

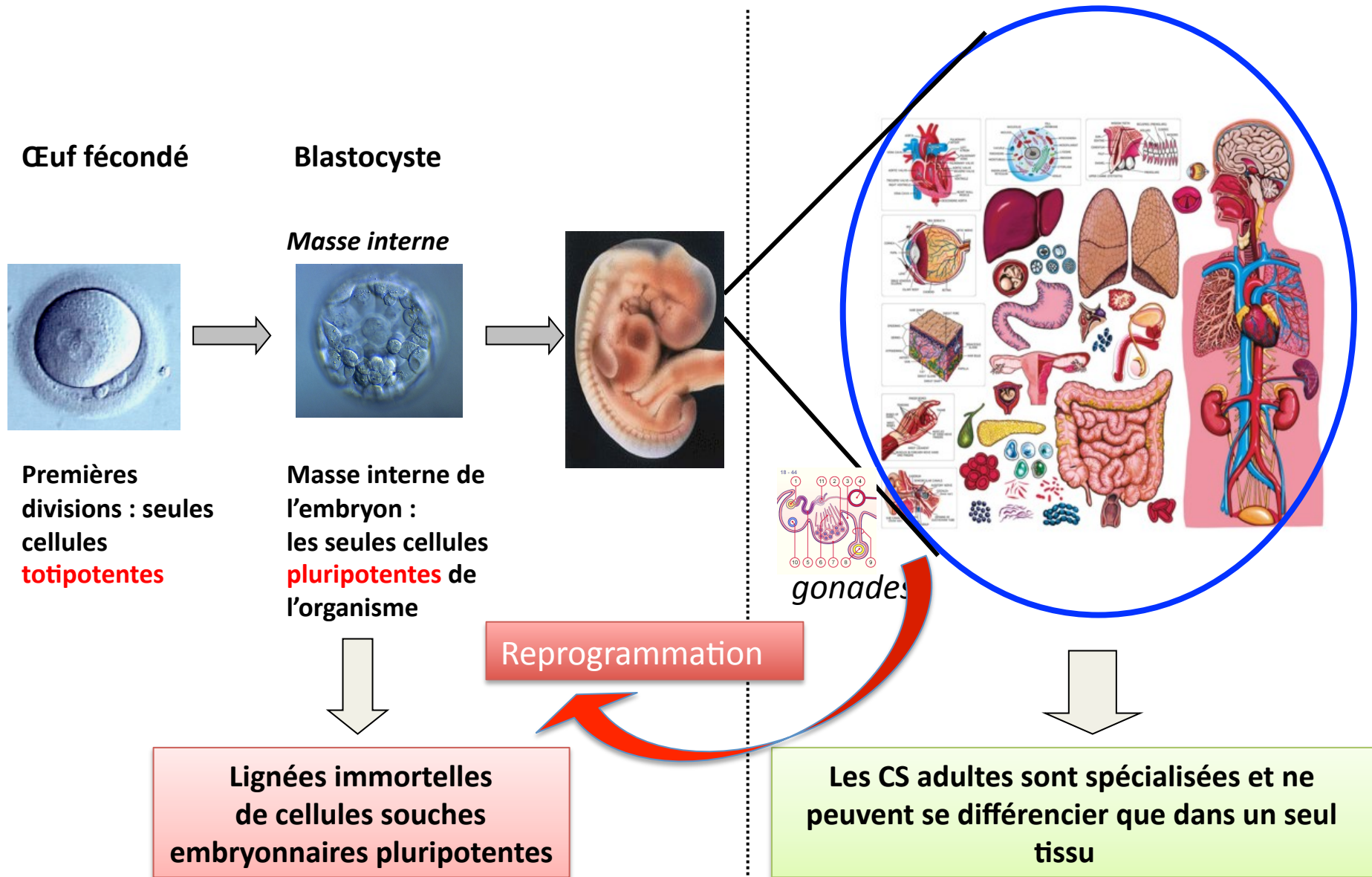
Quelles cellules souches ?

1. Cellules souches adultes et fœtales
2. Cellules souches pluripotentes
 - Cellules souches embryonnaires
 - Cellules souches « reprogrammées »

Pour quelles applications médicales ?

1. Remplacement de cellules malades : thérapie cellulaire
2. Découverte de nouveaux médicaments
3. Modélisation de maladies humaines

CS embryonnaires et fœtales/adultes



Diversité des cellules souches tissulaires adultes

Adapté de Nature 441, 1080, 2006

Turn-over cellulaire élevé
Potentiel de régénération +++

Turn-over faible
Potentiel de régénération élevé

Turn-over faible
Potentiel de régénération limité

Contribution des cellules
souches à l'homéostasie et à
la réparation tissulaire

Tissu hématopoïétique

Cornée

Foie

os

Épithélium mammaire

Épithélium intestinal

Epiderme

Muscle squelettique

Endothélium vasculaire

Poumon

Cerveau

Rein

Rétine

Pancréas

Coeur

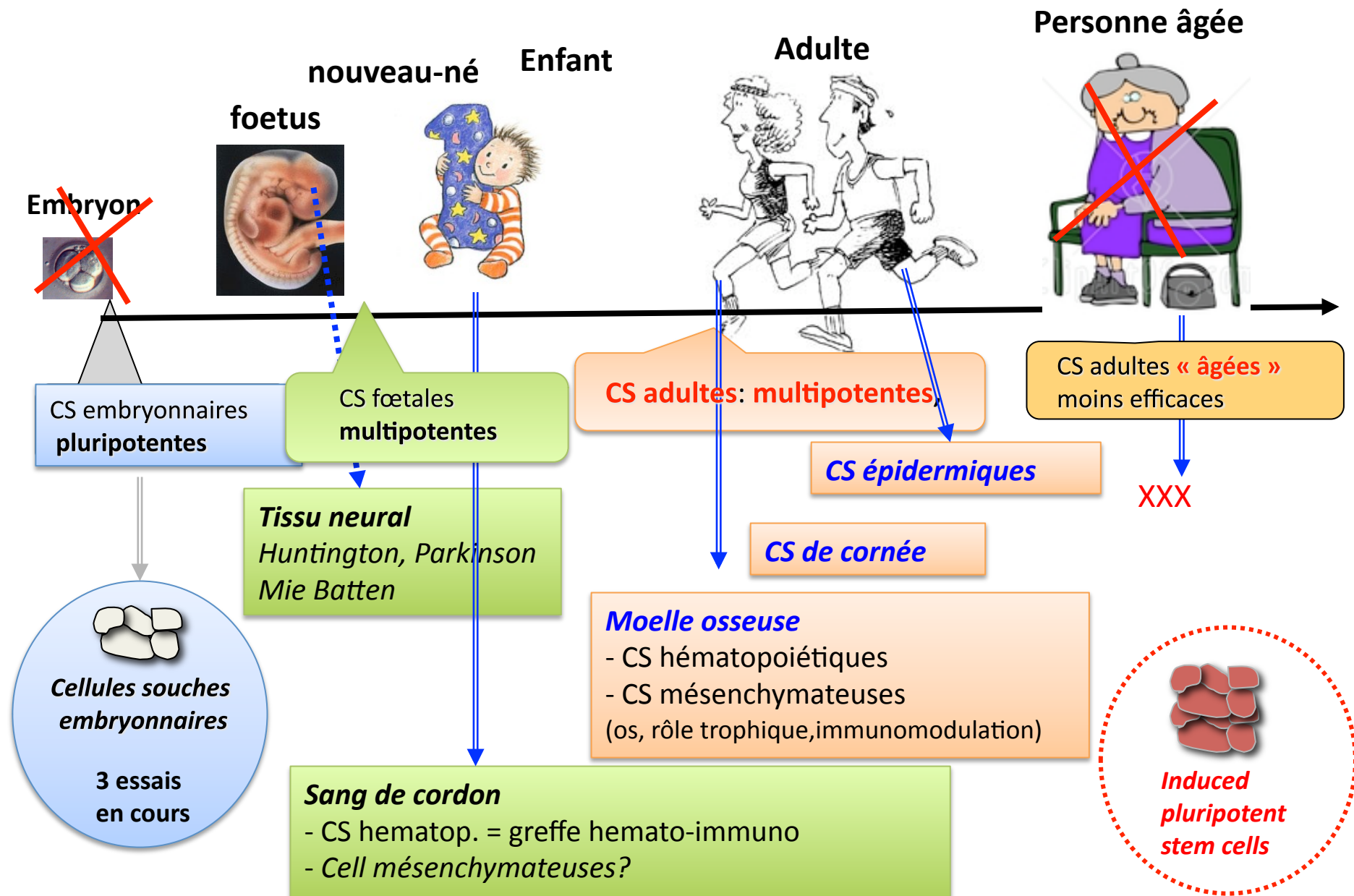
Moelle épinière

Cellules souches bien identifiées
fonctionnelles

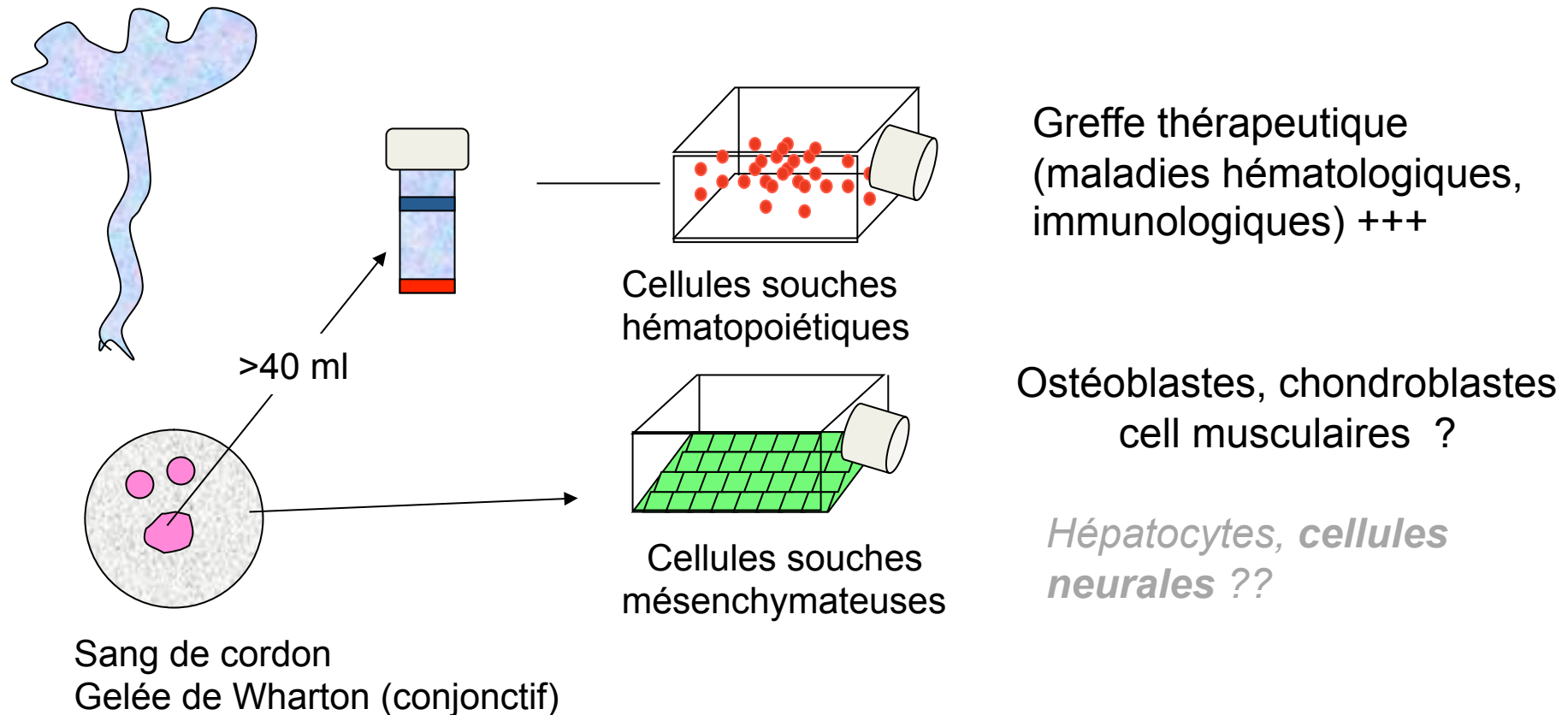
Cellules souches mal identifiées

Cellules souches mésenchymateuses ???

Cellules souches utilisées en thérapeutique



Cellules souches présentes dans le cordon ombilical

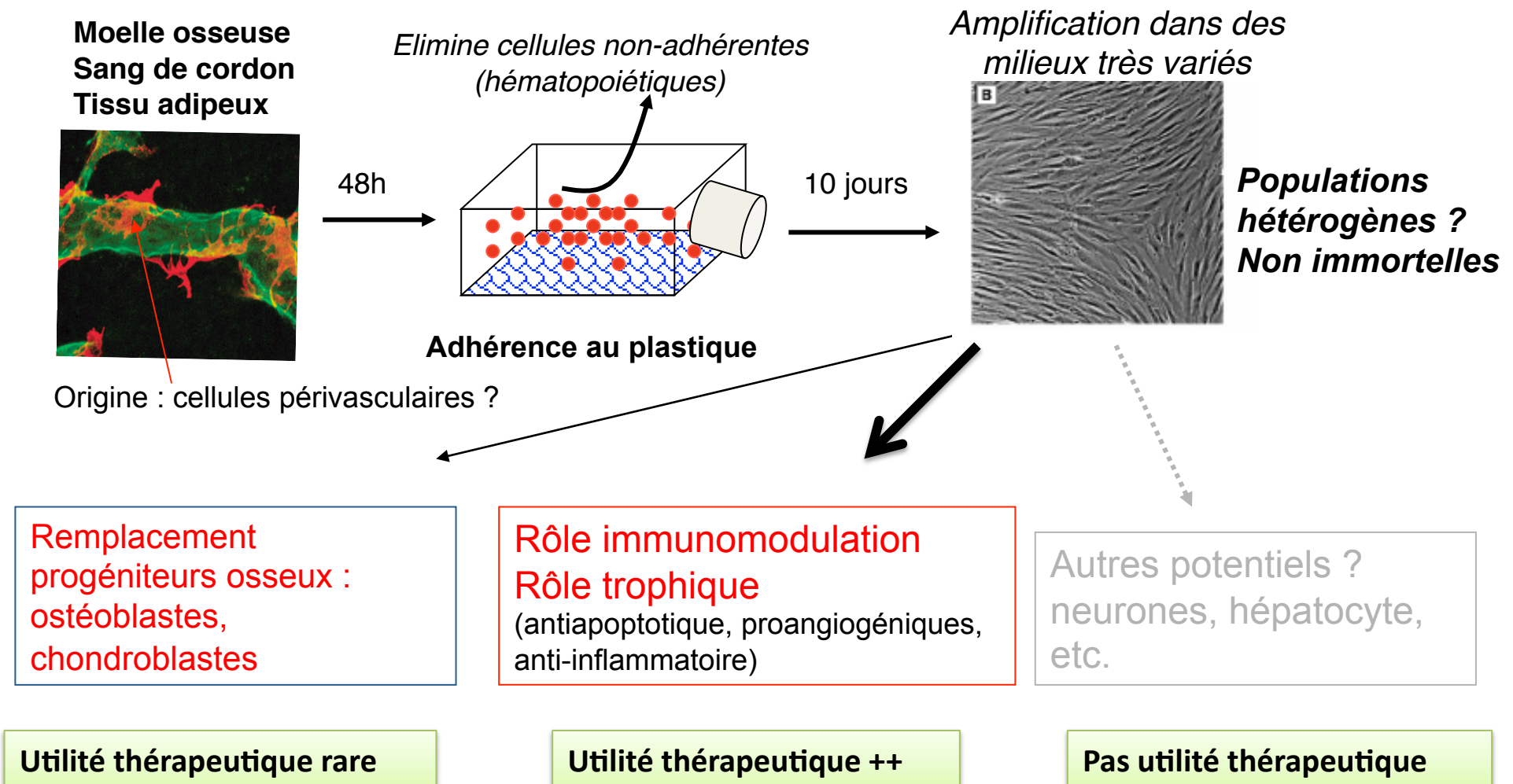


Déchet opératoire, prélèvement facile, sans danger.

- Conservation dans des banques publiques autorisées et pour indication de greffes allogéniques (indications hémato-immunologiques ++).
- Interdiction de conservation dans des banques privées pour une application autologue (pour soi)

Des cellules souches particulières : les cellules souches mésenchymateuses

Intérêt : rôles immunomodulateur et anti-inflammatoire



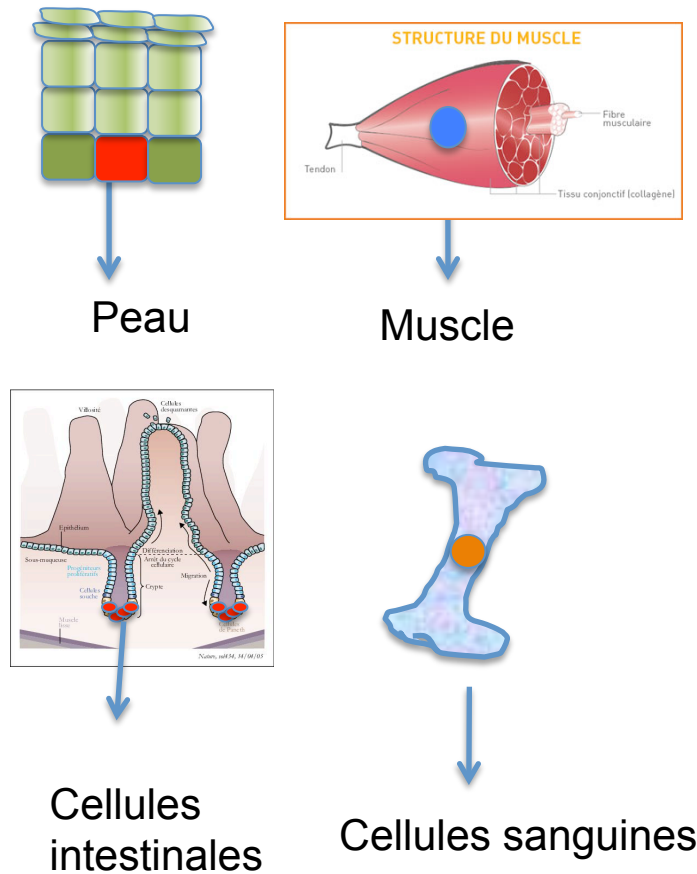
Exemples d'essais cliniques utilisant les cellules souches mésenchymateuses

Réaction du greffon contre l'hôte
Maladie de Crohn
Sclérose en plaques
Accidents vasculaires cérébraux
Infarctus du myocarde
Gros dégâts osseux

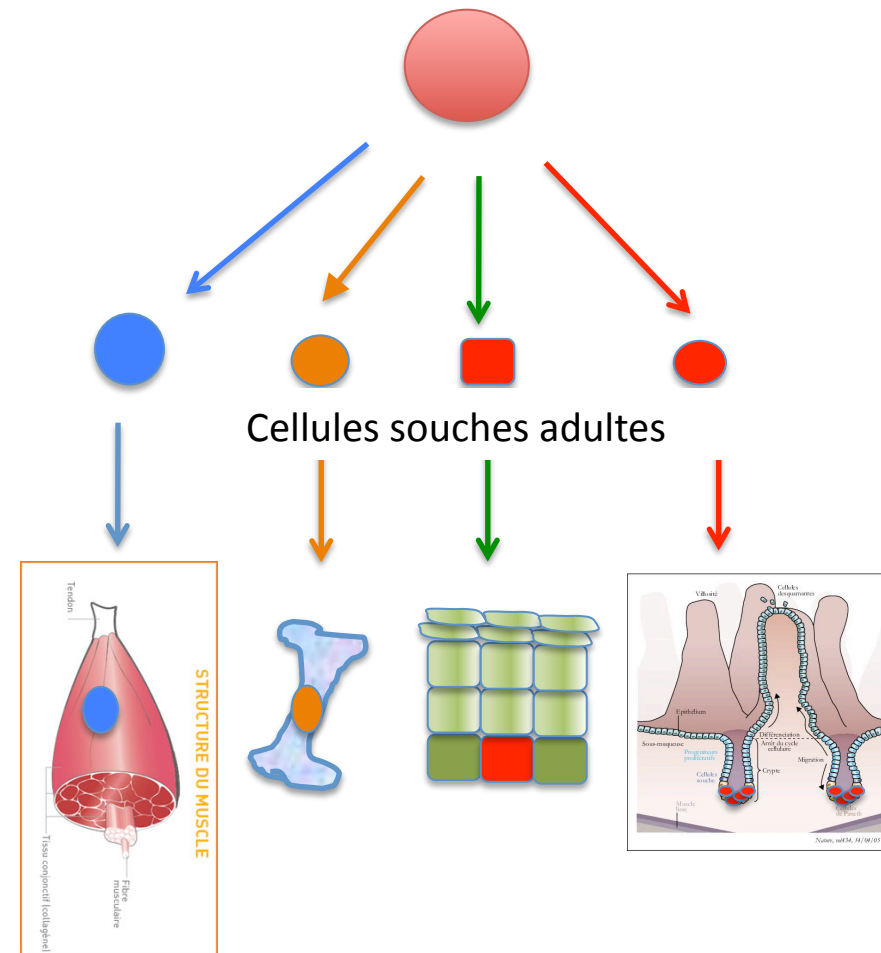
Pas d'essais cliniques ayant conclu à un bénéfice certain

Qu'est ce qu'une cellule souche pluripotente ?

