



**Ambassade de France à Washington
Mission pour la Science et la Technologie**

4101 Reservoir Road, NW, Washington DC 20007

Tél. : +1 202 944 6249

Fax : +1 202 944 6219

Mail : publications.mst@ambafrance-us.org

URL : <http://www.ambafrance-us.org>

Domaine	: Sciences de la vie
Document	: Rapport de synthèse
Titre	: La recherche sur les cellules souches aux Etats-Unis d'Amérique
Auteur(s)	: Rachel Jouan - Consultant pour la Science et la Technologie : Mireille Guyader, Attachée pour la science et la technologie : Florence Béranger, représentante INSERM aux Etats-Unis
Date	: 1 ^{er} décembre 2008
Contact SST	: Rachel Jouan - consultant-sdv.mst@ambafrance-us.org : Mireille Guyader - attache-sdv.mst@consulfrance-losangeles.org : Florence Béranger - inserm-usa@ambafrance-us.org
Numéro	:

Mots-clefs	: cellules souches, médecine régénérative, thérapie cellulaire, criblage pharmaceutique.
Résumé	: <i>La recherche sur les cellules souches a fait l'objet de nombreux débats ces dernières années aux Etats-Unis alors que les citoyens américains, dans leur grande majorité, la soutiennent. Un des premiers actes du président Obama devrait être d'abroger le décret présidentiel du président Bush limitant son financement fédéral. Malgré cette mobilisation, la mise sur le marché d'un médicament majeur à base de cellules souches pour la prise en charge d'une maladie majeure n'est pas pour demain. Interrogés lors d'un récent symposium à Harvard, les représentants de l'industrie pharmaceutique estimaient que la mise sur le marché d'un tel traitement ne verrait probablement pas le jour avant 2020. Ils sont apparus plus optimistes quant à mise sur le marché de molécules ciblant les cellules souches adultes des patients. Par contre, l'utilisation de cellules souches comme outils pour le criblage pharmaceutique devrait être généralisé d'ici là. En annexe figurent les principaux instituts et centres de recherche exclusivement dédiés à la recherche sur les cellules souches.</i>

NB : Toutes nos publications sont disponibles auprès de l'Agence pour la Diffusion de l'Information Technologique (ADIT), 2, rue Brûlée, 67000 Strasbourg (<http://www.adit.fr>).

La Recherche sur les Cellules Souches aux Etats-Unis d'Amérique

Rachel Jouan, Mireille Guyader, Florence Béranger

Ambassade de France à Washington

Mission pour la Science et la
Technologie

Novembre 2008

Table des matières

Introduction	4
1. Les cellules souches, origines et caractéristiques	5
1.a. Les cellules souches : définitions	5
1.b. Les cellules souches embryonnaires	6
1.c. Les cellules souches adultes	7
1.d. Les cellules souches pluripotentes induites	7
2. Les promesses de la recherche sur les cellules souches	9
2.a. De nouvelles formes de médecine régénérative	9
2.b. Un outil pour le criblage pharmaceutique	10
2.c. Des connaissances fondamentales déterminantes pour l'avenir	10
3. Les obstacles à surmonter	11
3.a. Maîtriser la manipulation des cellules souches in vitro	11
3.b. Maîtriser la différenciation des cellules souches in vitro	12
3.c. Maîtriser la relocalisation des cellules souches in vivo	12
3.d. Créer des banques de cellules souches fiables et diversifiées	12
4. Les cellules souches et la médecine régénérative: quelques exemples	14
4.a. Améliorer les thérapies anti-cancéreuses	14
4.b. Réparer les lésions du système nerveux	16
4.c. Vivre sans apport d'insuline pour les diabétiques	19
4.d. Réparer le muscle cardiaque	20
4.e. Autres maladies ciblées par la médecine régénérative	21
5. Les cellules souches et le criblage pharmaceutique	23
5.a. Les limites des modèles animaux	23
5.b. Tester la toxicité sur les cellules souches	24
5.c. Tester l'efficacité sur les cellules souches	24
5.d. Les challenges du criblage pharmaceutique	24
6. Débats éthiques, politique fédérale et conséquences sur la recherche	26
6.a. Le contexte	26
6.b. Les débats	26
6.c. La politique fédérale et ses conséquences	27
6.d. Les réactions à la politique fédérale	29
6.e. La politique de demain	30
7. Le financement de la recherche sur les cellules souches	31
7.a. Le financement fédéral	31
7.b. Le financement par les Etats	31
7.c. Le financement privé	32
8. Les sociétés de biotechnologies spécialisées	34
8.a. Différents types de sociétés	34
8.b. Quelques sociétés en médecine régénérative	34
9. La commercialisation de produits à base de cellules souches	37
9.a. Quelques données chiffrées	37
9.b. Le challenge réglementaire	38
9.c. Les investisseurs aujourd'hui	39
9.d. Facteurs-clés de succès d'un produit à base de cellules souches	40
9.e. Cellules souches et le « marché de l'espoir »	41
Remerciements	42
Annexes : les principaux instituts et centres de recherche	43

Introduction

Les cellules souches, embryonnaires ou adultes, sont capables, selon les conditions, de se multiplier à l'identique indéfiniment ou de se différencier en cellules spécialisées. Ces caractéristiques uniques portent de nombreuses promesses : de nouvelles formes de médecine régénérative, le criblage pharmaceutique et l'accès à des connaissances fondamentales en biologie cellulaire.

La médecine régénérative à base de cellules souches permet d'envisager le traitement de maladies ou d'affections réputées incurables ou mal contrôlées par les thérapies actuelles. A terme, il devrait être possible d'améliorer la performance de certains traitements anticancéreux, de remplacer les neurones de patients atteints de la maladie de Parkinson voire de remarcher pour un paraplégique... Le criblage pharmaceutique sur cellules souches devrait être la première application concrète de cette recherche. Il permettra d'accélérer et de sécuriser le processus de sélection des nouveaux médicaments, d'en réduire le coût et de limiter le nombre d'animaux utilisés pour leur mise au point. Mais avant d'utiliser les cellules souches en médecine régénérative ou pour le criblage pharmaceutique, de nombreux obstacles restent à franchir.

La recherche sur les cellules souches aux Etats-Unis a fait l'objet de nombreux débats ces dernières années alors que les citoyens américains, dans leur grande majorité, la soutiennent. En 2001, un décret du président Bush limitait considérablement les financements fédéraux pour la recherche sur les cellules souches embryonnaires humaines. Face au risque de perte de compétitivité des Etats-Unis dans ce domaine, de nombreuses initiatives ont été prises par les états et les donateurs privés pour apporter les financements nécessaires aux programmes et aux infrastructures dédiés à la recherche sur ce type de cellules souches et mettre en place une pratique responsable. Un des premiers actes du président Obama devrait être d'abroger le décret présidentiel du président Bush.

Malgré cette mobilisation, la mise sur le marché d'un médicament majeur à base de cellules souches pour traiter une maladie n'est pas pour demain. Interrogés lors du récent symposium « Moving Stem Cell From Bench to Bedside » (Octobre 2008), les représentants de laboratoires pharmaceutiques et de sociétés de biotechnologies estimaient que la mise sur le marché d'un tel traitement ne verrait probablement pas le jour avant 2020 et que leur nombre serait probablement inférieur à cinq. Ils sont apparus plus optimistes quant à la mise sur le marché de molécules ciblant les cellules souches adultes des patients. Par contre, l'utilisation de cellules souches comme outils pour le criblage pharmaceutique devrait être généralisée d'ici là. Le report à plus de dix ans de la mise sur le marché d'un « blockbuster » à base de cellules souches a tendance à freiner les investissements déjà modérés des grands groupes pharmaceutiques dans ce domaine.

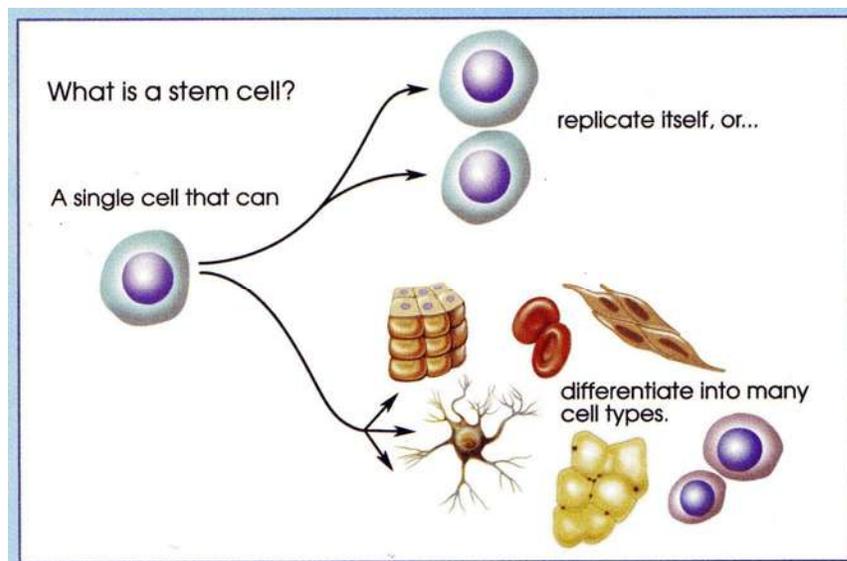
1. Les cellules souches, origines et caractéristiques

Les cellules souches, embryonnaires ou adultes, sont capables, selon les conditions, de se multiplier à l'identique indéfiniment ou de se différencier en cellules spécialisées. Ces caractéristiques uniques et prometteuses motivent la recherche biomédicale dans ce domaine.

Principales sources:

- "Report on Regenerative Medicine 2006" par le National Institute of Health (NIH)
<http://stemcells.nih.gov/info/scireport/2006report.htm>
- "Understanding Stem Cells" par le National Academies
<http://dels.nas.edu/bls/stemcells/booklet.shtml>
- "Resource for stem cell research"
<http://stemcells.nih.gov/info/basics/>

1.a. Les cellules souches : définitions



source: « Understanding Stem Cells » (National Academies)

Les cellules souches présentent deux caractéristiques majeures qui les distinguent de tous les autres types de cellules :

- Elles sont capables de se multiplier à l'identique sur de longues périodes grâce au processus d'auto-renouvellement ou **prolifération**.
- Elles sont indifférenciées et, sous certaines conditions, donnent naissance à des cellules spécialisées de tel ou tel organe grâce au processus dit de « **différenciation** ».

Il existe plusieurs types de cellules souches selon leur capacité de différenciation. Parmi elles:

- Les cellules souches **pluripotentes** ont vocation à former toutes les cellules d'un organisme donné (soit plus de 200 types cellulaires différents par exemple des cellules sanguines, nerveuses, cardiaques, musculaires...). Les cellules souches embryonnaires appartiennent à cette catégorie.
- Les cellules souches **multipotentes** qui peuvent donner naissance à plusieurs types de cellules mais qui sont déjà engagées dans une certaine voie de différenciation en fonction de leur tissu d'origine. Les cellules souches adultes appartiennent à cette catégorie.

1.b. Les cellules souches embryonnaires

Historiquement, ce sont les cellules que l'on trouve dans un embryon âgé de quelques jours, à un stade de développement appelé « blastocyste », composé d'une centaine de cellules. Les cellules souches embryonnaires sont localisées dans la masse interne du blastocyste. Elles sont appelées ES pour « Embryonic Stem ».

Les cellules souches embryonnaires sont **pluripotentes**. Elles ne peuvent pas être utilisées pour la transplantation car elles sont **tératogènes** (c'est à dire qu'elles peuvent provoquer des cancers) en raison de leur capacité physiologique d'auto renouvellement.

Jusqu'à une période récente, les cellules souches embryonnaires utilisées pour la recherche provenaient de **2 sources principales** :

- Les **embryons surnuméraires** issus de la fécondation in vitro. L'isolement des cellules souches nécessite la destruction de l'embryon : cette destruction est à l'origine des débats éthiques sur la recherche sur les cellules souches (voir chapitre 6).
- Le **clonage par transfert de noyau** : il s'agit du transfert du noyau d'une cellule adulte dans un ovule privé de son noyau. La cellule ainsi constituée est à la source de cellules souches embryonnaires. Cette technique, appelée clonage thérapeutique, utilise un ovule mais évite l'étape de la fécondation. Elle permet d'obtenir des cellules souches embryonnaires génétiquement identiques à celles du donneur et permet potentiellement de créer des cellules souches embryonnaires porteuses de

maladies génétiques. En pratique cependant, le clonage thérapeutique continue de poser des difficultés dans sa mise en oeuvre en routine.

1.c. Les cellules souches adultes

Pendant de longues années, la moelle osseuse était considérée comme le seul tissu contenant des cellules souches adultes. En 1992, des **cellules souches adultes** ont été découvertes dans le cerveau. Depuis, ce type de cellules souches a été identifié dans la **quasi totalité des tissus** : le cerveau, le sang périphérique, les vaisseaux sanguins, le muscle squelettique, la peau, le foie...

