

Programme iPSC

Contexte scientifique

Les **iPSC (cellules souches pluripotentes induites)** sont des **cellules adultes spécialisées** qui ont été **reprogrammées de façon à retrouver la capacité de se différencier comme les cellules embryonnaires**. Elles peuvent être différenciées en n'importe quel type cellulaire du corps humain (cerveau, cœur, foie etc.). Elles sont obtenues à partir de prélèvements accessibles tels que la peau ou le sang. Les chercheurs isolent ensuite les cellules qu'ils réinitialisent selon des protocoles très précis grâce à un cocktail de molécules.

Les iPSC permettent à la fois de créer des modèles cellulaires humains complexes complémentaires aux modèles animaux et d'étudier des populations de cellules qui ne peuvent pas être extraites des tissus. Elles aident à comprendre le développement précoce des tissus et des organes, à étudier diverses maladies et à tester de nouveaux traitements. Elles peuvent également être utilisées directement en thérapie pour réparer ou remplacer des tissus endommagés (médecine régénérative).

L'utilisation d'iPSC dans le domaine des maladies génétiques est fondamentale, car elles permettent de **reproduire en laboratoire les cellules du patient porteuses de la mutation**. Cela aide à comprendre pourquoi la maladie se développe et à tester des thérapies ciblées. Grâce à ces cellules, il est possible d'explorer de **nouvelles pistes de traitement adaptées à chaque profil génétique** (médecine personnalisée). Les iPSC sont également des outils pour de nombreuses recherches innovantes sur les maladies génétiques telles que **l'édition du génome** ou la **fabrication de mini-organes (organoïdes)** en laboratoire.

Développer l'expertise sur ces cellules permet à l'Institut *Imagine* de rester à la pointe de la recherche sur les maladies génétiques.

Objectifs de recherche et de développement

Depuis dix ans, la plateforme iPSC de l'Institut *Imagine* reprogramme des cellules de patients (sang, peau...) permettant aux chercheurs de créer des modèles cellulaires pour étudier et tester de nouvelles approches pour traiter les maladies génétiques. L'usage des iPSC s'est généralisé dans la communauté scientifique, et le développement de modèles 2D et 3D issus de ces cellules connaît une forte croissance dans un contexte de compétition internationale intense.

Afin de poursuivre l'excellence de la recherche faite sur ces modèles au sein de l'Institut, la plateforme iPSC a pour ambition de se développer autour de quatre axes stratégiques au cours des années à venir :

- **Etablissement d'une biobanque d'iPSC** dérivées de patients sains et atteints de maladies génétiques. Cette collection de cellules constituera un outil commun essentiel aux travaux de recherche de l'Institut, facilitant ainsi les études comparatives entre les laboratoires.
- **Développement de lignées cellulaires d'étude par édition du génome** pour créer des lignées cellulaires de référence dans lesquelles l'expression de gènes d'intérêt est modifiée. Ces lignées « outils » permettront de mieux comprendre

le rôle de ces gènes dans le comportement des cellules, d'identifier les mécanismes biologiques dans lesquels ils sont impliqués et de tester de nouvelles approches thérapeutiques *in vitro*.

- **Diversification et optimisation de la différenciation cellulaire** des iPSC en élargissant le catalogue des différents types cellulaires disponibles et en développant des organoïdes, ces mini-organes cultivés en 3D reproduisant plus fidèlement le développement et le fonctionnement des tissus humains.
- **Intégration de technologies innovantes** comme la microfluidique pour recréer en laboratoire un environnement plus proche du corps humain. Ces technologies permettent de cultiver les cellules et les organoïdes dans des canaux perfusés à échelle microscopique mimant notamment le flux sanguin afin de mieux étudier le fonctionnement des cellules et des tissus.

Le contrôle qualité restera au cœur de toutes ces activités, garantissant la fiabilité et la reproductibilité des lignées cellulaires, quelle que soit leur utilisation. Ces développements renforceront l'expertise de la plateforme, favoriseront les collaborations entre chercheurs et le partage de ressources et d'outils de pointe.

Proposition de soutien

Afin d'atteindre ces objectifs, la plateforme souhaite acquérir de nouveaux équipements pour accompagner les chercheurs dans leurs projets. Nous vous proposons de prendre part à ce changement en contribuant à l'acquisition d'équipements de pointes dédiés à la culture et la différenciation des iPSC parmi les instruments cités ci-dessous, pour certains en complément de l'obtention de financements publics d'excellence.

- **Un automate de clonage** permettant d'isoler délicatement des cellules uniques après édition du génome, préservant leur viabilité et **facilitant la création de lignées outils**, essentielles pour modéliser des maladies, tester des médicaments ou développer des approches de médecine régénérative.
- **Un incubateur-bioréacteur** permettant de cultiver des cellules en 3D et de produire des **mini-organes (organoïdes)** pour mieux comprendre les mécanismes des maladies.
- Un **robot automatisant le changement quotidien du milieu de culture des organoïdes**, assurant une **reproductibilité optimale** et **réduisant les risques de contaminations**, même lors de cultures prolongées de plusieurs mois.
- **Deux stéréo microscopes** garantissant la **qualité des lignées iPSC** en permettant une sélection et une amplification plus précise des cellules différenciées, minimisant le risque d'anomalies génétiques qui peuvent apparaître lors de la culture.

L'acquisition de ces équipements offrira à la plateforme un ensemble moderne et complet, combinant innovation, fiabilité et sécurité, pour renforcer son expertise et accompagner les chercheurs dans leurs travaux de recherche.

Pilote du projet à *Imagine*



Nathalie Lefort possède 20 ans d'expérience dans la culture de cellules souches pluripotentes humaines (hPSC) et leur utilisation pour la modélisation des maladies et le développement de thérapies cellulaires. Après un doctorat sur les cellules souches hématopoïétiques, elle a rejoint l'Institut I-Stem, pionnier en France dans le domaine des hPSC, où elle a poursuivi ses travaux sur la modélisation cellulaire. Depuis juillet 2015, elle a créé et dirige la plateforme iPSC de l'Institut *Imagine*, qui développe des modèles cellulaires innovants pour étudier les maladies rares et soutenir la recherche de nouveaux traitements.

Budget Indicatif

	Montant HT
Equipements destinés au développement des capacités de la plateforme iPSC - Investissement	
Automate de clonage (79 200€) - Complément au financement de la région Ile-de-France (DispenCell 4S- SEED Bioscience)	27 000,00 €
Incubateur pour la culture d'organoïdes en 3 dimension (CERO 3D - Cell Microsystems ®)	52 000,00 €
Robot de culture cellulaire (Nestor - Cellaven)	32 000,00 €
Stereo-microscopes couplé à des caméras (x2) (Makrolite 4K- Vision Engineering)	30 000,00 €
Sous Total	141 000,00 €
Accompagnement et ressourcement (20% de tout financement)	28 200,00 €
TOTAL	169 200,00 €
Proposition de soutien du Club Rotary de Lyon	100 000 €