Cellules souche adulte est « spécialisée » dans une voie tissulaire, ne peut pas donner de cellules d'un autre tissu

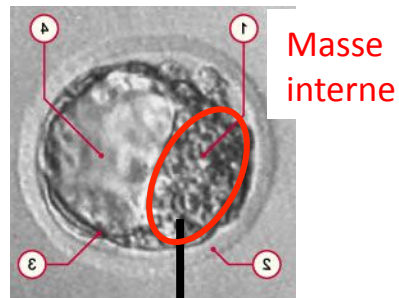


CS pluripotente a la capacité de donner naissance à tous les tissus

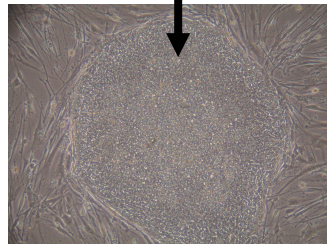


Deux catégories de cellules souches pluripotentes

Blastocyste préimplantatoire



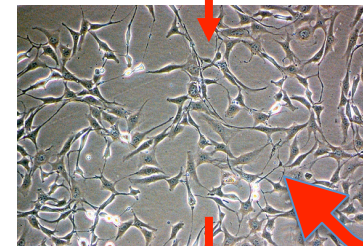
**Destruction
du blastocyste**



**Lignées immortelles
de CS pluripotentes
EMBRYONNAIRES**

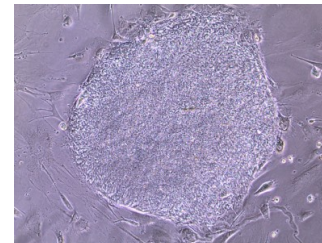
Biopsie de peau
Globules blancs
Kératinocytes

Culture cellulaire



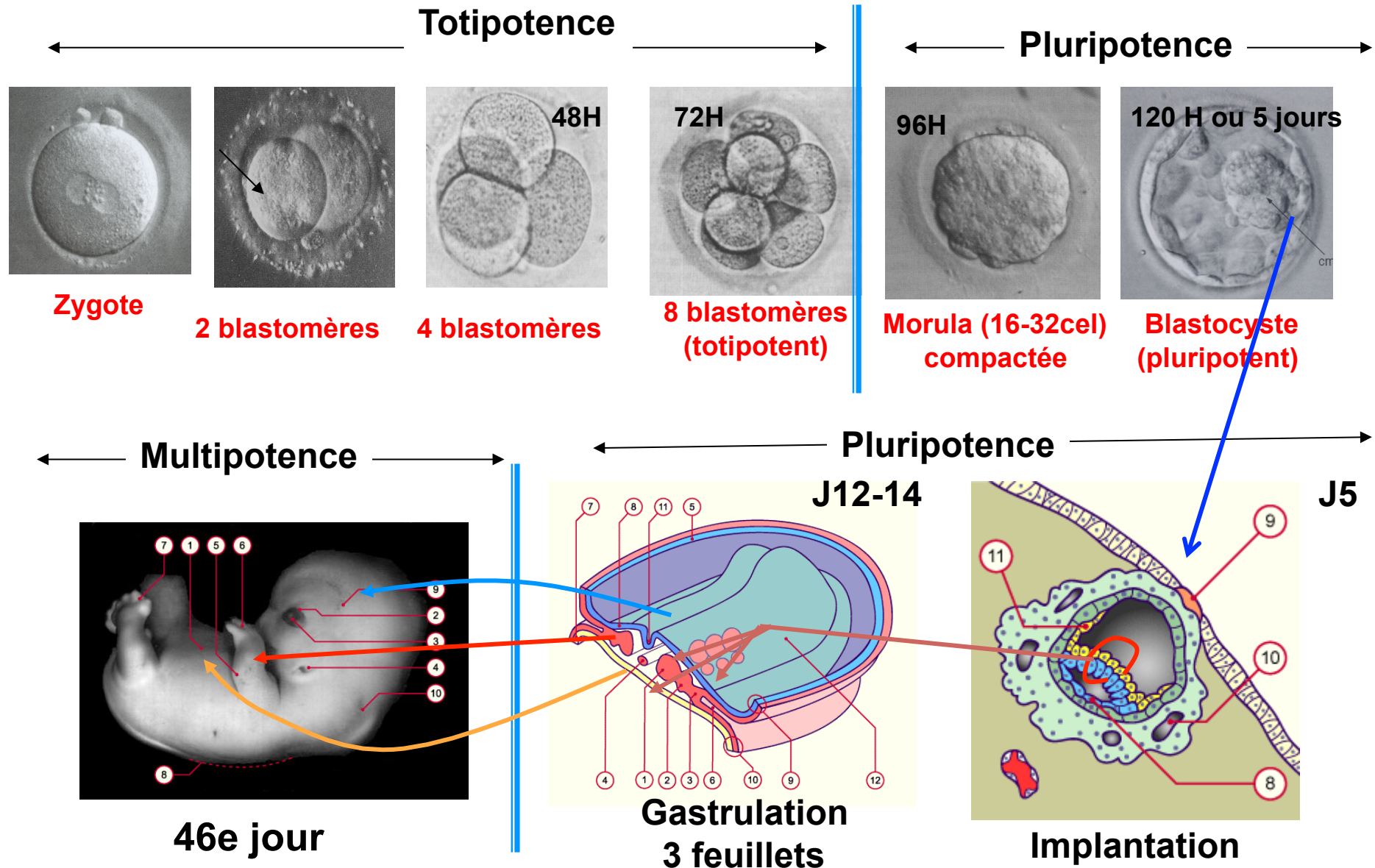
Transfert de gènes
pluripotents ou de
protéines

Reprogrammation

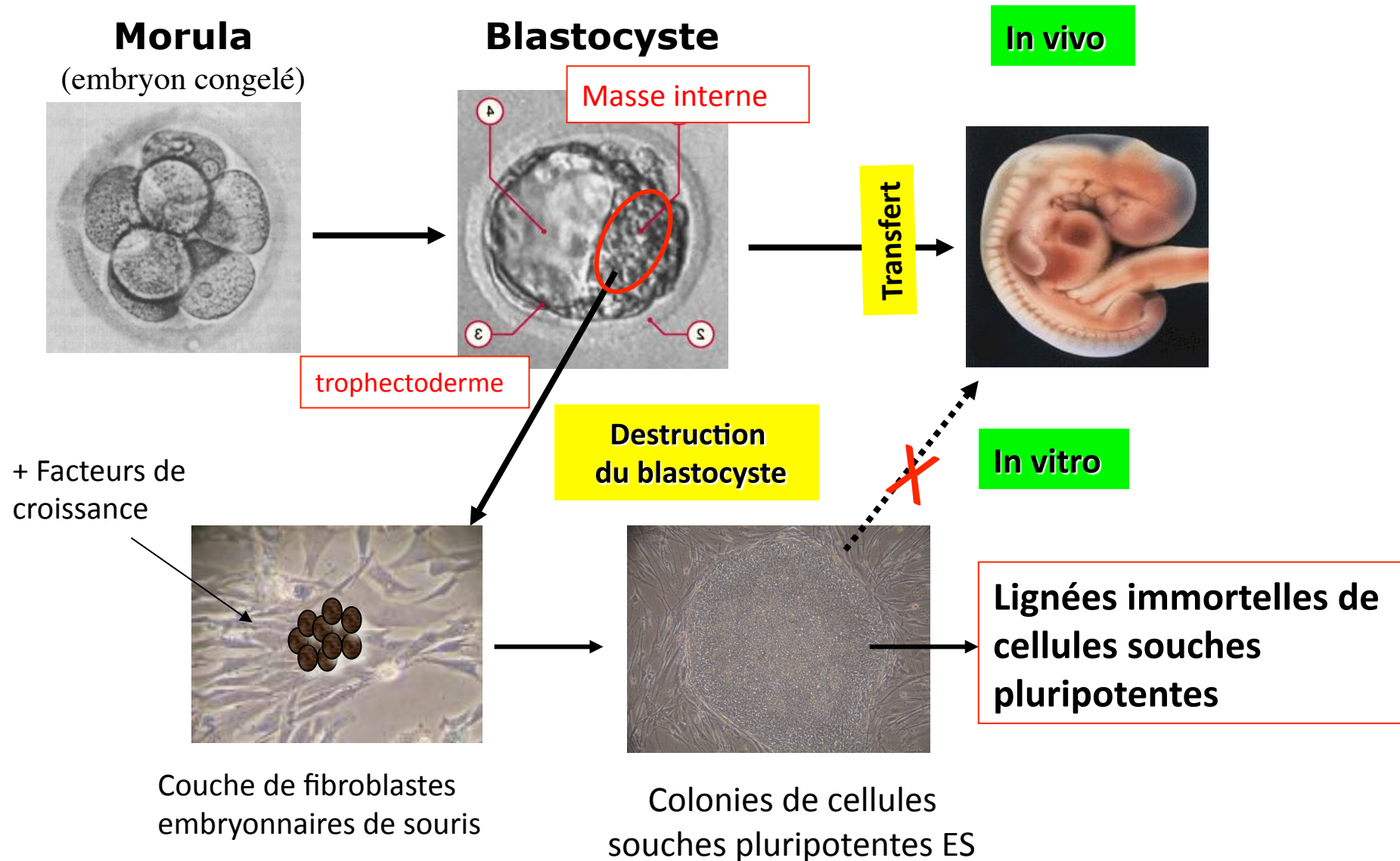


**Lignées immortelles
de CS pluripotentes
ADULTES**

Totipotence et pluripotence embryon humain

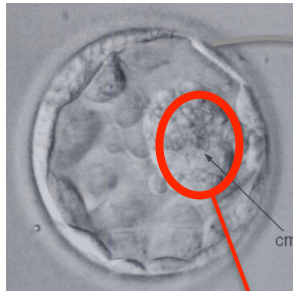


Etablissement de lignées de cellules souches embryonnaires humaines



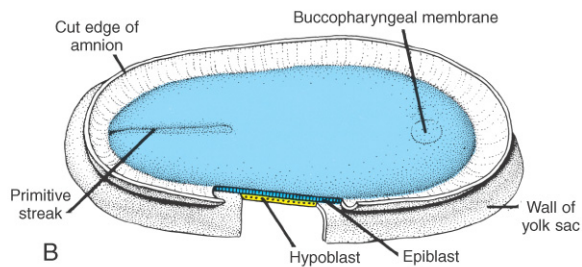
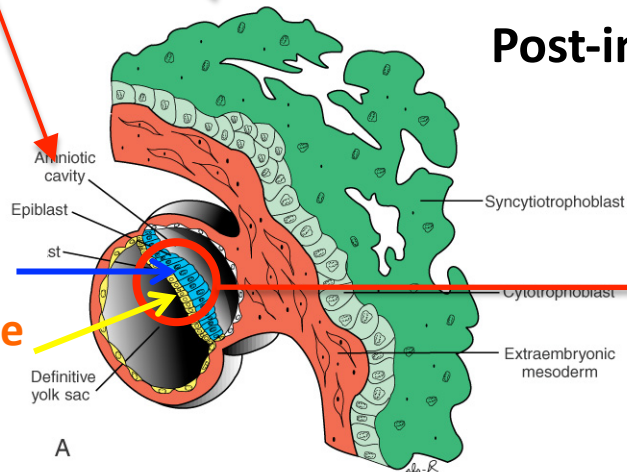
Le processus de gastrulation

Préimplantatoire



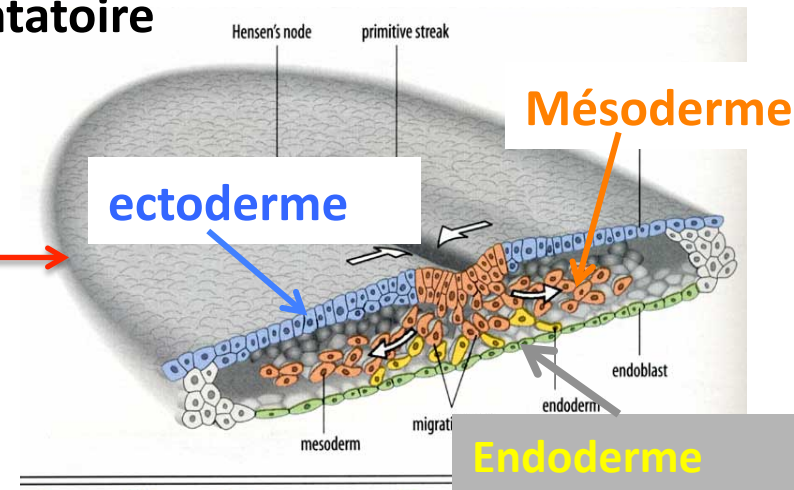
Epiblaste
Hypoblaste

2 feuillets

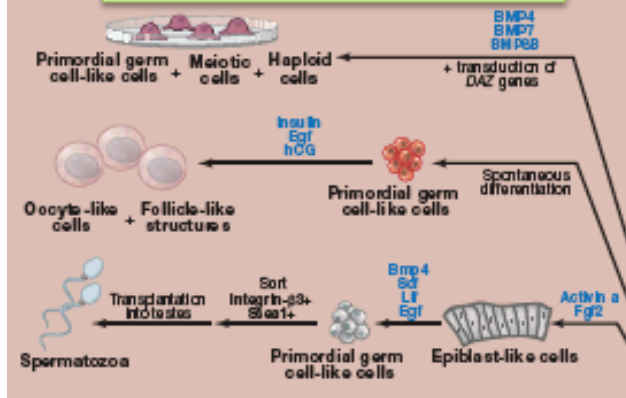


Post-implantatoire

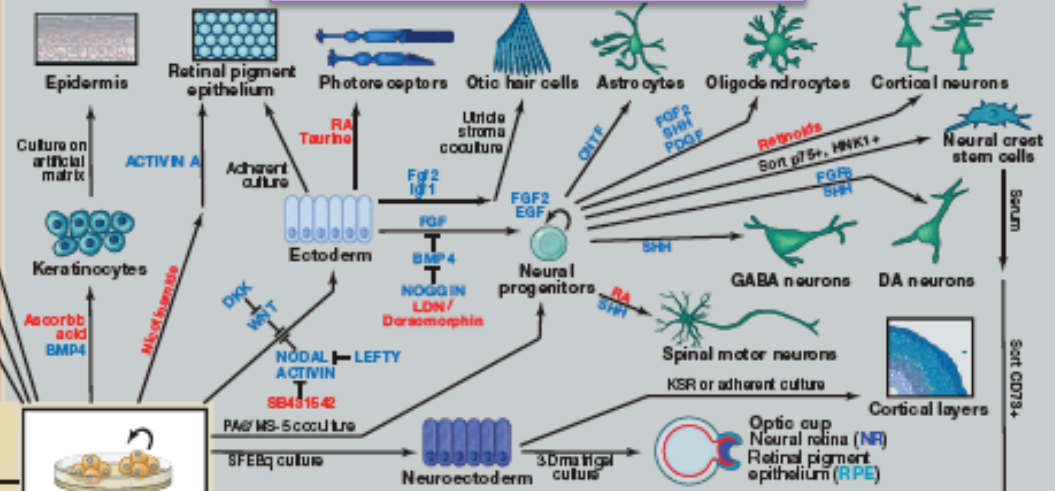
J12-14
3 feuillets



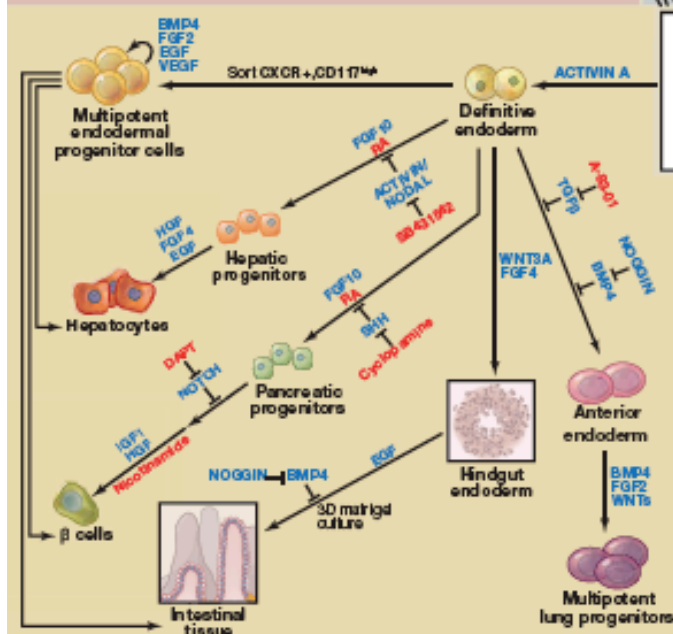
Cellules germinales



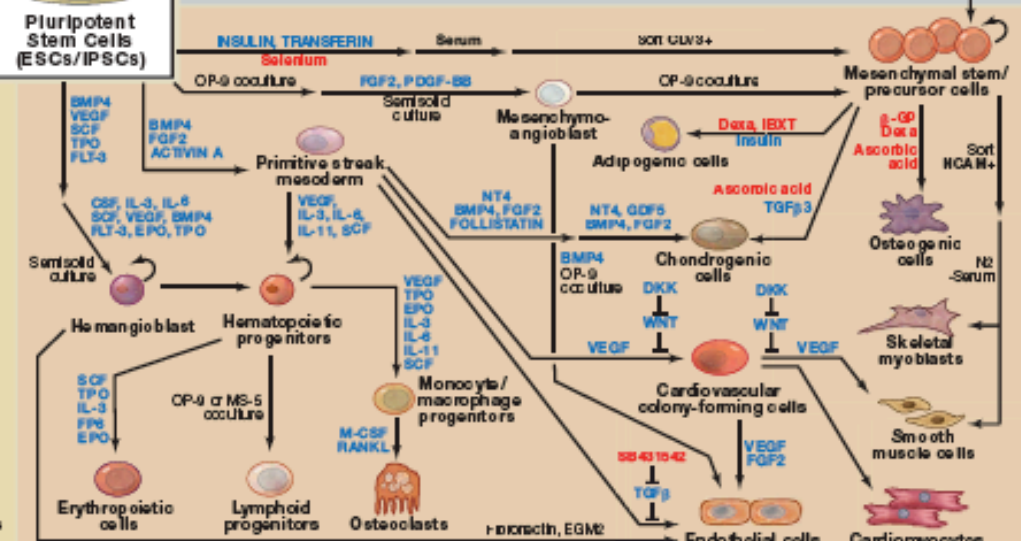
Dérivés de l'ectoderme



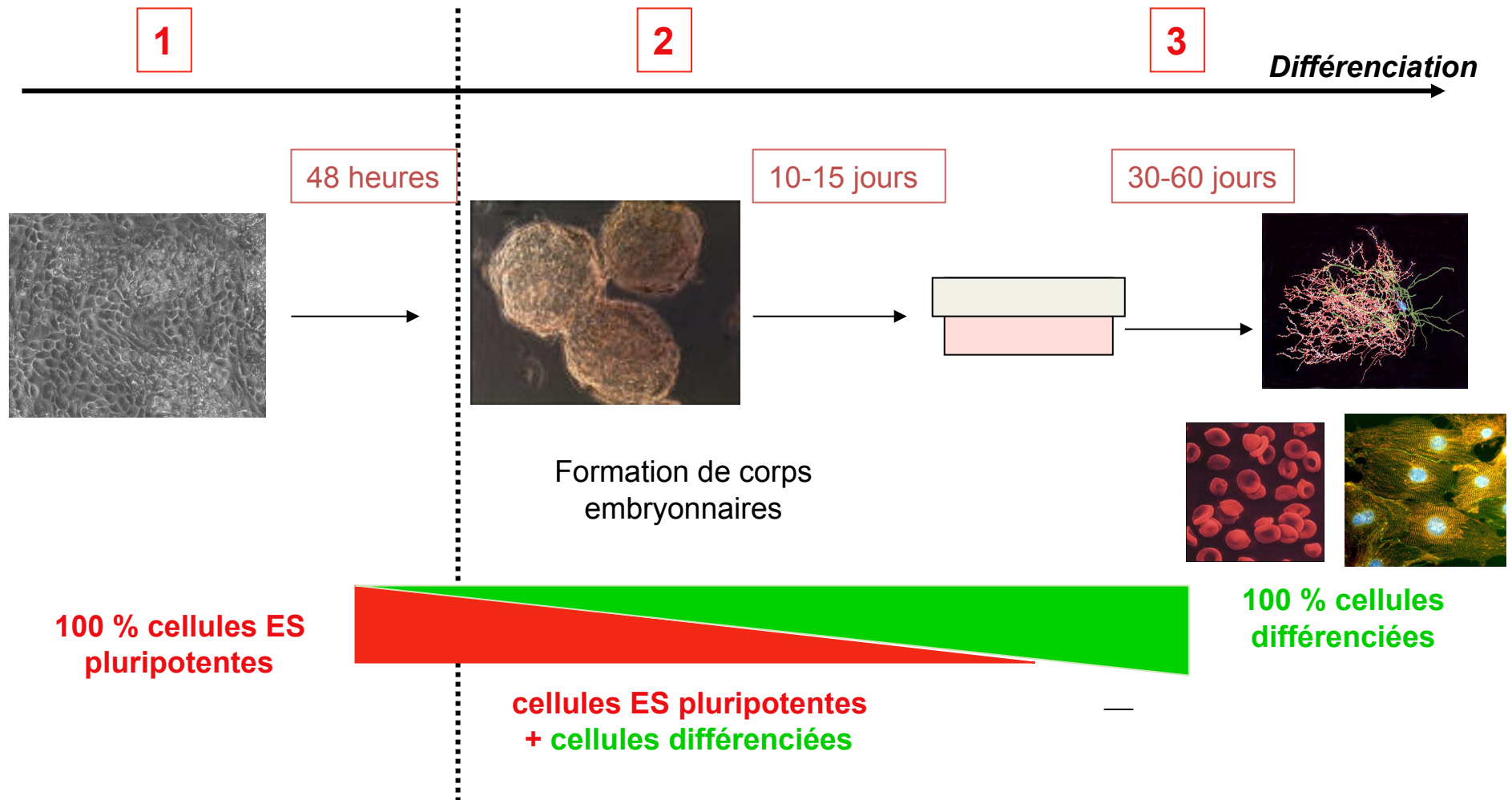
Dérivés de l'endoderme



Dérivés du mésoderme



Production de cellules différenciées à partir de cellules souches pluripotentes



Utilisation des cellules souches embryonnaires

1. Etablissement de plus de 600 lignées dans le monde
2. **En recherche** : Identification des réseaux de gènes et de protéines qui font qu'une cellule est une cellule souche pluripotente
3. Protocoles de différenciation permettant d'obtenir des cellules spécialisées de tous les tissus à partir de CSEh
 - Neurones, cardiomyocytes, hépatocytes, photorécepteurs, etc.
4. Premiers essais cliniques en cours