Les cellules souches adultes sont **multipotentes**, c'est à dire qu'elles sont capables de donner naissance aux différentes cellules présentes dans les tissus qui les hébergent. Par exemple, les cellules souches hématopoïétiques donnent naissance à toutes les lignées sanguines (globules rouges, lymphocytes, plaquettes...), les cellules souches du cerveau peuvent se différencier en neurones et cellules gliales.

Leur vocation physiologique est donc **d'entretenir et de réparer les tissus matures**. In vitro cependant, certaines cellules souches adultes présentent une relative plasticité (aptitude à se différencier en d'autres tissus que ceux auxquels on les croyait destinées). Par exemple, in vitro, des cellules souches hématopoïétiques sont capables de se différencier aussi en cellules osseuses, cartilagineuses, adipeuses, musculaires et cardiaques...

Cellules souches embryonnaires	Cellules souches adultes
Pluripotentes	Multipotentes
Non utilisables pour la transplantation (tératogènes)	Utilisables pour la transplantation
Relativement faciles à isoler et à cultiver	Relativement difficiles à isoler (rares dans les tissus matures)
Différenciation mal maîtrisée	
Utilisables pour la recherche fondamentale	Utilisables pour la recherche clinique
Problèmes éthiques (sauf iPS)	Pas de problèmes éthiques

1.d. Les cellules souches pluripotentes induites

Les **cellules souches pluripotentes induites (iPS)** sont issues de la **reprogrammation** de cellules somatiques par l'induction de 4 gènes spécifiques. Elle présentent les caractéristiques des cellules souches embryonnaires : elles sont pluripotentes.

La reprogrammation cellulaire présente des atouts majeurs: elle évite la destruction d'ovules et d'embryons, permet d'obtenir des cellules souches embryonnaires génétiquement identiques à celles du donneur et permet de créer des cellules souches embryonnaires porteuses de maladies génétiques.

La découverte de cette technique en 2007 a été effectuée sur des cellules cutanées adultes (« Stem cells : a new path to pluripotency », Thomson and Yamanaka, Nature 451, 858-858). Par contre, les quatre gènes responsables de la reprogrammation sont

introduits via un rétrovirus qui persiste dans l'iPS sous forme intégrée à son génome, ce qui augmente le risque de cancer selon la région où son insertion a lieu.

En Septembre 2008, les chercheurs du Harvard Stem Cell Institute ont utilisé un adénovirus qui se dilue lors des divisions cellulaires pour véhiculer les 4 gènes spécifiques de la reprogrammation dans des cellules de souris. Des essais similaires sont en cours sur des cellules humaines. (« Induced pluripotent Stem Cells generated without viral integration », Stadtfelt and al, Science, Volume 322 no 5903, 945-949)

Malgré les atouts prometteurs du clonage thérapeutique et de la reprogrammation cellulaire, ces techniques posent encore des problèmes pratiques qui font que les scientifiques considèrent que le « **Gold Standard** » pour la recherche aujourd'hui reste la **cellule souche embryonnaire issue d'embryons humains**.

Date	Etapes de la recherche sur les cellules souches
1956	Première transplantation réussie de moelle osseuse
1981	Des cellules souches embryonnaires sont isolées à partir de blastocystes de souris
1988	Des cellules souches hématopoïétiques de souris adultes sont purifiées et caractérisées
1992	Des cellules souches sont identifiées dans le cerveau humain
1998	Les premières cellules souches embryonnaires humaines sont isolées
2001	Des cellules souches embryonnaires de souris sont créées par transfert nucléaire
2002	Des cellules pancréatiques dérivées de cellules embryonnaires de souris guérissent le diabète de souris atteintes de cette maladie
2004	Des cellules neuronales impliquées dans la maladie de Parkinson sont produites à partir de cellules souches embryonnaires humaines
2007	Des cellules souches pluripotentes induites (iPS) sont créées par reprogrammation de cellules cutanées
2008	Des cellules souches embryonnaires sont créées à partir de patients atteints de maladies dégénératives et génétiques

2. Les promesses de la recherche sur les cellules souches

Malgré les questions éthiques qu'elle soulève (voir chapitre 6), la recherche sur les cellules souches est un des domaines les plus fascinants de la biologie contemporaine. En effet, elle porte de nombreuses promesses à moyen et long terme : de nouvelles formes de médecine régénérative, un outil pour le criblage pharmaceutique et l'accès à des connaissances fondamentales en biologie cellulaire.

2.a. De nouvelles formes de médecine régénérative

La médecine régénérative par thérapie cellulaire

La capacité des cellules souches humaines à se différencier en n'importe quelle cellule du corps ouvre la voie à une nouvelle forme de médecine régénérative: la **médecine régénérative par thérapie cellulaire**. Pour la première fois dans l'histoire de la médecine, il devient envisageable de remplacer des cellules déficientes par un apport de cellules saines obtenues par la différenciation de cellules souches (voir chapitre 4). La médecine régénérative par thérapie cellulaire représente potentiellement une **alternative crédible aux greffes d'organes classiques**, caractérisées par la pénurie d'organes et les risques de rejet.

La médecine régénérative englobe les thérapies médicales innovantes qui permettent de réparer, remplacer, restaurer et régénérer les organes, tissus et cellules lésés ou malades. Son objectif est d'augmenter la durée et la qualité de vie du patient. Jusqu'à une période récente, la médecine régénérative se limitait à la greffe totale d'organes (poumon, coeur, foie...) ou de tissus (peau, vessie, cartilage) avec, pour la première un déficit d'organes disponibles pour les 100000 américains en attente de greffe.

La médecine régénérative par thérapie cellulaire se définit comme la prévention, le traitement, la guérison ou la stabilisation de maladies (dégénératives ou génétiques) ou de blessures par l'administration de cellules qui ont été manipulées ou modifiées in vitro.

La médecine régénérative « pharmaceutique »

Une autre voie plus conventionnelle ouverte par la recherche sur les cellules souches est de cibler directement les cellules souches adultes des patients à l'aide de molécules spécifiques afin de les induire à reformer un tissu endommagé.

2.b. Un outil pour le criblage pharmaceutique

Les cellules souches humaines représentent un outil prometteur pour **la sélection et l'évaluation de nouveaux médicaments** appelé le criblage pharmaceutique (voir chapitre 5).

2.c. Des connaissances fondamentales déterminantes pour l'avenir

Les cellules souches constituent un outil de recherche extraordinaire pour améliorer les connaissances fondamentales sur le développement embryonnaire normal, les mécanismes complexes de la différenciation, les maladies dégénératives, génétiques et cancéreuses.

Le développement et la maîtrise des connaissances fondamentales sont indispensables au passage de la médecine régénérative d'espoir de chercheur à la réalisation clinique. Aujourd'hui, les obstacles à surmonter restent immenses avant de pouvoir utiliser les cellules souches comme outils thérapeutiques en routine.

3. Les obstacles à surmonter

Avant de pouvoir utiliser les cellules souches en médecine régénérative ou pour le criblage pharmaceutique, il est indispensable de maîtriser les mécanismes gouvernant leur prolifération et leur différenciation in vitro ainsi que leur relocalisation et leur tolérance in vivo, et de disposer de cellules de source variée, sûre et reproductible. Pour cela, les obstacles à surmonter restent nombreux.

3.a. Maîtriser la manipulation des cellules souches in vitro

Pour leur application future en médecine régénérative, il est nécessaire de parfaitement **maîtriser les conditions de culture des cellules souches in vitro, de les produire en grande quantité et de façon reproductible**. Les obstacles qui restent à surmonter pour une manipulation appropriée de ces cellules in vitro sont les suivants :

- Caractériser les conditions optimales de culture.
Historiquement, les cellules souches embryonnaires de souris étaient cultivées sur des milieux nourriciers à base de cellules murines ce qui constitue un risque de contamination inter espèce. Un des challenges pour les années à venir est de faire disparaître ce risque et de mettre au point des conditions de culture capables de favoriser la prolifération cellulaire tout en évitant la génération de mutations.
- Maîtriser la prolifération in vitro des cellules souches embryonnaires et adultes.
Si le processus moléculaire de prolifération in vitro est maîtrisé sur les cellules embryonnaires de souris, il ne l'est pas encore sur les cellules humaines. De plus, les cellules souches embryonnaires humaines ont une capacité moindre à la prolifération in vitro que celles de souris. Il est donc plus difficile d'en obtenir de grandes quantités. Les cellules souches adultes, quant à elles, ont une capacité d'auto-renouvellement in vitro plus faible que les cellules souches embryonnaires, ce qui augmente la difficulté d'obtenir les quantités requises pour les thérapies cellulaires.
- Maîtriser les mécanismes qui gouvernent la stabilité génétique des cellules souches au cours de la prolifération.
In vitro, les cellules souches ont tendance à accumuler mutations et anomalies chromosomiques lors de leur prolifération : elles deviennent ainsi susceptibles d'induire l'apparition de tumeurs une fois injectées à un patient et sont donc dangereuses pour l'utilisation en thérapie cellulaire. Les transformations épigénétiques ayant lieu au cours de la prolifération

des cellules souches doivent être mieux comprises avant d'envisager leur utilisation en clinique.

3.b. Maîtriser la différenciation des cellules souches in vitro

Pour la thérapie cellulaire, il est nécessaire **d'obtenir de façon reproductible la cellule différenciée souhaitée pour le traitement ciblé** (par exemple obtenir par différenciation le neurone souhaité et non pas une cellule hépatique). Les obstacles qui restent à surmonter avant de maîtriser le processus de différenciation cellulaire sont les suivants :

- Connaître, pour chaque cellule spécialisée, les facteurs biochimiques, micro-environnementaux et épigénétiques capables d'orienter de façon reproductible la différenciation vers une cellule spécialisée d'un tissu plutôt que d'un autre.
- Identifier, maîtriser et sécuriser la fenêtre critique au cours de laquelle la différenciation de la cellule est idéale pour coloniser le tissu ciblé sans générer de tumeur. Des travaux récents ont en effet montré que des cellules souches utilisées à des stades trop précoces de différenciation étaient tératogènes après injection chez l'animal.

3.c. Maîtriser la relocalisation des cellules souches in vivo

Mais l'obtention de cellules contrôlées in vitro ne suffit pas pour que la thérapie cellulaire soit un succès. Il est nécessaire **de maîtriser leur comportement in vivo une fois injectées au patient** : leur efficacité et leur tolérance posent bon nombre de questions fondamentales qui sont encore loin d'être maîtrisées. Les challenges qui restent à surmonter sont les suivants :

- Comprendre et maîtriser les modalités d'administration des cellules transplantées, les quantités optimales à injecter, les phénomènes de migration, de relocalisation, d'inter-connections avec les cellules du patient, de fonctionnalité et de leur survie dans le temps.
- Gérer les problèmes immunitaires liés aux greffes, qu'elles soient organiques ou cellulaires.
- Résoudre les problèmes posés par les greffes allogéniques (obtenues à partir de cellules issues d'autres patients) qui exigent des traitements immunosuppresseurs lourds, avec un risque persistant de rejet.
- Maîtriser la reprogrammation cellulaire qui rend à priori plus accessibles les greffes autologues (obtenues à partir des cellules du patient), ouvrant la porte à une médecine régénérative personnalisée.

3.d. Créer des banques de cellules souches fiables et diversifiées

La **création de nouvelles lignées de cellules souches humaines fiables et diversifiées** est nécessaire pour faire avancer la recherche sur les cellules souches et ses applications en médecine régénérative ainsi que pour le criblage pharmaceutique.

Le nombre de lignées de cellules souches humaines fiables utilisées pour la recherche est actuellement limité. Depuis près de 10 ans, les scientifiques ont essayé d'en créer de nouvelles par clonage thérapeutique sans beaucoup de succès. Cette technique, relativement efficace dans un certain nombre d'espèces animales, se heurte à des difficultés inattendues avec les cellules humaines. Grâce à la nouvelle technologie de reprogrammation cellulaire (les iPS), les espoirs de créer de nouvelles lignées de cellules souches d'origine humaine renaissent.

Les challenges à venir sont :

- Augmenter le nombre de lignées de cellules souches humaines.
- Disposer de « banques » de cellules souches humaines issues d'individus sains et de patients atteints de maladies dégénératives ou génétiques pour comprendre et agir sur les mécanismes pathologiques au niveau cellulaire.

Le Harvard Stem Cell Institute vient d'annoncer fin Août 2008 la création de cellules souches à partir de patients porteurs de 10 maladies dont la maladie de Parkinson, la maladie de Huntington, le diabète de type 1, la maladie de Duchesne, la maladie de Gaucher, le Down Syndrome. Le HSCI met ces cellules à la disposition de la communauté scientifique. (« Disease specific iPS Cells », Park et al, Cell 2008, Volume 134, Issue 5, 877-886)

Lors du "Symposium on Translation of Stem Cells into Clinical Stem Cell Therapeutics" du 20 novembre 2008 au National Academies à Washington, les éminents scientifiques présents ont tous évoqué les difficultés posées par la différenciation et la sélection des cellules adéquates pour la transplantation, leur « ignorance » relative quant aux modalités pratiques de relocalisation, d'intégration tissulaire et de tolérance des cellules injectées et leur inquiétude quant au risque de développement de tumeur ou de tissu ectopique.

