

# Une expansion en présence d'acide alpha-Lipoïque améliore le contenu en cellules primitives du sang périphérique

*Christelle Debeissat, Mathilde Huart, Maryse Avalon, Pascale Duchez, Laura Rodriguez, Marija Vlaski-Lafarge, Zoran Ivanovic, Philippe Brunet de la Grande*

Département Recherche – EFS-Nouvelle Aquitaine

INSERM U1035

Équipe Cellules Souches Hématopoïétiques Normales et Leucémiques

# Déclaration de conflits d'intérêts

**Nom : BRUNET DE LA GRANGE**

- J'ai, ou ai eu** durant les trois dernières années, une affiliation, des intérêts financiers ou autres intérêts avec un organisme industriel ou commercial de type :
- Rémunération / Bourse / Honoraires
  - Orateur / Consultant
  - Autre :

*Nom de l'organisme / des organismes :*

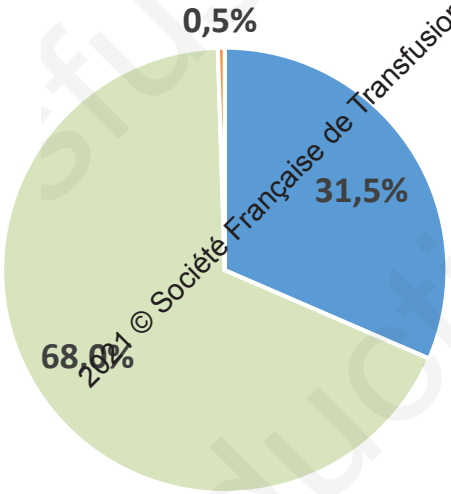
- Je n'ai pas de conflit d'intérêt**

# Contexte de l'étude

## Greffes hématopoïétiques

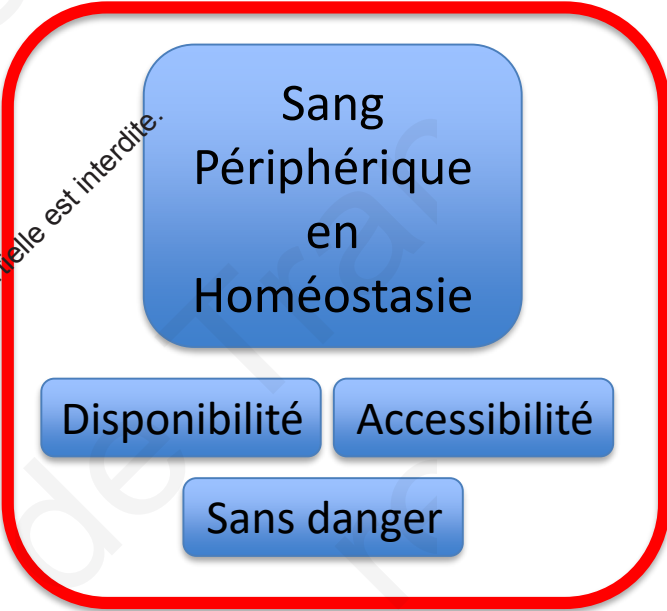
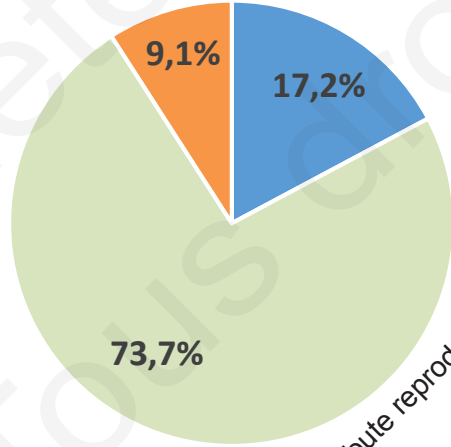
Développement d'un greffon à partir de cellules du sang périphérique en homéostasie

