

La promesse d'Arnie ou le grand emprunt californien pour les cellules souches : où en est-on ?

Laure Coulombel



Médecine/Sciences,
2, rue d'Alésia, 75014 Paris, France.
laure.coulombel@inserm.fr

Les programmes financés par le CIRM

Nous avons relaté l'an dernier dans ces colonnes la réponse d'Arnie (*alias* Arnold Schwarzenegger, gouverneur de Californie) à l'intransigeance du président des États-Unis de cette époque, G.W. Bush, qui interdisait toute utilisation de fonds fédéraux pour financer un travail sur les cellules souches embryonnaires humaines [1]. Arnie avait répondu en lançant en novembre 2004 un énorme emprunt (appelé proposition 71) de 3 billions de dollars (soit trois milliards de dollars pour les francophones) dans l'état de Californie pour soutenir cette recherche. C'est la mission du CIRM (*California Institute for Regenerative Medicine*¹) créé début 2005 de sélectionner et gérer les programmes soutenus par cet emprunt. Le premier plan stratégique publié avait pour objectif d'aboutir dans les 10 ans à au moins un essai clinique de phase I utilisant des cellules souches embryonnaires. Le CIRM alloue environ 300 millions de dollars par an à la recherche, et ce jusqu'en 2016, date à laquelle son contrat s'achève. La poursuite de l'aventure dépendra des industriels et du capital-risque, il faudra donc convaincre les financeurs des bénéfices acquis au cours de la première décennie. Il ne faut pas oublier que ce sont les habitants de Californie qui financent cet emprunt, ils attendent donc de pied ferme les traitements efficaces qu'on leur a promis et restent très insensibles au nombre d'articles publiés dans *Nature* ou *Cell*.

En décembre 2009, 328 projets avaient été financés pour un total de un milliard de dollars (ou un *billion* pour

les anglophones). Ils incluaient des programmes de recherche dont certains dits « *seed* » (aventureux), des programmes d'enseignement, l'installation de nouvelles équipes en Californie, ou encore la construction de nouveaux bâtiments ou de plateformes technologiques (rappelons qu'en 2006, il était interdit d'utiliser une pipette payée avec des fonds fédéraux pour manipuler des CSEh, encore moins une paille d'un laboratoire financé par le NIH, ce qui compliquait singulièrement la vie quotidienne des chercheurs).

Pour accélérer le passage à la clinique, le CIRM lançait en octobre dernier un appel d'offres intitulé *Disease Team Research Awards* doté de 250 millions de dollars. L'appel d'offres s'adressait à des équipes multidisciplinaires, associant chercheurs académiques et industriels, dont le projet doit être « translationnel » et aboutir dans les 4 ans au dépôt à la FDA d'un dossier d'autorisation d'essai clinique. Pour cette opération, le CIRM s'est associé au *Medical Research Council* britannique et au *Cancer Stem Cell Consortium* canadien qui contribuent à hauteur de 8 M\$ et 35 M\$ respectivement. Il s'agit d'encourager « *creative uses of stem cells and encouraged investigators to aim higher and bite off bigger chunks than in most grant applications* ». Ce langage imagé et difficilement traduisible se doit de motiver les troupes.

Les résultats de l'appel d'offres sont commentés dans *Cell* [2] et accessibles sur le site du CIRM. Quatorze équipes multidisciplinaires (réunissant obligatoirement cliniciens, chercheurs et industriels) vont se partager le pactole (le plus petit financement est de 5,5 M\$ et le plus important de 20 M\$). Elles ont été sélectionnées en priorité sur l'adéquation de leur projet à l'exigence requise de la soumission à la FDA d'un protocole d'application clinique utilisant les cellules souches, ce qui est anticipé pour 75 % de projets. Comme pour tout programme à long terme financé par le CIRM, la progression des résultats est évaluée chaque année par un comité d'experts n'appartenant pas au CIRM, et des décisions « *go/no-go* » sont énoncées, dont certaines aboutissent à la cessation du financement si les progrès sont jugés insuffisants.

¹ <http://www.cirm.ca.gov> le CIRM est dirigé par Alan Trounson (fondateur de l'*Australian stem cell center*) depuis janvier 2008.

Objectifs réalistes ?

