



Docteur Jean Thomas VILQUIN
Pitié Salpêtrière

TITRE : Thérapie cellulaire des cardiomyopathies par des progéniteurs exprimant l'aldéhyde déshydrogénase.

RESUME : L'état de l'art du sujet : La thérapie cellulaire est développée en vue du traitement des cardiopathies dans des modèles d'insuffisance cardiaque post-ischémique ou de cardiomyopathie d'origine génétique. Notre groupe en particulier a développé des expérimentations basées sur l'utilisation des myoblastes et de cellules souches embryonnaires dans différents modèles de cardiomyopathies induites ou génétiques, jusqu'au stade d'essais cliniques. Des résultats cliniques mitigés ont souligné des limitations de nombreux candidats cellulaires étudiés jusqu'à présent, et ont suscité la recherche de nouvelles catégories de cellules progénitrices.

L'intérêt général du projet dans le contexte : Notre groupe a identifié une nouvelle population cellulaire au sein des tissus musculaires adultes (cardiaques et squelettiques) chez la souris, le singe, le chien et l'homme, sur la base de l'expression fonctionnelle de l'aldéhyde déshydrogénase (ALDH), enzyme connue comme marqueur de cellules souches et impliquée dans le métabolisme de l'acide rétinolique. Les capacités de régénération cardiaque sont suggérées mais encore largement méconnues et doivent être explorées.

L'objectif scientifique : L'objectif est de caractériser de nouveaux progéniteurs au plan phénotypique, et d'évaluer leurs capacités fonctionnelles in vitro et dans des modèles de cardiomyopathie in vivo, afin d'appréhender leur rôle dans la biologie du tissu cardiaque, et d'en évaluer l'intérêt pour de futures approches thérapeutiques.

La méthodologie : Les cellules sont extraites de biopsies cardiaques de souris, de chien, de singe et d'homme fournies par nos collaborateurs institutionnels (cliniciens, vétérinaires, chercheurs). Elles sont caractérisées sur le plan phénotypique (analyse par cytométrie de flux), anatomique (analyse histologique) et moléculaire de manière à constituer des « cartes d'identité » phénotypiques. In vitro, la pertinence de la cardiogénèse sera analysée dans des milieux dédiés. In vivo, cette cardiogénèse sera évaluée par implantation intramyocardique dans des souris immunodéficientes ou immunosupprimées, modèles de cardiomyopathie (souris LMNA et mdx). L'efficacité sera déterminée par analyse histologique (intégration tissulaire) et par échographie dans les modèles de cardiomyopathie dilatée génétique.

Les perspectives : Les perspectives, médicales et cognitives, sont liées au potentiel thérapeutique des cellules ALDH. Des modèles animaux de plus grande taille (chien GRMD présentant une cardiomyopathie liée à l'absence de dystrophine) ou plus sophistiqués (modifications génétiques des cellules avant implantation) pourront être utilisés en vue de nouveaux développements cliniques. Le potentiel cardiogénique de ces cellules permettra aussi d'envisager leur rôle biologique dans l'homéostasie myocardique.