

AOR "Recherche et Greffe"

Résumés et résultats

2006 - 2026

Cliquer sur les titres pour accéder au détail des projets

Nom et institution	Titre	Année AOR
RONCO Pierre - Hôpital TENON, APHP	Glomérulonéphrite extramembraneuse après transplantation de rein ou de cellules hématopoïétiques: Identification des antigènes cibles.	2006
TOURNAY Virginie - IREDAP, PARIS	Etude comparée franco-américaine du contrôle qualité des produits de cellules humaines : Vers une amélioration du procédé d'obtention des PTC.	2006
CARTIER-LACAVE Nathalie - Robert Debré - APHP	Identification et évaluation préclinique d'une population circulante de progéniteurs de microglie	2009
LEFEVRE Annick - INSERM U846	Evaluation de l'empreinte parentale dans la lignée ES de singe Rhésus LYON-ES1 et après différenciation en précurseurs neuronaux et cellules neuronales in vitro ou in vivo	2010
MAISON Patrick - INSERM CHU Henri Mondor	Evaluation du processus d'information dans le cadre de greffe intracérébrale de cellules embryonnaires	2011
MOREAU-GAUDRY François - INSERM	Thérapie de la porphyrie erythropoïétique congénitale à l'aide des cellules souches pluripotentes induites	2011
FARGE Dominique - Saint-Louis - APHP	THERAPIE CELLULAIRE: Analyse des déterminants immunologiques de la réponse clinique observée après Traitement par Cellules Souches Mésoenchymateuses (CSM) Allogéniques chez les patients atteints de Sclérodémie Systémique	2018
IVANOVIC Zoran - EFS - Bordeaux	Pré-conditionnement des cellules stromales mésoenchymateuses ex vivo avec alpha-tocophérol : accélération de la régénération osseuse ?	2022

Glomérulonéphrite extramembraneuse après transplantation de rein ou de cellules hématopoïétiques: Identification des antigènes cibles.

RONCO Pierre - Hôpital Tenon, 75020 PARIS

[Retour tableau](#)

Résumé

La physiopathologie des glomérulopathies extramembraneuses (GEM) est mal connue, ce qui limite les possibilités thérapeutiques (absence de biomarqueurs circulants et d'antigènes identifiés). Nous avons identifié le premier antigène cible, l'endopeptidase neutre, dans une petite population d'enfants atteints de GEM anténatale. Nos résultats et les études expérimentales (Néphrite de Heymann) suggèrent que les antigènes cibles sont podocytaires. Les GEM survenant dans un contexte d'alloimmunisation peuvent être diagnostiquées précocement (contrairement à la plupart des GEM « idiopathiques ») quand il existe encore des anticorps néphritogéniques circulants. L'objectif principal est d'identifier des antigènes podocytaires impliqués dans le développement de GEM se développant dans un contexte d'alloimmunisation (GEM de novo ou récurrente après transplantation rénale, GEM après greffe de moelle ou de cellules souches allogéniques). Les objectifs secondaires sont de mettre au point des dosages des anticorps néphritogènes circulants, et ultérieurement des méthodes d'immunosuppression spécifique (induction de tolérance aux peptides immunodominants). Méthodologie : les patients seront recrutés en France et à l'étranger (NIH, Allemagne) en utilisant notamment les canaux de la Société Francophone de Transplantation. Vingt sérums sont déjà en cours d'étude dont six nous ont mis sur la piste d'antigènes podocytaires spécifiques. Les sérums sont étudiés par immunofluorescence indirecte sur une série de sections de rein humain normal et par Western blot sur des extraits podocytaires humains. En cas de réactivité, les antigènes seront identifiés par les techniques récentes de protéomique que nous avons adaptées au laboratoire, incluant des étapes successives de purification suivies d'électrophorèse bidimensionnelle et de spectrométrie de masse (MALDI-TOF et LC-MS/MS). Les épitopes immunodominants seront caractérisés par les techniques de PEPSPOT et d'ELISPOT, et des dosages ELISA des anticorps néphritogènes seront mis au point. En outre, les antigènes identifiés chez les patients atteints de GEM « alloimmunes » seront recherchés par microscopie confocale dans les dépôts extramembraneux chez les patients atteints de GEM « idiopathique ». Résultats attendus : l'identification des antigènes cibles permettra de développer des outils de surveillance (dosage des anticorps circulants) et de nouvelles méthodes thérapeutiques (désensibilisation peptidique). Elle peut également éclairer la physiopathologie des GEM « idiopathiques » qui touchent environ 12 000 malades en France, dont 20 à 40 % évoluent vers l'insuffisance rénale « terminale ».