Par rapport à l'objectif initial (est-ce en partie une conséquence de l'assouplissement de la politique de B. Obama concernant les CSEh ou simplement le principe de réalité ?) le CIRM a élargi les bornes de ses appels d'offres et ne se limite plus aux cellules souches embryonnaires. Tout projet utilisant les cellules souches, comme produit de thérapie cellulaire ou comme outil de criblage, est recevable. Onze maladies sont concernées : Sida, diabète, drépanocytose, sclérose latérale amyotrophique, ischémie myocardique, cancer (en particulier gliomes), accident vasculaire cérébral, dégénérescence maculaire, épidermolyse bulleuse. Le *Tableau I* liste les projets dans l'ordre de leur classement, qui a tenu le plus grand compte du réalisme de l'application clinique à échéance de 4 ans. Les études de pharmacocinétique, l'analyse du risque et de la toxicité et les procédures de culture en masse nécessaires à la réalisation d'un essai clinique ont été prises en compte, ce d'autant qu'elles sont difficiles à financer par les fonds fédéraux du NIH (*National Institutes of Health*).

Il est intéressant de regarder de plus près ces programmes, car même si le CIRM limite sa manne à la Californie, ils sont probablement un bon reflet de ce qu'il est réaliste d'espérer à court terme comme applications cliniques des cellules souches. Plusieurs projets concernent des approches déjà en cours, et qui pourraient aboutir dans le temps imparti, mais pour d'autres, c'est peu vraisemblable.

La première catégorie comprend quatre projets de thérapie cellulaire utilisant des cellules souches adultes dont trois sont des programmes de thérapie génique dans les cellules souches hématopoïétiques (CSH) [11] (→) :

(→) voir à ce propos l'éditorial de M. Cavazzana-Calvo *et al.*, *m/s* n° 2, février 2010, page 115

- deux ciblent les patients VIH/Sida : l'objectif est d'inhiber, dans les CSH autologues issues de ces patients, l'expression d'un corécepteur du VIH, le CCR5, ce qui préviendrait toute infection ultérieure des cellules hématopoïétiques et en particulier des lymphocytes réfractaires au virus qui seront produits par ces CSH une fois greffées chez le patient. Les approches techniques sont différentes : l'un des projets (classé premier) se propose d'invalider le gène endogène (endonucléase liée à des protéines en doigts de zinc), l'autre d'inhiber l'expression de la protéine *via* un lentivirus codant pour un shARN (classé 5^e) [3, 4].

- un projet propose une approche de thérapie génique de la drépanocytose dans les CSH autologues de moelle osseuse (3^e) sous la responsabilité de David Kohn ;

- un quatrième projet cible les cardiopathies ischémiques sévères et propose une thérapie cellulaire utilisant des cellules musculaires cardiaques amplifiées sous forme de cardiosphères à partir de biopsies cardiaques adultes (classé 7^e) [5].

On peut en rapprocher deux projets utilisant des cellules souches neurales (neurosphères allogéniques) comme vecteurs de composés cytotoxiques (une molécule proapoptotique, TRAIL, *TNF related apoptosis inducing ligand*) ou d'enzymes (cytosine déaminase, carboxylestérase) clivant des prodrogues dans les glioblastomes [6, 7].

Seuls 4 des 14 projets utilisent des CSEh :

- un projet collaboratif entre Novocell et l'université de California San Francisco dans le diabète (déjà financé précédemment à hauteur de 26 M\$), utilisant des progéniteurs bêta du pancréas dérivés de CSEh et greffés par voie sous-cutanée après leur encapsulation (classé 3^e), et que nous avons déjà présenté [8] ;

- un projet international utilisant des cellules de l'épithélium pigmenté de la rétine dérivées de CSEh dans la dégénérescence maculaire liée à l'âge (9^e) [9] ;

- l'utilisation de précurseurs astrocytaires dérivés de CSEh dans la sclérose latérale amyotrophique (6^e) [10] ;

- enfin un projet d'utilisation de cellules souches neurales dérivées de CSEh implantées sur une biomatrice dans les accidents vasculaires cérébraux, mais à visée trophique de stimulation d'une réparation endogène. Initialement critiqué et non retenu, ce projet a été « attrapé » après la plaidoirie de son investigateur principal.

Rappelons que deux essais sont déjà déposés à la FDA, dont celui de Geron corporation dans les traumatismes de la moelle épinière, qui est retardé, et celui mentionné ici dans la dégénérescence maculaire.

Même si aucune application n'est attendue avant plusieurs années avec les iPS (*induced pluripotent stem cells*), un projet a pourtant été retenu (10^e) : il s'agit de dériver des kératinocytes à partir d'iPS de patients atteints d'épidermolyse bulleuse, et de corriger le gène mutant *COL7A1* par recombinaison homologue. Le rapport bénéfice/risque et l'avantage pour le CIRM ont été jugés suffisamment élevés pour justifier le financement dès maintenant de ce projet très en amont (l'un des PI est M. Wernig... grand reprogrammeur !).

