

Optimisation de la thérapie cellulaire pour le traitement des cardiopathies ischémiques: conditionnement *in vitro* et suivi *in vivo* de cellules souches mésenchymateuses

Bastien Rioux*^{1,2}, Mélanie Borie², Henry Aceros^{1,2}, Minh Quan Vu^{1,2}, Louis Mathieu Stevens^{1,2}, Samer Mansour^{1,2}, Shant Der Sarkissian^{1,2}, Nicolas Noiseux^{1,2}

Introduction. La transplantation de cellules souches est proposée pour améliorer la réparation cardiaque suite à un infarctus du myocarde. Les données des études cliniques démontrent la faisabilité et la sécurité de la thérapie cellulaire avec une certaine efficacité à améliorer la fonction cardiaque qui demeure cependant variable et souvent marginale. Les principaux freins à la thérapie cellulaire cardiaque sont la mauvaise rétention et la pauvre survie des cellules transplantées dans le microenvironnement hypoxique et inflammatoire du tissu cardiaque ischémique. Le conditionnement pharmacologique consiste à stimuler les mécanismes intracellulaires de protection contre les stress pour améliorer la survie des cellules souches transplantées. Le célastrol est une molécule d'origine végétale dont les bénéfices en pathologies inflammatoires sont connus depuis des siècles. Notre équipe est la première à avoir démontré son utilité dans le traitement contre l'infarctus du myocarde. Notre projet vise à optimiser le potentiel thérapeutique de cellules souches mésenchymateuses (CSM) à l'aide d'un conditionnement pharmacologique au célastrol. Nous évaluerons la reprise de la perfusion induite par la transplantation de CSM de rats optimisées au célastrol dans un modèle d'ischémie de la jambe chez le rat et caractériserons la rétention de ces cellules au moyen de différents marqueurs.

Méthodes. Des CSM de rats ont été traitées au célastrol (10^{-10} à 10^{-6} M, 1h) ou son véhicule (DMSO 0,1%, 1h) puis exposées à un environnement oxydatif (H_2O_2 3mM, 1h). Leur survie a été quantifiée en microscopie à fluorescence par *live/dead*. Des CSM traitées au DMSO ont été marquées (Vybrant DiD, Vybrant CFDA et BrdU) avant d'être transplantées dans des quadriceps ischémiques de rats. Le signal *in vivo* a été obtenu par imagerie optique (eXplore Optix) sur 9 jours alors que le signal *ex vivo* a été obtenu sur lame en microscopie à fluorescence et immunohistochimie. La reprise de la perfusion dans le modèle d'ischémie a été suivie au laser Doppler sur 9 jours.

Résultats. La survie cellulaire au stress oxydatif est significativement améliorée avec le conditionnement au célastrol de 10^{-6} à 10^{-9} M selon un patron dose-dépendant. La reprise du flot dans le modèle d'ischémie suit un modèle logarithmique. La dynamique du suivi *in vivo* des CSM transplantées est caractérisée par une rétention initiale suivie d'une diminution graduelle du signal. La détection de cellules souches sur des coupes histologiques du tissu transplanté est positive pour le DiD, le CFDA et le BrdU.

Discussion. Le conditionnement au célastrol constitue une voie d'optimisation de la thérapie cellulaire pour la médecine régénérative. Les techniques de suivi de la reperfusion du modèle d'ischémie de la jambe chez le rat et de suivi de l'implantation des CSM sont prometteuses et ouvrent la porte à la caractérisation de l'effet du conditionnement de CSM au célastrol sur ces deux paramètres.

Faculté de médecine, Université de Montréal¹ et CRCHUM²

Support : ThéCELL-FRQS, Département de chirurgie de l'Université de Montréal, COPSÉ.