Résultats

Debiec, H., et P. Ronco. 2007. « Fetomaternal Alloimmunization with Antenatal Glomerulopathies ». *Annals of the New York Academy of Sciences* 1110 (1): 559-66.

Ronco, P., et H. Debiec. 2007. « Target Antigens and Nephritogenic Antibodies in Membranous Nephropathy: Of Rats and Men ». *Seminars in Immunopathology* 29 (4): 445-58.

Ronco, Pierre, et Hanna Debiec. 2007. « Podocyte Antigens and Glomerular Disease ». *Nephron Experimental Nephrology* 107 (2): e41-46.

[Retour tableau](#)

Etude comparée franco-américaine du contrôle qualité des produits de cellules humaines : Vers une amélioration du procédé d'obtention des PTC.

TOURNAY Virginie - IREDAP, 75019 PARIS

[Retour tableau](#)

Résumé

Le projet consiste à inventorier les différentes voies administratives innovantes qui permettent le passage de multiples usages informels utilisant des cellules humaines (entendus comme un ensemble de pratiques disparates confinés dans les laboratoires de recherche et hospitalier) à la constitution d'une pratique médicale unifiée que les experts et les acteurs administratifs désignent aujourd'hui par le terme générique de « thérapie cellulaire ». Plus particulièrement, nous porterons une attention soutenue aux formes de régulation liées aux contrôles de la qualité des produits de thérapie cellulaire. Développé (et en voie de standardisation) au sein de l'Afssaps, cet acte a pour effet de baliser, puis de normaliser le procédé même d'obtention des produits de thérapie cellulaire. Loin de se constituer indépendamment, la normalisation de ce procédé technique et l'élaboration des standards réglementaires qui s'y appliquent constituent, tout au moins en France, deux dimensions en étroite co-construction. L'étude envisagée dans le cadre de ce projet s'appuie sur une analyse comparée du fonctionnement de deux organismes d'Etat : l'un français (Afssaps) et l'autre américain (FDA) – chargés de réguler ces pratiques de santé. Un constat étonnant : pour chacun des terrains d'étude considérés, la constitution des usages médicaux de cellules humaines en objet médical régulé administrativement, fait intervenir différentes échelles de participation ainsi que des formes de contrôles bien distinctes. En suivant la genèse des guides de bonnes pratiques et les acteurs impliqués, il s'agit de prendre en compte les disparités contextuelles relatives aux entreprises de standardisation et de qualifier les effets tangibles qui découlent des efforts de normalisation institutionnels liés à l'activité de contrôle. Afin de mener à bien ce comparatif, l'opportunité d'un contrat post-doctoral à l'université McGill de Montréal facilitera la mise en évidence de la diversité des pratiques de l'administration américaine. Cette étude pourrait aider à mettre en place un contrôle qualité normalisé concernant les cellules embryonnaires à l'Agence de la biomédecine.

Résultats

Tournay, Virginie, Marie-Odile Ott, Dörte Bemme, et Christelle Routelous. 2010. « La United Kingdom Stem Cell Bank: Un petit espace stérile pour l'homme, un gigantesque espace multilatéral pour l'humanité ». *Sociologie et sociétés* 42 (2): 291–312.

[Retour tableau](#)

Identification et évaluation préclinique d'une population circulante de progéniteurs de microglie

CARTIER-LACAVE Nathalie - Association Robert Debré

[Retour tableau](#)

Résumé

La greffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH) permet de corriger certaines maladies neurodégénératives du SNC comme l'adrénoleucodystrophie liée à l'X (ALD), grâce au remplacement de la microglie déficiente par une microglie normale dérivant des CSH greffées. Ce remplacement est un processus lent, limité par le passage, à travers la barrière hémato-cérébrale (BHC), des précurseurs médullaires. La cellule circulante issue de la moelle osseuse capable de migrer à travers la BHC n'est pas clairement identifiée.