<http://dels.nas.edu/bls/stemcells/agenda2008.shtml>

Même si la recherche avance, il reste encore beaucoup d'obstacles à surmonter avant d'entrer dans les phases pré-cliniques et cliniques préalables à la commercialisation de produits à base de cellules souches.

4. Les cellules souches et la médecine régénérative: quelques exemples

La médecine régénérative à base de cellules souches permet d'envisager le traitement de maladies ou d'affections réputées incurables ou mal contrôlées par les thérapies actuelles. A terme, il devrait être possible d'améliorer la performance de certains traitements anticancéreux, de remplacer les neurones morts de patients atteints de la maladie de Parkinson, de remarcher pour un paraplégique, de vivre sans insuline pour un diabétique, de restaurer la fonction cardiaque après un infarctus, de redonner de l'espoir aux enfants atteints de maladies génétiques mortelles. Ci-dessous quelques exemples des solutions thérapeutiques offertes potentiellement par les cellules souches.

4.a. Améliorer les thérapies anti-cancéreuses

Contexte

Les cancers affecteront 1 homme sur 2 et une femme sur 3 au cours de leur vie. Ils sont dus au renouvellement incontrôlé des cellules devenues cancéreuses par mutations génétiques le plus souvent acquises. Les chances de survie ont augmenté grâce aux méthodes de diagnostic précoce, à la chirurgie et aux traitements médicaux (chimiothérapie, radiothérapie...) qui ciblent la tumeur. Cependant les traitements actuels présentent des limites:

- Ils détruisent les cellules cancéreuses mais aussi les cellules saines, en particulier les cellules sanguines et lymphatiques.
- Ils ne détruisent généralement pas les cellules souches cancéreuses (découvertes en 1997) soupçonnées d'être responsables des rechutes et des métastases (sujet toujours en controverse)

Stratégie

La stratégie de la thérapie cellulaire en cancérologie s'articule autour de différents axes complémentaires :

- Stopper la prolifération des tumeurs : l'étude des cellules souches embryonnaires qui ont, comme les cellules cancéreuses, la capacité à s'auto renouveler, devrait permettre de mieux comprendre comment une cellule devient cancéreuse et ainsi de développer des stratégies pour inhiber leur prolifération et leur malignité.

- Détruire les cellules souches cancéreuses : des études sont en cours, visant à mieux les caractériser afin de mieux les cibler
- Stimuler les défenses immunitaires pour aider l'organisme à combattre les cellules cancéreuses.

Exemple des cancers des cellules sanguines

Contexte

Ces cancers (lymphomes, leucémies, myélomes) résultent d'une mutation génétique acquise par une lignée sanguine ou lymphatique. Ils seront diagnostiqués chez 140000 nouvelles personnes aux Etats-Unis en 2008 et provoqueront la mort de 53000 malades. La chimiothérapie a grandement amélioré la prise en charge de ces cancers. La transplantation de cellules souches hématopoïétiques (HSC) provenant du sang, de la moelle osseuse ou du sang de cordon ombilical est aujourd'hui le traitement de référence.

Stratégie

La stratégie thérapeutique emprunte 2 voies principales :

- Améliorer la performance des transplantations actuelles de cellules souches hématopoïétiques afin d'obtenir, selon le cancer considéré, le type de lignée sanguine requis et en quantité importante.
- Stimuler chez le patient la formation et le maintien de ses propres cellules souches hématopoïétiques

Challenges

Les challenges de la recherche sur les cellules souches hématopoïétiques sont les suivants :

- Sur le plan qualitatif, isoler de façon certaine des HSC à partir de la moelle osseuse : cela est difficile en raison de la variabilité des marqueurs de surface spécifiques.
- Sur le plan quantitatif, induire la prolifération des HSC qui reste étonnement difficile à maîtriser in vitro.
- Induire leur différenciation vers les différentes lignées sanguines ou lymphatiques souhaitées: cela se fait par un réseau complexe de facteurs de croissance et de cytokines.
- Les risques : une mauvaise régulation des mécanismes de différenciation expose au risque de développer des processus malins tels que leucémie et lymphomes.

Récemment a été identifiée une molécule qui stimule la formation des cellules souches hématopoïétiques (« Prostaglandin E2 regulates vertebrate haematopoietic stem cell homeostasis », North et al, Nature 447, 1007 - 1011 2007). Un essai clinique est en cours pour traiter des patients atteints de leucémie.

4.b. Réparer les lésions du système nerveux

Contexte

Les recherches récentes suggèrent l'existence d'une capacité d'auto-réparation du cerveau grâce aux cellules souches neuronales. L'espoir des scientifiques est que ces cellules soient capables de remplacer les cellules ayant perdu leur fonctionnalité lors de maladies neuro-dégénératives (Maladie de Parkinson, Maladie de Huntington, Maladie d'Alzheimer...), de lésions de la moelle épinière (paralysies accidentelles) ou d'attaque cérébrale.

Stratégie

Deux stratégies sont poursuivies en parallèle:

- Transplanter des cellules souches humaines, différenciées ou non, dans les cerveaux endommagés de patients malades où elles remplaceront les cellules déficientes.
- Identifier les facteurs de croissance qui activent les cellules souches du patient.

Challenges

Les challenges de la recherche pour réparer les lésions du système nerveux sont :

- Maîtriser la différenciation in vitro et in vivo des cellules souches humaines en neurones et en cellules gliales.
- Transplanter des cellules souches humaines sur des cerveaux adultes en commençant sur des modèles rongeurs, puis sur des primates.
- Identifier les facteurs de croissance spécifiques des neurones à réparer.

Récemment, des cellules souches nerveuses humaines ont été isolées à partir de cellules souches embryonnaires et de tissu foetal, elles se multiplient en culture sans perdre leur potentiel de différenciation en neurones et cellules gliales. Mais remplacer simplement les neurones endommagés par de telles cellules apparaît plus compliqué que prévu. Il semble qu'une utilisation plus immédiate des cellules souches serait l'administration de leurs facteurs de croissance directement dans le cerveau. (« Combining stem cell and gene therapy for neurological disorders », Svendsen, NIH symposium, Challenges and Promise of Cell-Based Therapies, Mai 2008)

Exemple de la Maladie de Parkinson

La Maladie de Parkinson devrait être une des premières affections accessible à la thérapie à base de cellules souches.

Contexte

La maladie de Parkinson est une maladie neuro-dégénérative très commune qui affecte plus de 2% de la population âgée de plus de 65 ans. Elle provoque un désordre progressif du contrôle de la motricité (rigidité musculaire, mouvements incontrôlés, spasmes...). Cette affection est due à la mort progressive des neurones à dopamine localisés dans une zone précise du cerveau, les noyaux gris centraux. Le rôle de la

dopamine étant de réguler les neurones qui contrôlent les mouvements, le déficit de dopamine lié à la mort de ces neurones est à l'origine des difficultés motrices caractéristiques de la maladie de Parkinson. La cause de cette mort neuronale est inconnue et le traitement à base de dopamine n'est pas satisfaisant sur le long terme car la dopamine ne stoppe pas la progression de la maladie.

La greffe de neurones dopaminergiques issus de tissu fœtal est actuellement explorée comme traitement et un certain succès dans la réduction des symptômes a pu être démontré chez près de 400 patients à travers le monde. Cependant, la grande variabilité de réponse au traitement et les problèmes éthiques posés par l'utilisation de tissu fœtal (provenant d'avortements) poussent les scientifiques à étudier le potentiel des cellules souches comme sources alternatives de neurones producteurs de dopamine.

Stratégie

La stratégie thérapeutique vise à :

- Remplacer les neurones morts par des cellules souches capables de se différencier en neurones dopaminergiques au niveau de zones déficientes du cerveau
- Activer les facteurs de croissance susceptibles de stimuler les neurones à dopamine encore sains.

Challenges

Les challenges de la recherche sur la maladie de Parkinson sont de :

- Générer une source de cellules humaines capables de se différencier efficacement en neurones à dopamine fonctionnels une fois transplantés dans le cerveau humain. Ce défi technologique est résolu chez la souris et est en cours d'étude pour les cellules humaines.
- Maîtriser les modalités d'injection et de localisation de ces cellules dans le cerveau du patient et définir la quantité optimale à injecter.
- Identifier les facteurs de croissance capables de stimuler les neurones encore sains des noyaux gris centraux.

Des études récentes ont montré sur des modèles animaux de la Maladie de Parkinson que certains facteurs de croissance (exemple : GDNF) ont un effet neuro-protecteur significatif. Ce facteur de croissance, injecté dans le cerveau de patients atteints de Maladie de Parkinson, est bien toléré et améliore les performances motrices des patients. (« Combining stem cell and gene therapy for neurological disorders », Svendsen, NIH symposium, Challenges and Promise of Cell-Based Therapies, Mai 2008)

Exemple des lésions de la moelle épinière

Contexte

Les lésions de la moelle épinière peuvent être d'origine traumatique ou pathologique. Elles endommagent les neurones qui permettent la communication entre le cerveau et

les neurones moteurs, entraînant une perte de motricité ou de sensibilité d'intensité variable. Environ 11000 américains par an, jeunes pour la plupart, en sont atteints.

Stratégie

La stratégie pour réparer les lésions de la moelle épinière par thérapie cellulaire est de réparer ou remplacer à la fois les neurones et les oligodendrocytes (cellules qui entretiennent la gaine de myéline des neurones).

Challenges

Les challenges de cette recherche sont :

- Obtenir des neurones capables de fabriquer des axones assez longs pour traverser les sites lésés et se reconnecter avec leurs cibles
- Transplanter des oligodendrocytes capables de remyéliniser les neurones endommagés.

La recherche visant à réparer les lésions de la moelle épinière est moins avancée que celle sur la Maladie de Parkinson.

Exemple de l'accident vasculaire cérébral (AVC)

Contexte

L'AVC est la première cause de handicap chez les adultes et la troisième cause de décès aux Etats-Unis (après les affections cardiaques et les cancers). Elle touche 700000 patients par an (500 000 pour lesquels il s'agit de la première attaque, 200 000 pour lesquels il s'agit d'une rechute). Elle est due à la destruction de tissu cérébral consécutive à une perturbation brutale de l'apport sanguin au cerveau.

Challenge

Le challenge pour traiter des lésions liées à un AVC par thérapie cellulaire est énorme car les zones atteintes, étendues et variables, affectent, par conséquent, de nombreux types de cellules et de connections nerveuses.

Autres maladies neurologiques faisant l'objet de recherches

La sclérose en plaques : maladie dégénérative due à une altération de la gaine de myéline

Sclérose latérale amyotrophique : maladie dégénérative due à une perte progressive des neurones moteurs.

La maladie de Huntington : maladie génétique due à l'accumulation d'une protéine mutée anormale provoquant un taux élevé de mort neuronale et une dégénérescence progressive de la fonction motrice.

4.c. Vivre sans apport d'insuline pour les diabétiques

Contexte

Le diabète est une maladie caractérisée par un taux anormalement élevé de glucose dans le sang résultant de l'incapacité de l'organisme soit de produire, soit d'utiliser efficacement sa propre insuline. L'insuline est une hormone synthétisée par les cellules bêta localisées dans les îlots de Langerhans du pancréas. Cette maladie chronique touche près de 24 millions d'américains soit 8% de la population, avec une prévalence qui a augmenté de 13.5% entre 2005 et 2007. Il existe 2 types de diabète :

- Le diabète de Type 1 (ou diabète juvénile insulino-dépendant) est une maladie génétique qui provoque la destruction des cellules à insuline par le système immunitaire. 5 à 10% des patients diabétiques ont un diabète de type 1. La survie de ces patients dépend de l'injection de doses régulières d'insuline, souvent plusieurs fois par jour.
- Le diabète de type 2 (ou diabète insulino-résistant) est principalement lié à une mauvaise alimentation et à un manque d'exercice. De plus en plus d'enfants et de jeunes adultes en sont atteints. Le diabète de type 2 commence par une résistance graduelle à l'insuline nécessitant à terme une thérapie à base d'insuline.
- La prise en charge du diabète est très contraignante pour les patients (dosage régulier du glucose sanguin) et la maladie, même avec l'insulinothérapie, peut provoquer des complications secondaires majeures (insensibilité à la douleur, cécité...). Des centaines de diabétiques ont pu être traités par transplantation d'îlots de Langerhans à partir de pancréas de donneurs. Cependant trop peu de pancréas sont disponibles pour traiter les millions de patients atteints.

