

# RARE DISEASE NEWS

Actualités dans les maladies rares

## REGENERATION D'UN EPIDERME HUMAIN ENTIER PAR CELLULES SOUCHES TRANSGÉNIQUES

*Tobias Hirsch et coll.*

Une équipe hospitalière de l'Université de la Ruhr à Bochum (Allemagne) et le Centre de médecine régénérative de l'Université de Modène (Italie) ont réalisé avec succès une greffe intégrale de peau chez un enfant de sept ans atteint d'épidermolyse bulleuse jonctionnelle (EBJ). Les résultats de cette première thérapeutique ont été publiés en 2017 dans la revue *Nature*.

L'EBJ est une maladie génétique extrêmement rare associée à une mortalité précoce, caractérisée par une fragilité de la peau et des muqueuses. Elle est causée par des mutations dans les gènes *LAMA3*, *LAMB3* ou *LAMC2* codant pour les diverses sous-unités protéiques de la laminine-332 (aussi connue sous les noms de laminine 5, nicéine, kalinine, et épiligrine,), une protéine impliquée dans l'intégrité structurale de la jonction dermo-épidermique. A ce jour, l'EBJ ne bénéficie d'aucun traitement ; l'approche thérapeutique, essentiellement symptomatique, vise à prendre en charge les lésions cutanées souvent dévastatrices qui se développent chez ces patients. On estime que les différentes formes d'épidermolyse bulleuse touchent environ 500 000 personnes à travers le monde.

Les auteurs rapportent ici le cas d'un enfant de sept ans atteint d'EBJ et porteur d'une mutation tronquante homozygote dans le gène *LAMB3*, hospitalisé après une infection sévère ayant conduit à une perte de 60 % de son épiderme. Suite à l'échec des différentes thérapies conventionnelles, l'équipe a mis en œuvre une approche expérimentale de greffe autologue de cellules souches épidermiques génétiquement modifiées.

Des kératinocytes prélevés chez le patient ont été transduits à l'aide d'un vecteur viral dans lequel a été introduit le gène *LAMB3* intact. Après mise en culture, 0,85 m<sup>2</sup> d'épiderme transgénique, représentant 80 % de la surface corporelle totale du patient, ont été produits puis greffés au cours de trois interventions successives. Une régénération complète de l'épiderme a été notée dans le mois suivant chaque intervention. L'épiderme régénéré a présenté un aspect fonctionnel normal sans développement de nouvelles lésions cutanées au cours des 21 mois de suivi.

Le profil d'intégration provirale était stable sans entraîner de sélection clonale. L'analyse clonale a montré que la régénération de l'épiderme, ainsi que son maintien, s'effectuaient à partir d'un petit réservoir de cellules souches transgéniques appelé holoclone.

L'originalité de cette étude réside dans l'ampleur de la surface cutanée traitée par cellules souches transgéniques. Cette approche novatrice pourrait servir de modèle pour le traitement d'autres pathologies cutanées dévastatrices.

### Référence

Hirsch T, Rothoelt T, Teig N, et al. Regeneration of the entire human epidermis using transgenic stem cells. *Nature*. 2017;551(7680):327–332.