Enfin, trois projets concernent le développement de potentielles molécules thérapeutiques : c'est le cas du développement de nouvelles molécules - dont des anticorps monoclonaux et des inhibiteurs de kinases - contre les cellules souches leucémiques (projets classés 4^e et 14^e) ou des tumeurs solides (11^e).

Le CIRM sera-t-il ce « *dream made in heaven* » dont on l'a qualifié ? Quel que soit le résultat de ces futurs essais cliniques, du moins aura-t-il probablement contribué à les faire advenir.

Mais le Vieux Continent n'est pas en reste, et sans Arnie ni (encore) grand emprunt, les perspectives de thérapie génique sont nombreuses, comme l'écrivaient Marina Cavazzana-Calvo *et al.* dans l'Éditorial de février 2010 de *Médecine/Sciences* [11], et une équipe française s'achemine vers un essai clinique utilisant des cellules ES dans les insuffisances cardiaques post-ischémiques.

Arnie's promise or big Californian loan for stem cells: where are we?

CONFLIT D'INTÉRÊTS

L'auteur déclare n'avoir aucun conflit d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.

RÉFÉRENCES

1. Coulombel L. « Turning stem cells into cures » ou la réponse d'Arnie à Georges W. *Med Sci (Paris)* 2007 ; 23 : 102-4.
2. Novak K. Stem cell therapies: California dreamin'? *Cell* 2010 ; 140 : 10-2.
3. Shimizu S, Hong P, Arumugam B, et al. A highly efficient short hairpin RNA potently down-regulates CCR5 expression in systemic lymphoid organs in the hu-BLT mouse model. *Blood* 2010 (sous presse).
4. Anderson J, Li MJ, Palmer B, et al. Safety and efficacy of a lentiviral vector containing three anti-HIV genes : CCR5 ribozyme, tat-rev siRNA, and TAR decoy in SCID-hu mouse-derived T cells. *Mol Ther* 2007 ; 15 : 1182-8.
5. Johnston PV, Sasano T, Mills K, et al. Engraftment, differentiation, and functional benefits of autologous cardiomyocyte-derived cells in porcine ischemic cardiomyopathy. *Circulation* 2009 ; 120 : 1075-83.
6. Aboody KS, Brown A, Rainov NG, et al. Neural stem cells display extensive tropism for pathology in adult brain: evidence from intracranial gliomas. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000 ; 97 : 12846-51.
7. Menon LG, Kelly K, Yang HW, et al. Human bone marrow-derived mesenchymal stromal cells expressing S-TRAIL as a cellular delivery vehicle for human glioma therapy. *Stem Cells* 2009 ; 27 : 2320-30.
8. Coulombel L, De Vos J, Pucéat M. FISH-ESC : Premier colloque international sur la recherche dédiée aux cellules souches embryonnaires humaines. *Med Sci (Paris)* 2008 ; 24 : 419-26.
9. Vugler A, Carr AJ, Lawrence J, et al. Elucidating the phenomenon of HESC-derived RPE: anatomy of cell genesis, expansion and retinal transplantation. *Exp Neurol* 2008 ; 214 : 347-61.
10. Lobsiger CS, Boillee S, McAlonis-Downes M, et al. Schwann cells expressing dismutase active mutant SOD1 unexpectedly slow disease progression in ALS mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 2009 ; 106 : 4465-70.
11. Cavazzana-Calvo M, Hacein-Bey-Abina S, Fischer A. Dix ans de thérapie génique : réflexions. *Med Sci (Paris)* 2010 ; 26 : 115-8.

TIRÉS À PART

L. Coulombel

Un événement : le nouveau volume indispensable de la prestigieuse collection « Pédiatrie »



NEUROLOGIE PÉDIATRIQUE – 3^e éd.

Brigitte Chabrol, Gérard Ponsot, Olivier Dulac, Josette Mancini, Michel Arthuis

Cette 3^e édition, **totale**ment réécrite, expose en **1 012 pages, 360 figures et 150 tableaux** tout ce qu'il convient de savoir en **neurologie infantile**, en intégrant les progrès fulgurants effectués dans la discipline.