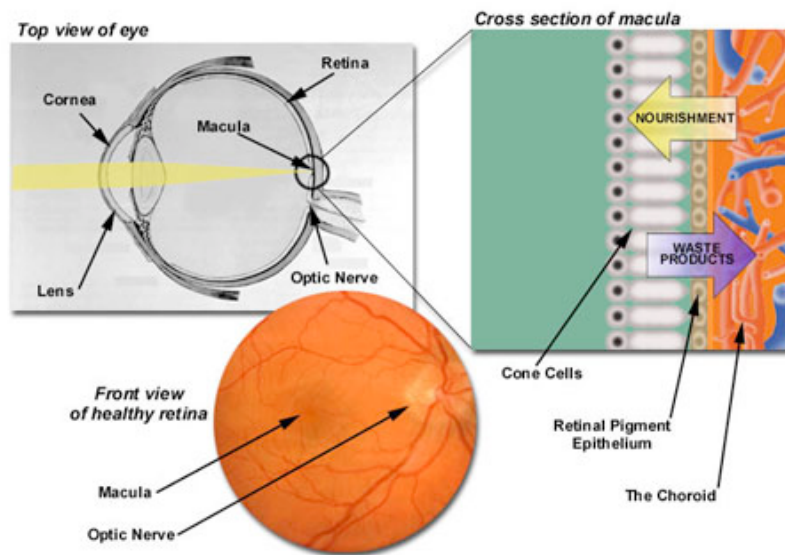
Problèmes soulevés par l'utilisation de cellules souches embryonnaires dans le domaine médical

1. Problèmes éthiques +++ : destruction d'embryons préimplantatoires conçus par FIV après abandon du projet parental
2. Risques liés à ces cellules :
 - Risque tumoral s'il reste des cellules souches dans le greffon
 - Risque immunologique car on est en situation allogénique (mais on peut traiter le risque de rejet par des immunosuppresseurs)
 - Risque d'inefficacité du greffon
3. Difficulté de diffusion des lignées au secteur industriel

Cellules souches embryonnaires : Essai de phase I multi-centrique

Dystrophie héréditaire maculaire de type Stargardt's et dégénérescence maculaire liée à l'âge

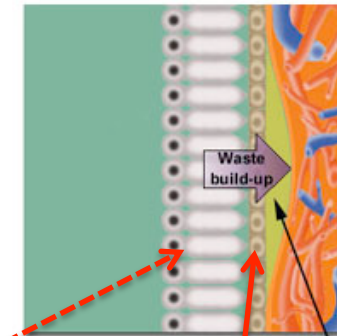
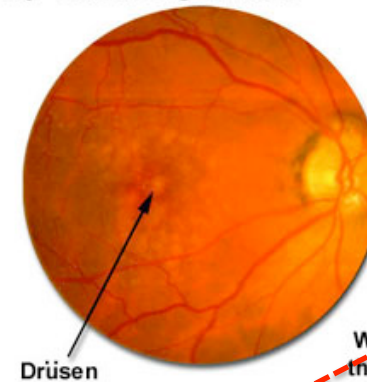
Situation normale



On commence à savoir différencier des cellules pluripotentes en photorécepteurs et une greffe de ces photorécepteurs a récemment été bénéfique chez l'animal

DMLA

"Dry" Macular Degeneration



Waste products build up under the retina. Vision loss is gradual. Drüsen

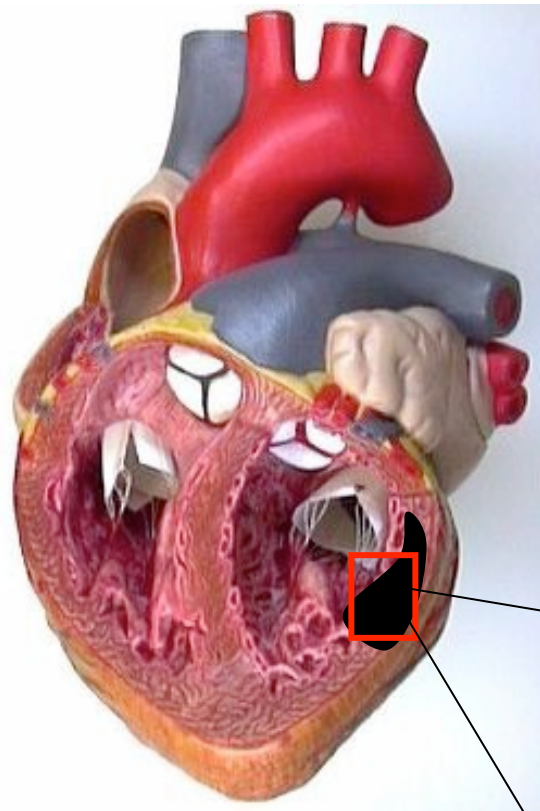
Injection sous-rétinienne de cellules de **l'épithélium rétinien pigmentaire** différenciées à partir de cellules souches embryonnaires
Envisagé en 2013 au Japon avec es iPS

Réparation cardiaque

↓
Infarctus = destruction tissu
= inflammation
= Cicatrice fibreuse
= Ne se contracte pas
= Insuffisance cardiaque

**Pas de cellules souches
dans le cœur adulte**

Pour réparer
Il faut apporter tous les constituants du tissu
Source de cardiomyocytes
+ Vascularisation
+ Innervation



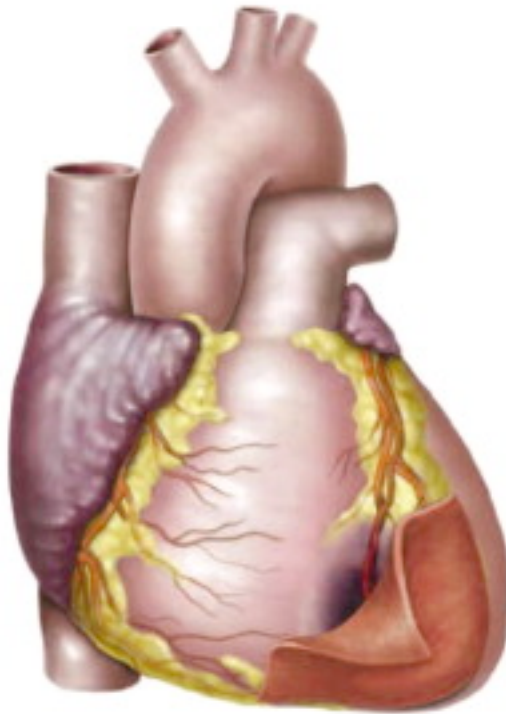
Cellules musculaires
= cardiomyocytes
+ Vaisseaux sanguins



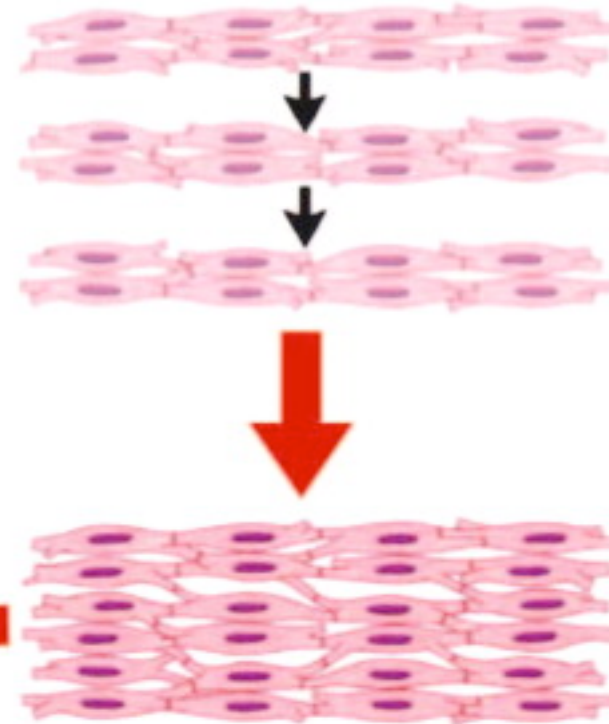
Thérapie cellulaire de l'insuffisance cardiaque post-ischémie

Essai en 2013 ? (P Menasché)

Ischémie cardiaque



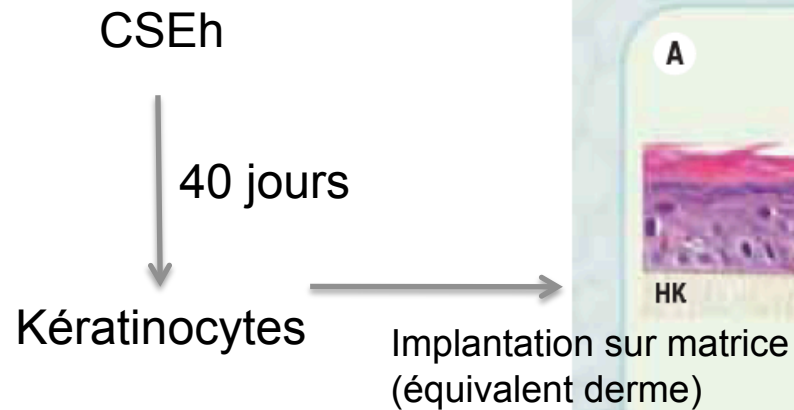
Feuilles cellulaires
(cardiomyocytes issus de CSEh ± cellules
mésenchymateuses)



La feuille est appliquée sur l'épicaarde recouverte par le péricarde ; les cellules pénètrent jusqu'à la zone lésée.

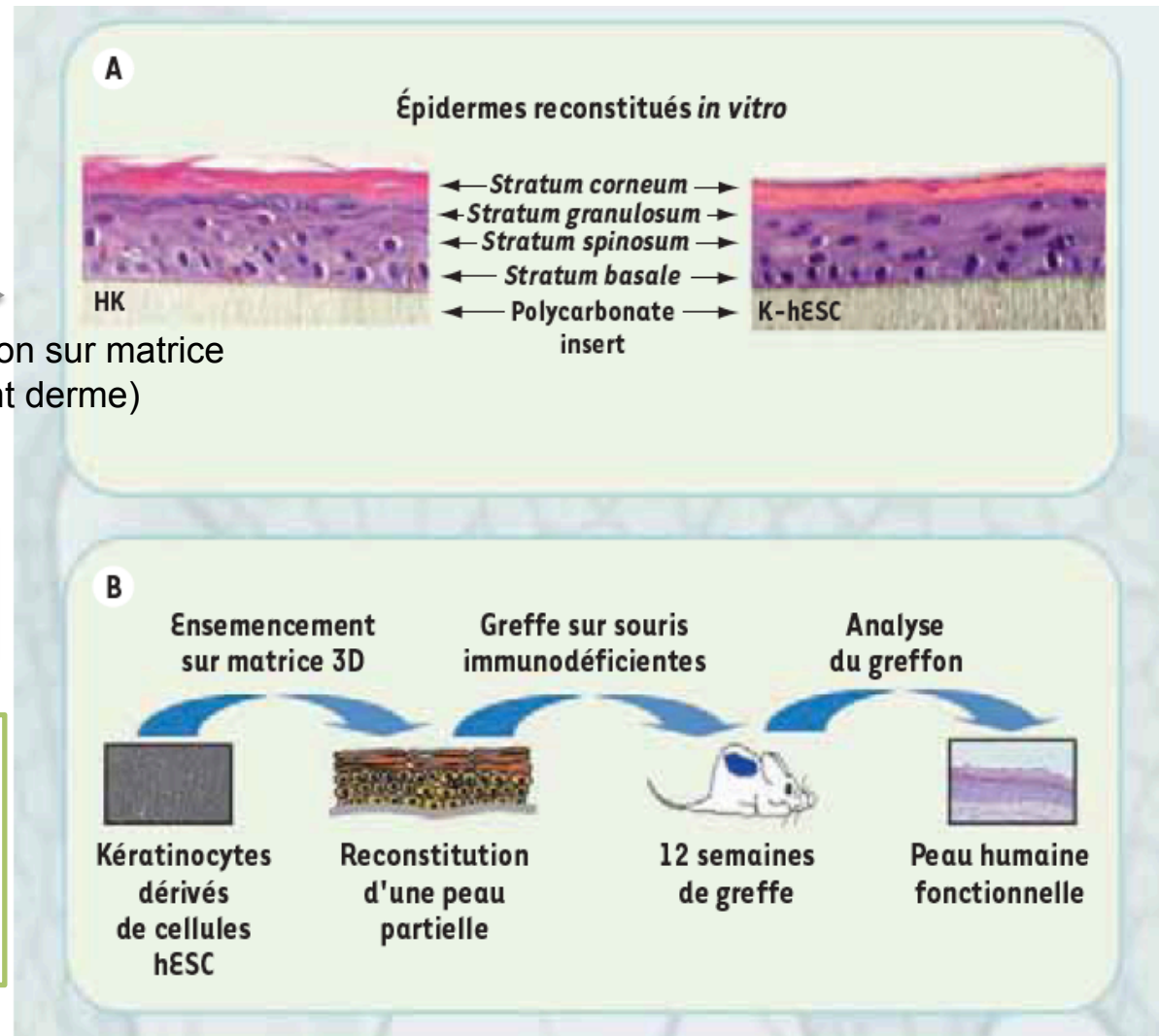
Reconstitution d'un épiderme pluristratifié à partir de CSEh ou d'iPS

(Nissan, Baldeschi, Lemaitre, Peschanski)



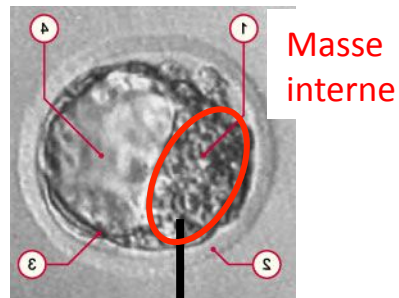
Application
(essai clinique prévu, 2014)

Pansement transitoire pour
ulcères chroniques de jambes
chez les drépanocytaires
But : stimuler la réparation
par les CS endogènes

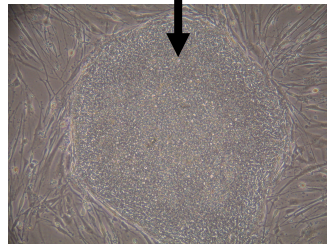


Deux catégories de cellules souches pluripotentes

Blastocyste préimplantatoire



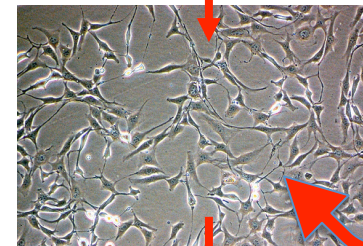
**Destruction
du blastocyste**



**Lignées immortelles
de CS pluripotentes
EMBRYONNAIRES**

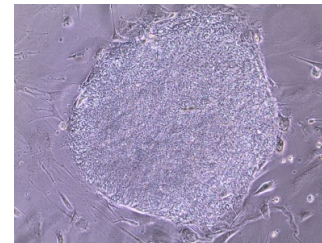
Biopsie de peau
Globules blancs
Kératinocytes

Culture cellulaire



Transfert de gènes
pluripotents ou de
protéines

Reprogrammation

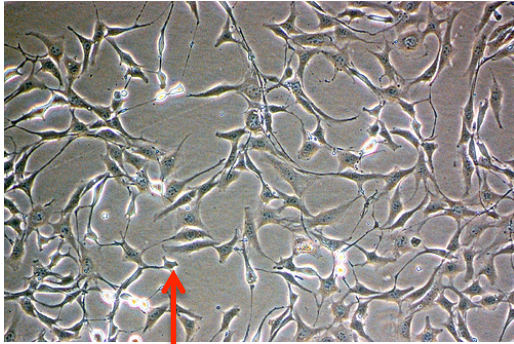


**Lignées immortelles
de CS pluripotentes
ADULTES**

Reprogrammation de cellules différenciées adultes en cellules souches pluripotentes

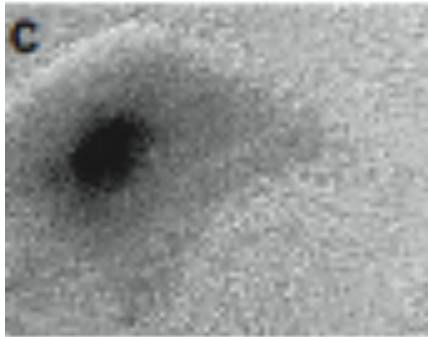
Shinya Yamanaka, prix Nobel 2012 pour sa découverte de 2007

Fibroblastes de peau ou
CD34 de sang



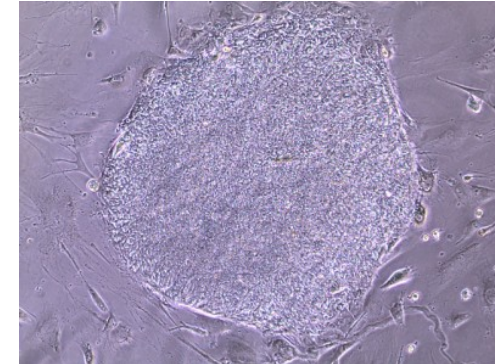
Fait entrer dans la cellule des protéines (4) qui vont « reprogrammer » l'organisation du noyau et induire l'expression de gènes pluripotents

Comment ? Via virus qui porte le gène codant ces protéines, ou via l'ARN



Culture dans milieu spécifique avec facteurs de croissance, comme milieu de cellules souches embryonnaires

Reprogrammation complète = iPS autonomes



Environ 0,1 à 0,01 % des cellules font former des colonies de cellules souches pluripotentes

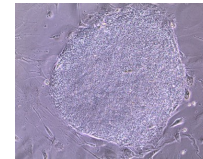
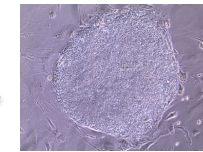
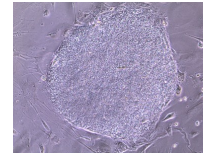
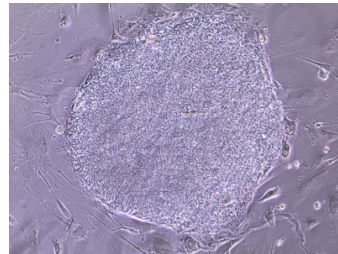


J 30

Lignées de cellules souches pluripotentes adultes

Avec 10 000 cellules différenciées

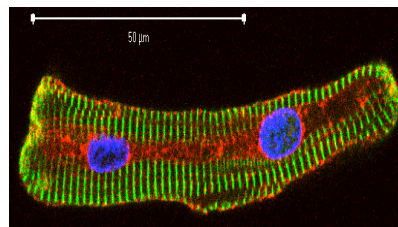
Fibroblastes de peau
Globules blancs
Cellules musculaires
Kératinocytes
(cheveu / peau)
Etc.