Notre objectif final est d'améliorer l'efficacité de la greffe de CSH (allogreffe ou autogreffe de CSH corrigées). Pour cela, il est crucial d'identifier une population de cellules issues de la moelle osseuse capable de migrer plus efficacement dans le SNC et dont l'amplification ex vivo pourrait permettre l'infusion d'un grand nombre de cellules, potentiellement répétée pour en optimiser l'efficacité.

Le but de ce projet est de :

- 1) Caractériser la population progénitrice de microglie dérivée des CSH murines et humaines, leur capacité de différenciation microgliale in vitro et in vivo dans un modèle murin de maladie cérébrale comportant une neuroinflammation et une démyélinisation, la souris Saposine, et les facteurs qui favorisent leur migration.
- 2) Démontrer dans la modèle murin (souris saposine) que cette population amplifiée et éventuellement génétiquement modifiée peut être utilisée dans un but thérapeutique, comme alternative à la greffe de CSH classique, dans des maladies neuroinflammatoires du système nerveux central (SNC)

Des données récentes ont permis de mieux cerner les caractéristiques des cellules précurseurs de microglie et les conditions de leur migration.

- Une sous-population de cellules CD34+/B220 a été identifiée chez la souris. Ces cellules sont capables de se différencier en microglie in vitro en condition neuro-inflammatoire, et leur amplification est retrouvée in vivo dans le modèle d'encéphalite expérimentale (EAE).
- Le rôle de CCR2 dans le recrutement des cellules circulantes vers le SNC et la différenciation microgliale de précurseurs Ly-6C CCR2+ a été démontré chez la souris.
- Nous avons enfin montré in vitro que les cellules CD34+ humaines ne passent la BHC qu'en présence de CCL2 et CCL4.

Nous allons :

- 1) quantifier la fraction CD34+CCR2+ dans la population CD34+ humaine.
- 2) évaluer la capacité de différenciation microgliale des cellules CD34+CCR2+ in vitro (collaboration avec Michel Mallat, INSERM UMR U711).
- 3) Analyser la cinétique de migration de la population progénitrice de microglie ainsi caractérisée en présence de différentes chimiokines (CCL2, CXCL4 en particulier).

4) Tester la possibilité d'amplifier cette sous-population en présence de cytokines (SCF, FLT3L, G-CSF, TPO, M-CSF).

5) évaluer la capacité de ces progéniteurs circulants à renouveler la microglie in vivo chez la souris normale et dans un modèle de maladie neurodégénérative comportant une démyélinisation et une neuroinflammation, la souris saposine (modèle de maladie de Krabbe). Nous mesurerons le turn-over de la microglie in vivo chez la souris après injection IV de cette population de progéniteurs circulants. Cette injection sera associée à un conditionnement (irradiation létale) et à une greffe de CSH. Le marquage différentiel des cellules (protéines fluorescentes) permettra de suivre in vivo leur devenir dans le SNC et en périphérie après greffe. Les conséquences de leur greffe sur le phénotype clinique et neuropathologique de la souris saposine seront analysées.

Résultats

Cartier, Nathalie, Coral-Ann Lewis, Regan Zhang, et Fabio M. V. Rossi. 2014. « The Role of Microglia in Human Disease: Therapeutic Tool or Target? » Acta Neuropathologica 128 (3): 363-80.

[Retour tableau](#)

Année: 2010

Evaluation de l'empreinte parentale dans la lignée ES de singe Rhésus LYON-ES1 et après différenciation en précurseurs neuronaux et cellules neuronales in vitro ou in vivo

LEFEVRE Annick - INSERM U846, Institut Cellule Souche et Cerveau

[Retour tableau](#)

