Lefort, nlefort@istem.fr et Marc Peschanski, mpeschanski@istem.fr

INSERM/UEVE 861, I-Stem, 5 rue Henri Desbruères, Evry 91030 cedex

Tel : 01 69 90 85 17

Christine Varela, cvarela@istem.fr

CECS/AFM, I-Stem, 5 rue Henri Desbruères, Evry 91030 cedex

Tel : 0169908520

Contact presse : - presse@inserm.fr - Tel : 01 44 23 60 98