Stratégie

Les stratégies thérapeutiques pour traiter le diabète de type 1 sont de 2 ordres :

- Transplanter des cellules humaines produisant de l'insuline dans le pancréas de patients diabétiques de type 1 où elles remplaceront les cellules déficientes.
- Agir (par thérapie cellulaire et génique) sur les cellules immunitaires responsables de la destruction des cellules à insuline.

Challenges

Les challenges de cette recherche sont les suivants :

- Produire des cellules souches pancréatiques productrices d'insuline
- Maîtriser la relocalisation de ces cellules dans le pancréas
- Découvrir les clés immunitaires du diabète de type 1

Trois voies de recherche sont actuellement explorées pour obtenir des cellules pancréatiques à insuline de façon efficace pour des applications médicales : une voie vise à identifier les molécules qui stimulent la répllication naturelle de ces cellules, une autre voie vise à contrôler toutes les étapes intervenant dans le processus de différenciation depuis la cellule souche jusqu'à la cellule pancréatique, la dernière voie est la « reprogrammation directe » qui vise à transformer une cellule pancréatique exocrine en cellule bêta sans passer par le stade embryonnaire. Ces 3 voies sont prometteuses mais des travaux sont encore nécessaires avant de pouvoir disposer en routine de cellules pancréatiques à insuline. (« Diabetes overview and key questions directing current research », Melton, 2008 HSCI Stem Cell Summit)

4.d. Réparer le muscle cardiaque

Les maladies cardiovasculaires restent la première cause de décès aux Etats-unis avec près de 900 000 morts par an. De plus, 81 millions d'américains souffrent de maladies cardiovasculaires. Ce phénomène s'accélère avec le vieillissement de la population.

Cas particulier de l'infarctus du myocarde

Contexte

Parmi les affections du coeur, l'infarctus du myocarde entraîne la destruction massive des cellules musculaires appelées cardiomyocytes, compromettant la fonction contractile du coeur. A terme, cela peut conduire à l'insuffisance cardiaque qui touche 6 millions d'américains et conduit au décès de la moitié des malades dans les 5 ans. Dans les cas les plus avancés, la seule solution thérapeutique est la transplantation cardiaque. La prise en charge médicale de l'infarctus n'est pas toujours satisfaisante et il n'existe pas de traitement pour restaurer les cardiomyocytes morts.

Stratégie

La stratégie pour traiter l'infarctus par thérapie cellulaire est d'injecter des cardiomyocytes dans le coeur du patient pour remplacer les cellules endommagées.

Challenges

Les challenges de cette recherche sont les suivants :

- Identifier le meilleur type de précurseur cellulaire pour réparer les zones cardiaques endommagées.
- Maîtriser les modalités d'injection et de localisation des cellules réparatrices.
- Définir la quantité optimale de cellules à injecter (de l'ordre de plusieurs millions)

Il est aujourd'hui possible de produire de grandes quantités de cardiomyocytes humains hautement purifiés. Ces cellules, obtenues par différenciation in vitro, expriment les marqueurs cardiaques et présentent des mécanismes d'excitabilité-contraction similaires à ceux de cardiomyocytes humains adultes. La transplantation de ces cardiomyocytes additionnés de PCS (un « prosurvival cocktail » pour améliorer leur survie) préserve la fonction contractile du coeur de rats atteints d'infarctus. Ces études pré-cliniques démontrent que les cardiomyocytes dérivés de cellules souches embryonnaires humaines peuvent participer à la remuscularisation et préservent la fonction ventriculaire du coeur. (« Human embryonic stem cells for cardiac repair and tissue engineering », Laflamme, NIH symposium, Challenges and Promise of Cell-Based Therapies, Mai 2008)

Le « Stem Cell Center » du Texas Heart Institute (THI) a été le premier institut aux Etats-Unis à recevoir une autorisation de la FDA pour un essai clinique à base de cellules souches adultes récoltées à partir de la moelle osseuse de patients atteints d'infarctus du myocarde grave. Les propres cellules souches du patient sont injectées directement dans une zone endommagée mais toujours viable de son coeur. Cette étude a enrôlé 30 patients. L'objectif est de vérifier si cette thérapie améliore la fonction cardiaque et le flux sanguin chez ces patients sévèrement atteints. Leur suivi continue et les résultats devraient être publiés prochainement.

En Avril 2008, le THI a débuté le premier essai clinique mondial pour traiter des patients ayant fait un infarctus du myocarde avec des cellules souches précurseurs mésenchymateuses prélevées sur un individu jeune et sain afin de prévenir le risque de développement d'une insuffisance cardiaque. Ces cellules souches ne semblent pas faire l'objet de rejet ou provoquer une inflammation quand elles sont injectées directement dans le coeur.

(source : <http://www.texasheart.org/Research/StemCellCenter/index.cfm>)

Un consortium national, le « Cardiovascular Cell Therapy Research Network » a récemment été créé. Il a reçu notamment 33.7 millions de dollars du NHLBI (National Heart, Lung and Blood Institute) pour des études sur les cellules souches adultes dans lesquelles les patients sont traités avec leurs propres cellules.

4.e. Autres maladies ciblées par la médecine régénérative

De nombreuses autres maladies dégénératives sont candidates à la médecine régénérative par thérapie cellulaire :

- Les affections hépatiques consécutives aux hépatites, cirrhoses ou certaines maladies auto-immunes. Aujourd'hui, la seule option thérapeutique efficace à long terme est la transplantation du foie qui n'est pas accessible à tous les patients.
- La dégénérescence maculaire affecte les cellules épithéliales pigmentées de la rétine qui finit par dégénérer, bloquant ainsi la vision centrale. Il existe deux types de dégénérescence maculaire, sèche et humide (10 % des cas), seule cette dernière pouvant aujourd'hui être traitée par laser. La thérapie par cellules souches offrirait une solution aux 90% de patients souffrant de dégénérescence maculaire sèche.
- L'arthrose

- Les maladies auto-immunes

Les maladies génétiques sont aussi une des cibles de la médecine régénérative:

- La mucoviscidose est une maladie génétique incurable et mortelle qui affecte 30000 enfants et jeunes adultes. Due à un défaut portant sur un seul gène, elle est responsable d'une anomalie du mucus respiratoire qui entraîne une réaction inflammatoire pulmonaire disproportionnée. Il n'existe pas de traitement spécifique de cette maladie génétique excepté la transplantation pulmonaire. Les iPS ouvrent la possibilité d'obtenir des cellules souches à partir de patients atteints pour étudier cette maladie.

5. Les cellules souches et le criblage pharmaceutique

Le criblage pharmaceutique sur cellules souches devrait être la première application concrète de cette recherche. Prometteur pour l'industrie pharmaceutique, il permettra d'accélérer et de sécuriser le processus de sélection des nouveaux médicaments, d'en réduire le coût et de limiter le nombre d'animaux utilisés pour leur mise au point.

Le criblage pharmaceutique sur les cellules souches consiste à :

- Identifier précocement les problèmes de toxicité et l'efficacité d'une molécule thérapeutique sur des cultures cellulaires humaines plutôt que sur des animaux ou des patients: cela permettrait d'éviter les effets indésirables sévères et détectés tardivement qui coûtent des vies et des centaines de millions de dollars.
- Remplacer par des cultures de cellules souches une partie des millions d'animaux utilisés aujourd'hui lors des études pré-cliniques.

5.a. Les limites des modèles animaux

Le développement d'un nouveau médicament prévoit la validation de sa sécurité et de son efficacité sur des animaux (études pré-cliniques) puis sur des hommes (études cliniques). Une fois le médicament commercialisé, la pharmacovigilance permet de suivre à grande échelle la performance sur les patients.

Au cours du développement très long et très coûteux d'un nouveau médicament, les modèles animaux mammifères sont supposés mimer ce qui se passe sur l'homme. En pratique, ils ne sont pas fiables à 100% :

- La toxicité de certaines molécules peut parfois échapper à la détection sur les modèles animaux : elle ne se révèle alors qu'à des stades avancés du développement, voire plusieurs années après le lancement du médicament sur le marché.
- Une molécule, efficace sur modèle animal, peut se révéler inefficace lors de sa validation sur l'homme.
- Certains médicaments ont des effets délétères sur certaines populations ethniques qui ne sont jamais détectées par les techniques conventionnelles car il n'y a pas de modèle animal spécifique des variabilités génétiques observées dans les populations humaines.

La possibilité de tester la toxicité et l'efficacité des molécules sur des cellules souches humaines permettrait d'améliorer la validité, la productivité et le coût de ces étapes critiques du développement pharmaceutique.

5.b. Tester la toxicité sur les cellules souches

Le principe est de créer des modèles de cellules souches humaines saines sur lesquelles il serait possible de tester de façon spécifique la toxicité de nombreuses molécules afin d'écartier précocement celles qui présentent des effets indésirables. Les cellules souches peuvent être différenciées en hépatocytes (cellules du foie), qui métabolisent la plupart des molécules, et cellules de choix pour prédire les caractéristiques pharmacologiques d'une molécule, y compris sa toxicité. Les cellules cardiaques sont le second candidat potentiel pour le criblage pharmaceutique en raison de l'importance du marché des médicaments cardiaques. Par ailleurs, la possibilité de pouvoir disposer de cellules souches provenant de différentes origines ethniques permettrait de vérifier la tolérance des molécules au travers des diverses populations humaines.

5.c. Tester l'efficacité sur les cellules souches

Le principe est de créer des modèles de « cellules souches » représentatives de maladies humaines, qu'elles soient dégénératives ou génétiques, pour tester l'efficacité comparative de molécules thérapeutiques sur ces cellules.

5.d. Les challenges du criblage pharmaceutique

Les challenges pour fiabiliser le criblage pharmaceutique sont de 2 ordres :

- Disposer d'un panel étendu et spécifique de cellules souches (obtenues à partir de sujets sains et de personnes présentant des variations génétiques, des maladies spécifiques ou des sensibilités à certaines molécules) afin de tester la sécurité et la toxicité des molécules à la fois sur des cellules d'individus sains et malades. Cela devient plus concret grâce à la reprogrammation cellulaire.
- S'assurer que les lignées cellulaires sur lesquelles sont testées les molécules pharmaceutiques sont identiques d'un test à l'autre. Cela passe par la maîtrise de la reproductibilité de la différenciation des cellules souches en cellules spécifiques.

L'accès à des cellules humaines de foie in vitro fait l'objet de nombreux travaux. La compagnie Geron Corporation possède un brevet concernant des hépatocytes humains dérivés de cellules souches embryonnaires et un brevet couvrant l'utilisation de ces hépatocytes pour le criblage pharmaceutique. (« Hepatocytes for therapy and drug screening made from embryonic stem cells », US patent 7 282 366). Un modèle de "micro-foie" a été développé fin 2007 par les chercheurs du MIT Harvard. Il s'agit de colonies de cellules de 500 microns de diamètre qui possèdent les propriétés physiologiques du foie et qui vivent jusqu'à 6 semaines. Ce modèle ouvre la porte aux essais de toxicité à long terme et à l'étude des interactions médicamenteuses.

Des modèles de cellules cardiaques établies à partir de cellules souches existent aussi. Cellular Dynamics International (CDI) a été créée en 2005 par des chercheurs de l'Université du Wisconsin avec pour mission de développer et de fournir des cellules différenciées pour le criblage pharmaceutique à partir d'iPS. CDI commercialise aujourd'hui des cardiomyocytes pour les tests de cardiotoxicité. CDI utilise une nouvelle méthode de différenciation pour générer plusieurs types de cardiomyocytes humains totalement fonctionnels et stables en culture, à partir de cellules souches pluripotentes. CDI a mis en place un procédé de fabrication pour produire des milliards de cardiomyocytes dans les 12 prochains mois.

D'autres types de cellules différenciées pour le criblage pharmaceutique sont en développement, en particulier les cellules des lignées hématopoïétiques. Cellular Dynamics International vient de recevoir un second financement de 500000 dollars pour le développement de cultures de telles lignées.

<http://www.cellular-dynamics.com/>

6. Débats éthiques, politique fédérale et conséquences sur la recherche

La recherche sur les cellules souches a fait l'objet de nombreux débats ces dernières années aux Etats-Unis alors que les citoyens américains, dans leur grande majorité, la soutiennent. En 2001, un décret du président Bush a limité le financement fédéral aux travaux portant sur des cellules souches embryonnaires humaines aujourd'hui obsolètes pour la recherche. Face au risque de perte de compétitivité des Etats-Unis, de nombreuses initiatives ont été prises pour financer massivement la recherche sur les cellules souches embryonnaires humaines performantes et mettre en place une pratique responsable et éthique dans les instituts et centres de recherche. Un des premiers actes du président Barack Obama devrait être d'abroger le décret présidentiel du président Bush.

6.a. Le contexte

Aujourd'hui encore, les cellules souches embryonnaires humaines utilisées pour la recherche proviennent principalement d'embryons « surnuméraires » issus de la fécondation in vitro ce qui nécessite la destruction d'embryons humains. La grande majorité des chercheurs considère que les cellules souches embryonnaires humaines restent le matériel de choix malgré l'existence d'autres types de cellules (cellules souches adultes et cellules issues de la reprogrammation). Quant au clonage thérapeutique, il nécessite également la destruction d'un embryon, soulève la question de l'obtention des ovules (don versus prélèvement rémunéré) et fait surgir le spectre du clonage reproductif.

