



## Des cellules hiPSC déficientes en dystrophine transformées en cardiomyocytes

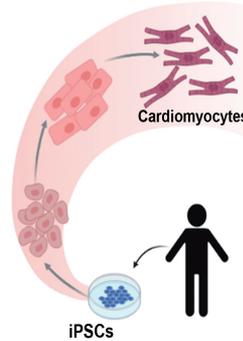
### Résumé

La littérature fait déjà état de nombreuses lignées indépendantes de cellules souches pluripotentes humaines (hiPSC) déficientes en dystrophine, qu'elles soient issues de patients atteints de myopathie de Duchene (DMD), ou de mutations du gène *DMD* induites chez l'animal par la technique CRISPR/Cas9. Les auteurs de l'article [1] ont réussi à transformer certaines de ces lignées de cellules souches pluripotentes (hiPSC) en cardiomyocytes (CC), créant ainsi une nouvelle lignée appelée DMD-CC. Celle-ci est susceptible de mimer le phénotype cardiaque observé dans la myopathie de Duchenne. Les cellules souches porteuses de mutations du gène *DMD* étaient globalement moins enclines à se différencier en CC. La lignée DMD-CC obtenue a vu son taux de mort cellulaire augmenter avec le temps. On a également noté une surexpression des canaux potassiques (Kir2.1) et calciques (récepteurs de la dihydropyridine). Des études fonctionnelles suggèrent une mauvaise gestion de la libération du calcium à leur niveau. Plusieurs perturbations mécaniques ont été observées sur le plan cardiaque : hypocontractilité, bradycardie, variabilité accrue du rythme cardiaque, et émoussement de la réponse  $\beta$ -adrénergique du fait d'un remodelage de l'expression des récepteurs  $\beta$ -adrénergiques. Ces résultats indiquent que les cellules modèles DMD-CC sont fonctionnellement affectées par le déficit en dystrophine et qu'elles pourraient constituer un outil précieux pour comprendre les déterminants de la cardiomyopathie humaine DMD et évaluer *in vitro* le bénéfice des thérapies.

### Commentaire

Cette équipe de recherche a déjà démontré son expertise en reprogrammant des fibroblastes provenant de deux patients DMD indépendants, l'un avec une délétion des exons 45 à 50 et l'autre allant des exons 48 à 50.

© Valérie Allamand. Créé avec l'aide de BioRender



Ancien DR2CNRS, PhyMedExp,  
Université de Montpellier,  
Inserm, CNRS,  
Montpellier 34295 Cedex 5,  
France.  
[domimornet@gmail.com](mailto:domimornet@gmail.com)

Les cellules souches humaines résultantes dites « hiPSC » possèdent l'expression de marqueurs de pluripotence, une forte capacité de différenciation dans les trois couches germinales, un caryotype normal, et une identité génétique avec les fibroblastes d'origine parentale déficitaires en dystrophine. Ces cellules souches sont référencées comme formant de nouvelles lignées cellulaires [2]. La même équipe avait établi que la libération d'espèces réactives de l'oxygène (ROS) liée à la dérégulation de l'activité de l'oxyde nitrique synthase (NOS) conduisait à une instabilité génomique de ces cellules souches [3]. Ces cellules ont une efficacité limitée quand elles se différencient en cellules cardiaques (CC). Elles arrivent néanmoins à exprimer des marqueurs cardiaques, notamment ceux de la connexine 43 [1]. Les cellules modèles DMD-CC obtenues sont bien déficitaires en dystrophine et constituent un bon modèle capable de reproduire les défauts fonctionnels et la perte cellulaire observés dans la cardiomyopathie DMD, et de servir pour la phase préclinique de thérapies innovantes. ♦

### Pluripotent stem cells lacking dystrophin transformed into cardiomyocytes

#### LIENS D'INTÉRÊT

L'auteur déclare n'avoir aucun lien d'intérêt concernant les données publiées dans cet article.

#### RÉFÉRENCES

1. Jelinkova S, Vilotic A, Pribyl J, et al. DMD pluripotent stem cell derived cardiac cells recapitulate *in vitro* human cardiac pathophysiology. *Front Bioeng Biotechnol* 2020 ; 8 : 535.
2. Jelinkova S, Markova L, Pesl M, et al. Generation of two Duchenne muscular dystrophy patient-specific induced pluripotent stem cell lines DMD02 and DMD03 (MUNii001-A and MUNii003-A). *Stem Cell Res* 2019 ; 40 : 101562.
3. Jelinkova S, Fojtik P, Kohutova A, et al. Dystrophin deficiency leads to genomic instability in human pluripotent stem cells via no synthase-induced oxidative stress. *Cells* 2019 ; 8 (1).