

Les cellules souches pluripotentes induites: une nouvelle voie pour modéliser la trajectoire pédiatrique de la BPCO

Dr Engi Ahmed, Département des maladies respiratoires CHU de Montpellier hôpital Arnaud de Villeneuve, Unité Inserm 1046.

Les cellules souches humaines pluripotentes induites (hiPSCs) offrent une opportunité unique de modéliser le développement humain normal et pathologique de l'appareil respiratoire. Il est possible grâce aux caractéristiques des cellules souches, de produire in vitro de manière reproductible et en large quantité des épithéliums bronchiques humains. Cette technologie permettra d'identifier de nouvelles cibles dans les maladies pulmonaires chroniques, en particulier la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO). Ce projet avait pour objectif de modéliser in vitro les trajectoires de la BPCO, en lien avec une origine développementale et la susceptibilité au tabac.

Méthodes Nous avons i) généré les hiPSC à partir de cellules du sang issues de patients BPCO sévères et de sujets fumeurs sains (contrôles): il s'agit de la reprogrammation; nous avons ensuite ii) mis au point un protocole de différenciation dirigée des hiPSC en épithélium bronchique en interface air liquide (iALI), en récapitulant le développement pulmonaire par biomimétisme: induction de la gastrulation (Anterior Primitive Streak -APS), feuillet endodermique (Definitive Endoderm -DE), intestin antérieur primitif (Anterior Foregut Endoderm) et sa spécification (Ventralized AFE) en progéniteurs bronchiques NKX2.1+. Ces derniers ont ensuite été différenciés en interface air-liquide (iALI), afin d'obtenir un épithélium bronchique (iALI).

Résultats La maturation des progéniteurs bronchiques NKX2.1 en ALI a permis d'obtenir en 4 semaines un épithélium bronchique mature et fonctionnel (iALI), partageant les caractéristiques d'un épithélium humain respiratoire in vivo. L'ensemble des sous-types cellulaires étaient retrouvés, à savoir les cellules basales (KRT5+), ciliées (TubIV+), caliciformes (MUC5AC+), Club (CCSP+), ainsi que des cellules neuroendocrines (CHGA+). L'épithélium généré était fonctionnel et produisait les protéines MUC5AC et CCSP, et les cils motiles généraient un battement ciliaire.

Conclusion La reprogrammation et la différenciation des hiPSC en épithélium bronchique iALI mature et fonctionnel est maintenant accessible à une utilisation plus large. Les outils de séquençage à haut débit (transcriptomique dans notre étude), permettront également de découvrir de nouveaux candidats, représentants de potentielles cibles en vue d'un criblage pharmacologique.