6.b. Les débats

Les débats concernant la recherche sur les cellules souches s'articulent autour des questions fondamentales que la société se pose au sujet de la contraception, de l'avortement et de la fécondation in vitro. La question centrale concerne la nature de la vie humaine précoce et le statut moral et légal de l'embryon humain.

Débat sur l'obtention des cellules souches à partir d'embryons humains

Bien que les blastocystes surnuméraires de la fécondation in vitro soient voués à la destruction, certains pensent que cela ne rend pas acceptable leur utilisation pour la

recherche scientifique et thérapeutique. Ils pensent que la vie d'un être humain débute dès sa conception et que la société remet en question le droit à la protection des individus vulnérables si ces blastocystes sont utilisés pour la recherche. Certaines cultures et traditions religieuses s'opposent à l'utilisation d'embryons humains pour aucune cause que ce soit, aussi noble soit-elle.

A l'opposé, d'autres courants de pensée soutiennent la recherche sur les cellules souches, considérant que l'embryon acquiert un statut humain seulement au bout de quelques semaines ou mois de développement. D'autres insistent sur l'obligation de soigner les malades et de soulager les souffrances, objectifs pour lesquels les cellules souches représentent de grands espoirs, et soutiennent cette recherche pour cette raison.

Enfin, plusieurs groupes religieux discutent sur le statut de l'embryon humain et n'ont pas encore exprimé d'opinion officielle sur le sujet.

Débat sur le clonage reproductif

Bien que le clonage reproductif et le clonage thérapeutique soient souvent confondus dans les débats éthiques, leurs objectifs et résultats respectifs sont très différents : l'un vise à créer un individu par clonage, l'autre à créer des cellules ou tissus génétiquement compatibles avec le donneur. Le facteur commun entre les deux est la technique du transfert nucléaire.

Le clonage reproductif vise à créer un embryon par transfert nucléaire et à l'implanter dans l'utérus en vue d'une gestation. Cela ayant déjà été réalisé sur plusieurs espèces de mammifères, on suppose que cela devrait également être possible chez l'homme.

En 2002, le « National Academies » a rendu un rapport intitulé « Scientific and Medical Aspects of Human Reproductive Cloning » qui conclut que « le clonage reproductif humain ne devrait pas être pratiqué aujourd'hui »

6.c. La politique fédérale et ses conséquences

La politique fédérale

Le 9 août 2001, le président George W. Bush a annoncé par décret présidentiel que l'attribution de fonds fédéraux à un programme de recherche sur les cellules souches embryonnaires humaines serait conditionnée aux critères suivants :

- Leur prélèvement doit avoir été initié avant le 9 août 2001.
- Ces cellules doivent avoir été prélevées à partir d'un embryon créé pour la reproduction et ne faisant plus l'objet d'un projet parental.
- Le don doit avoir fait l'objet d'un consentement éclairé sans contrepartie financière de la part des donneurs.

Le NIH (National Institute of Health), en tant qu'organisme de la recherche biomédicale au service du gouvernement fédéral, applique la politique du Président dans son attribution des financements de cette recherche : **seules les lignées de cellules souches embryonnaires humaines disponibles avant le 9 Août 2001 sont éligibles aux fonds fédéraux.** Des « guidelines » précisent les conditions d'attribution des financements fédéraux pour la recherche intra et extramurale (hors du NIH). Pour plus de détails sur ce sujet, se reporter au lien suivant :

<http://stemcells.nih.gov/policy>

En dépit de cette restriction sur le financement, toutes les formes de recherche sur les cellules souches aux Etats-Unis demeurent légales au niveau fédéral. Il n'est pas illégal de fabriquer ou de travailler avec des lignées de cellules souches obtenues après 2001.

Conséquences de cette politique sur la recherche

Depuis, 2001, le débat scientifique, éthique et politique est relancé périodiquement aux Etats-Unis.

Le débat scientifique

Les lignées cellulaires éligibles pour les financements fédéraux sont aujourd'hui obsolètes en raison des avancées réalisées dans ce domaine depuis 2001 et limitent considérablement la recherche. En effet, sur les 60 lignées disponibles en 2001, seulement 22 sont utilisables pour la recherche (source NIH) et leurs caractéristiques font que leur intérêt est limité: manque de diversité génétique, nombreuses anomalies chromosomiques, capacité d'auto-renouvellement réduite, risque de contamination inter-espèces via les cellules nourricières et restrictions commerciales. Aujourd'hui, de nombreux chercheurs travaillent sur de nouvelles lignées créées grâce à d'autres types de financements (soit des états, soit de fonds privés). Ces sources s'avèrent absolument essentielles pour garantir l'avenir de cette recherche et ont déjà permis des avancées considérables.

Le débat public

La politique fédérale restrictive ne reflète pas l'opinion publique américaine. En Mai 2006, la « Coalition for the Advancement of Medical Research » (CAMR) révèle que près des 3/4 des américains (contre 68% en 2005) sont favorables à la recherche sur les cellules souches et veulent que le Sénat vote pour le financement fédéral de cette recherche.

http://www.camradvocacy.org/camr_news.aspx?rid=051606B

A titre d'exemple, le 4 novembre 2008, la proposition 2 a été adoptée par 52% électeurs du Michigan. Cette proposition vise à amender la constitution de l'Etat du Michigan pour autoriser les chercheurs à utiliser les embryons surnuméraires de la fécondation in vitro afin de créer des lignées de cellules souches pour la recherche médicale.

<http://www.freep.com/article/20081105/NEWS15/811050448/1215>

Le débat politico-économique

La politique fédérale pose aussi le problème de la compétitivité et du leadership des Etats-Unis dans le domaine de la recherche biomédicale, problème souligné depuis plusieurs années par la Chambre des Représentants et le Congrès qui ont mené de vains combats pour l'assouplir (voir ci-dessous).

Le gouvernement n'ayant pas réglementé la recherche non fédérale sur les cellules souches, les états ont pris des initiatives très diverses, depuis l'investissement massif pour favoriser cette recherche (voir chapitre 7) jusqu'à son bannissement pur et simple (Dakota). Vingt-cinq états, dont le Texas, n'ont aucune réglementation en la matière.

6.d. Les réactions à la politique fédérale

Les initiatives politiques pour infléchir la politique de G.W Bush

Le projet de loi intitulé « Stem Cell Research Enhancement Act 2005 », porté à la fois par les républicains et des démocrates, visait à assouplir les restrictions de l'administration Bush : il prévoyait « *d'autoriser le financement sur fonds fédéraux des recherches sur toutes les cellules souches embryonnaires humaines* » extraites d'embryons congelés ne faisant plus l'objet d'un projet parental, sous réserve de consentement et en l'absence de contrepartie financière. Ce projet bipartisan, voté à la Chambre des Représentants et au Sénat, a fait l'objet du premier et unique veto présidentiel en juillet 2006. En 2007, Chambre des Représentants et Sénat votent à nouveau le projet mais la majorité à la Chambre n'atteint pas les 2/3 nécessaires pour préempter le veto présidentiel. Toutes les initiatives en la matière ont depuis été gelées dans l'attente des élections présidentielles de 2008.

Les initiatives pour une recherche éthique et responsable

Le « National Academies » a établi en 2005 un cahier des charges pour la recherche sur les cellules souches embryonnaires humaines intitulé le « National Academies Guidelines for Human Embryonic Stem Cell Research ». Son objectif est de définir un standard éthique commun pour une pratique responsable de cette recherche en raison de l'absence de standards fédéraux. Depuis, ce cahier des charges est effectivement le standard dans les laboratoires de recherche aux Etats-Unis.

Un comité de scientifiques de référence est chargé des mises à jour périodiques en fonction de l'avancement de la science. La mise à jour 2008 concerne principalement les iPS développées en 2007. Elle clarifie aussi le terme « dépenses directes » pour le dédommagement des femmes donneuses d'ovules et insiste sur l'importance de l'information du public sur les bonnes pratiques de la recherche sur les cellules souches.

<http://nationalacademies.org/morenews/20080905.html>

<http://www.iascr.org/nas.shtml> (lien pour les guidelines)

L' « International Society for Stem Cell Research » (ISSCR) a aussi établi des guidelines internationaux pour la recherche sur les cellules souches humaines dont la dernière version devrait être mise en ligne début Décembre 2008.

<http://www.isscr.org/>

Les initiatives communes des états

L' « Interstate Alliance on Stem Cell Research » (IASCR) a pour mission de faire avancer la recherche sur les cellules souches en encourageant la collaboration entre les états, en les assistant dans leurs programmes de recherche et en faisant la promotion d'une utilisation responsable des fonds publics. Le IASCR a été créé pour faciliter la coordination entre les états qui souhaitent avancer dans ce domaine. Face à la diversité des approches nationales, le IASCR fournit une plateforme pour échanger les informations et les lignées cellulaires d'un état à l'autre. Les états participant à ce programme sont la Californie, le Connecticut, L'Illinois, le Maryland, le Massachusetts, le New Jersey, New York, Rhode Island et le Wisconsin.

<http://www.iascr.org/>

6.e. La politique de demain

Au cours de la campagne électorale 2008, les deux nominés à l'investiture présidentielle ont pris position sur les quatorze questions cruciales relatives à la science posées par « Science Debate 2008 ».

<http://www.sciencedebate2008.com/www/index.php?id=42>

Le président **Barack Obama** devrait largement soutenir la recherche sur les cellules souches et prendre les initiatives suivantes:

- **Abroger l'interdiction actuelle de financement fédéral** sur les travaux de recherches portant sur les cellules souches embryonnaires humaines créées après Août 2001.
- **Autoriser l'utilisation d'embryons humains** congelés ne faisant pas l'objet d'un projet parental (sous réserve de consentement parental pour un don)
- Au niveau fédéral, **mettre en place un cadre éthique** pour une recherche responsable et rigoureuse suivant probablement les recommandations du National Academies.
- Maintenir le statut de « **Gold Standard** » **pour les cellules souches** embryonnaires humaines, tout en poursuivant les travaux sur les cellules souches adultes et reprogrammées.

Déclaration de Barack Obama dans « Science Debate 2008 »

« La recherche sur les cellules souches promet d'améliorer nos vies de 3 façons : en substituant les cellules endommagées par des cellules saines, en fournissant aux scientifiques des modèles de maladies pour le développement de nouveaux médicaments, en aidant à comprendre les aspects fondamentaux du fonctionnement cellulaire normal... Pour toutes ces raisons, je soutiens fortement la recherche sur les cellules souches. Je pense que les restrictions imposées par le Président Bush... ont menotté nos chercheurs et ont pénalisé notre compétitivité internationale. En tant que président, je lèverai par décret présidentiel l'interdiction actuelle de financement fédéral... et je garantirai que toutes les recherches se feront dans le respect de l'éthique et seront supervisées de façon rigoureuse. Je reconnais que certaines personnes sont opposées au financement par le gouvernement d'une recherche utilisant des cellules issues d'embryons humains. Cependant, des centaines de milliers d'embryons stockés aux Etats-Unis...ne seront pas utilisés pour un projet parental et seront alors détruits. Je pense qu'il est éthique d'utiliser ces embryons surnuméraires pour une recherche qui pourrait sauver des vies, sous réserve qu'ils soient donnés gratuitement pour cette cause. Je suis aussi conscient qu'il a été suggéré que l'utilisation des cellules souches embryonnaires n'était plus nécessaire. Je ne suis pas d'accord avec cela... C'est pourquoi les cellules souches embryonnaires restent le « Gold Standard »... Plutôt que restreindre le financement de cette recherche, je favoriserai la supervision responsable, conformément aux rapports récents de National Research Council. Ces recommandations sont d'ores et déjà suivies par les institutions qui conduisent des recherches sur les cellules embryonnaires humaines... Un programme de recherche sur les cellules souches plus largement soutenu par le gouvernement fédéral encouragera les scientifiques américains talentueux à s'engager dans ce domaine, permettra un encadrement éthique plus efficace et montrera aux autres pays notre engagement dans la compétition dans ce domaine excitant de la recherche médicale. »

7. Le financement de la recherche sur les cellules souches

Les financements fédéraux interdisant la recherche sur les cellules souches embryonnaires humaines récentes et performantes, certains Etats (Californie, New York, Wisconsin...) et donateurs privés se sont mobilisés pour financer de façon significative les programmes de recherche et les infrastructures dédiés à la recherche sur les cellules souches dans des instituts et les universités (voir Annexes).

