

Partenariat France-Brésil

Vincent Mouly

Le Laboratoire International Associé (LIA) « Thérapie cellulaire et immunothérapie » a été créé par l'Inserm et l'Université Pierre et Marie Curie (UPMC) en France et la Fondation Oswaldo Cruz (FIOCRUZ) et l'Université Fédérale de Rio de Janeiro (UFRJ) au Brésil (2009-2016). Il réunit les expertises en immunologie et matrice extracellulaire des équipes brésiliennes (W. Savino, I. Riederer, F. Pinto-Mariz, C. Benjamim), et en maladies neuromusculaires des équipes françaises (G. Butler-Browne, V. Mouly, O. Benveniste) et a donné lieu à ce jour à trois thèses, 11 publications, et un brevet (biomarqueur pour la DMD).

Le LIA de Thérapie Cellulaire et Immunothérapie est né d'une forte collaboration existant entre l'équipe de G. Butler-Browne du Centre de Recherche en Myologie (CRM, UMRS 974, Institut de Myologie, Paris) et celle de W. Savino à l'Institut Oswaldo Cruz de la FIOCRUZ au Brésil. Initialement créé entre l'Inserm et la FIOCRUZ, il a très rapidement été reconnu aussi par l'UPMC, puis par l'UFRJ, et a reçu des financements des programmes CAPES-Cofecub, Inserm-FIOCRUZ et récemment Ciencia sin Fronteras (Figure 1). Les deux partenaires ont choisi de travailler ensemble sur la migration des précurseurs musculaires humains et leur interaction avec la matrice extracellulaire dans un modèle de xénogreffe qu'ils ont mis au point ensemble avec le laboratoire de J. di Santo (Institut Pasteur, Paris). Ils ont ainsi montré l'importance de la laminine pour ces xénogreffes [1] et l'effet d'un choc thermique sur l'efficacité de la greffe de myoblastes [2]. La cinétique de régénération des précurseurs humains a été établie [3], et le rôle que jouent les macrophages dans la régénération musculaire a été étudié par un étudiant en co-direction [4]. Une étude d'expression de miARN a aussi été réalisée au cours de la différenciation des précurseurs humains [5]. Le potentiel myogénique *in vivo* de cellules souches (AC133) a été quantifié

(Torrente, Rome, Italie) [6]. Enfin, les deux équipes ont mis au point un modèle de souris immunodéficientes et déficientes en dystrophine (RAG/DMD). Le partenariat initial, basé sur la confiance et l'amitié réciproques, a été étendu à des équipes de l'UFRJ (A. Pruffer-Araujo et F. Pinto-Mariz, C. Benjamim), de la FIOCRUZ (A. Bonomo), du LNCC (pour Laboratório Nacional de Computação Científica, A.T. Ribeiro de Vasconcelos) et du CRM (O. Benveniste). Ce partenariat a permis la mise en évidence d'un biomarqueur circulant, VLA-4, chez le chien GRMD (collaboration École nationale vétérinaire d'Alfort) [7] et chez les patients DMD, prédictifs de l'évolution de la maladie [8]. Ce biomarqueur a été breveté, puisqu'il sera un instrument précieux pour la sélection de cohortes de patients et leur suivi au cours



Figure 1
Une équipe du LIA avec G. Butler-Browne et V. Mouly (CRM), I. Riederer (Fiocruz), deux étudiantes et deux post-doctorantes, dans le laboratoire de la FIOCRUZ à Rio-de-Janeiro.

Vincent Mouly
DR2 CNRS, UPMC,
Institut de Myologie,
Groupe Hospitalier
Pitié-Salpêtrière, Paris,
France

Contact
vincent.mouly@upmc.fr

d'essais thérapeutiques innovants. Les projets actuels concernent l'expression des différentes isoformes de laminine au cours de la différenciation musculaire de précurseurs humains et au cours de la régénération *in vivo* par une analyse globale des transcrits humains dans les xénogreffes, particulièrement ceux en relation avec la matrice extracellulaire. Les mêmes approches seront appliquées pour détecter les modifications de la matrice extracellulaire en absence de dystrophine. Enfin, des expériences de perturbation d'expression de ces isoformes (surexpression ou *knock-down*) sont aussi prévues, ainsi que l'analyse d'une lignée immortalisée dérivée d'un patient déficient en laminine (mérosine). D'autres projets concernent l'implication potentielle des cellules dendritiques dans la régénération, et l'étude de facteurs impliqués dans des myopathies inflammatoires. Le projet concernant le biomarqueur VLA-4 sera étendu à l'étude du cœur dystrophique. Enfin, des essais d'induction de tolérance immunologique par voie orale sont en cours chez la souris.

Au-delà des projets communs et de la formation des étudiants, principalement masters et doctorants, ce LIA sert aussi de point d'ancrage pour le développement de coopérations franco-brésiliennes. Ainsi, nous avons participé aux discussions fondatrices concernant une coopération dans le cadre plus général de la neurologie, avec la création future d'un Institut des Neurosciences à la FIOCRUZ. De même, des premiers contacts ont été récemment établis entre l'Institut Universitaire du Cancer de l'UPMC et des chercheurs de la FIOCRUZ, dans le cadre

d'un nouveau développement brésilien dans ce domaine, intitulé FIOCANCER. Nous espérons que ce rôle de cristallisateur de notre LIA permettra le développement de coopérations futures aussi fructueuses que celle que nous connaissons avec nos collègues brésiliens dans le cadre du LIA.

France-Brazil partnership

LIENS D'INTÉRÊT

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

RÉFÉRENCES

1. Silva-Barbosa SD, Butler-Browne GS, de Mello W, *et al.* Human myoblast engraftment is improved in laminin enriched microenvironment. *Transplantation* 2008 ; 85 : 566-75.
2. Riederer I, Negroni E, Bigot, *et al.* Heat shock treatment increases engraftment of transplanted human myoblasts into immunodeficient mice. *Transplant Proc* 2008 ; 40 : 624-30.
3. Riederer I, Negroni E, Bencze M, *et al.* Slowing down differentiation of engrafted human myoblasts into immunodeficient mice correlates with increased proliferation and migration. *Mol Ther* 2012 ; 20 : 146-54.
4. Bencze M, Negroni E, Vallese D, *et al.* Proinflammatory macrophages enhance the regenerative capacity of human myoblasts by modifying their kinetics of proliferation and differentiation. *Mol Ther* 2012 ; 20 : 2168-79.
5. Portilho DM, Alves MR, Kratassiouk G, *et al.* miRNA expression in control and FSHD fetal human muscle biopsies. *PLoS One* 2015 ; 10 : e0116853.
6. Negroni E, Riederer I, Chaouch S, *et al.* In vivo myogenic potential of human CD133⁺ muscle-derived stem cells: a quantitative study. *Mol Ther* 2009 ; 17 : 1771-8.
7. Barthélémy I, Pinto-Mariz F, Yada E, *et al.* Predictive markers of clinical outcome in the GRMD dog model of Duchenne muscular dystrophy. *Dis Model Mech* 2014 ; 7 : 1253-61.
8. Pinto-Mariz F, Rodrigues Carvalho L, Prufer De Queiroz Campos Araujo A, *et al.* CD49d is a disease progression biomarker and a potential target for immunotherapy in Duchenne muscular dystrophy. *Skelet Muscle* 2015 ; 5 : 45.