Résumé

La thérapie régénératrice par cellules souches représente un espoir pour les nombreux patients atteints de maladies et de lésions dégénératives. La maladie de Parkinson se prête particulièrement bien à la stratégie d'implantation de cellules souches, et en raison du vieillissement de la population mondiale, l'importance de cette maladie comme problème de santé publique devrait s'accroître. L'utilisation de neurones dopaminergiques générés à partir de cellules ES apparaît comme une thérapie séduisante ; en effet, les cellules ES semblent avoir un avantage décisif par rapport aux autres types de cellules souches, en particulier adultes, du fait de leur plus grande plasticité. Les protocoles d'obtention des cellules ES et de leur différenciation font une large place à la culture in vitro, et la question essentielle, avant toute application clinique, est de savoir si l'épigénome des cellules est préservé au cours de tout ce processus. On sait en particulier que l'empreinte parentale est très sensible aux conditions de culture. Or, des altérations de l'empreinte parentale sont associées à de nombreux cancers chez l'homme. L'empreinte parentale des cellules ES est-elle susceptible d'être altérée par les cultures in vitro intensives (culture et repiquages successifs), leur différenciation en précurseurs neuronaux in vitro, le stress que constitue une greffe dans le cerveau et l'adaptation à un nouvel environnement ... ? L'unité Inserm U846 a développé un modèle de singe Rhésus parkinsonien permettant de tester la validité et l'efficacité thérapeutique d'une stratégie de remplacement cellulaire utilisant les cellules ES. F Wianny et C Dehay ont dérivé une nouvelle lignée de cellules ES chez le singe Rhésus, la lignée LYON-ES1 capable de se différencier en précurseurs neuronaux in vitro qui peuvent être greffés dans le cerveau de singe Rhésus traité au MPTP.

Notre projet est d'évaluer l'impact de différents processus, culture in vitro, sur supports artificiels, différenciation in vitro ou in vivo après greffe dans le cerveau de précurseurs neuronaux, sur la qualité de l'empreinte parentale des cellules ES et de leurs dérivés différenciés. Pour cela, nous analyserons le profil de méthylation de 2 centres d'empreinte témoins, l'un soumis à empreinte maternelle, snrpn, l'autre soumis à empreinte paternelle, H19/Igf2, et l'expression monoallélique des gènes qu'ils contrôlent (snrpn, H19 et Igf2). Cette étude devrait permettre de définir les meilleures conditions de culture, de différenciation et de greffe des cellules ES et de leurs dérivés différenciés pour que leur épigénome soit préservé dans l'hypothèse d'une application clinique sécurisée. Les enseignements que nous tirerons de nos expériences avec la lignée ES de primate seront précieux pour passer à l'étude d'autres types de cellules souches, adultes en particulier qui doivent subir un remodelage épigénétique important pour revenir à un état indifférencié.

Résultats

Wianny, Florence, Thierry Blachère, Murielle Godet, Rémi Guillemas, Véronique Cortay, Pierre-Yves Bourillot, Annick Lefèvre, Pierre Savatier, et Colette Dehay. 2016. « Epigenetic status of H19/IGF2 and SNRPN imprinted genes in aborted and successfully derived embryonic stem cell lines in non-human primates ». Stem Cell Research 16 (3): 557-67.

[Retour tableau](#)

Evaluation du processus d'information dans le cadre de greffe intracérébrale de cellules embryonnaires

MAISON Patrick - INSERM CHU Henri Mondor

[Retour tableau](#)

Résumé

Le processus d'information et de consentement éclairé qui est légalement et éthiquement au centre de la conduite sur la recherche de l'homme doit être adapté aux spécificités des recherches et du soin (potentiel) par i) greffe de cellules ii) notamment de cellules fœtales iii) en intracérébrale. L'essai MigHD (multicentric intracerebral fetal grafting trial in Huntington's disease) offre une opportunité unique d'aborder cette question. En effet, il s'agit d'un essai de grande ampleur sur l'efficacité des greffes de cellules fœtales en intracérébrales chez des patients atteints de maladie de Huntington. Cette étude ancillaire à l'essai vise à examiner à travers un questionnaire et des entretiens, la compréhension et les perceptions du processus d'information et de consentement éclairé à court et à long terme par les patients et leurs accompagnants. Elle vise à évaluer la capacité des patients à donner un consentement éclairé sur les différents aspects de cet essai. Elle permettra aussi d'évaluer l'intérêt de l'association d'un accompagnant au processus de consentement. Cette étude est unique car elle est la première évaluation du processus de consentement éclairé, écrit et oral dans le cadre d'un essai de transplantation intracérébrale de cellules fœtales à grande échelle et au long terme. Cette étude permettra d'identifier les failles et les attentes des patients et de leurs accompagnants sur le processus de consentement dans ce contexte. Nous pourrions ainsi proposer des solutions d'amélioration de ce processus pour chacun des points spécifiques au contexte : greffe de cellules, cellules d'origine fœtale, greffe intracérébrale. Ces mesures pourront concerner l'information et les moyens nécessaires à sa compréhension et rétention dans le cadre de la recherche et du soin.