7.a. Le financement fédéral

Les fonds fédéraux dédiés à la recherche sur les cellules souches, principalement gérés par le NIH, s'élèvent à 655 millions de dollars par an. Comme vu ci-dessus, l'attribution des « grants » de recherche est conditionnée au respect de la politique fédérale et des guidelines associés. Une partie de cette recherche se fait dans les différents instituts des NIH (« intramural »), l'autre dans les universités ou instituts (« extramural »). Pour plus de détails sur les programmes de recherche sur les cellules souches aux NIH, se reporter au lien suivant :

<http://stemcells.nih.gov/research/nihresearch/>

Les programmes de recherche dans les universités et instituts financés par les NIH sont décrits dans le lien suivant :

<http://stemcells.nih.gov/research/educResearch.asp>

7.b. Le financement par les états

Face aux restrictions imposées par la politique fédérale et étant donné le potentiel économique que représente la médecine régénérative, certains états, sous la bannière du IASCR (Interstate Alliance on Stem Cell Research) développent une politique proactive de financement de la recherche sur les cellules souches. Il s'agit de la Californie, de l'état de New York, du Connecticut, du Maryland, du New Jersey, du Massachusetts et du Wisconsin. Trois états émergent dans ce domaine :

- **L'Etat de la Californie** qui a voté en 2003 la proposition 71 et finance, via le CIRM (California Institute for Regenerative Medicine), un programme très ambitieux de 3 milliards de dollars sur 11 ans (2004-2015) intégrant des programmes de recherche, la formation de chercheurs et des

infrastructures dédiées.
<http://www.cirm.ca.gov/>

Le CIRM a été créé début 2004 après le vote populaire de la proposition 71 intitulée « initiative californienne pour la recherche et les traitements à base de cellules souches ». L'objectif de cette proposition était d'allouer sur 10 ans 3 milliards de dollars à la recherche sur les cellules souches et de créer une agence nationale, le CIRM, en charge de l'attribution de ces fonds aux équipes de recherche californiennes et de la création des infrastructures nécessaires.

La mission du CIRM est de « soutenir et faire avancer la recherche sur les cellules souches et la médecine régénérative conformément aux standards éthiques et médicaux afin de découvrir et de développer de nouveaux traitements, méthodes diagnostiques ou technologies pour améliorer la qualité de vie des hommes atteints de maladies chroniques ou accidentelles ».

Les objectifs du CIRM sont les suivants :

- utiliser les cellules souches pour guérir une grande variété de maladies*
- faire de la Californie le leader mondial de la recherche sur les cellules souches et le centre de référence pour l'industrie biotechnologique et pharmaceutique dans le domaine des cellules souches.*

Dans le rapport annuel 2006, il est précisé qu'il est improbable que l'on dispose de thérapies cellulaires en routine au cours des 10 années du plan. Un objectif plus réaliste est d'avoir progressé sur la thérapie cellulaire jusqu'à des stades précoces d'essais cliniques pour quelques maladies.

Depuis 2005, le CIRM finance 16 instituts de recherche en Californie et a attribué 230 bourses de recherche pour plus de 600 millions de dollars.

- Dans le même esprit, **l'Etat de New York** finance la recherche sur les cellules souches via le NYSTEM (New York State Stem Cell Science) à hauteur de 600 millions de dollars sur 11 ans (2007-2018)
<http://stemcell.ny.gov/index.html>
- **L'Etat du Wisconsin**, via son Université, finance et accompagne la recherche sur les cellules souches depuis les découvertes de laboratoire jusque leur commercialisation. Le WARF (Wisconsin Alumni Research Foundation) brevète les découvertes des chercheurs de l'Université et commercialise les technologies associées à des sociétés implantées localement (par exemple Cellular Dynamics). Le WARF détient notamment 3 brevets majeurs sur l'utilisation des cellules souches embryonnaires humaines.
<http://www.warf.org/>

7.c. Le financement privé

Par ailleurs, la **levée de fonds auprès de philanthropes** pour le financement privé de la recherche sur les cellules souches est **très productive**. Ci-dessous quelques exemples récents :

- 30 millions de dollars (septembre 2008) et 75 millions de dollars (octobre 2008) par des philanthropes individuels pour aider à la construction d'infrastructures respectivement à San Diego et Stanford (Californie).
- Eli Broad a versé 25 millions de dollars pour créer les infrastructures du UCLA Stem Cell Institute en 2006.
- Bloomberg a fait un don personnel de 100 millions de dollars pour la recherche sur les cellules souches à Johns Hopkins University en 2006.
- Les Morgridge ont dédié 50 millions de dollars pour un centre de recherche sur les cellules souches affilié à l'université du Wisconsin.

8. Les sociétés de biotechnologies spécialisées

Une cinquantaine de compagnies américaines sont répertoriées dans l'annuaire international des sociétés de biotechnologie spécialisées dans le domaine des cellules souches. En comparaison, 10 sociétés sont répertoriées pour l'Europe, 14 pour l'Asie et 4 pour Israël. Ci-dessous quelques exemples de sociétés développant une activité en médecine régénérative.

8.a. Différents types de sociétés

Les champs d'activité de ces sociétés couvrent l'ensemble du domaine de la recherche sur les cellules souches:

- Sociétés qui produisent toutes les variétés de lignées de cellules souches qui sont le matériel de base pour la recherche fondamentale : cellules souches embryonnaires, de placenta, de moelle osseuse, de cordon ombilical, cellules souches adultes de foie...
- Sociétés qui produisent des cellules souches humaines qualifiées pour les essais cliniques, obtenues par transfert nucléaire, à partir de moelle osseuse de patients...
- Sociétés qui collectent des cellules souches d'individus adultes (à partir de sang périphérique) ou nouveaux-nés (à partir de cordon ombilical) et les conservent dans l'optique d'une hypothétique thérapie cellulaire.
- Sociétés qui fabriquent des produits non cellulaires pour la médecine régénérative tels que des cytokines.
- Sociétés qui développent des techniques avancées et effectuent des essais cliniques préliminaires en thérapie cellulaire

http://www.stem-cell-companies.com/North_America/Usa/

8.b. Quelques sociétés en médecine régénérative

Novocell (Californie et Georgie)

Novocell a annoncé le 18 septembre 2008 l'obtention de deux brevets portant sur une technologie d'encapsulation de cellules souches qui maintient leur fonctionnalité et assure leur survie une fois implantées. Cette technologie permet d'éviter le rejet de la greffe cellulaire éliminant ainsi la nécessité de prise de médicaments

immunosuppresseurs pour le patient. Cette technologie a été mise au point pour permettre à des cellules pancréatiques encapsulées de sécréter de l'insuline. Novocell a évalué la sécurité et l'efficacité de l'implantation sous-cutanée de telles cellules chez des patients atteints de diabète de type 1
<http://www.novocell.com/>

Cellerant (Californie)

Cette société conduit des recherches pré-cliniques sur 3 produits à base de cellules souches hématopoïétiques. Un de ces produits est composé de cellules souches adultes hématopoïétiques hautement purifiées isolées à partir de donneurs ou de patients candidats à la transplantation de moelle osseuse : il contient exclusivement des cellules souches ou progénitrices. Les cellules contaminantes telles que des cellules cancéreuses ou des cellules T responsables de rejet de la greffe en sont exclues.

Cellerant a aussi un programme de recherche portant sur un anticorps susceptible de détruire les cellules souches cancéreuses.
<http://www.cellerant.com/>

Geron (Californie)

Geron développe des produits de biopharmacie en oncologie et pour traiter des maladies chroniques dégénératives. En médecine régénérative, ses projets les plus avancés en sont au stade pré-clinique et portent sur les lésions de la moelle épinière et les cardiomyocytes. En collaboration avec les chercheurs de Irvine (Californie), ils ont démontré que des oligodendrocytes dérivés de cellules souches humaines pouvaient améliorer la fonction locomotrice sur des modèles animaux. La prochaine étape est d'initier les essais cliniques de phase 1.
<http://www.geron.com/products/>

Osiris Therapeutics (Maryland)

La technologie d'Osiris est fondée sur les cellules souches mésenchymateuses adultes qui se différencient sélectivement selon leur environnement tissulaire. Ces propriétés leur confèrent l'avantage d'être bien tolérées sur le plan immunitaire, ce qui autorise la transplantation de cellules dérivées de donneurs non compatibles. Plusieurs études cliniques sont en cours avec le produit « Prochymal » à base de cellules souches mésenchymateuses: un essai phase 3 en Maladie de Crohn, un essai phase 2 pour le traitement de diabète de type 1, des essais de phase 1 et 2 pour l'arthrose...
<http://www.osiristx.com/>

Fate Therapeutics (Californie)

Cette société, créée fin 2007, a l'ambition de développer une nouvelle stratégie en médecine régénérative qui vise à stimuler les cellules souches adultes directement in vivo au lieu de les produire in vitro. Fate Therapeutics travaille également sur des

molécules capables de reprogrammer les cellules adultes in vivo.
<http://www.fatetherapeutics.com/index.html>

Advanced Cell Technology (California)

Pour le traitement de l'infarctus par thérapie cellulaire, Advanced Cell Technology développe un projet à base de myoblastes cardiaques qui a démontré son innocuité au cours d'essais cliniques de phase 1. Des essais cliniques de phase 2 sont en cours de programmation. Un autre programme de recherche a permis de restaurer la vision chez des rats par l'implantation de cellules épithéliales de rétine dérivées de cellules souches embryonnaires humaines. Des essais cliniques préliminaires devraient être programmés dans le but de traiter la dégénérescence de la macula. Un troisième programme concerne la réparation vasculaire par thérapie cellulaire.
<http://www.advancedcell.com/pipeline/>

9. La commercialisation de produits à base de cellules souches

Interrogés lors du récent Symposium « Moving Stem Cell From Bench to Bedside » (organisé par le HSCI en Octobre 2008), les représentants de laboratoires pharmaceutiques ou de sociétés de biotechnologies estimaient que la mise sur le marché d'un produit majeur à base de cellules souches ne verrait probablement pas le jour avant 2020 et que leur nombre serait inférieur à cinq. Ils sont apparus plus optimistes quant à la mise sur le marché de molécules ciblant les cellules souches adultes des patients. Par contre, l'utilisation de cellules souches comme outils pour le criblage pharmaceutique devrait être généralisée d'ici là. Le report à plus de dix ans de la mise sur le marché d'un « blockbuster » à base de cellules souches a tendance à freiner les investissements déjà modérés des grands groupes pharmaceutiques dans ce domaine.

Sources principales:

- World Stem Cell Summit (Octobre 2008) chapitre "business"
<http://www.worldstemcellsummit.com/>
- "Moving Stem Cell From Bench to Bedside" (Octobre 2008)
<http://www.hsci.harvard.edu/node/2987>

9.a. Quelques données chiffrées

Le Marché mondial en 2007

Le marché mondial des médicaments est de 700 milliards de dollars. Une centaine de médicaments réalisent un chiffre d'affaires supérieur à 1 milliard de dollars.

Aux Etats-unis, le marché des technologies à base de cellules souches pèse 112 millions de dollars. Cela reste très limité au regard des investissements déjà consentis.

Le marché de demain

De nombreux rapports tentent d'évaluer le potentiel de ce marché à 5 ou 10 ans. Jusqu'à une période récente, certains analystes estimaient son potentiel à 10 milliards de dollars en 2010, d'autres évaluations, plus anciennes, faisaient état de 15 milliards en 2015.

De nombreux commentaires font dorénavant état d'inquiétudes quant à l'avenir commercial des thérapies à base de cellules souches en raison notamment du challenge réglementaire que représente la mise au point et l'enregistrement d'un tel médicament biologique. Par exemple, BCC Research dans son rapport « Stem Cell Technology : Current Applications and Future Directions » (été 2008) estime que le marché américain des technologies à base de cellules souches passera de 112 millions en 2007 à seulement 423 millions de dollars en 2012.

Les investissements en recherche

Dans le même temps, les investissements publics et privés en recherche dans le secteur de la médecine régénérative à base de cellules souches auront atteint plus de 14 milliards de dollars en 2012.

9.b. Le challenge réglementaire

Source : "Symposium on Translation of Stem Cells into Clinical Stem Cell Therapeutics" du 20 novembre 2008 au National Academies à Washington: en particulier la conférence de D Hursh de la FDA (division of Cellular and Gene Therapies, Center for Biologics Research and Review - CBER) <http://dels.nas.edu/bls/stemcells/docs/2008-Hursh.pdf>, les études de cas et la table ronde sur les problèmes liées aux thérapies à base de cellules souches.

Les **produits cellulaires** à base de cellules humaines pour la médecine régénérative relèvent du cadre réglementaire général des **médicaments biologiques**, additionné de **règlements spécifiques visant à sécuriser les risques infectieux et tumoraux** de la transplantation de cellules humaines. Les iPS relèvent quant à elles de la thérapie génique. Les guidelines concernant la caractérisation d'un produit cellulaire candidat pour la transplantation, les « Investigational New Drug Application » (IND) et les essais cliniques sont disponibles sur le site de la FDA, section CBER / Cellular and Gene Therapy.