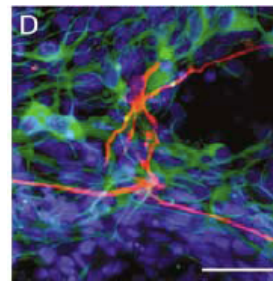
**.....Nombre illimité de
cellules pluripotentes pour
chaque individu**



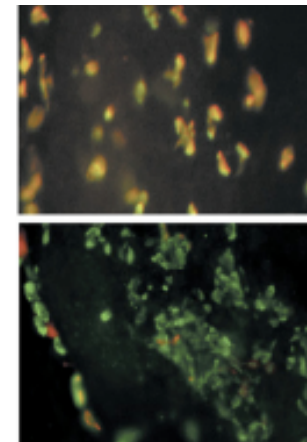
**Cardiomyocytes
(mésoderme)**



**Neurones
(ectoderme)**

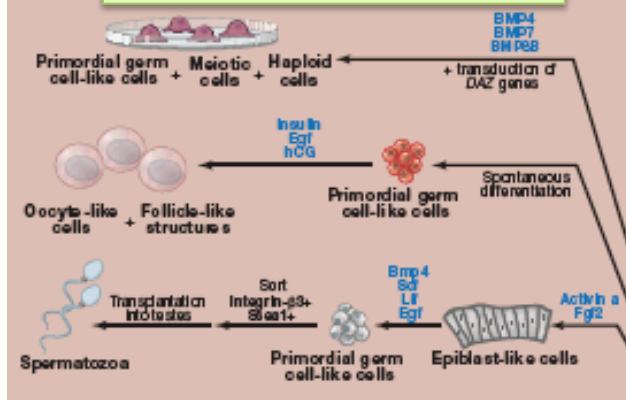


Pancréas (endoderme)

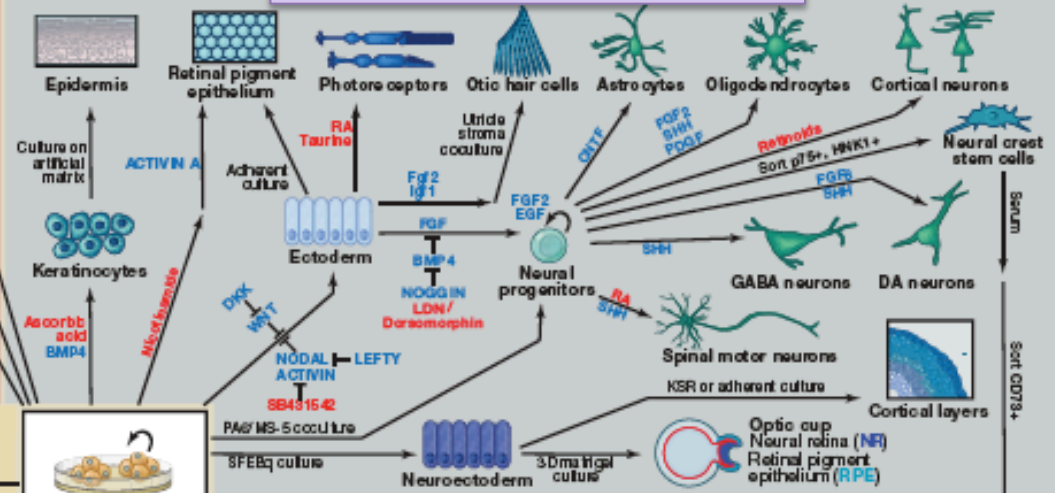


**Différenciation en de
multiples cellules
tissulaires**

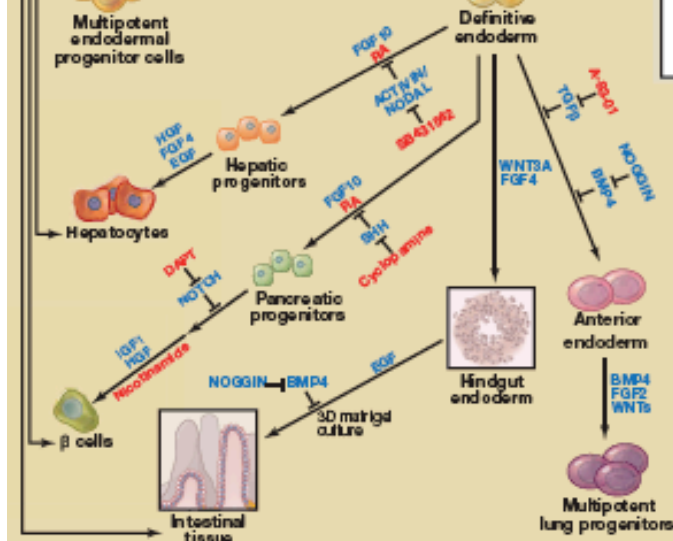
Cellules germinales



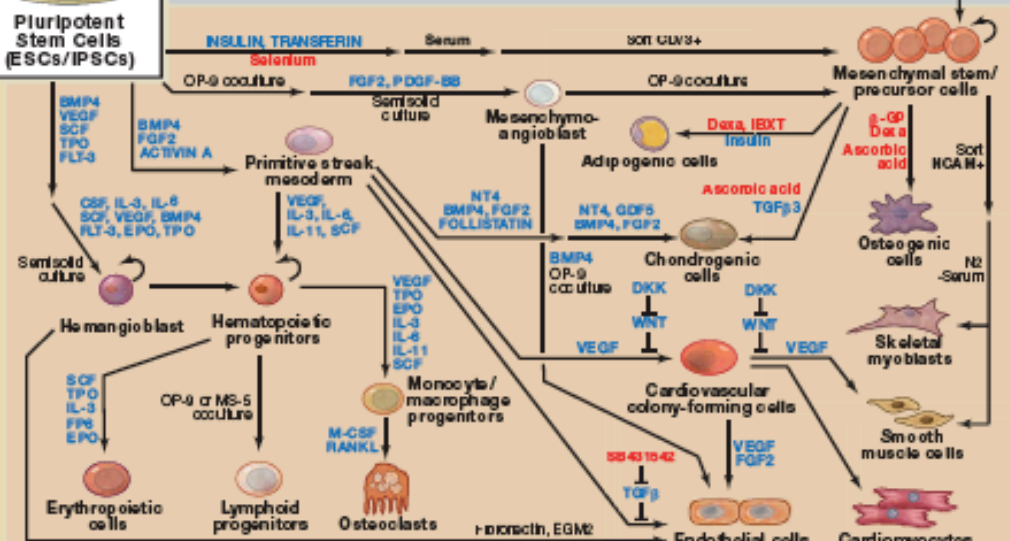
Dérivés de l'ectoderme



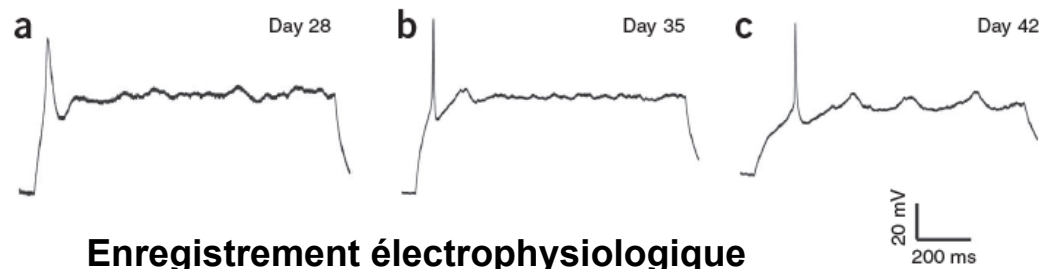
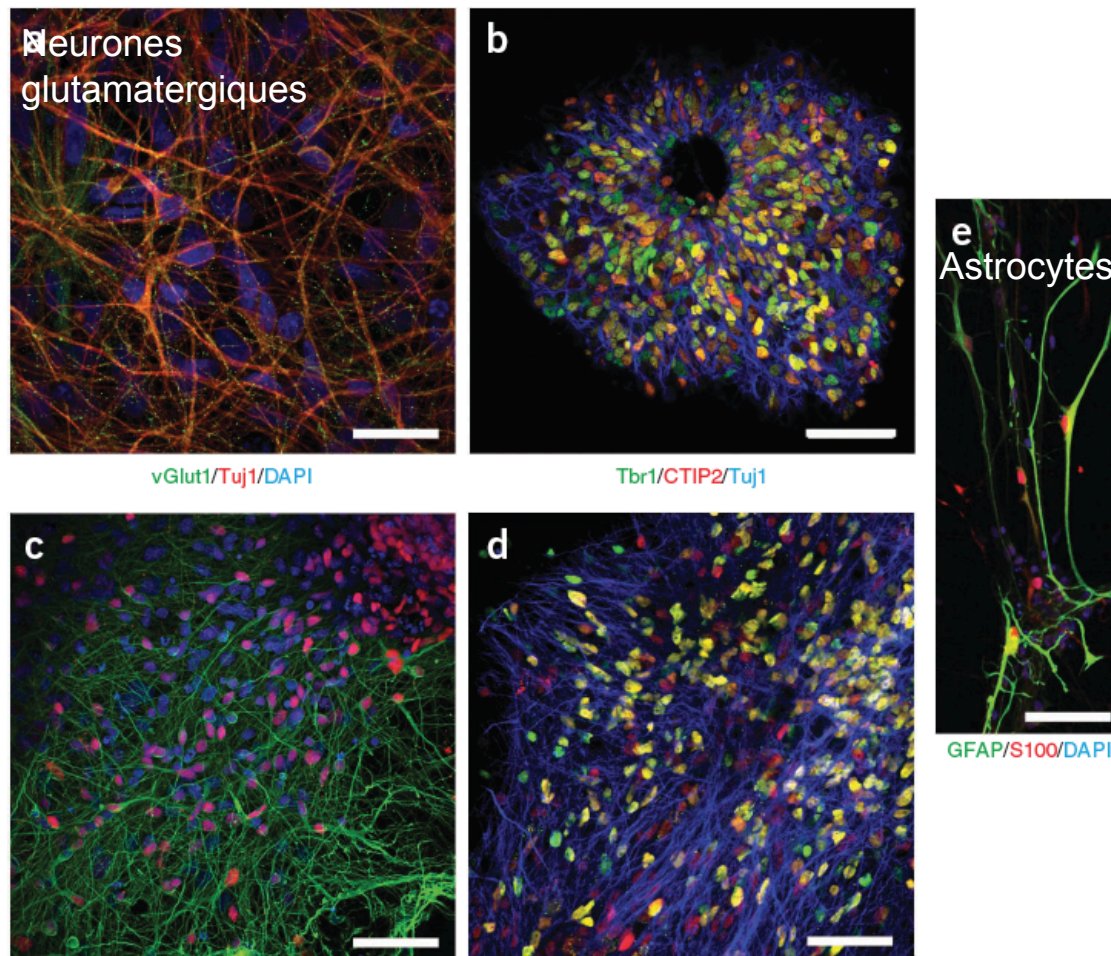
Dérivés de l'endoderme



Dérivés du mésoderme

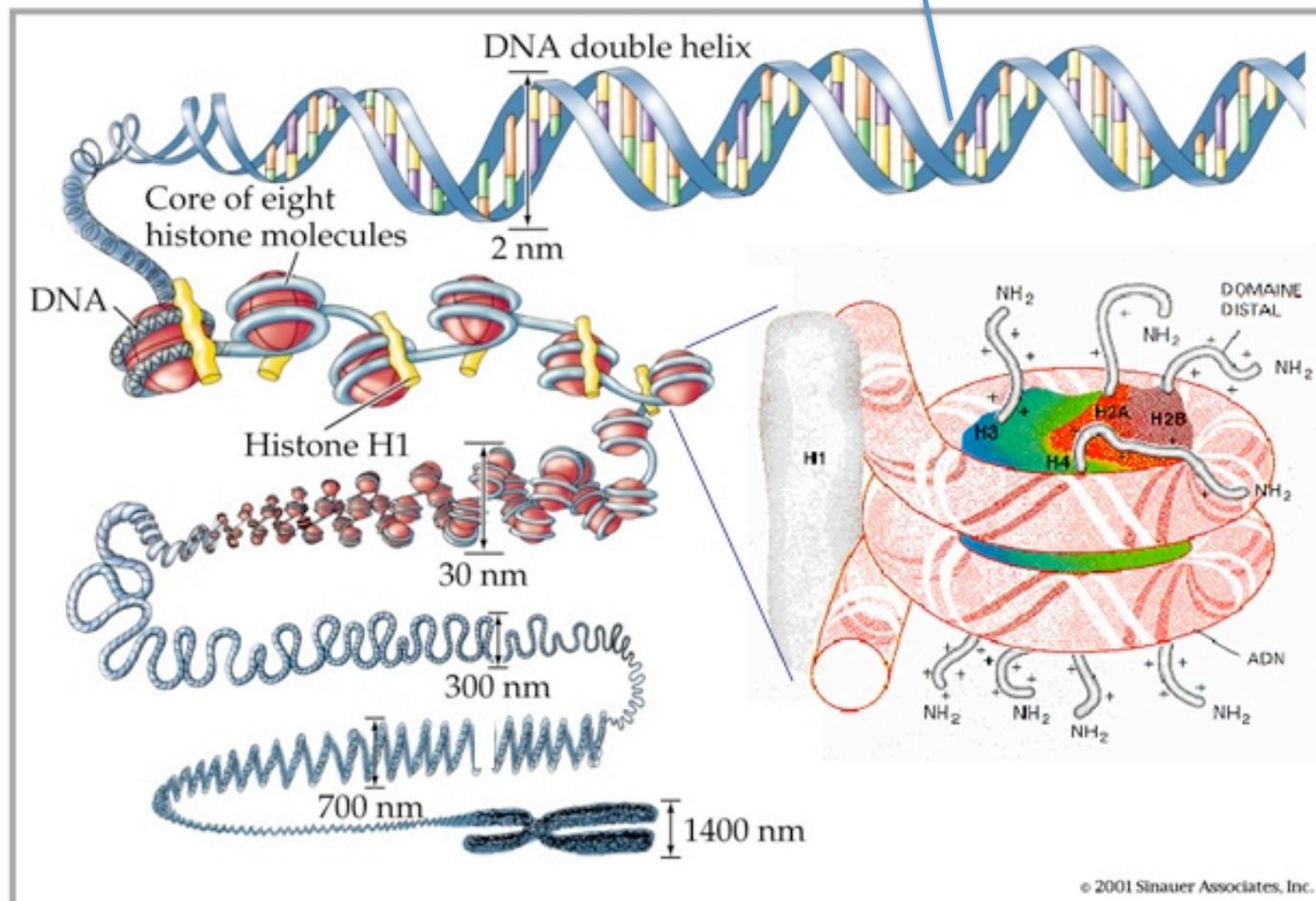


Différenciation de cellules souches pluripotentes iPS en neurones du cortex

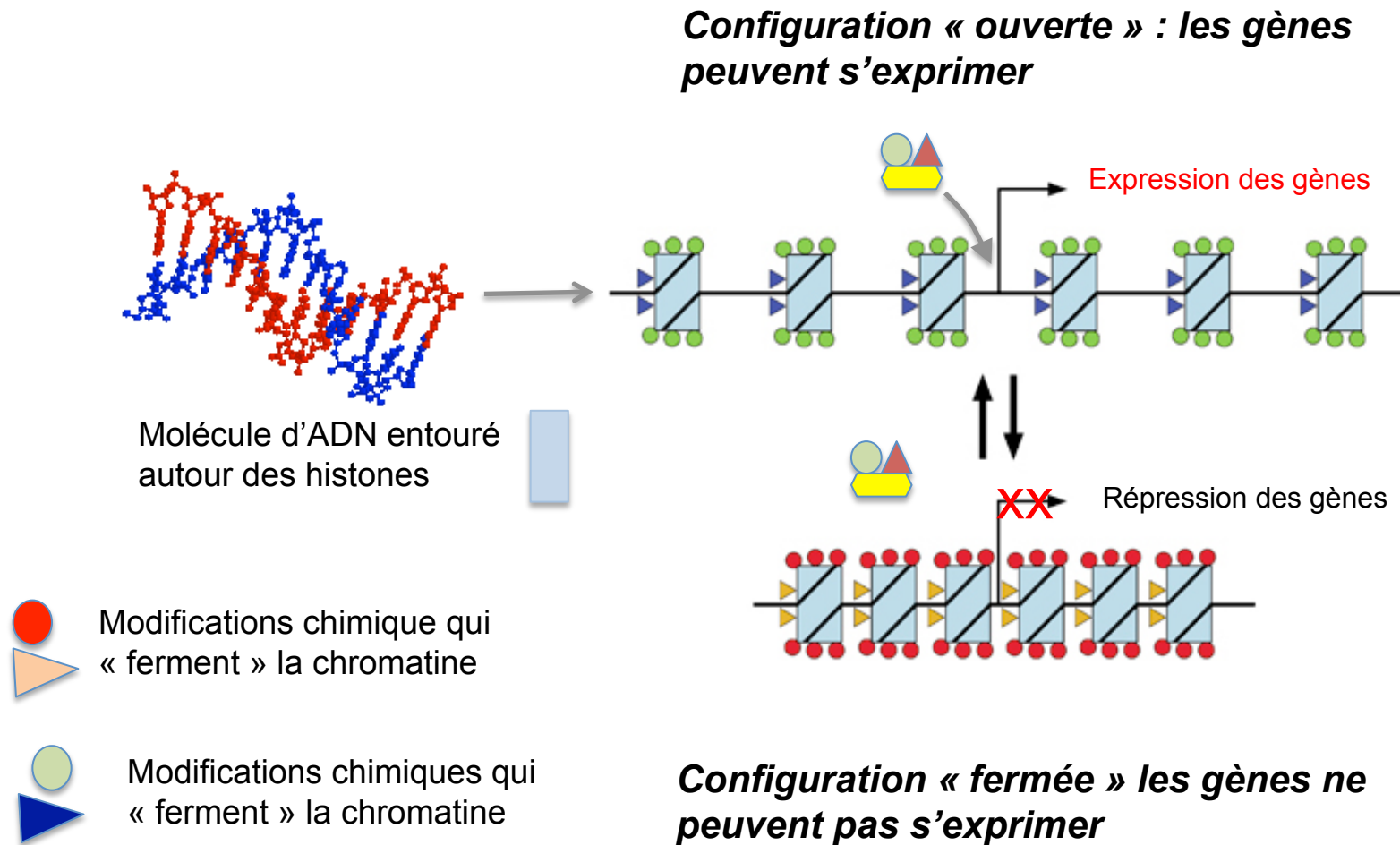


Génome et épigénome : comment se fait la reprogrammation

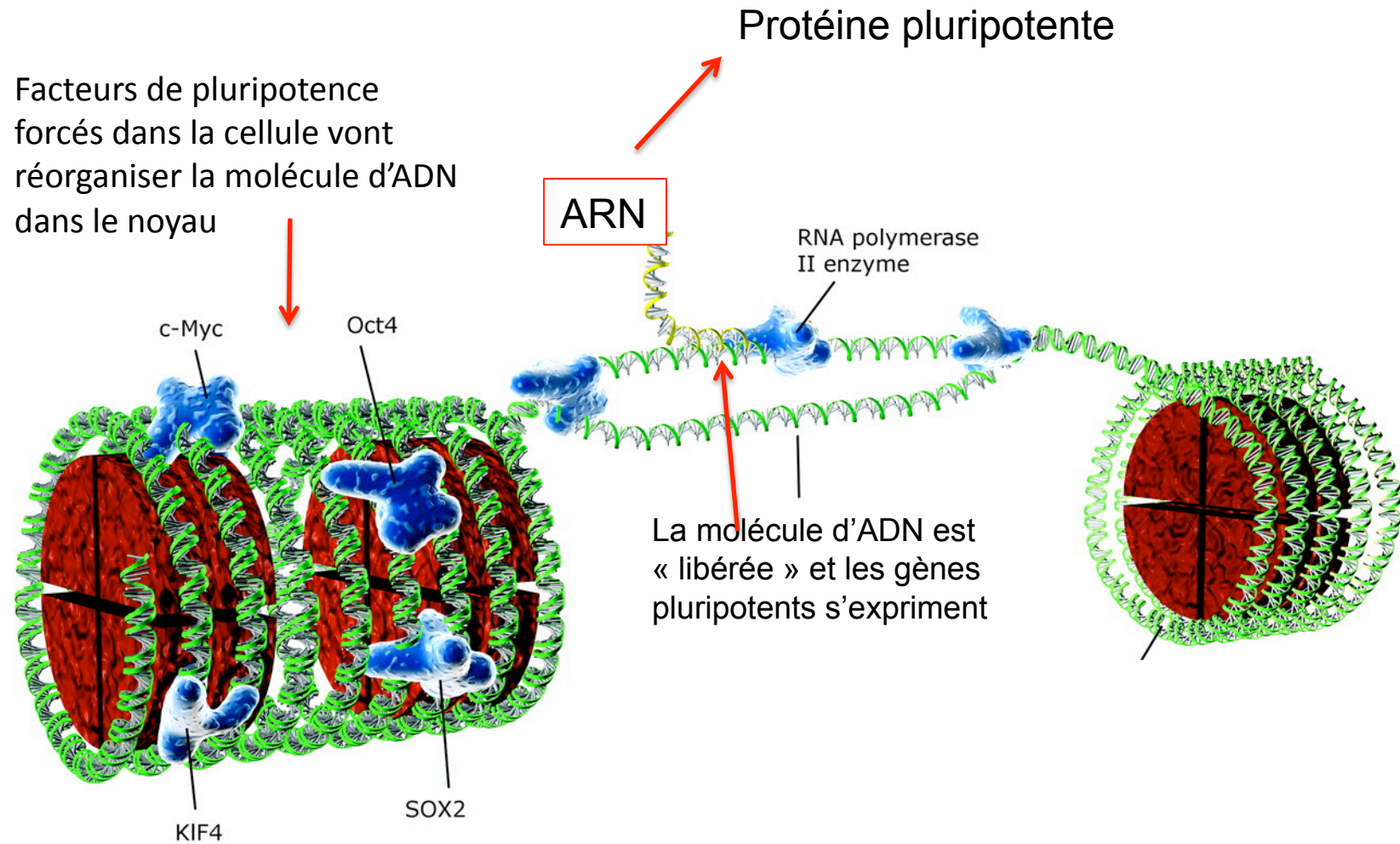
Les deux brins d'ADN – qui portent les gènes - sont les mêmes dans toutes les cellules
Comment les cellules établissent-elles un programme différent ?
Par régulation épigénétique de l'expression des gènes



Organisation de la chromatine définit l'expression des gènes

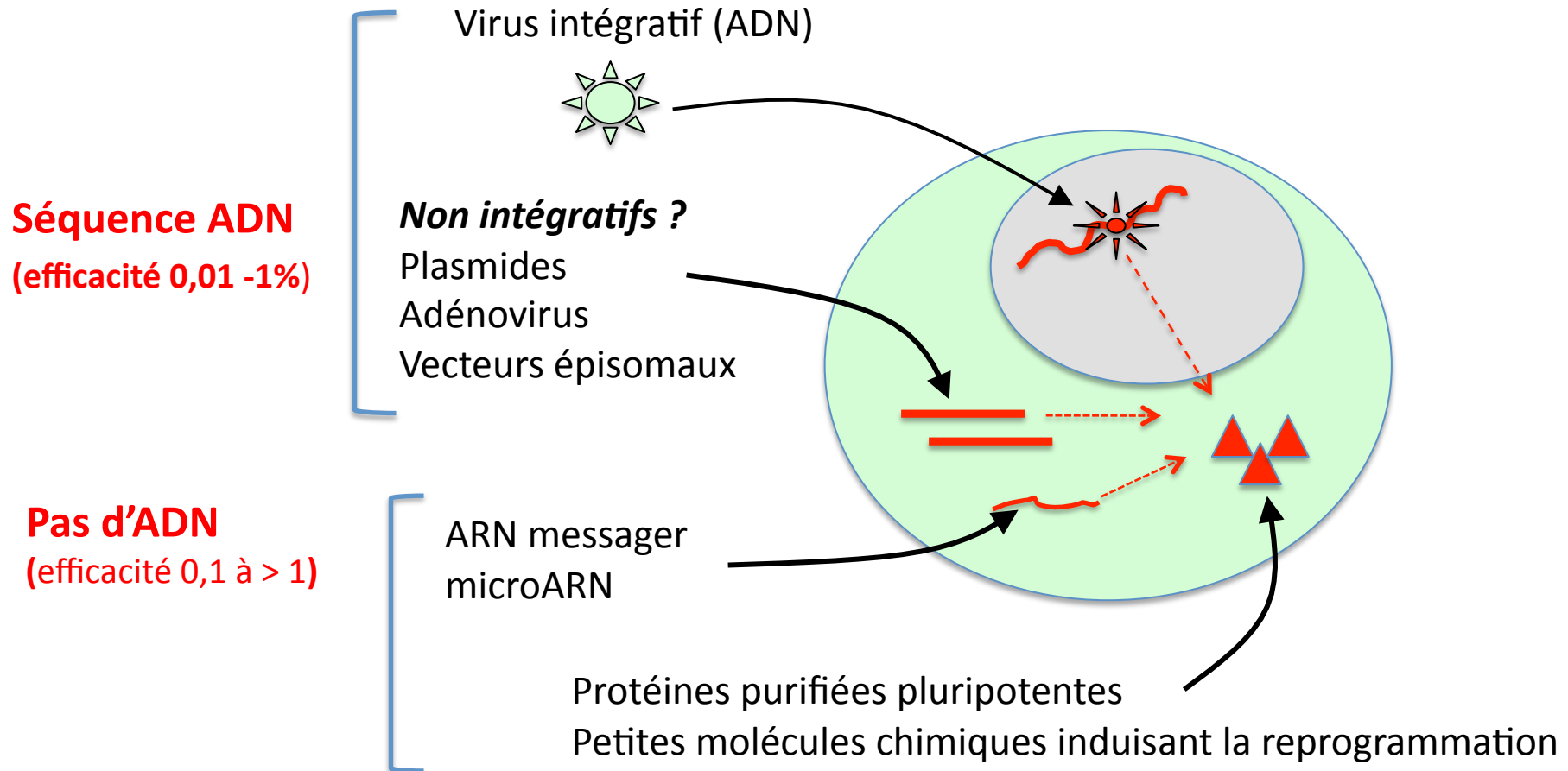


Mécanisme de la reprogrammation



Multiples technique de reprogrammation

Comment surexprimer dans la cellule les facteurs de reprogrammation (Oct4/Sox2/
myc/klf4, etc.)