Les participants inclus dans la présente étude (patients et accompagnants) sont invités à remplir un questionnaire à questions ouvertes ou fermées à trois reprises lors de l'essai MIGH-HD. Il s'agit d'un essai de phase III randomisé évaluant l'allogreffe fœtale dans la maladie de Huntington chez 60 patients francophones. La randomisation à 12 mois (M12) est effectuée de manière à déterminer si les patients seront greffés à M13 et M14 ou plus tardivement à M33 et M34. La comparaison principale a lieu à M32 entre les deux groupes. Les greffes à M33 et 34 sont réalisées à titre compassionnelle et permettront de comparer les pentes d'évolution des patients avant et après greffe. Le questionnaire de l'étude ancillaire concernant ce projet est proposé après M1 (signature du consentement), après M12 (à 1 an) et après la dernière visite M52 (à 4 ans et 4 mois). Huit centres francophones (en France et Belgique) participent au projet. 50 patients et 31 accompagnants ont déjà répondu aux deux premières passations du questionnaire. Faute de moyen humain, les questionnaires n'ont pu être proposés à l'ensemble des 60 participants à l'essai MIGHD. Pour les patients et accompagnants déjà inclus, il reste à compléter les passations de M52 en 2011-12 pour ces 50 patients et 31 accompagnants et l'organisation de focus groupe.

Le questionnaire a été conçu pour évaluer à court et long terme chez le patient et l'accompagnant : 1) la compréhension: sur les différents éléments spécifique et non spécifique de l'essai et du traitement

2) la satisfaction de l'information sur ces points

3) les attentes et les motivations

Les analyses qualitative et statistique seront descriptives et comparatives. Les avis réglementaires nécessaires (CCTIRS et CNIL ont obtenu). La fin de cette étude ancillaire est prévue pour fin 2012.

Thérapie de la porphyrie érythropoïétique congénitale à l'aide des cellules souches pluripotentes induites

MOREAU-GAUDRY François - ADR Bordeaux Institut François Magendie, Bordeaux

[Retour tableau](#)

Résumé

La thématique de recherche principale de notre laboratoire porte sur la thérapie génique des maladies génétiques et en particulier de la porphyrie érythropoïétique congénitale (PEC). C'est une maladie autosomique caractérisée par un déficit en URO III synthase (UROS). La sévérité de la maladie et l'absence de traitement spécifique en dehors de la greffe de moelle, lorsqu'il existe un donneur HLA compatible, sont des arguments forts pour évaluer la faisabilité de la thérapie génique pour cette maladie. Un vecteur lentiviral exprimant l'ADNc UROS a déjà permis la correction d'une souris transgénique PEC.

La découverte majeure des facteurs de transcriptions nécessaires pour la reprogrammation des cellules somatiques en cellules pluripotentes, appelées iPSC, ouvre de nouvelles perspectives dans le domaine la thérapie génique et de la médecine régénérative. Les cultures cellulaires de cellules humaines in vitro différenciées à partir d'iPSC pourraient constituer un complément essentiel aux études sur les modèles animaux de la maladie.

Deux problèmes principaux limitent le développement de la thérapie génique des maladies immuno-hématologique : le premier est la disponibilité des cellules. Le nombre minimal de cellules souches hématopoïétique (CSH) CD34+ nécessaires pour une complète reconstitution n'est pas toujours atteint. L'obtention d'un grand nombre de CSH à partir de quelques iPSC permettrait de lever cette limitation. Le deuxième problème est le risque de mutagenèse insertionnelle due à l'activation d'un oncogène par le promoteur du provirus au voisinage du site d'intégration. Pour prévenir ce risque, la localisation du site d'intégration du provirus pourra être caractérisée par LAM PCR.