<http://www.fda.gov/Cber/genetherapy/gtpubs.htm>

Les étapes critiques pour la mise au point de médicaments à base de cellules souches sont les suivantes :

- La « **Proof of Concept** » : il s'agit de caractériser le produit cellulaire in vivo et de valider des essais pré-cliniques sur modèles animaux . Le produit cellulaire doit répondre à de nombreux critères de pureté, de pluripotence, de différenciation contrôlée, de sécurité microbiologique et tumorale...garants de sa conformité pour entrer dans une phase pré-clinique. En pratique, les produits cellulaires doivent respecter les critères des « Cell Bank Testing » (21CFR610.18). La FDA précise que les cellules de la « National Stem Cell Bank » sont conformes avec ces critères. Pour ce qui concerne la **validation in vivo** sur animaux de laboratoires, il s'agit de vérifier que les cellules candidates pour la transplantation se localisent effectivement dans le tissu ciblé, sont fonctionnelles et efficaces pour traiter l'affection, survivent dans le temps, ne provoquent pas d'effets délétères (tumeur ou développement de tissu ectopique)...Il apparaît que ces validations sont **extrêmement difficiles** à mettre en oeuvre d'autant plus que les **modèles animaux classiques ne semblent pas**

suffisamment prédictifs. Dans ce contexte, l'utilisation de modèles animaux plus proches de l'homme (chiens, petits ruminants, primates non humains) semble nécessaire, avec des conséquences sur les coûts et des difficultés éthiques supplémentaires.

En pratique, la FDA recommande vivement d'établir une discussion formelle avec sa « Division of Cellular and Gene Therapies » dès le stade « Proof of Concept ». La FDA s'engage à évaluer la demande sous les 30 jours.

- **Les essais cliniques sur patients** : il s'agit de vérifier la sécurité et l'efficacité sur des patients. Toute la difficulté du challenge est de trouver un équilibre entre les risques liés à la thérapie cellulaire et le bénéfice pour les patients. Dans les discussions, il s'avère que la notion de risque est très présente auprès de tous les acteurs présents à ce symposium (administration, scientifiques, industriels et associations de patients). **Le risque de développement de tumeurs ou de tissus ectopiques semble le plus critique** car le développement de cancers chez des patients lors d'essais cliniques serait désastreux pour l'ensemble de la filière. Quant à l'efficacité des cellules injectées, son étude reste extrêmement complexe (localisation, intégration physiologique, survie dans le temps...) et nécessite un suivi long terme. Pour finir, la question critique de la sélection des patients candidats aux essais cliniques a été posée. La réponse de la FDA est très claire : dans l'état actuel des connaissances, **seuls les patients sans aucun espoir de traitement et présentant une espérance de vie très courte sont éligibles aux essais cliniques.** Les enfants ne sont pas éligibles à ce stade.

Ce panorama rapide des étapes de la mise au point de médicaments à base de cellules souches montre leur extrême complexité par rapport à un médicament classique, augmentant d'autant les risques et les coûts pour les sociétés investissant dans ce domaine.

9.c. Les investisseurs aujourd'hui

S'agissant d'un produit à base de cellules souches, force est de constater le décalage dans le temps (supérieur à dix ans) entre les investissements nécessaires aujourd'hui et la création de valeur permettant un retour sur investissement. Les obstacles pour transformer les développements scientifiques en produits commerciaux vont au delà des difficultés technologiques et réglementaires déjà évoquées :

- Il n'y a **pas de preuve de succès** commercial d'un produit à base de cellules souches.
- Des difficultés supplémentaires aux transferts de technologies et à l'industrialisation sont prévisibles.
- Des **incertitudes éthiques et politiques** concernant les cellules souches embryonnaires persistent.
- Les questions de **propriété intellectuelle** ne sont pas éclaircies au niveau mondial.

Cellules souches et Propriété intellectuelle

Entre 1998 et 2006, la WARF (Wisconsin Alumni Research Foundation), structure très performante en charge de la propriété industrielle et de la commercialisation des technologies de l'Université du Wisconsin, a obtenu trois brevets majeurs sur le territoire américain exclusivement (ces brevets ont été rejetés en Europe). Parmi ceux-ci, le brevet 913 est susceptible de générer des retombées financières importantes. En effet, ces brevets couvrent les méthodes d'isolement et de culture des cellules souches embryonnaires humaines mais aussi ces cellules elles-mêmes : ceci oblige les chercheurs à payer des droits pour toute utilisation de ces cellules et soumet à des royalties toutes les applications thérapeutiques.

En 2006, ces brevets ont été réexaminés par l'USPTO (US Patent and Trademark Office) sous la pression de deux groupes de défenseurs des consommateurs (la « Public Patent Foundation » et la « California-based Foundation for Tax Payers » dans le cadre de droits réclamés au CIRM par la WARF) et de chercheurs américains et étrangers au motif qu'il y a un doute quant au caractère innovant de l'invention et que ces brevets sont une entrave à la commercialisation des futures applications thérapeutiques des cellules souches.

Au cours de la bataille juridique, l'USPTO a tout d'abord rejeté les brevets en 2007 pour finalement reconnaître leur validité en juin 2008. En septembre 2008, les groupes de consommateurs et de nombreux scientifiques continuent leur action.

Ces brevets de la WARF et la jungle de brevets déposés aux Etats-Unis depuis 2001 pose aux investisseurs un réel problème de visibilité pour la valorisation des futurs produits: les brevets « source », en dominant la plupart des futures utilisations des cellules souches en thérapie cellulaire, créent des incertitudes quant à liberté d'exploitation des découvertes, imposent de nombreux niveaux de coûts financiers et un faisceau de royalties à payer au delà de ce qui peut être supporté par certaines innovations.

sources principales :

<http://stemcells.nih.gov/staticresources/info/scireport/PDFs/G.%20Chapter%205.pdf>

<http://www.nature.com/nbt/journal/v25/n4/full/nbto407-419.html>

Face à ces risques technologiques, industriels, réglementaires et économiques et à un paramètre « temps » défavorable, les capitaux-risqueurs et les grandes sociétés pharmaceutiques ont **tendance à modérer leurs investissements dans le domaine de cellules souches**, même si quelques partenariats voient le jour.

9.d. Facteurs-clés de succès d'un produit à base de cellules souches

Lors du dernier World Stem Cell Summit (Octobre 2008), Frankel Group Corporation a présenté plusieurs modèles économiques possibles pour les sociétés qui commercialiseront les produits de médecine régénérative à base de cellules souches. Cette conférence, intitulée « Successful Business Models for Cell-based Therapies » détaille les indispensables facteurs-clés du succès de ces thérapies innovantes:

- Le produit doit cibler une indication non couverte de façon satisfaisante par les produits existants. A titre d'exemple le diabète de type 1 est une indication intéressante.
- L'efficacité du produit doit être améliorée de façon significative par rapport aux produits conventionnels. Dans le cadre du diabète de type 1 par

exemple, la thérapie cellulaire devra permettre au patient de s'affranchir totalement des injections d'insuline et de contrôler le taux de glucose sur le long terme. Dans le cas contraire, le projet devra être abandonné.

- Le bénéfice perçu du produit justifiera son prix et la complexité du traitement et devra entraîner son remboursement par les systèmes de couverture sociale.
- Pour finir, les procédés de fabrication devront permettre une optimisation du coût et une flexibilité du prix du produit afin de le rendre profitable pour la compagnie qui le commercialise.

Les produits à succès seront ceux qui répondront à ces 4 facteurs-clé, tandis que ceux qui ne les respecteront pas devront être écartés des projets de développement.

9.e. Cellules souches et le « marché de l'espoir »

Alors que la commercialisation de produits à base de cellules souches validés et rentables est encore incertaine, certaines compagnies ont déjà réalisé des profits en vendant des promesses et des espoirs à leurs clients : il s'agit des banques privées de cellules souches et du tourisme « cellules souches ». Ce type de commerce pose des problèmes bioéthiques et n'est actuellement pas réglementé aux Etats-Unis. Le prochain gouvernement aura probablement à intervenir pour réguler ce type de pratique.

- **Les banques privées de cellules souches** : l'idée est de prélever et de stocker les cellules souches d'un individu en vue de leur utilisation future pour sa propre guérison. Les cellules souches les plus populaires pour ce type de stockage proviennent du cordon ombilical de nouveau-né mais peuvent s'étendre à la moelle osseuse, au sang menstruel, à la pulpe dentaire, voire aux embryons humains. La stratégie de ces sociétés est de convaincre les consommateurs individuels sur les utilisations potentielles futures des cellules souches. Aujourd'hui les banques privées de cellules souches réalisent un chiffre d'affaires de 1 milliard de dollars.
- **Le tourisme « cellules souches »** : malgré l'absence de preuves définitives sur la sécurité et l'efficacité des traitements à base de cellules souches, de plus en plus de patients sans option thérapeutique satisfaisante sont prêts à tenter leur chance dans certaines régions du monde qui proposent des thérapies non validées à base de cellules souches.

Remerciements

Je tiens à remercier les Attachées Scientifiques «Sciences de la Vie» de la Mission pour la Science et la Technologies aux Etats-Unis, qui jouent un rôle-clé dans la promotion de la coopération scientifique franco-américaine dans ce domaine :

Mireille Guyader, docteur ès Sciences, attachée pour la Mission pour la Science et la Technologies au consulat de Los Angeles, pour ses relectures critiques et ses conseils avisés à toutes les étapes de rédaction de ce rapport ainsi que pour la rédaction des éléments concernant les laboratoires de recherche en Californie, laboratoires avec lesquels elle est en contact régulier.

Florence Béranger, docteur ès Sciences, représentante de l'INSERM aux Etats-Unis, pour ses relectures critiques et ses conseils avisés ainsi que pour la mise à disposition de sa documentation bibliographique.

Je tiens également à remercier **Jacques Drucker**, docteur en médecine, conseiller pour les Affaires de Santé à l' Ambassade de France à Washington pour sa relecture critique, ses conseils avisés et la mise à disposition d'éléments bibliographiques concernant les questions éthiques de la recherche sur les cellules souches.

Annexes : les principaux instituts et centres de recherche

Ci-dessous les fiches descriptives des principaux instituts ou centres de recherche exclusivement dédiés à la recherche sur les cellules souches, localisés majoritairement sur la côte Est et la Côte Ouest.

Chaque fiche précise la date de création de la structure, son financement, son organisation, ses thématiques de recherche, ses particularités.

En dehors de ces centres dédiés, un grand nombre de programmes de recherches existent au sein de laboratoires américains (dont ceux du NIH) universitaires, publics et privés, qui ont tendance à regrouper leurs équipes et leurs moyens pour promouvoir la recherche sur les cellules souches.

L'exemple de la Californie est à ce titre édifiant :

Suite au vote de la proposition 71 en 2004, 50 scientifiques spécialistes des cellules souches se sont installés en Californie entre Janvier 2005 et Août 2007, selon le California Stem Cell Report

Fin 2007, de nombreuses institutions de recherche à travers la Californie du Sud ont décidé de se regrouper

*- **Le Southern California Stem cell Scientific Collaboration (SC3)** qui regroupe l'University of Southern California (USC), le Children's Hospital de Los Angeles, City of Hope, l'University of California at Santa Barbara (UCSB), Caltech et le House Ear Institute.*

*- **Le San Diego Consortium for Regenerative Medicine (2005)** qui regroupe l'University of California, San Diego, le Salk Institute for Biological Studies, Le Scripps Research Institute et le Burnham Institute avec les financements suivants: 43 millions de dollars par le CIRM début 2008 pour la construction d'un bâtiment regroupant des scientifiques des quatre institutions et 30 millions de dollars en septembre 2008 (don du philanthrope Dennys Sanford). Ce consortium porte désormais le nom de **Sanford Consortium for Regenerative Medicine***

SCRMC	<p style="text-align: center;">Fiche 1 Stem Cell and Regenerative Medicine Center Université du Wisconsin (UW)</p>
Historique	<p>Fondé en 2007 mais avec un long historique sur la recherche sur les cellules souches : isolement de la première lignée de cellules souches embryonnaires humaines à UW en 1998</p> <p>Directeurs : C. Svendes et T Kamp</p>
Financement	<p>Financé par l'Etat du Wisconsin et par les donations (gérées par le WAA - Wisconsin Alumni Association - qui a reçu 1,4 milliard de dollars depuis 1945)</p>
Organisation	<p>Organisation translationnelle sous la direction de la « School of Medicine » et de la « Public Health and Graduation School » centralisant les contacts, les informations et les activités de recherche et de formation sur l'ensemble du campus.</p>
Thématiques de recherche	<p>Recherche fondamentale et recherche clinique dans les domaines thérapeutiques suivants : régénération neuronale et cardiaque, cellules souches sanguines (anémies, thrombocytopenies), remplacement des îlots pancréatiques, cellules souches cancéreuses, ingénierie tissulaire, politique publique et éthique.</p>
Particularités	<p>La WARF (Wisconsin Alumni Research Foundation) : bureau de transfert de technologies pour valoriser les découvertes des laboratoires pour le bénéfice de l'université et des inventeurs.</p> <p>Détient notamment le brevet « 913 », confirmé en 2008, relatif aux cellules souches embryonnaires humaines qui couvre une grande partie de l'utilisation des cellules souches humaines.</p> <p>Partenariats avec sociétés de biotechnologies dont Geron.</p> <p>Création de Cellular Dynamics International pour commercialiser des cellules souches pour le criblage pharmaceutique.</p>
Site internet	<p>http://www.stemcells.wisc.edu/</p>