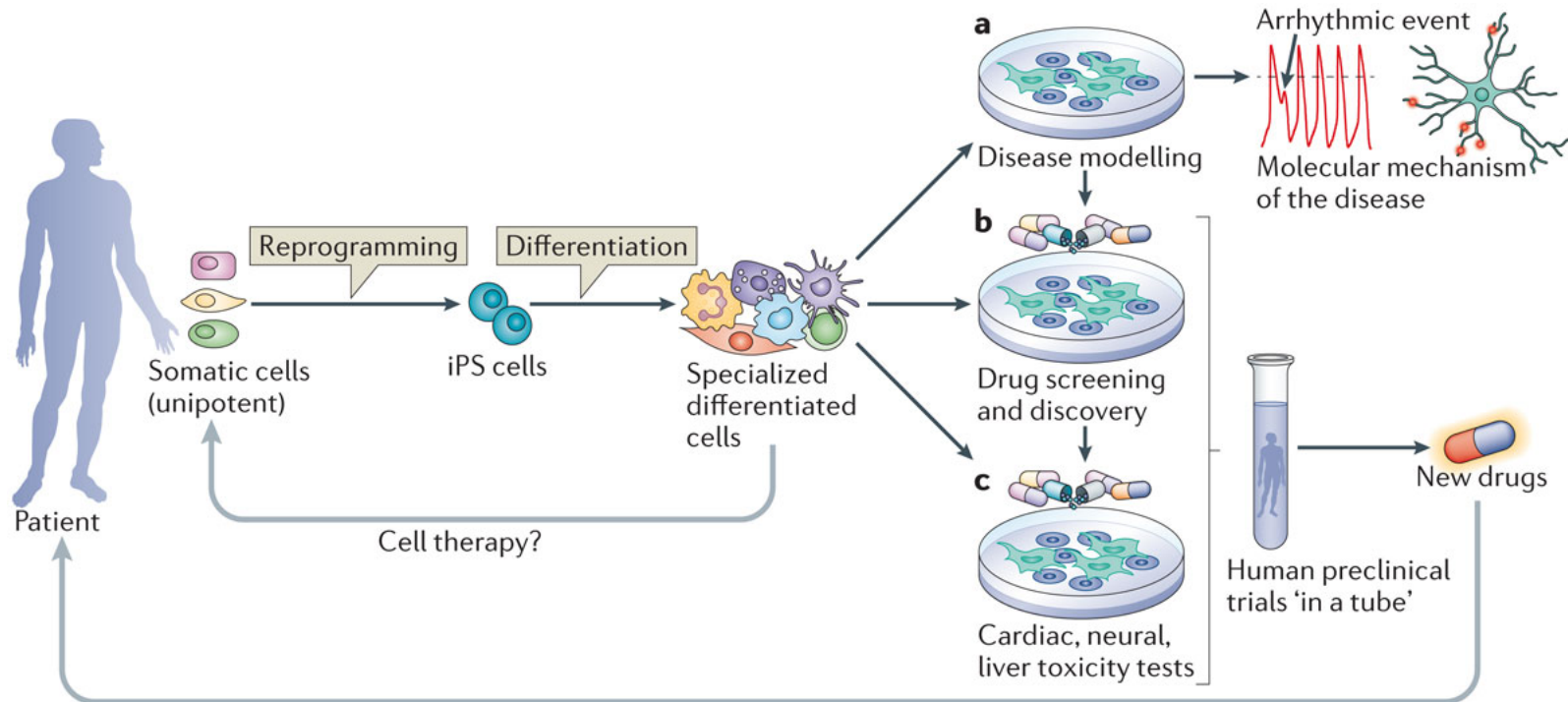


Caractéristiques des cellules reprogrammées iPS

1. Aucune étape faisant intervenir un « embryon »: ce sont des cellules adultes et non pas « embryonnaires »
2. Caractéristiques sont celles des cellules ES : autorenouvellement et production nombre illimité de cellules pluripotentes (*mais pas identité stricte avec cell ES*)
3. Toute cellule différenciée peut-être « reprogrammée » en cellule souche pluripotente (sauf neurone ?), qui pourra être ensuite différenciée en de nombreux tissus
4. Reprogrammation en iPS est facile
5. Mais efficacité faible (0,01 à 0,001 % des cellules sont reprogrammées)
6. Reprogrammation de « 7 à 100 » ans mais plus efficace avec cellules de sujets jeunes

Quelles applications pour les cellules souches pluripotentes de type iPS ?

1. Modélisation de maladies
2. Criblage de molécules à la recherche de futurs médicaments
3. Remplacement de cellules malades



Maladies humaines modélisées avec les iPS (*liste non exhaustive*)

Table 2 | Diseases modelled with iPS cells

Disease	Molecular defect of donor cell	Cell type differentiated from iPS cells
Neurological		
Amyotrophic lateral sclerosis (ALS)	Heterozygous Leu144Phe mutation in SOD1	Motor neurons and glial cells
Spinal muscular atrophy (SMA)	Mutations in SMN1	Neurons and astrocytes, and mature motor neurons
Parkinson's disease	Multifactorial; mutations in LRRK2 and SNCA	Dopaminergic neurons
Huntington's disease	72 CAG repeats in the huntingtin gene	None
Teratoma	Trisomy 1	Teratoma with tissue from each of the three germ layers
Fragile X syndrome	CGG triplet repeat expansion resulting in silencing of FMR1	None
Familial dysautonomia	Mutation in IKBKAP	Central nervous system lineage, peripheral neurons, haematopoietic cells, endothelial cells and endodermal cells
Alzheimer	Heterozygous mutation in MECP2	Neural progenitor cells
Mucopolysaccharidosis type IIIB (MPS IIIB)	Homozygous mutation in NAGLU	Neural stem cells and differentiated neurons
Schizophrenia	Complex trait	Neurons
X-linked adrenoleukodystrophy (X-ALD), childhood cerebral ALD (CCALD) and adrenomyeloneuropathy (AMN)	Mutation in ABCD1	Oligodendrocytes and neurons
Haematological		
ADA SCID	Mutation or deletion in ADA	None
Fanconi's anaemia	FAA and FAO2 corrected	Haematopoietic cells
Schwachman–Bodian–Diamond syndrome	Multifactorial	None
Sickle-cell anaemia	Homozygous HbS mutation	None
β-Thalassaemia	Homozygous deletion in the β-globin gene	Haematopoietic cells
Polycythaemia vera	Heterozygous Val617Phe mutation in JAK2	Haematopoietic progenitors (CD34 ⁺ CD35 ⁺)
Primary myelofibrosis	Heterozygous mutation in JAK2	None
Metabolic		
Lesch–Nyhan syndrome (carrier)	Heterozygous mutation in HPRT1	None
Type 1 diabetes	Multifactorial; unknown	β-Cell-like cells (express somatostatin, glucagon and insulin; glucose-responsive)
Gaucher's disease, type III	Mutation in GBA	None
α1-Antitrypsin deficiency (A1ATD)	Homozygous mutation in the α1-antitrypsin gene	Hepatocyte-like cells (fetal)

Metabolic cont.

Glycogen storage disease Ia (GSD1a)	Defect in glucose-6-phosphate gene	Hepatocyte-like cells (fetal)
Familial hypercholesterolaemia	Defect in low-density lipoprotein (LDL) receptor	Hepatocyte-like cells (fetal)
Crigler–Najjar syndrome	Deletion in UGT1A1	Hepatocyte-like cells (fetal)
Hereditary α1-antitrypsin deficiency	Knockout of AAT	Hepatocyte-like cells (fetal)
Pompe disease	Knockout of GAA	Skeletal muscle cells
Progressive familial cholestasis	Multifactorial	Hepatocyte-like cells (fetal)
Hurler syndrome (MPS IH)	Genetic defect in IDUA	Haematopoietic cells

Cardiovascular

LEOPARD syndrome	Heterozygous mutation in PTPN11	Cardiomyocytes
Long QT syndrome	Dominant mutation in KCNQ1	Cardiomyocytes
Type 2 long QT syndrome	Missense mutation in KCNH2	Cardiomyocytes

Primary immunodeficiency

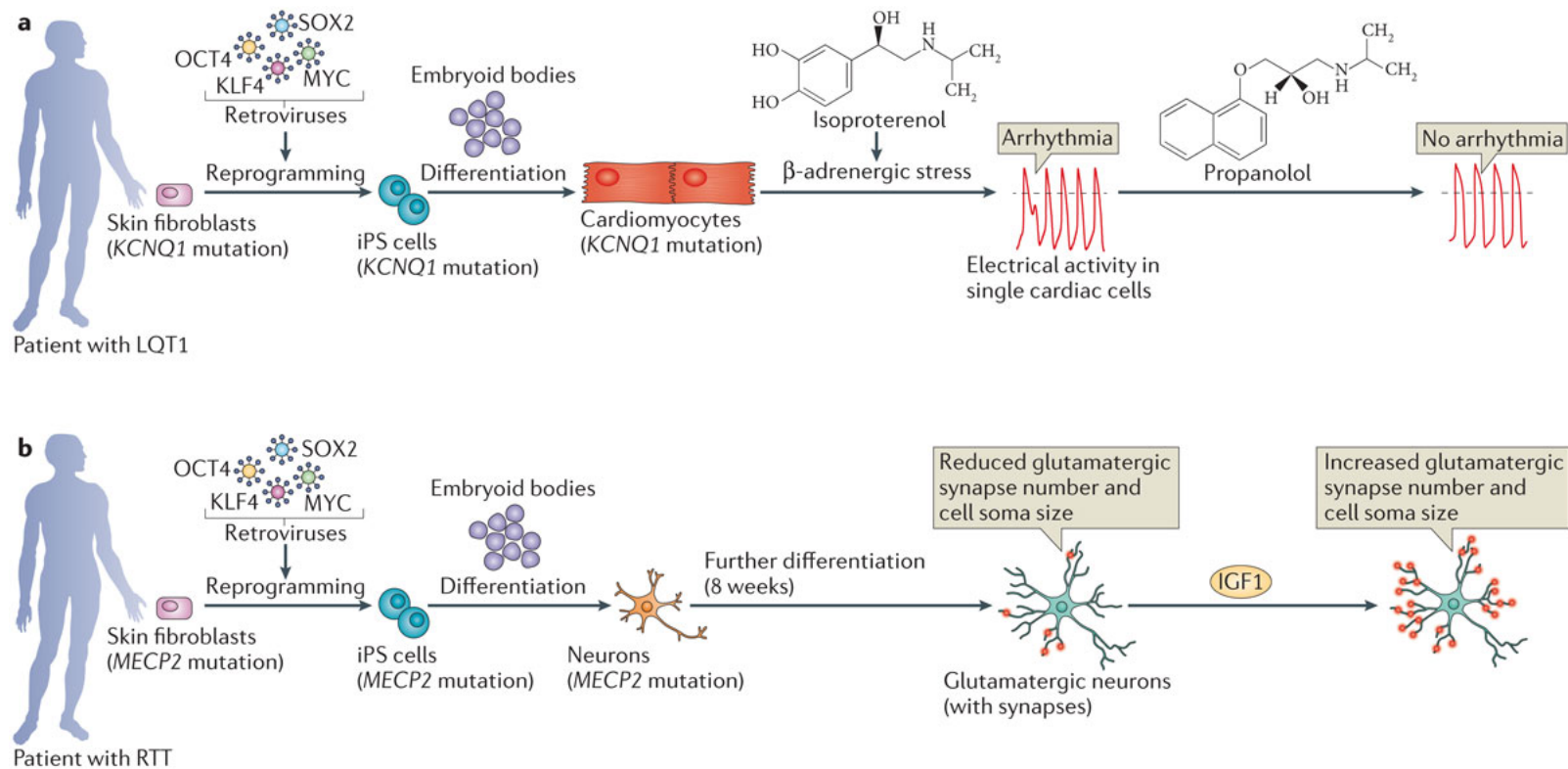
SCID or leaky SCID	Mutation in RAG1	None
Omenn syndrome (OS)	Mutation in RAG1	None
Cartilage-hair hypoplasia (CHH)	Mutation in RMRP	None
Herpes simplex encephalitis (HSE)	Mutation in STAT1 or TLR3	Mature cell types of the central nervous system

Other category

Duchenne muscular dystrophy	Deletion in the dystrophin gene	None
Becker muscular dystrophy	Unidentified mutation in dystrophin	None
Dyskeratosis congenita (DC)	Deletion in DKC1	None
Cystic fibrosis	Homozygous deletion in CFTR	None
Frataxin deficiency	Deletion or expansion in FXN	Sensory and peripheral neurons, and cardiomyocytes
Retinitis pigmentosa	Heterogeneity in causative genes and mutations: mutations in RPS, RP1, PRPH2 or RHO	Retinal progenitors, photoreceptor precursors, retinal-pigment epithelial cells and rod photoreceptor cells
Recessive dystrophic epidermolysis bullosa (RDEB)	Mutation in COL7A1	Haematopoietic cells, and epidermis-like keratinocytes that differentiate into cells of all three germ layers <i>in vivo</i>
Scleroderma	Unknown	None
Osteogenesis imperfecta	Mutation in COL1A2	None