Notre approche méthodologique réside dans le développement d'un système d'expression transitoire des facteurs de transcription soit en utilisant des vecteurs lentiviraux excisables par un système CRE/Lox soit par la transfection d'ARN modifiés codant pour les facteurs de reprogrammation.

1°) Dans le projet humain la génération d'iPSC humaines sera obtenue à partir de fibroblastes, de kératinocytes et de CD34+ provenant de patients PEC. Les cellules somatiques seront préalablement corrigées à faible multiplicité d'infection suivie de la génération d'iPSC. Le séquençage du site d'intégration provirale permettra de choisir les clones iPS contenant une insertion silencieuse à distance de tout oncogène. Les CSH dérivées d'iPSC seront ensuite purifiées et caractérisées par greffe dans des souris immunodéficientes.

2°) Dans le projet murin, les cellules somatiques choisies seront soit des fibroblastes soit des CSH murines (Sca+/lin-) provenant de notre modèle PEC. La génération d'iPSC à partir de cellules corrigées sera également réalisée par vecteur lentiviral excisable ou ARN. Les iPSC corrigées seront différenciées en CSH, purifiées, puis transplantées dans des souris PEC receveuses préalablement conditionnées par injection de Busulfan.

L'enjeu de ce projet est d'évaluer l'intérêt de la thérapie génique associée à la génération de cellules iPS dans un modèle de maladie héréditaire hématologique : la PEC.

Résultats

Bedel, Aurélie, Miguel Taillepierre, Véronique Guyonnet-Duperat, Eric Lippert, Pierre Dubus, Sandrine Dabernat, Thibaud Mautuit, et al. 2012. « Metabolic Correction of Congenital Erythropoietic Porphyria with iPSCs Free of Reprogramming Factors ». The American Journal of Human Genetics 91 (1): 109-21.

[Retour tableau](#)

THERAPIE CELLULAIRE: Analyse des déterminants immunologiques de la réponse clinique observée après Traitement par Cellules Souches Mésenchymateuses (CSM) Allogéniques chez les patients atteints de Sclérodémie Systémique

FARGE Dominique - Unité de Médecine Interne UF04 : Maladies Auto-immunes et Pathologie Vasculaire,

Centre de référence des maladies auto-immunes systémiques rares d'Ile-de-France, Filière 'FAI2R' –Hôpital Saint-Louis

[Retour tableau](#)

Résumé

Objectifs

Les objectifs initiaux du projet global déposé à l'appel d'offre recherche 2018 étaient :

- d'analyser les effets immuno-modulateurs et anti-fibrotiques de l'injection de cellules souches mésenchymateuses allogéniques (allo-CSM) dérivées de la moelle osseuse (MO) (allo-CSM-MO) au plan systémique et cutané chez 12 patients atteints de Sclérodémie Systémique (SSc) traités dans l'essai français de phase I-II (NCT02213705, financement PHRC AOM 11-250).

- d'améliorer la compréhension des inter-relations entre capacité immunorégulatrice des allo-CSM-MO et réponse clinique observée, immunologique et cutanée chez les patients SSc avant, 1 et 3 mois après traitement.

La demande initiale de soutien dans le cadre de l'appel d'offres Recherche de l'ABM était de 40 000 €. La somme attribuée par l'ABM a été de 10 000€, nous ayant conduit à restreindre nos objectifs scientifiques à l'analyse des effets immuno-modulateurs des allo-CSM-MO au plan systémique.

Méthodologie

Le matériel analysé a été obtenu à partir d'échantillons issus d'une collection biologique déclarée aux autorités de santé compétentes dans le cadre de la recherche clinique NCT02213705.

Les effets immuno-modulateurs des allo-CSM-MO ont été étudiés par :

- l'analyse spécifique des sous-populations lymphocytaires dans le sang périphérique des patients prélevés avant, à 1 mois (M1) puis à 3 mois (M3) après injection d'allo-CSM-MO, réalisée par cytométrie en flux sur cellules mononucléées de sang périphérique, puis complétées par des approches transcriptomiques et fonctionnelles sur des sous-populations d'intérêt pour leur effet immunosuppresseur.

