



Forschungsprojekt mit humanen embryonalen Stammzellen /

Projet de recherche utilisant des cellules souches embryonnaires humaines

R-FP-S-2-0028-0000

Referenznummer / numéro de référence	R-FP-S-2-0028-0000
Projekttitel / titre du projet	<i>Différenciation des cellules souches embryonnaires pour des applications de thérapie cellulaire des maladies neurodégénératives, de modélisation in vitro du tissu nerveux / hépatique</i>
Projektstand / état du projet	terminé
Projektleiter_in / direction du projet	Herr Prof. Dr. Karl-Heinz Krause
Institut, Firma / institut, société	Département de pathologie et d'immunologie Université de Genève Rue Michel-Servet 1 1211 Geneva 4
Projektbeginn / début du projet	Avril 2021
Voraussichtliche Dauer / durée probable	42 mois
Ziele des Projekts / but du projet	<p>La proposition de projet est une extension logique du travail effectué les années précédentes. Fondamentalement, il y a deux sujets principaux :</p> <p>i) la technologie des interrupteurs de sécurité Clayton et ii) la différenciation dopaminergique optimisée. Technologie des interrupteurs de sécurité Clayton (CSST) : Nous avons travaillé sur deux aspects au cours des dernières années, à savoir le développement d'un promoteur synthétique propriétaire dépendant du cycle cellulaire et l'optimisation du gène suicide thymidine kinase. Les deux projets sont bien avancés et devraient être achevés en 2021. Au cours de ces travaux, nous avons identifié un nouveau défi important, à savoir la résistance phénotypique d'un tissu établi en trois dimensions à la technologie des interrupteurs de sécurité. Comme nous l'avons montré précédemment, la CSST, à son stade actuel, fonctionne de manière fiable lorsque i) des cellules uniques sont transplantées et ii) les cellules proliférantes sont éliminées par la CSST au cours des cinq premiers jours suivant la transplantation. Nous proposons maintenant d'ajouter au CSST des éléments qui permettront :</p> <p>i) de transplanter des précurseurs dopaminergiques sous forme de neurosphères tridimensionnelles, et ii) d'éliminer avec succès les cellules proliférantes non seulement au cours des 5 premiers jours suivant la transplantation, mais aussi à des stades ultérieurs. A cette fin, nous proposons d'étudier les mécanismes qui limitent l'efficacité des inducteurs de suicide (ganciclovir, penciclovir) dans les tissus tridimensionnels établis. Nous étudierons deux mécanismes possibles :</p> <p>i) la limitation de la diffusion des inducteurs de suicide dans les tissus, et ii) la limitation de l'entrée des inducteurs de suicide dans les cellules.</p>



Pour les deux scénarios, nous avons des solutions concrètes qui seront testées. Pour améliorer l'entrée des inducteurs de suicide dans les cellules, nous étudierons l'impact des protéines porteuses (SLC) et l'impact de la vascularisation.

Verwendete hES Zelllinien /	HS426	BAG-hES-IMP-0042
Lignées de cellules utilisées	HS429	BAG-hES-IMP-0043
	HS475	BAG-hES-IMP-0044
	HS480	BAG-hES-IMP-0045
	HS420	BAG-hES-IMP-0046
	HS422	BAG-hES-IMP-0047
	HS415	BAG-hES-IMP-0048

Projektergebnis / résultat du projet

Nous avons étudié et optimisé la différenciation des cellules souches embryonnaires humaines en neurones et en hépatocytes. Dans le cas des neurones, nous avons travaillé en particulier sur la spécification dopaminergique dans le but ultime de progresser vers une thérapie cellulaire de la maladie de Parkinson. Nous avons notamment développé des protocoles tridimensionnels efficaces pour la différenciation des cellules souches embryonnaires humaines en neurones dopaminergiques et nous avons trouvé de nouveaux composés chimiques qui améliorent la différenciation dopaminergique des cellules souches embryonnaires. Nous avons également mis au point un système d'interrupteur de sécurité qui permet d'empêcher la formation de tumeurs à partir des neurones dopaminergiques dérivés des cellules souches implantées. Les travaux sur les hépatocytes ont été principalement orientés vers le développement de modèles in vitro de maladies humaines pertinentes.