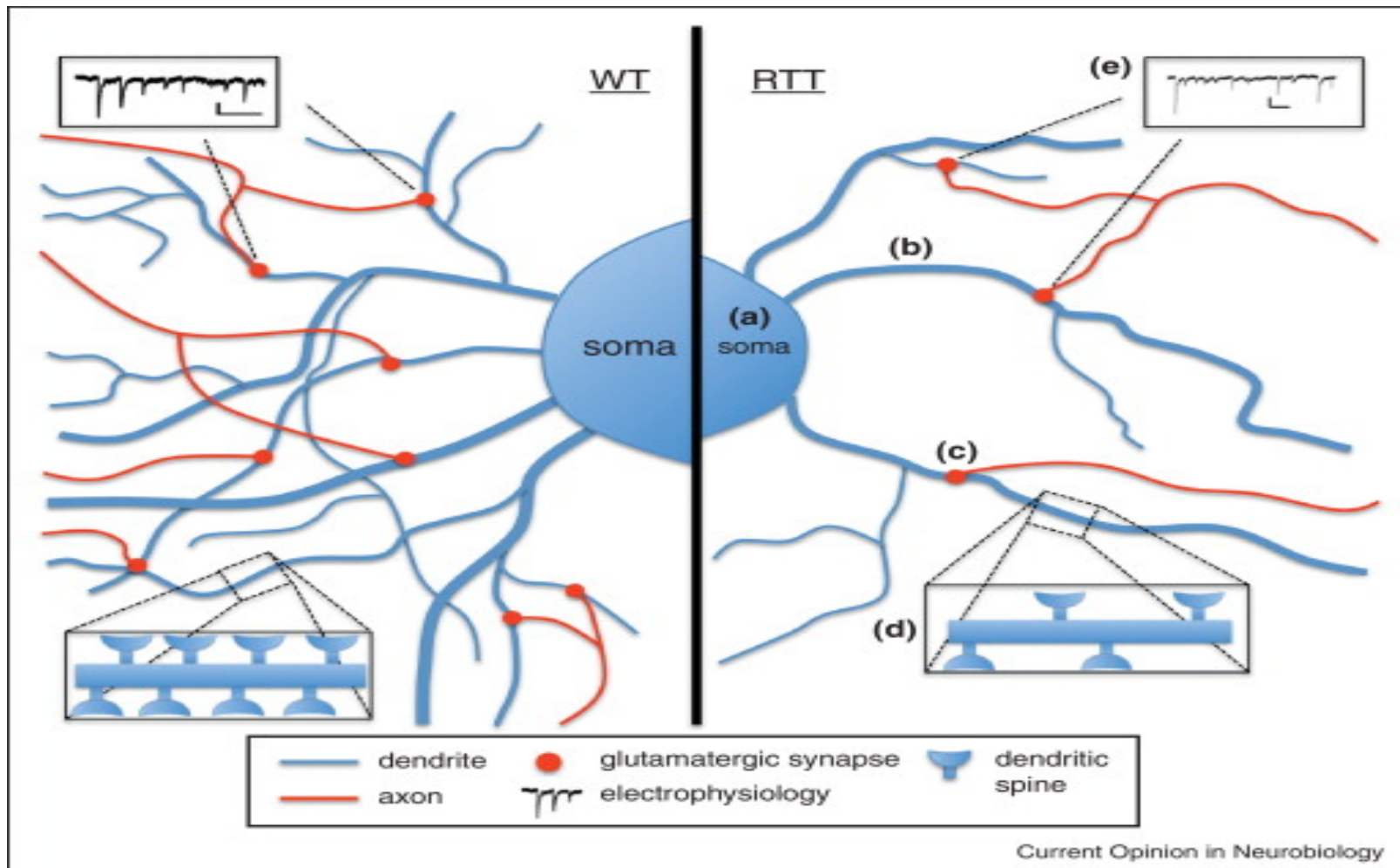
An abridged version of this table is available as supplementary information at <https://doi.org/10.1038/nrn3888>. For more information about this and functional tests, see Supplementary Table 11, AOPN1, AOPN2, AOPN3, AOPN4, AOPN5, AOPN6, AOPN7, AOPN8, AOPN9, AOPN10, AOPN11, AOPN12, AOPN13, AOPN14, AOPN15, AOPN16, AOPN17, AOPN18, AOPN19, AOPN20, AOPN21, AOPN22, AOPN23, AOPN24, AOPN25, AOPN26, AOPN27, AOPN28, AOPN29, AOPN30, AOPN31, AOPN32, AOPN33, AOPN34, AOPN35, AOPN36, AOPN37, AOPN38, AOPN39, AOPN40, AOPN41, AOPN42, AOPN43, AOPN44, AOPN45, AOPN46, AOPN47, AOPN48, AOPN49, AOPN50, AOPN51, AOPN52, AOPN53, AOPN54, AOPN55, AOPN56, AOPN57, AOPN58, AOPN59, AOPN60, AOPN61, AOPN62, AOPN63, AOPN64, AOPN65, AOPN66, AOPN67, AOPN68, AOPN69, AOPN70, AOPN71, AOPN72, AOPN73, AOPN74, AOPN75, AOPN76, AOPN77, AOPN78, AOPN79, AOPN80, AOPN81, AOPN82, AOPN83, AOPN84, AOPN85, AOPN86, AOPN87, AOPN88, AOPN89, AOPN90, AOPN91, AOPN92, AOPN93, AOPN94, AOPN95, AOPN96, AOPN97, AOPN98, AOPN99, AOPN100, AOPN101, AOPN102, AOPN103, AOPN104, AOPN105, AOPN106, AOPN107, AOPN108, AOPN109, AOPN110, AOPN111, AOPN112, AOPN113, AOPN114, AOPN115, AOPN116, AOPN117, AOPN118, AOPN119, AOPN120, AOPN121, AOPN122, AOPN123, AOPN124, AOPN125, AOPN126, AOPN127, AOPN128, AOPN129, AOPN130, AOPN131, AOPN132, AOPN133, AOPN134, AOPN135, AOPN136, AOPN137, AOPN138, AOPN139, AOPN140, AOPN141, AOPN142, AOPN143, AOPN144, AOPN145, AOPN146, AOPN147, AOPN148, AOPN149, AOPN150, AOPN151, AOPN152, AOPN153, AOPN154, AOPN155, AOPN156, AOPN157, AOPN158, AOPN159, AOPN160, AOPN161, AOPN162, AOPN163, AOPN164, AOPN165, AOPN166, AOPN167, AOPN168, AOPN169, AOPN170, AOPN171, AOPN172, AOPN173, AOPN174, AOPN175, AOPN176, AOPN177, AOPN178, AOPN179, AOPN180, AOPN181, AOPN182, AOPN183, AOPN184, AOPN185, AOPN186, AOPN187, AOPN188, AOPN189, AOPN190, AOPN191, AOPN192, AOPN193, AOPN194, AOPN195, AOPN196, AOPN197, AOPN198, AOPN199, AOPN200, AOPN201, AOPN202, AOPN203, AOPN204, AOPN205, AOPN206, AOPN207, AOPN208, AOPN209, AOPN210, AOPN211, AOPN212, AOPN213, AOPN214, AOPN215, AOPN216, AOPN217, AOPN218, AOPN219, AOPN220, AOPN221, AOPN222, AOPN223, AOPN224, AOPN225, AOPN226, AOPN227, AOPN228, AOPN229, AOPN230, AOPN231, AOPN232, AOPN233, AOPN234, AOPN235, AOPN236, AOPN237, AOPN238, AOPN239, AOPN240, AOPN241, AOPN242, AOPN243, AOPN244, AOPN245, AOPN246, AOPN247, AOPN248, AOPN249, AOPN250, AOPN251, AOPN252, AOPN253, AOPN254, AOPN255, AOPN256, AOPN257, AOPN258, AOPN259, AOPN260, AOPN261, AOPN262, AOPN263, AOPN264, AOPN265, AOPN266, AOPN267, AOPN268, AOPN269, AOPN270, AOPN271, AOPN272, AOPN273, AOPN274, AOPN275, AOPN276, AOPN277, AOPN278, AOPN279, AOPN280, AOPN281, AOPN282, AOPN283, AOPN284, AOPN285, AOPN286, AOPN287, AOPN288, AOPN289, AOPN290, AOPN291, AOPN292, AOPN293, AOPN294, AOPN295, AOPN296, AOPN297, AOPN298, AOPN299, AOPN300, AOPN301, AOPN302, AOPN303, AOPN304, AOPN305, AOPN306, AOPN307, AOPN308, AOPN309, AOPN310, AOPN311, AOPN312, AOPN313, AOPN314, AOPN315, AOPN316, AOPN317, AOPN318, AOPN319, AOPN320, AOPN321, AOPN322, AOPN323, AOPN324, AOPN325, AOPN326, AOPN327, AOPN328, AOPN329, AOPN330, AOPN331, AOPN332, AOPN333, AOPN334, AOPN335, AOPN336, AOPN337, AOPN338, AOPN339, AOPN340, AOPN341, AOPN342, AOPN343, AOPN344, AOPN345, AOPN346, AOPN347, AOPN348, AOPN349, AOPN350, AOPN351, AOPN352, AOPN353, AOPN354, AOPN355, AOPN356, AOPN357, AOPN358, AOPN359, AOPN360, AOPN361, AOPN362, AOPN363, AOPN364, AOPN365, AOPN366, AOPN367, AOPN368, AOPN369, AOPN370, AOPN371, AOPN372, AOPN373, AOPN374, AOPN375, AOPN376, AOPN377, AOPN378, AOPN379, AOPN380, AOPN381, AOPN382, AOPN383, AOPN384, AOPN385, AOPN386, AOPN387, AOPN388, AOPN389, AOPN390, AOPN391, AOPN392, AOPN393, AOPN394, AOPN395, AOPN396, AOPN397, AOPN398, AOPN399, AOPN400, AOPN401, AOPN402, AOPN403, AOPN404, AOPN405, AOPN406, AOPN407, AOPN408, AOPN409, AOPN410, AOPN411, AOPN412, AOPN413, AOPN414, AOPN415, AOPN416, AOPN417, AOPN418, AOPN419, AOPN420, AOPN421, AOPN422, AOPN423, AOPN424, AOPN425, AOPN426, AOPN427, AOPN428, AOPN429, AOPN430, AOPN431, AOPN432, AOPN433, AOPN434, AOPN435, AOPN436, AOPN437, AOPN438, AOPN439, AOPN440, AOPN441, AOPN442, AOPN443, AOPN444, AOPN445, AOPN446, AOPN447, AOPN448, AOPN449, AOPN450, AOPN451, AOPN452, AOPN453, AOPN454, AOPN455, AOPN456, AOPN457, AOPN458, AOPN459, AOPN460, AOPN461, AOPN462, AOPN463, AOPN464, AOPN465, AOPN466, AOPN467, AOPN468, AOPN469, AOPN470, AOPN471, AOPN472, AOPN473, AOPN474, AOPN475, AOPN476, AOPN477, AOPN478, AOPN479, AOPN480, AOPN481, AOPN482, AOPN483, AOPN484, AOPN485, AOPN486, AOPN487, AOPN488, AOPN489, AOPN490, AOPN491, AOPN492, AOPN493, AOPN494, AOPN495, AOPN496, AOPN497, AOPN498, AOPN499, AOPN500, AOPN501, AOPN502, AOPN503, AOPN504, AOPN505, AOPN506, AOPN507, AOPN508, AOPN509, AOPN510, AOPN511, AOPN512, AOPN513, AOPN514, AOPN515, AOPN516, AOPN517, AOPN518, AOPN519, AOPN520, AOPN521, AOPN522, AOPN523, AOPN524, AOPN525, AOPN526, AOPN527, AOPN528, AOPN529, AOPN530, AOPN531, AOPN532, AOPN533, AOPN534, AOPN535, AOPN536, AOPN537, AOPN538, AOPN539, AOPN540, AOPN541, AOPN542, AOPN543, AOPN544, AOPN545, AOPN546, AOPN547, AOPN548, AOPN549, AOPN550, AOPN551, AOPN552, AOPN553, AOPN554, AOPN555, AOPN556, AOPN557, AOPN558, AOPN559, AOPN560, AOPN561, AOPN562, AOPN563, AOPN564, AOPN565, AOPN566, AOPN567, AOPN568, AOPN569, AOPN570, AOPN571, AOPN572, AOPN573, AOPN574, AOPN575, AOPN576, AOPN577, AOPN578, AOPN579, AOPN580, AOPN581, AOPN582, AOPN583, AOPN584, AOPN585, AOPN586, AOPN587, AOPN588, AOPN589, AOPN590, AOPN591, AOPN592, AOPN593, AOPN594, AOPN595, AOPN596, AOPN597, AOPN598, AOPN599, AOPN600, AOPN601, AOPN602, AOPN603, AOPN604, AOPN605, AOPN606, AOPN607, AOPN608, AOPN609, AOPN610, AOPN611, AOPN612, AOPN613, AOPN614, AOPN615, AOPN616, AOPN617, AOPN618, AOPN619, AOPN620, AOPN621, AOPN622, AOPN623, AOPN624, AOPN625, AOPN626, AOPN627, AOPN628, AOPN629, AOPN630, AOPN631, AOPN632, AOPN633, AOPN634, AOPN635, AOPN636, AOPN637, AOPN638, AOPN639, AOPN640, AOPN641, AOPN642, AOPN643, AOPN644, AOPN645, AOPN646, AOPN647, AOPN648, AOPN649, AOPN650, AOPN651, AOPN652, AOPN653, AOPN654, AOPN655, AOPN656, AOPN657, AOPN658, AOPN659, AOPN660, AOPN661, AOPN662, AOPN663, AOPN664, AOPN665, AOPN666, AOPN667, AOPN668, AOPN669, AOPN670, AOPN671, AOPN672, AOPN673, AOPN674, AOPN675, AOPN676, AOPN677, AOPN678, AOPN679, AOPN680, AOPN681, AOPN682, AOPN683, AOPN684, AOPN685, AOPN686, AOPN687, AOPN688, AOPN689, AOPN690, AOPN691, AOPN692, AOPN693, AOPN694, AOPN695, AOPN696, AOPN697, AOPN698, AOPN699, AOPN700, AOPN701, AOPN702, AOPN703, AOPN704, AOPN705, AOPN706, AOPN707, AOPN708, AOPN709, AOPN710, AOPN711, AOPN712, AOPN713, AOPN714, AOPN715, AOPN716, AOPN717, AOPN718, AOPN719, AOPN720, AOPN721, AOPN722, AOPN723, AOPN724, AOPN725, AOPN726, AOPN727, AOPN728, AOPN729, AOPN730, AOPN731, AOPN732, AOPN733, AOPN734, AOPN735, AOPN736, AOPN737, AOPN738, AOPN739, AOPN740, AOPN741, AOPN742, AOPN743, AOPN744, AOPN745, AOPN746, AOPN747, AOPN748, AOPN749, AOPN750, AOPN751, AOPN752, AOPN753, AOPN754, AOPN755, AOPN756, AOPN757, AOPN758, AOPN759, AOPN760, AOPN761, AOPN762, AOPN763, AOPN764, AOPN765, AOPN766, AOPN767, AOPN768, AOPN769, AOPN770, AOPN771, AOPN772, AOPN773, AOPN774, AOPN775, AOPN776, AOPN777, AOPN778, AOPN779, AOPN780, AOPN781, AOPN782, AOPN783, AOPN784, AOPN785, AOPN786, AOPN787, AOPN788, AOPN789, AOPN790, AOPN791, AOPN792, AOPN793, AOPN794, AOPN795, AOPN796, AOPN797, AOPN798, AOPN799, AOPN800, AOPN801, AOPN802, AOPN803, AOPN804, AOPN805, AOPN806, AOPN807, AOPN808, AOPN809, AOPN810, AOPN811, AOPN812, AOPN813, AOPN814, AOPN815, AOPN816, AOPN817, AOPN818, AOPN819, AOPN820, AOPN821, AOPN822, AOPN823, AOPN824, AOPN825, AOPN826, AOPN827, AOPN828, AOPN829, AOPN830, AOPN831, AOPN832, AOPN833, AOPN834, AOPN835, AOPN836, AOPN837, AOPN838, AOPN839, AOPN840, AOPN841, AOPN842, AOPN843, AOPN844, AOPN845, AOPN846, AOPN847, AOPN848, AOPN849, AOPN850, AOPN851, AOPN852, AOPN853, AOPN854, AOPN855, AOPN856, AOPN857, AOPN858, AOPN859, AOPN860, AOPN861, AOPN862, AOPN863, AOPN864, AOPN865, AOPN866, AOPN867, AOPN868, AOPN869, AOPN870, AOPN871, AOPN872, AOPN873, AOPN874, AOPN875, AOPN876, AOPN877, AOPN878, AOPN879, AOPN880, AOPN881, AOPN882, AOPN883, AOPN884, AOPN885, AOPN886, AOPN887, AOPN888, AOPN889, AOPN890, AOPN891, AOPN892, AOPN893, AOPN894, AOPN895, AOPN896, AOPN897, AOPN898, AOPN899, AOPN900, AOPN901, AOPN902, AOPN903, AOPN904, AOPN905, AOPN906, AOPN907, AOPN908, AOPN909, AOPN910, AOPN911, AOPN912, AOPN913, AOPN914, AOPN915, AOPN916, AOPN917, AOPN918, AOPN919, AOPN920, AOPN921, AOPN922, AOPN923, AOPN924, AOPN925, AOPN926, AOPN927, AOPN928, AOPN929, AOPN930, AOPN931, AOPN932, AOPN933, AOPN934, AOPN935, AOPN936, AOPN937, AOPN938, AOPN939, AOPN940, AOPN941, AOPN942, AOPN943, AOPN944, AOPN945, AOPN946, AOPN947, AOPN948, AOPN949, AOPN950, AOPN951, AOPN952, AOPN953, AOPN954, AOPN955, AOPN956, AOPN957, AOPN958, AOPN959, AOPN960, AOPN961, AOPN962, AOPN963, AOPN964, AOPN965, AOPN966, AOPN967, AOPN968, AOPN969, AOPN970, AOPN971, AOPN972, AOPN973, AOPN974, AOPN975, AOPN976, AOPN977, AOPN978, AOPN979, AOPN980, AOPN981, AOPN982, AOPN983, AOPN984, AOPN985, AOPN986, AOPN987, AOPN988, AOPN989, AOPN990, AOPN991, AOPN992, AOPN993, AOPN994, AOPN995, AOPN996, AOPN997, AOPN998, AOPN999, AOPN1000, AOPN1001, AOPN1002, AOPN1003, AOPN1004, AOPN1005, AOPN1006, AOPN1007, AOPN1008, AOPN1009, AOPN1010, AOPN1011, AOPN1012, AOPN1013, AOPN1014, AOPN1015, AOPN1016, AOPN1017, AOPN1018, AOPN1019, AOPN1020, AOPN1021, AOPN1022, AOPN1023, AOPN1024, AOPN1025, AOPN1026, AOPN1027, AOPN1028, AOPN1029, AOPN1030, AOPN1031, AOPN1032, AOPN1033, AOPN1034, AOPN1035, AOPN1036, AOPN1037, AOPN1038, AOPN1039, AOPN1040, AOPN1041, AOPN1042, AOPN1043, AOPN1044, AOPN1045, AOPN1046, AOPN1047, AOPN1048, AOPN1049, AOPN1050, AOPN1051, AOPN1052, AOPN1053, AOPN1054, AOPN1055, AOPN1056, AOPN1057, AOPN1058, AOPN1059, AOPN1060, AOPN1061, AOPN1062, AOPN1063, AOPN1064, AOPN1065, AOPN1066, AOPN1067, AOPN1068, AOPN1069, AOPN1070, AOPN1071, AOPN1072, AOPN1073, AOPN1074, AOPN1075, AOPN1076, AOPN1077, AOPN1078, AOPN1079, AOPN1080, AOPN1081, AOPN1082, AOPN1083, AOPN1084, AOPN1085, AOPN1086, AOPN1087, AOPN1088, AOPN1089, AOPN1090, AOPN1091, AOPN1092, AOPN1093, AOPN1094, AOPN1095, AOPN1096, AOPN1097, AOPN1098, AOPN1099, AOPN1100, AOPN1101, AOPN1102, AOPN1103, AOPN1104, AOPN1105, AOPN1106, AOPN1107, AOPN1108, AOPN1109, AOPN1110, AOPN1111, AOPN1112, AOPN1113, AOPN1114, AOPN1115, AOPN1116, AOPN1117, AOPN1118, AOPN1119, AOPN1120, AOPN1121, AOPN1122, AOPN1123, AOPN1124, AOPN1125, AOPN1126, AOPN1127, AOPN1128, AOPN1129, AOPN1130, AOPN1131, AOPN1132, AOPN1133, AOPN1134, AOPN1135, AOPN1136, AOPN1137, AOPN1138, AOPN1139, AOPN1140, AOPN1141, AOPN1142, AOPN1143, AOPN1144, AOPN1145, AOPN1146, AOPN1147, AOPN1148, AOPN1149, AOPN1150, AOPN1151, AOPN1152, AOPN1153, AOPN1154, AOPN1155, AOPN1156, AOPN1157, AOPN1158, AOPN1159, AOPN1160, AOPN1161, AOPN1162, AOPN1163, AOPN1164, AOPN1165, AOPN1166, AOPN1167, AOPN1168, AOPN1169, AOPN1170, AOPN1171, AOPN1172, AOPN1173, AOPN1174, AOPN1175, AOPN1176, AOPN1177, AOPN1178, AOPN1179, AOPN1180, AOPN1181, AOPN1182, AOPN1183, AOPN1184, AOPN1185, AOPN1186, AOPN1187, AOPN1188, AOPN1189, AOPN1190, AOPN1191, AOPN1192, AOPN1193, AOPN1194, AOPN1195, AOPN1196, AOPN1197, AOPN1198, AOPN1199, AOPN1200, AOPN1201, AOPN1202, AOPN1203, AOPN1204, AOPN1205, AOPN1206, AOPN1207, AOPN1208, AOPN1209, AOPN1210, AOPN1211, AOPN1212, AOPN1213, AOPN1214, AOPN1215, AOPN1216, AOPN1217, AOPN1218, AOPN1219, AOPN1220, AOPN1221, AOPN1222, AOPN1223, AOPN1224, AOPN1225, AOPN1226, AOPN1227, AOPN1228, AOPN1229, AOPN1230, AOPN1231, AOPN1232, AOPN1233, AOPN1234, AOPN1235, AOPN1236, AOPN1237, AOPN1238, AOPN1239, AOPN1240, AOPN1241, AOPN1242, AOPN1243, AOPN1244, AOPN1245, AOPN1246, AOPN1247, AOPN1248, AOPN1249, AOPN1250, AOPN1251, AOPN1252, AOPN1253, AOPN1254, AOPN1255, AOPN1256, AOPN1257, AOPN1258, AOPN1259, AOPN1260, AOPN1261, AOPN1262, AOPN1263, AOPN1264, AOPN1265, AOPN1266, AOPN1267, AOPN1268, AOPN1269, AOPN1270, AOPN1271, AOPN1272, AOPN1273, AOPN1274, AOPN1275, AOPN1276, AOPN1277, AOPN1278, AOPN1279, AOPN1280, AOPN1281, AOPN1282, AOPN1283, AOPN1284, AOPN1285, AOPN1286, AOPN1287, AOPN1288, AOPN1289, AOPN1290, AOPN1291, AOPN1292, AOPN1293, AOPN1294, AOPN1295, AOPN1296, AOPN1297, AOPN1298, AOPN1299, AOPN1300, AOPN1301, AOPN1302, AOPN1303, AOPN1304, AOPN1305, AOPN1306, AOPN1307, AOPN1308, AOPN1309, AOPN1310, AOPN1311, AOPN1312, AOPN1313, AOPN1314, AOPN1315, AOPN1316, AOPN1317, AOPN1318, AOPN1319, AOPN1320, AOPN1321, AOPN1322, AOPN1323, AOPN1324, AOPN1325, AOPN1326, AOPN1327, AOPN1328, AOPN1329, AOPN1330, AOPN1331, AOPN1332, AOPN1333, AOPN1334, AOPN1335, AOPN1336, AOPN1337, AOPN1338, AOPN1339, AOPN1340, AOPN1341, AOPN1342, AOPN1343, AOPN1344, AOPN1345, AOPN1346, AOPN1347, AOPN1348, AOPN1349, AOPN1350, AOPN1351, AOPN1352, AOPN1353, AOPN1354, AOPN1355, AOPN135

Deux exemples : syndrome de Rett et arythmie cardiaque

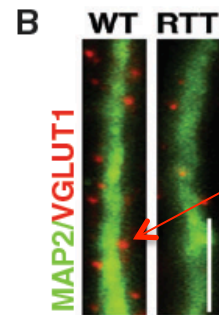
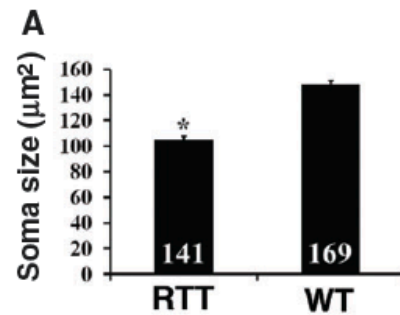


Modélisation du syndrome de RETT

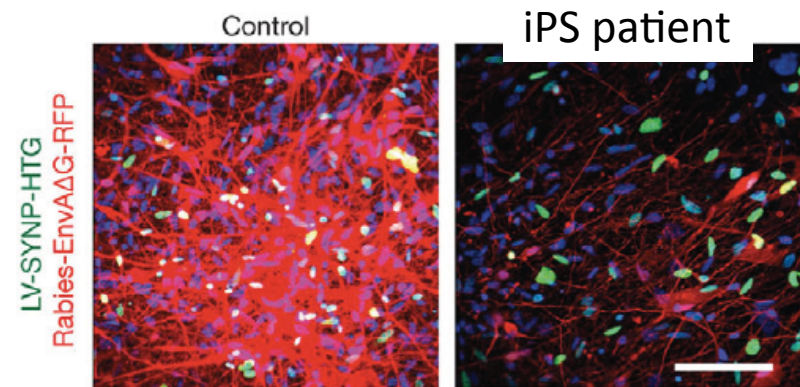
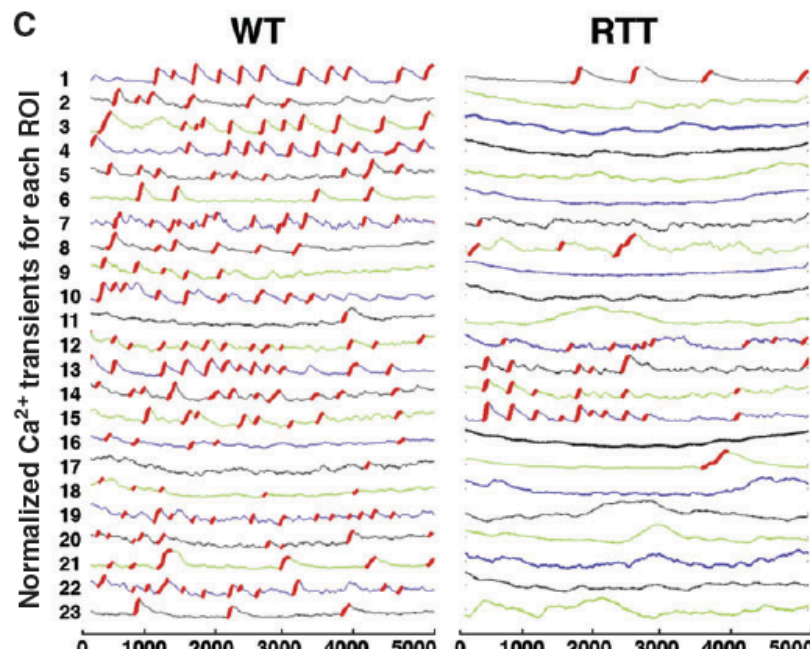
Le syndrome de Rett est une maladie d'origine génétique se traduisant par un trouble grave du développement du système nerveux central. Du à une mutation du gène MECP2 situé sur le chromosome X.