- l'analyse de facteurs solubles impliqués dans la physiopathologie de la SSc, réalisée par Luminex sur des échantillons de plasma de patients SSc prélevés avant, à 3 mois puis à 6 mois après injection d'allo-CSM-MO

- la caractérisation fonctionnelle in vitro des propriétés immuno-suppressives réalisées sur les CSM-MO issus des différents donneurs de moelle osseuse.

La corrélation de l'ensemble des résultats de ces analyses avec la réponse clinique des patients a ensuite été testée.

Résultats obtenus :

L'injection d'allo-CSM-MO chez les patients SSc est associée à une augmentation du taux de lymphocytes T CD8pos (à M1) et de NK (à M1 et M3) ainsi qu'à l'induction de populations lymphocytaires immuno-suppressives, dont les propriétés transcriptionnelles et fonctionnelles ont été analysées par de nouvelles techniques quantitatives d'évaluation immunologique.

Les patients qui sont apparus répondeurs au plan clinique à 3 ou 6 mois après injection de CSM-MO présentaient un taux élevé de TGF- β plasmatique. L'absence de réponse clinique est associée à une caractérisation in vitro des CSM-MO montrant une faible activité IDO, une faible production de CCL2 et une faible expression de HLA-DR.

En conclusion, le suivi immunologique des patients traités par allo-CSM-MO a été amélioré par l'analyse de différents aspects immunologiques essentiels à la compréhension des mécanismes d'action des CSM, et des fonctions immunosuppressives associées au bénéfice clinique des CSM-MO ont été suggérées.

Résultats

Farge, Dominique, Séverine Loisel, Pauline Lansiaux, et Karin Tarte. 2021. « Mesenchymal stromal cells for systemic sclerosis treatment ». Autoimmunity Reviews 20 (3): 102755. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2021.102755>.

[Retour tableau](#)

Année: 2022

Pré-conditionnement des cellules stromales mésenchymateuses ex vivo avec alpha-tocophérol : accélération de la régénération osseuse ?

IVANOVIC Zoran - Département de Recherche

Etablissement Français du Sang Nouvelle Aquitaine, CS21010, 33075 Bordeaux

[Retour tableau](#)

Résumé

Objectifs

L'objectif de cette étude est de tester l'hypothèse selon laquelle le traitement ex vivo des cellules stromales mésenchymateuses (CStroM) avec l'alpha-tocophérol (AT) peut améliorer leur participation à la régénération d'un défaut critique d'os. Cette hypothèse est établie sur la base des résultats que l'AT diminue la consommation de l'oxygène mitochondrial et par conséquent, maintient la primitivité des cellules souches mésenchymateuses et « pousse » la différenciation des progéniteurs engagés vers l'ostéogénèse. Ces effets sont obtenus sans activation de l'apoptose ni de la nécrose des cellules, c'est-à-dire sans effet toxique de l'AT.

Les résultats attendus

Nous espérons que les CStroM traitées avec l'AT montrent une meilleure capacité de régénération osseuse se traduisant par une résolution des défauts plus rapide et de meilleure qualité. Dans ce cas, nous allons tester, sur un modèle animal, la preuve de principe d'une procédure thérapeutique (accélération de la régénération osseuse) innovante. La mise au point d'un essai clinique sur grand animal représente une perspective directe de ce projet, ainsi que le développement d'un médicament de thérapie innovante (MTI) par la suite.

Méthodologie

La base de ce projet est le modèle de défaut critique de calvaria induit par une trépanation chez le rat. Ce modèle est utilisé et maîtrisé par le Laboratoire BioTis. La préparation des CStroM s'effectuera à partir de moelle osseuse de rat. Immédiatement après le « passage 0 », lors du premier passage ex vivo, les cellules seront traitées avec AT et combinées avec un hydrogel puis implantées dans le défaut de calvaria. Deux conditions, l'hydrogel non cellularisé et l'hydrogel cellularisé avec des CStroM non traitées avec AT, seront utilisés comme contrôles. L'analyse du processus et de l'efficacité de la régénération osseuse se fera grâce à des techniques d'imagerie et d'analyses histologiques, après le sacrifice des animaux.

[Retour tableau](#)