HSCI	Fiche 2 Harvard Stem Cell Institute Boston (Massachusetts)
Historique	Fondé en 2004. Directeur : Brock Reeves
Financement	Principalement via des donations philanthropiques. Budget 2008 : 16 millions de dollars, en croissance de 17%, dont 85% consacrés à la recherche.
Organisation	Communauté interdisciplinaire rassemblant les sciences biomédicales (université, école de médecine et 11 institutions hospitalières et de recherche), mais aussi les sciences légales, politiques et économiques.
Thématiques de recherche	Recherche fondamentale et recherche clinique dans 5 principaux domaines thérapeutiques : le cancer, le diabète, le système nerveux, les maladies sanguines et cardiovasculaires. Dernières publications portant sur la création de nouvelles lignées de cellules souches embryonnaires induites (iPS) à partir de patients atteints de maladies dégénératives et génétiques.
Particularités	<p>« iPS core facility » établi en juillet 2008 pour promouvoir la distribution à la communauté scientifique des nouvelles lignées d'iPS créées à partir de patients malade.</p> <p>« Genome Modification Facility » pour fournir à la communauté du HSCI des modèles animaux (souris) génétiquement modifiés à un coût et dans des délais acceptables.</p> <p>« HSCI Screening group », structure et d'un équipement pour le criblage pharmaceutique,</p> <p>« Harvard's Office of Technology Development » chargé de déposer les brevets et de promouvoir les partenariats avec les industriels pour assurer la commercialisation des nouvelles découvertes et thérapies.</p>
Site internet	http://www.hsci.harvard.edu/

MIRM	Fiche 3 Mac Govan Institute for Regenerative Medicine Pittsburg (Pennsylvanie)
Historique	Fondé en 2001 conjointement par "University of Pittsburgh School of Medicine" et "University of Pittsburg Medical Center" McGowan Center for Artificial Organ Development renommé Mac Govan Institute for Regenerative Medicine lorsque son domaine d'activité a été étendu à l'ingénierie tissulaire et la thérapie cellulaire. Directeur : Allan Russel
Financement	Financement de la création et du développement du Mac Govan en 1997 par une campagne de levée de fonds avec un objectif de 1 milliard de dollars en 10 ans poursuivie par la campagne actuelle « Building Our Future Together ». Année 2008 : 183 millions de dollars (à Septembre). Plus de 1,2 milliards de dollars collectés depuis 1997. Financement par le gouvernement, des industriels et des dons.
Organisation	Plateforme opérationnelle commune à partir de laquelle les chercheurs et les médecins travaillent ensemble sur la médecine régénérative par thérapie cellulaire.
Thématiques de recherche	Recherches principalement sur l'utilisation des cellules souches dans les maladies neurologiques (en particulier la Maladie de Duchenne), le diabète, les affections musculo-squelettiques et les affections cardiaques. Essais cliniques en cours à partir de cellules souches adultes pour le traitement cardiaque, dans lesquels les cellules souches du patient sont réinjectées dans son muscle cardiaque.
Particularités	Approche médecine régénérative globale : thérapie cellulaire à base de cellules souches adultes et génétiquement modifiées, organes artificiels, organes biohybrides (constructions à la fois synthétiques et cellulaires) et ingénierie tissulaire.
Site internet	http://www.mirm.pitt.edu/welcome/

THI	<p style="text-align: center;">Fiche 4 Stem Cell Center au “Texas Heart Institute” Houston (Texas)</p>
Historique	<p>Texas Heart Institute : organisme de pointe en médecine, transplantation et chirurgie cardiaques. Fondé au sein du THI pour traiter les affections cardiaques. Directeur : Emerson Perin</p>
Financement	<p>Financement du gouvernement, contrats de recherche avec des partenaires industriels et dons de philanthropes (plus de 50% du budget opérationnel).</p>
Organisation	
Thématiques de recherche	<p>Exclusivement dédié à l'étude des cellules souches adultes et leur rôle dans le traitement des maladies cardiaques et circulatoires. Recrutements en cours pour des essais pré-cliniques et cliniques. En Avril 2008, premier essai clinique mondial pour traiter des patients avec des cellules souches mésenchymateuses prélevées sur un individu jeune et sain afin de prévenir le risque de développement d'insuffisance cardiaque existant chez la plupart de ces patients.</p>
Particularités	<p>Programmes de formation de médecins généralistes aux essais cliniques et innovations liées à la médecine régénérative.</p>
Site internet	<p>http://www.texasheart.org/Research/StemCellCenter/</p>

Fiche 5 Stem Cell Biology and Regenerative Medicine Institute Stanford School of Medicine (Californie)	
Historique	<p>2001, décision de créer cinq nouveaux instituts de médecine translationnels à Stanford.</p> <p>Fondé en 2003</p> <p>Directeurs : Irving Weissman et Michael Clarke</p>
Financement	<p>Financement CIRM (2007-2008): 46 millions de dollars pour les programmes de recherche, 43 millions de dollars pour la construction d'un nouveau bâtiment dédié aux cellules souches.</p> <p>Autres financements :</p> <p>Université de Stanford pour des projets de recherche ciblés.</p> <p>Donateurs privés (100 millions de dollars).</p>
Organisation	<p>Basée sur un environnement interdisciplinaire grâce à la proximité des écoles du campus de Stanford et à l'environnement entrepreneurial de la Silicon Valley : collaborations entre chercheurs en recherche fondamentale, chercheurs en recherche clinique, personnels soignants, spécialistes de l'éthique, ingénieurs en biomédecine, hommes d'affaires et investisseurs.</p>
Thématiques de recherche	<p>Approches très variées : cellules souches adultes, cellules souches embryonnaires humaines, nouvelles lignées de cellules souches (obtenues par transfert nucléaire et iPS), cellules souches cancéreuse. Derniers travaux portant sur : Alzheimer, Parkinson, Cancer</p>
Particularités	<p>Construction prochaine d'un nouveau centre pour accueillir l'Institut, centre qui devrait devenir le plus grand centre de recherches sur les cellules souches aux Etats-Unis. (donation de 75 millions de dollars par le fondateur de Business Wire)</p> <p>Dona de tissus encouragé pour alimenter sa banque d'embryons humains, d'oocytes, de cellules souches embryonnaires humaines et de cellules somatiques.</p>
Site internet	<p>http://stemcell.stanford.edu/</p>

IRM	<p style="text-align: center;">Fiche 6 Institute for Regeneration Medicine University of California, San Francisco (UCSF)</p>
Historique	<p>Création en 2005 de l'«Institute for Stem Cell and Tissue Biology», renommé IRM en 2006, suite au don de 16 millions de dollars à UCSF par Ray and Dagmar Dolby, pour la construction d'un bâtiment dédié au développement de thérapies cellulaires pour le traitement de maladies incurables. Directeur : Arnold Kriegstein</p>
Financement	<p>Financement par donations privées et CIRM. Financement CIRM 2007-2008 : 40 millions de dollars pour les programmes de recherche, 4 millions de dollars pour l'extension de certains laboratoires, 35 millions de dollars pour la construction d'un bâtiment de médecine régénérative sur le campus de l'UCSF. A l'IRM, les laboratoires et les travaux de recherche sont organisés par « filière » selon le tissu ou l'organe, incluant à la fois la recherche fondamentale et la recherche appliquée à la clinique. Un chercheur et un clinicien dirigent conjointement la filière.</p>
Organisation	<p>Organisation par « filière » par tissu ou organe, incluant à la fois la recherche fondamentale et la recherche appliquée à la clinique. Un chercheur et un clinicien dirigent conjointement chaque filière.</p>
Thématiques de recherche	<p>Les thématiques de recherche portent sur les cellules souches embryonnaires humaines, hématopoïétique, les maladies cardiovasculaires, hépatiques, craniofaciales , épithéliales et le diabète.</p>
Particularités	
Site internet	<p>http://irm.ucsf.edu/</p>

Fiche 7 Eli and Edythe Broad Center of Regenerative Medicine and Stem Cell Research University of California, Los Angeles (UCLA)	
Historique	Fondé en 2005 et renommé «Eli and Edythe Broad Center of Regenerative Medicine and Stem Cell Research » at UCLA en Septembre 2007 par reconnaissance envers ses donateurs. Codirecteurs : Owen Witt ; Judith Gasson ; Utpal Banerjee
Financement	Financement CIRM et NIH : 10 millions de dollars pour les programmes de recherche, 4 millions de dollars pour la formation de chercheurs, 3 millions de dollars pour la création d'un espace destiné à la génération de nouvelles lignées de cellules souches embryonnaires humaines Autres financements : fondations privées (20 millions) et financement UCLA (20 millions de dollars sur 5 ans sur la période 2005-2010)
Organisation	Organisation multicentrique : étroite association et collaborations entre scientifiques appartenant à différents centre de recherche au sein de UCLA.
Thématiques de recherche	Croissance et différenciation des cellules souches, reprogrammation génomique, expression génique dans les cellules hESC, muscle (squelettique et cardiaque), os et cartilage, cellules souches cancéreuses, système hématopoïétique et immunitaire, maladies métaboliques, réparation neuronale, mélanome...
Particularités	
Site internet	http://www.stemcell.ucla.edu/

USC	<p style="text-align: center;">Fiche 8 Eli and Edythe Broad Center for Integrative Biology and Stem Cell Research University Southern California (Los Angeles)</p>
Historique	<p>Fondé en 2006, ce centre est intégré au sein de la Keck School of Medicine à USC. Directeur : Martin Pera</p>
Financement	<p>Principalement CIRM et donateurs privés Financements CIRM : 60 millions de dollars depuis sa création (plaçant USC à la troisième place après Stanford) et 27 millions de dollars alloués en 2008 pour la construction d'un bâtiment spécifique, environ 9 millions de dollars alloués pour des projets de recherche en collaboration avec le Childrens Hospital Los Angeles.</p>
Organisation	<p>Fonctionne en étroite collaboration avec les instituts formant le "Southern California Stem Cell Scientific Collaboration (SC3) ».</p>
Thématiques de recherche	<p>Programmes de recherche fondamentale, d'imagerie, de bio-ingénierie et de nanotechnologies appliquées aux cellules souches. Domaines de recherche les plus développés : l'ophtalmologie, les maladies hépatiques, le diabète, la médecine cardiovasculaire, l'oncologie et l'hématologie.</p>
Particularités	
Site internet	<p>http://stemcell.usc.edu/</p>

UCI	Fiche 9 Sue and Bill Gross Stem cell Research Center University of California, Irvine
Historique	Années 1970 : début du programme de recherche sur les cellules souches à UCI. 2000 : début du programme de recherche sur les cellules souches humaines. Fondé en 2006
Financement	Principalement CIRM et donateurs privés Financement CIRM : 51.2 millions de dollars au total Donations : près de 40 millions de dollars dont 27 (par Sue et Bill Gross en Mai 2008) pour la construction d'un bâtiment dédié à UCI
Organisation	
Thématiques de recherche	Cellules souches du cerveau, maladie de Huntington, maladies cardiovasculaires. Premier centre à démontrer une restauration de mobilité après injection de cellules souches embryonnaires humaines sur les rats paralysés.
Particularités	
Site internet	http://stemcell.uci.edu/

	Fiche 10 Stem Cell Institute University of Minnesota
Historique	Directeur: J Slack
Financement	Université du Minnesota :15 millions de dollars Dons via le MMF (Minnesota Medical Foundation)
Organisation	
Thématiques de recherche	Recherche fondamentale (transfert de gènes, immunologie des cellules souches, reprogrammation) , recherche appliquée (cellules bêta, cellules souches cardiaques, hématopoïétiques, hépatiques, neuronales, rétinienne)
Particularités	
Site internet	http://www.stemcell.umn.edu/stemcell/about/home.html

IRM	Fiche 11 Institute for Regenerative Medicine University of Pennsylvanie (UPENN)
Historique	Fondé en 2007 Directeur: Gearhart
Financement	UPENN et NIH
Organisation	Basée sur les interactions translationnelles avec l'environnement de UPENN (dont « University of Pennsylvania Health System ») au service de la recherche sur les cellules souches et la médecine régénérative dans toutes ses formes
Thématiques de recherche	Epigénétique et reprogrammation, cellules souches épithéliales et régénération, bioingénierie et biomatériaux, thérapies cellulaires, éthique et réglementation
Particularités	
Site internet	http://www.irm.upenn.edu/index.shtml