Analyse des anomalies détectées sur les neurones différenciés à partir d'iPS de Sd de Rett



Synapse sur les épines dendritiques



Densité
synaptique

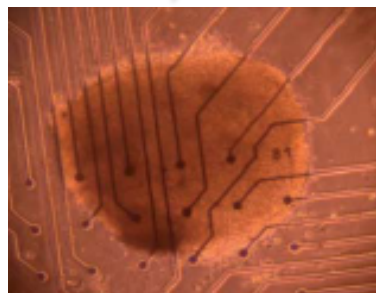
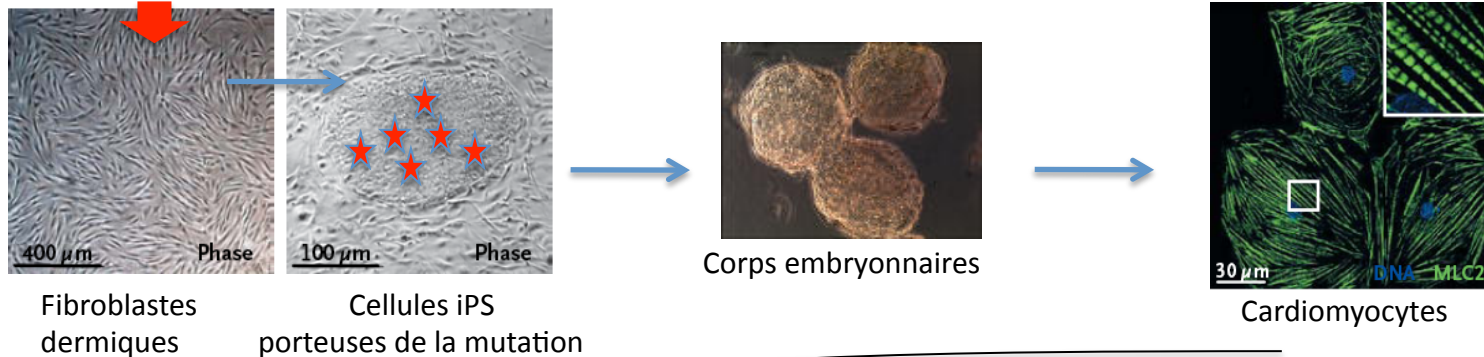
Raréfaction
synaptique

Analyse des oscillations de calcium qui reflètent la densité des transmissions synaptiques

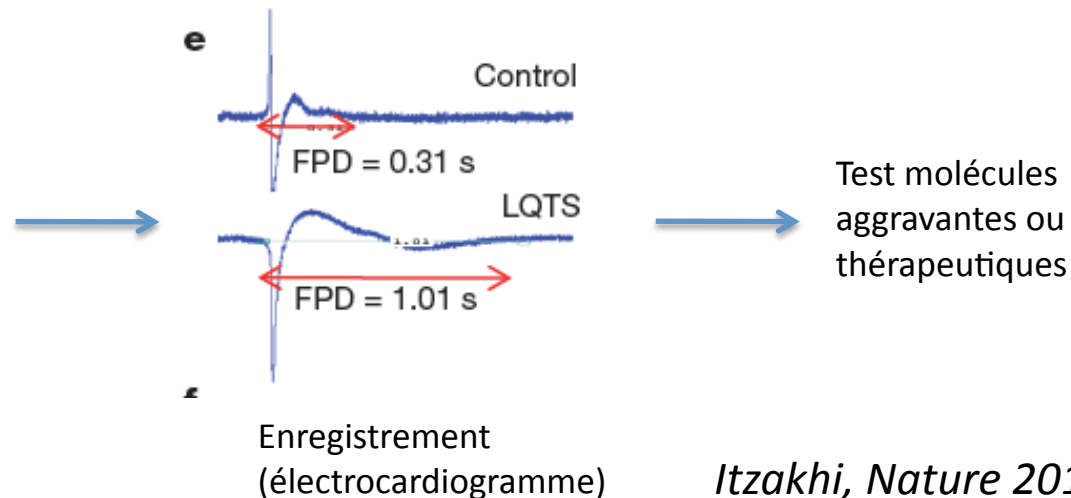
iPS : modélisation du syndrome du QT long

Le syndrome du QT long est une anomalie cardiaque familiale héréditaire responsable de désordres du rythme cardiaque exposant les personnes atteintes à des syncopes ou à la mort subite. Le syndrome est dû à des défauts dans les structures cellulaires du muscle du cœur appelées canaux ioniques, par mutation du gène d'un de ces canaux.

Oct4, klf4, sox2 ± c-myc



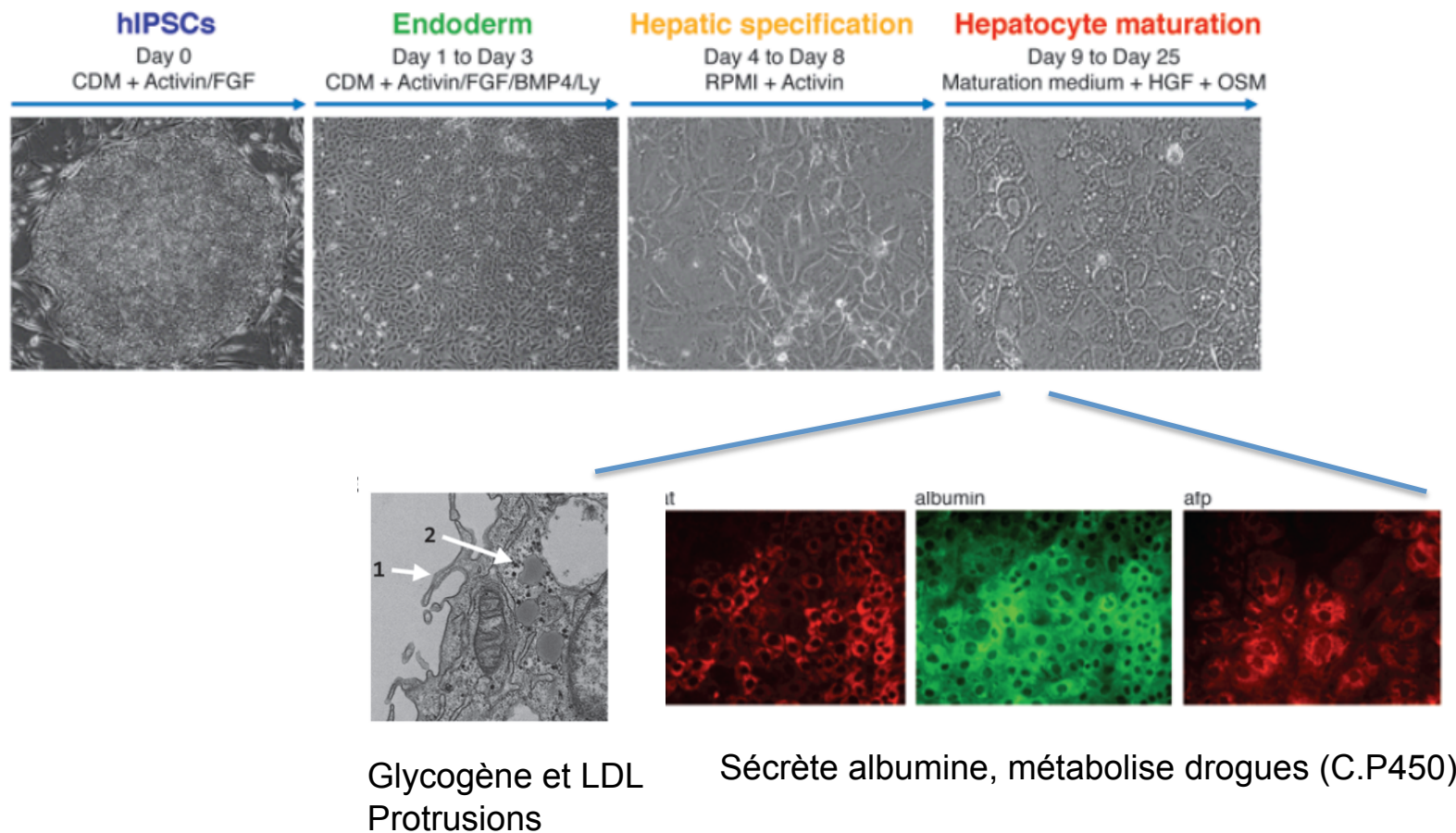
microélectrodes



Itzakhi, Nature 2011
N Engl J Med 2010

Modélisation de maladies hépatiques grâce aux iPS

1. Différenciation hépatique normale de cellules iPS issues d'individus normaux

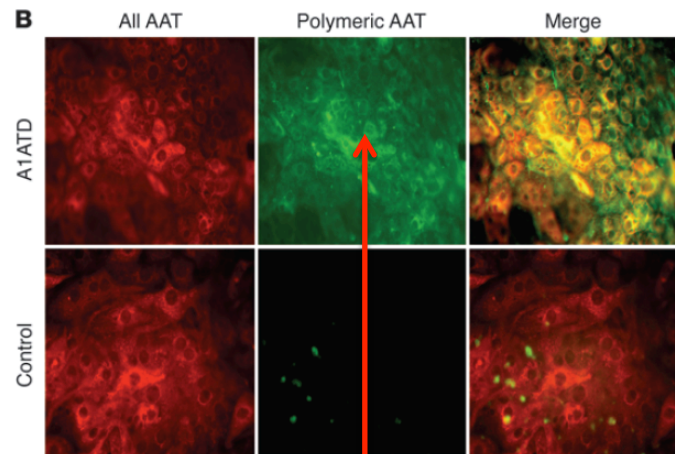


2. Modélisation et correction du déficit en alpha1 antitrypsine

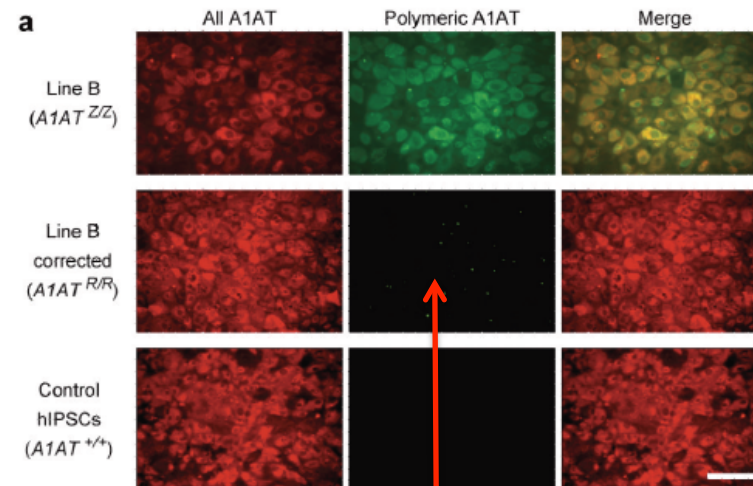
Biopsie peau
3 patients avec A1AT
mutation homozygote (Glu342Lys)

iPS
mutées

Différenciation en
hépatocytes (avec
mutation)



Présence d'agrégats d'a1antitrypsine dans les hépatocytes différenciées à partir d'iPS des patients

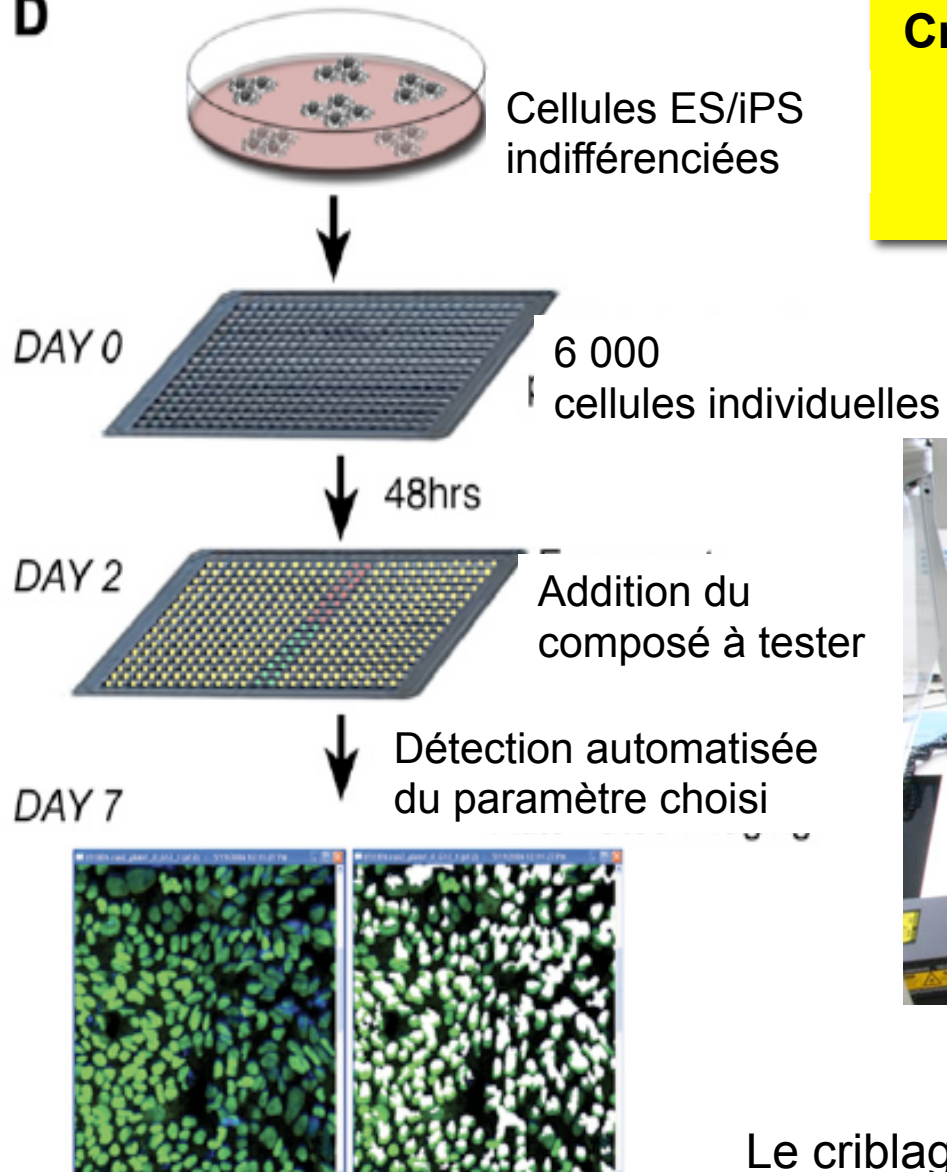


Correction de la mutation dans le gène AAT des cellules iPS des patients et correction des anomalies des hépatocytes

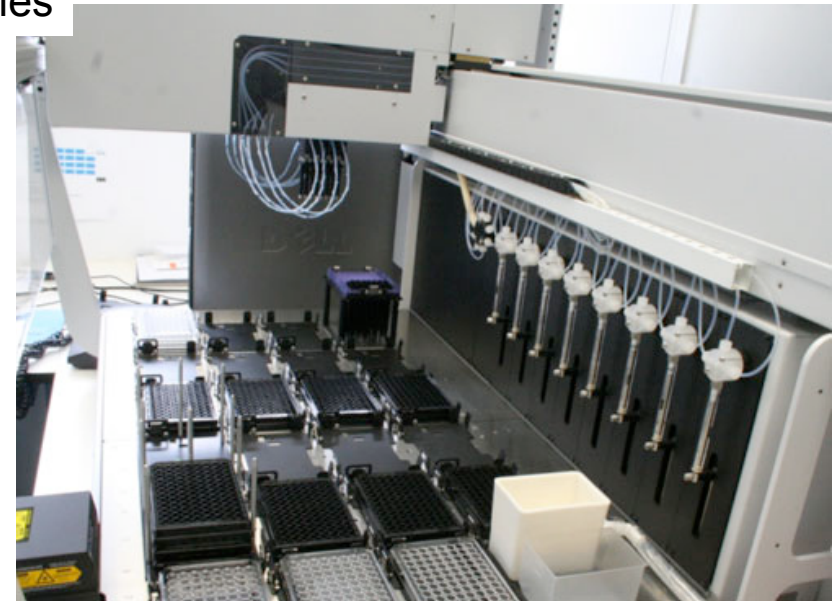
L. Vallier, Nature 2012



D



Criblage de molécules chimiques à la recherche de nouveaux médicaments



Le criblage est fait par des robots

Obstacles à l'utilisation prochaine des cellules iPS en thérapie cellulaire

1. Incertitudes concernant les cellules

- Mécanismes de reprogrammation incomplètement compris et maîtrisés
- Techniques de reprogrammation la plus efficace incompatible avec une utilisation clinique (intégration virale = OGM)
- Stabilité génétique incertaine = risque tumoral
- Incertitude sur l'efficacité du processus de différenciation dans certains lignages
- Tolérance immunologique (situation autologue irréaliste)

2. Problèmes liés à la transplantation des cellules

- Comment greffer les cellules (pbs de survie, de vascularisation, d'insertion dans les réseaux cellulaires existants, etc.)
- Importance de la bio-ingénierie : reconstituer un « miniorgane » avec son environnement

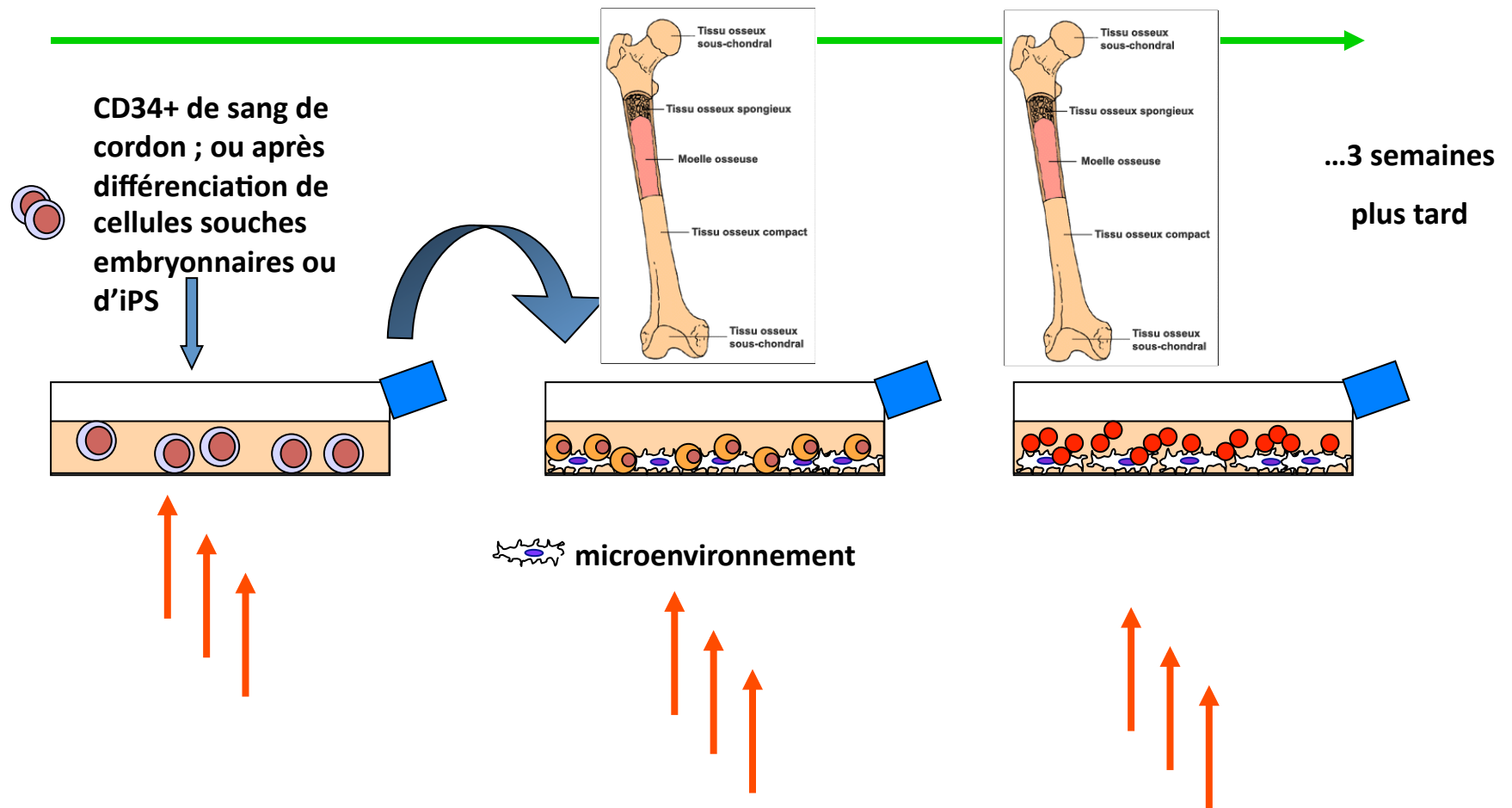
3. Problèmes « logistiques » et réglementaires

- Problèmes logistiques liés à production d'un produit répondant aux normes réglementaires actuelles
- Questions économiques +++ : coût aujourd'hui insurmontable, et pas de rentabilité pour les industriels qui seuls pourraient produire ces cellules aux normes et pour une large application
- Possibilité de banques internationales ?

Quelles applications pourraient néanmoins être possibles ?

