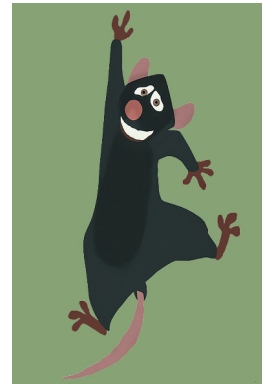


Lu pour Vous Préclinique

Dominique Mornet



La xéno greffe : un outil performant ! Protocole pour mieux suivre l'évolution d'une dystrophie musculaire



Ancien DR2CNRS, PhyMedExp,
Université de Montpellier,
Inserm, CNRS, Montpellier
34295 Cedex 5, France.
domimornet@gmail.com

Résumé

Cette revue [1] résume de manière précise les protocoles à utiliser pour programmer une thérapie permettant de limiter l'évolution de divers types de dystrophies musculaires humaines. Pour cela, la revue souligne qu'il est particulièrement efficace de réaliser des xéno greffes. On aura ainsi accès à un îlot de muscle squelettique humain pathologique dont on pourra suivre le processus de réparation et de régénération dans un environnement musculaire. En règle générale, le protocole à suivre pour pratiquer une xéno greffe implique l'utilisation d'une souris hôte immunodéficiente dont le muscle est altéré dans un premier temps de manière à créer chez cet animal une niche pour la greffe de cellules humaines dystrophiques. Les méthodes de pré-lésions musculaires incluent les rayonnements ionisants (RX), les perturbations mécaniques (gel-dégel), et l'utilisation d'agents pharmacologiques myotoxiques (cardiotoxine). Le type de cellule humaine à intégrer au muscle murin lésé peut concerner aussi bien des myoblastes, des cellules satellites, des cellules souches pluripotentes induites, des mésangioblastes, ou des cellules immortalisées précurseurs du muscle ou d'autres lignées cellulaires multipotentes et la méthode d'administration sera intramusculaire de manière locale ou de manière systémique. De plus, des interventions pour favoriser le développement musculaire sont obtenues par l'exercice poussé, par la stimulation électrique, par injection de petites molécules synthétiques, de facteurs de croissance, de la myostatine et de divers inhibiteurs du TGF- β . Dans cette revue figure un vaste éventail de techniques

disponibles pour aider les chercheurs dans la conception de futures expériences visant à créer des xéno greffes musculaires robustes chez les hôtes rongeurs. En résumé, il apparaît que le champ des investigations concernant les xéno greffes est à encourager, non seulement en utilisant des méthodes bien établies, mais aussi en testant de nouvelles approches qui peuvent être applicables à diverses questions sur la biologie et la physiopathologie musculaire.

Commentaire

Le but de cette revue est de présenter un protocole général pour permettre d'observer, mais aussi de traiter des cellules musculaires humaines pathologiques (cas des dystrophies DMD ou FSHD) dans un environnement musculaire sain. Cela implique une sélection de souches hôtes de souris immunodéficiences capables de recevoir une greffe de cellules musculaires humaines dystrophiques, puis sur de telles candidates, de proposer les stratégies pour provoquer des blessures musculaires de manière à créer un environnement cellulaire susceptible de recevoir une greffe. Ensuite l'ensemble des cellules sélectionnables pour potentiellement réaliser une telle greffe, et les diverses stimulations qui furent tentées jusqu'à maintenant pour augmenter l'efficacité de la greffe. On parle alors de xéno greffes de muscles humains chez la souris qui fournissent ainsi un outil important et original pour l'étude de la physiologie et de la physiopathologie du muscle humain, ainsi que des tissus uniques sur lesquels tester la spécificité et efficacité des médicaments destinés à traiter des maladies humaines en général et des pathologies du muscle en particulier. Idéalement, les xéno greffes doivent représenter de nombreuses myofibrilles d'origine humaine parfaitement intégrées et stables au sein d'une zone définie du muscle hôte, et qui peuvent être ensuite isolées et étudiées sans contamination significative par le tissu hôte murin. Actuellement, des approches utilisant les iPSCs semblent prometteuses comme cellules modèles des dystrophies DMD ou FSHD [2] sur

lesquelles effectuer diverses approches thérapeutiques. Cependant, il semble important de souligner, comme l'indiquent les auteurs de cette revue [1] que la xénogreffe est un outil de choix pour démontrer que la surexpression de DUX4, l'agent pathogène dans la FSHD, provoque de nombreux changements génétiques dans le muscle murin qui ne sont pas visibles dans un muscle FSHD humain. Ce dernier constat met en avant un intérêt majeur pour la xénogreffe comme un outil performant pour l'étude intégrée de diverses dystrophies musculaires.

Xenograft: a powerful tool! Protocol to better follow the evolution of muscular dystrophy

LIENS D'INTÉRÊT

Les auteurs déclarent n'avoir aucun lien d'intérêt concernant les données publiées dans cet article.

RÉFÉRENCES

1. Mueller AL, Bloch RJ. Skeletal muscle cell transplantation: models and methods. *J Muscle Res Cell Motil* 2019 Aug 7 (sous presse).
2. Ortiz-Vitali JL, Darabi R. iPSCs as a platform for disease modeling, drug screening, and personalized therapy in muscular dystrophies. *Cells* 2019 Jan 3 ; 8(1). pii: E20.

Translational Research Summer School 2020!

We are delighted to announce that we are already beginning to make plans for our third Translational Research Summer School which will be held in July 2020 in Leiden, Netherlands.

Building on the past two summer schools, both of which received excellent feedback, our residential course will furnish attendees such as researchers and clinicians with a well-rounded knowledge of the translational pathway. Attendees will also benefit from the very latest knowledge available in the neuromuscular community as this course is delivered by key stakeholder in the field.


Areas that were previously covered include...

- Neuromuscular diseases and current care and management practices
- Bench to bedside research
- Challenges for rare disease therapy development and networking solutions
- Tools of the trade for preclinical research.
- An introduction to TACT (TREAT-NMD Advisory Committee for Therapeutics) and a TACT mock review session
- Introduction to clinical trials
- How the regulatory system works
- The Industry perspective on drug development for rare diseases
- Outcome measures used in clinical trials
- TREAT-NMD tools for clinical trials
- Biomarkers
- PROM development
- Post-marketing

To ensure a high-quality learning environment class sizes are kept deliberately small. With this in mind, we recommend applying promptly to ensure the maximum chance of successfully securing a place at our next Summer School.

We look forward seeing some of you in Leiden!

ern-euro-nmd.eu

 [@euro_nmd](https://twitter.com/euro_nmd)