- Un nouveau chapitre très complet porte sur le **diagnostic anténatal des pathologies neurologiques**, et le chapitre consacré à **l'épilepsie** a bénéficié d'une refonte complète.
- **Les déficiences et handicaps neurologiques** sont analysés du point de vue de leurs conséquences médicales, mais également éducatives.
- La place de la **pédopsychiatrie** dans les maladies neurologiques a été considérablement développée.

Au total, le traité le plus complet et le plus à jour dans le domaine de la neurologie pédiatrique, aussi bien dans la littérature française qu'étrangère.

5 mars 2010
1012 pages – 360 figures – 150 tableaux
ISBN : 978-2-2570-0030-9
Prix Public TTC : 109 €

En vente chez votre libraire spécialisé, par correspondance ou sur notre site www.medecine.lavoisier.fr ou www.eminter.fr

Bon de commande à retourner complété à : LAVOISIER SAS – 14, rue de Provigny – 94236 CACHAN Cedex

Neurologie Pédiatrique – 3^e éd. : 109 € TTC
(+ 7 € de participation aux frais de port par exemplaire) soit 116 €.
Frais de port offerts* si paiement joint à la commande.

Quantité

Je joins mon règlement à la commande :

Montant total de : _____ €

Chèque bancaire ou postal payable en France à l'ordre de :
LAVOISIER SAS (Une facture acquittée sera jointe au colis)

(*France métropolitaine, Suisse, UE. Autres, nous consulter)

Carte bancaire n° :

Date d'expiration :

Les 3 derniers chiffres situés au dos de votre carte bancaire : Nom / Prénom :

Fonction / spécialité : Adresse :

Code postal : Ville : Tél. : E-mail :

Ces renseignements pourront figurer sur un fichier informatique. Conformément à la loi Informatique & Libertés du 6 janvier 1978, vous bénéficiez d'un droit d'accès et de rectification aux données vous concernant.

Date et signature obligatoire :



> Grâce à m/s, vivez en direct les progrès des sciences biologiques et médicales

Chaque mois,
avec les articles de référence de M/S

Chaque jour,
sur www.medecinesciences.org



Médecine/Sciences

est indexé dans
PubMed/Medline

Current Contents, série Life Sciences
EMBASE/Excerpta Medica
PASCAL
CABS
BIOSIS

- > Des articles rédigés par des médecins et des chercheurs reconnus sur la scène internationale qui posent avec rigueur les bases des débats scientifiques.
- > Des synthèses, éditoriaux, dossiers techniques et analyses toujours replacés dans leur contexte pour que l'information soit la plus exacte, intelligible et objective.
- > La dimension humaine privilégiée, avec l'analyse des retombées diagnostiques, thérapeutiques, la prévention et l'éthique liées aux nouvelles avancées.

- > Un panorama clair et concis de l'actualité scientifique : des nouvelles, des brèves, des données chiffrées, des repères et perspectives pour qu'aucun fait significatif ne vous échappe.



Tarifs d'abonnement M/S - 2010
Mensuel - 10 numéros/an

Abonnez-vous
à Médecine/Sciences

Mon règlement :

Par mail edk@edk.fr

Uniquement pour les paiements par carte bancaire

Par fax en envoyant ce bulletin au 01 55 64 13 94

Uniquement pour les paiements par carte bancaire

N°

Date d'expiration Signature :

N° de contrôle au dos de la carte

Par chèque à l'ordre de Médecine/Sciences, en envoyant ce bulletin à :

Éditions EDK

2, rue Troyon
92316 Sèvres Cedex, France

Pour recevoir une facture, cochez cette case

Je souhaite m'abonner à M/S :

Nom : Prénom :

Adresse :

Code postal Ville :

Pays :

E-mail-obligatoire :

Je choisis l'abonnement :

	Particuliers		Institutions		Étudiants*		Enseignants*	
	Papier + Électronique	Électronique seul	Papier + Électronique	Électronique seul	Papier + Électronique	Électronique seul	Papier + Électronique	Électronique seul
France	<input type="checkbox"/> 185 €	<input type="checkbox"/> 125 €	<input type="checkbox"/> 415 €	<input type="checkbox"/> Sur devis	<input type="checkbox"/> 95 €	<input type="checkbox"/> 75 €	<input type="checkbox"/> 120 €	<input type="checkbox"/> 100 €
UE + autres	<input type="checkbox"/> 245 €	<input type="checkbox"/> 125 €	<input type="checkbox"/> 505 €	<input type="checkbox"/> Sur devis	<input type="checkbox"/> 135 €	<input type="checkbox"/> 75 €	<input type="checkbox"/> 205 €	<input type="checkbox"/> 100 €

* Joindre un justificatif