- Production de cellules qui ne posent pas de risque : globules rouges ou plaquettes ?
- Greffe dans un tissu facilement accessible (peau) ou immunotolérant (rétine)
- Insertion séquence « suicide » dans les cellules

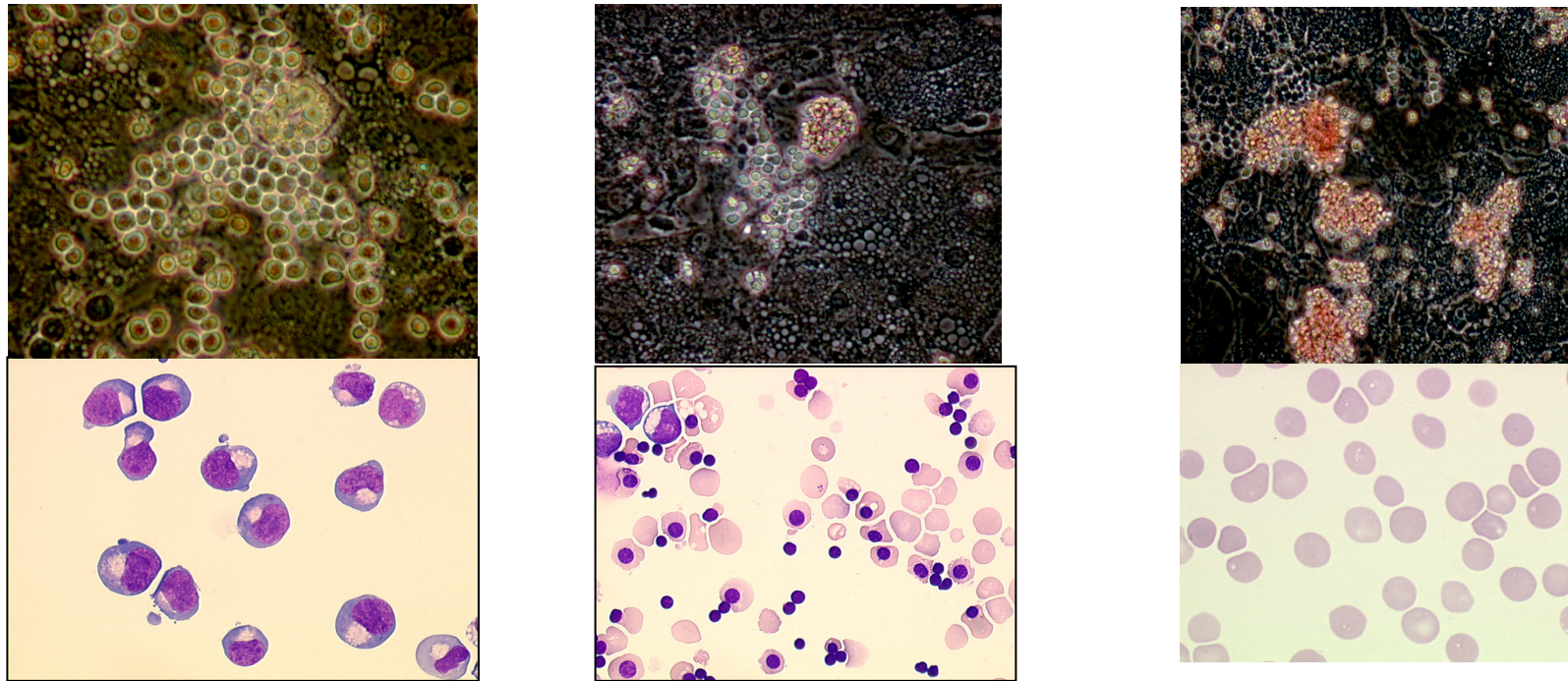
Production de globules rouges de culture



Equipe Luc Douay, hôpital Saint-Antoine

Production de globules rouges à partir de cellules souches hématopoïétiques

Equipe Luc Douay, hôpital Saint-Antoine



1 cellule CD34 sang cordon



20 à 50 x 10⁶ GR

1 poche de sang de cordon

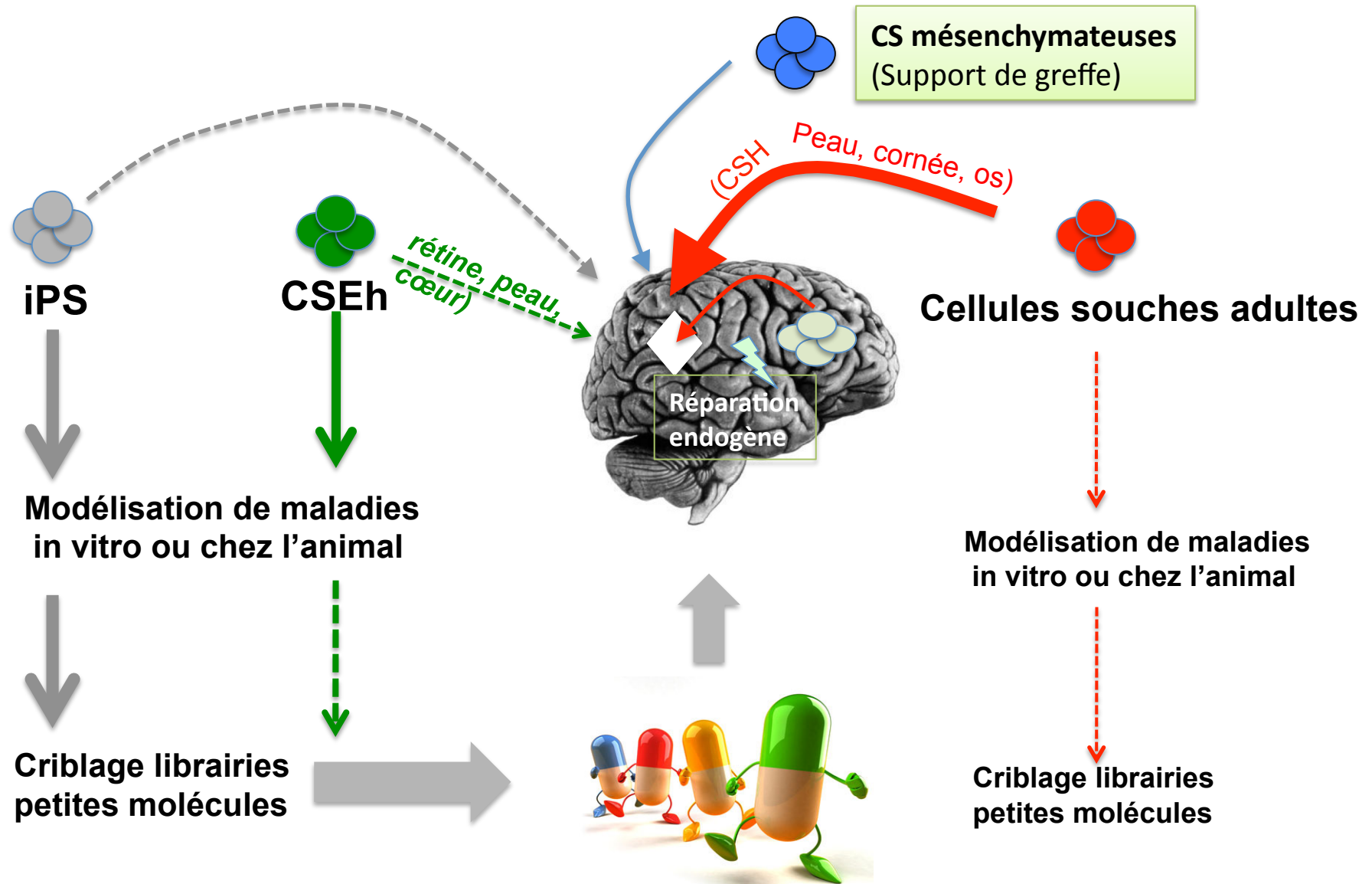


50 à 100 culots globulaires

En théorie, il faudrait 10 lignées iPS issues de sujets représentatifs des différents groupes sanguins pour pouvoir assurer une compatibilité à l'ensemble de la population française..

MAIS : peu efficace à partir des iPS, et GR issus des iPS n'expriment QUE de l'Hb foétale in vitro.

Cellules souches en thérapeutique





Bank your baby's cord blood with America's Most-Established Family Cord Blood Bank

Since 1992, we've helped more than **215,000 clients worldwide** preserve their newborn's umbilical cord blood for potential use against many diseases. Along with cord blood banking, Cryo-Cell Cord Blood Bank is pioneering the way in research, to find more solutions to preserve stem cells in a noncontroversial way. Cord blood is just the first step in new medical advancements. You have a once-in-a-lifetime opportunity to preserve your baby's cord blood, trust it to the experts at Cryo-Cell Cord Blood Bank.

[Express Enroll Online](#) →

[Request Information](#) →

[Refer Friends, Earn Cash!](#) →



Superior Quality
Best Value

Compare
Cord Blood Banks →



[Video Center](#) →

ViaCord Pricing and Storage Fees

Enrolling with ViaCord is simple; we offer several convenient payment plans. No payment is due until after the cord blood is collected.

Pay in Full Pricing

Collection and Processing Fee **\$1,975**

This fee covers the collection and processing of your baby's cord blood.

Private Medical Courier Fee **\$150**

This fee covers the transportation of your baby's cord blood from your hospital room to our lab.

First year storage Fee* **\$125**

This fee covers the first year of cryopreservation of your baby's cord blood.

TOTAL First Year Fees

\$2,250

The World's Largest Clinical Experience in Fetal Stem Cell Transplantation
Stem Cell Treatment for Various Diseases And Conditions. Anti-Aging Treatment

[EN](#) [DE](#) [IT](#) [ES](#) [GR](#) [RU](#) [AR](#) [CN](#) [DA](#)



[Home](#) | [About EmCell](#) | [Treatment](#) | [Video and other materials](#) | [Patents](#) | [Publications](#) | [Congresses and Conferences](#) | [FAQs](#) | [Contacts](#)

Conditions and diseases

[AIDS/HIV](#)

[ALS](#)

[Alzheimer's Disease](#)

[Anemia](#)

[Anti-Aging Treatment](#)

[Arterial Hypertension](#)

[Cancer](#)

[Diabetes Treatment](#)

[Eye Diseases](#)

[Idiopathic Encephalopathy](#)

[Ischemic Heart Disease](#)

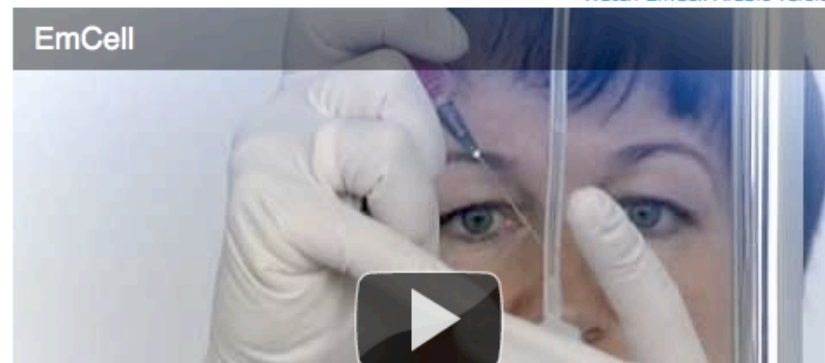
[Liver Diseases](#)

[MS Treatment](#)

Stem cell treatments, cell therapy, stem cells

Welcome to EmCell!

[Watch EmCell Arabic version](#)



Testimonials for Fetal Stem Cell

[Treatment in Kiev, Ukraine](#)



Communiqué de presse de La Société Française de Greffe de Moelle et de thérapie cellulaire. APPEL A LA VIGILANCE SUR LES SOCIETES PRIVEES INCITANT A LA CONSERVATION DE SANG DE CORDON A VISEE AUTOLOGUE décembre 2009.

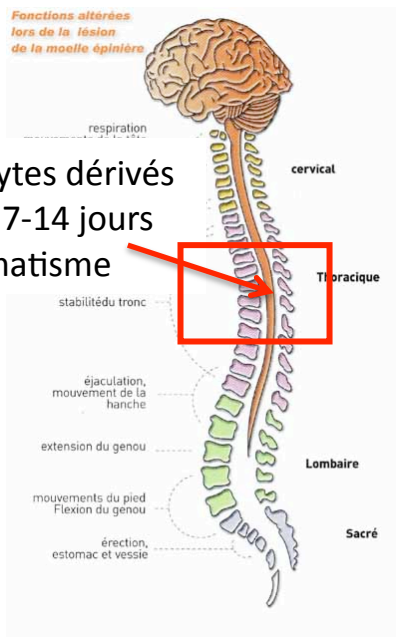
Du strict point de vue médical et scientifique, **l'utilisation autologue**, c'est-à-dire pour le donneur lui-même, **est pour l'heure totalement inutile** et rien ne laisse penser que cela pourrait changer dans un futur même lointain. Pour traiter une leucémie, cela n'est d'aucune utilité ...[1].

On fait miroiter aux parents qu'il serait possible à partir des cellules du sang placentaire de générer des tissus pour remplacer ou réparer tel ou tel organe et que cela sera plus facile à partir des cellules du sang placentaire autologue. Ceci ne repose pas sur des bases scientifiques solides, les cellules d'intérêt pour la médecine régénérative n'étant que peu ou pas présentes dans le sang placentaire. De plus, il est désormais possible d'obtenir des tissus différents à partir de cellules adultes sans avoir besoin d'aller chercher les cellules du sang placentaire.

Demandons clairement aux parents de refuser ces offres pour le moins fallacieuses qui soulèvent des espoirs quasi-inexistants. Les progrès qui permettent de soigner leurs enfants se sont faits et continuent de se faire sans ces compagnies.

Essais cliniques en cours utilisant de cellules dérivées de CSEh

Traumatisme de la moelle épinière



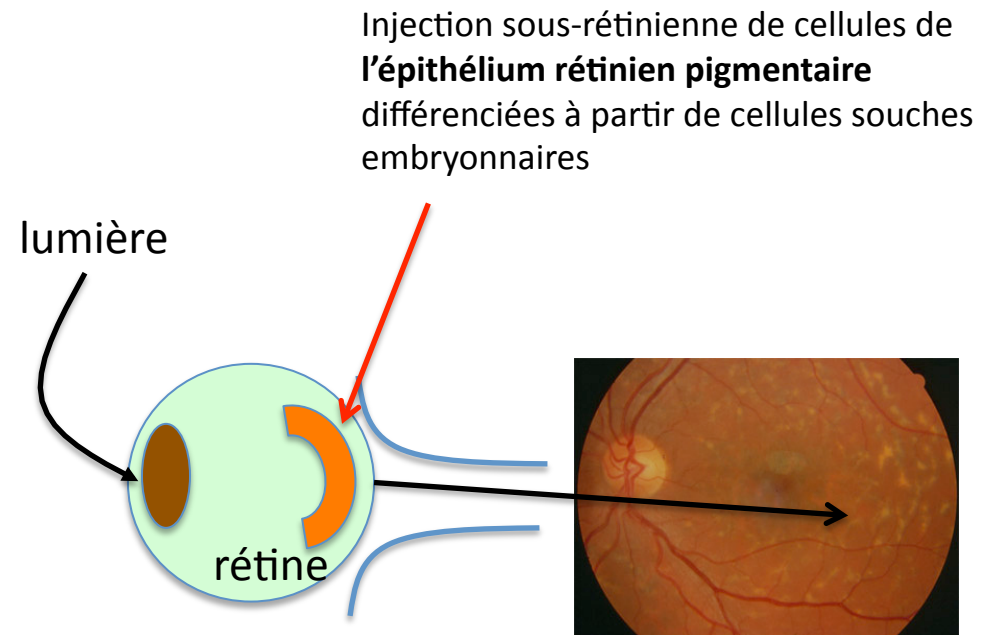
Oligodendrocytes dérivés de cellules ES 7-14 jours après le traumatisme

4 patients inclus

Arrêt de l'essai pour raisons financières

Geron corporation

Essai de phase I multi-centrique Dystrophie héréditaire maculaire de type Stargardt's et dégénérescence maculaire liée à l'âge



Advanced Cell Technology

2013 ? : insuffisance cardiaque post-ischémique (France, P Menasché)

Cellules iPS : induced pluripotent stem cells

(1) Fabuleux outil pour comprendre le contrôle de l'identité cellulaire

1. On peut reprogrammer l'organisation épigénétique et chromatinienne d'une cellule dans un état « différencié » vers un état « pluripotent » de façon simple, reproductible par l'expression de 2 ou 3 facteurs clés.
2. Aucune étape faisant intervenir un « embryon »: ce sont des cellules adultes et non pas « embryonnaires »
3. Caractéristiques sont celles des cellules ES : autorenouvellement et production nombre illimité de cellules pluripotentes (*mais pas identité stricte avec cell ES*)
4. Processus peu efficace (0,001% à 1% des cellules)
5. Reprogrammation de « 7 à 77 » ans mais plus efficace avec cellules de sujets jeunes
6. Efficacité dépend stade ontogénie des cellules (souches++, matures ±)
7. Plusieurs états de reprogrammation plus ou moins complets

Quelles applications dans le domaine médical ?

Application en thérapie cellulaire > 10 ans. Pourquoi ?

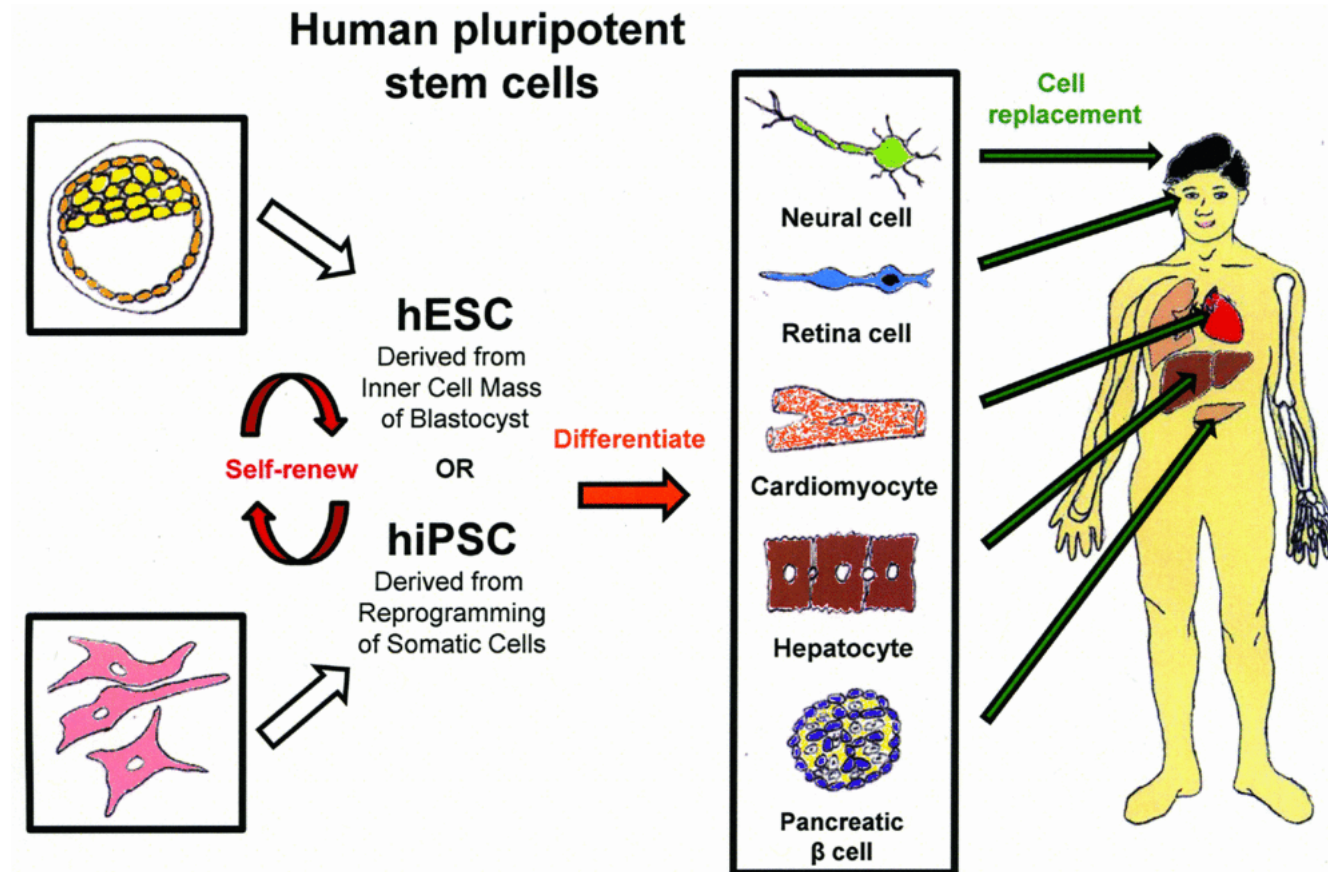
- Mécanismes de reprogrammation incomplètement compris → quelles conséquences pour la stabilité ?
- Absence actuelle de techniques de reprogrammation compatibles avec une utilisation clinique
- Risques (instabilité, transformation)
- Compatibilité immunologique : théoriquement possible de dériver des **cellules autologues**, mais improbable en pratique

Applications immédiates

1. **Modèles de maladies** : possibilité de dériver des cellules pluripotentes à partir de cellules de patients (sans restriction d'indications comme pour les cellules ES issues du DPI). *Ex : syndrome de Rett, vieillissement précoce Progeria syndrome (HGPS), syndrome QT long, maladies métaboliques hépatiques (déficit alpha1-antitrypsine, hypercholestérolémie familiale, glycogénose de type 1a), thalassémie (couplée à correction génétique), etc.*

2. Criblage pharmacologique

Figure 2 Human pluripotent stem cells for cell-based therapy



Les cellules ES différenciées fonctionnent-elles comme des cellules adultes normales ?