Greffes apparentées\*



- Sang mobilisé
- Moelle osseuse
- Sang placentaire

Greffes non apparentées\*

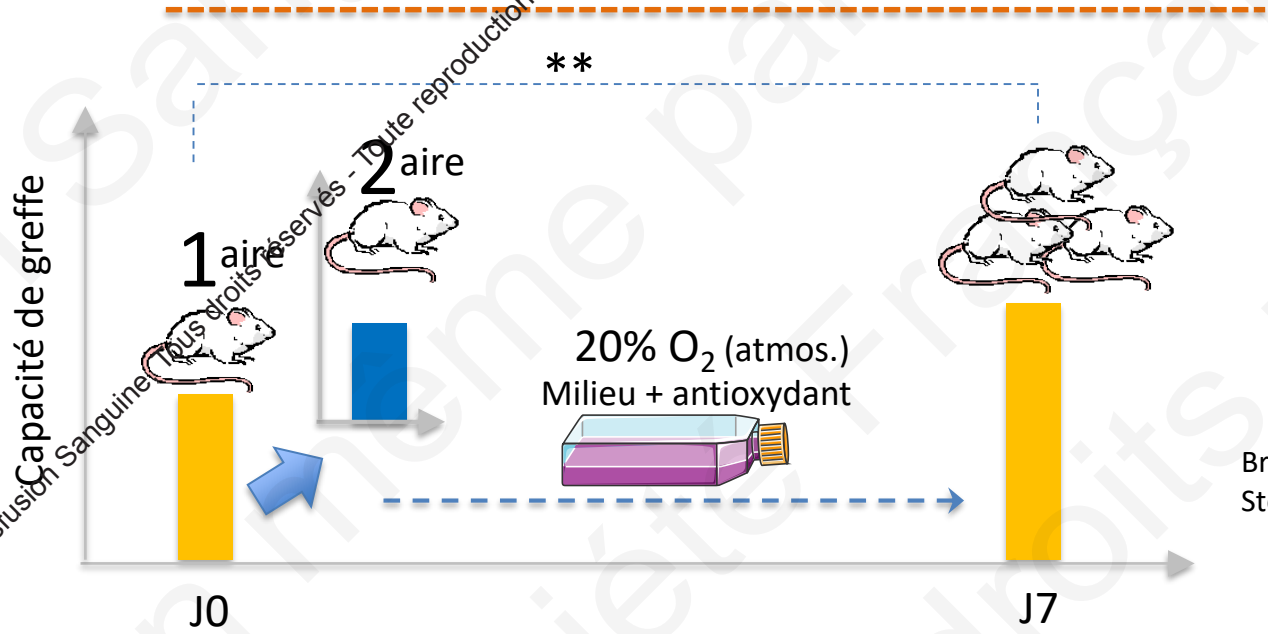


## Amplification ex vivo des greffons hématopoïétiques

\*Répartition sources greffons CSH allogéniques \_ données 2016 d'après ABM  
<https://www.agence-biomedecine.fr/annexes/bilan2016/donnees/cellules/04-national/synthese.htm>

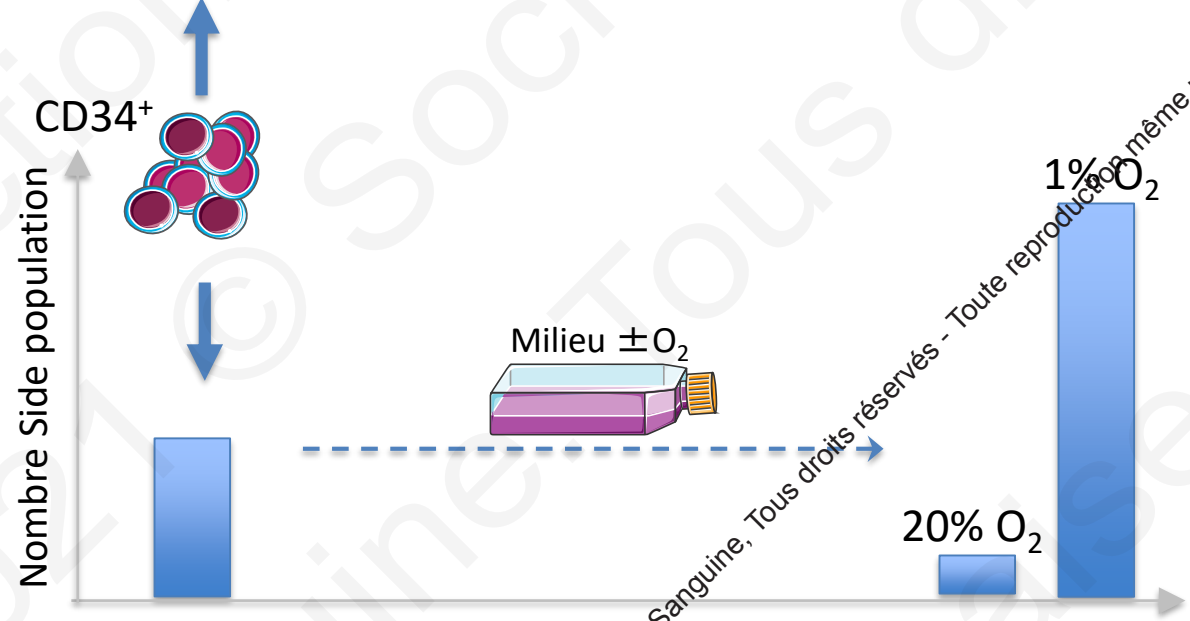
# Données antérieures \_ Sang Périphérique en Homéostasie

**Capacité de greffe**



Brunet de la Grange *et al.*  
 Stem Cell Research 2013

**Contenu cellules immatures**



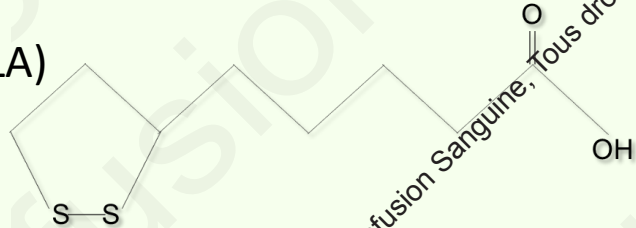
Bourdieu *et al.*  
 Stem Cell J cell Physiol 2018

2021 © Société Française de Transfusion Sanguine, Tous droits réservés - Toute reproduction même partielle est interdite.

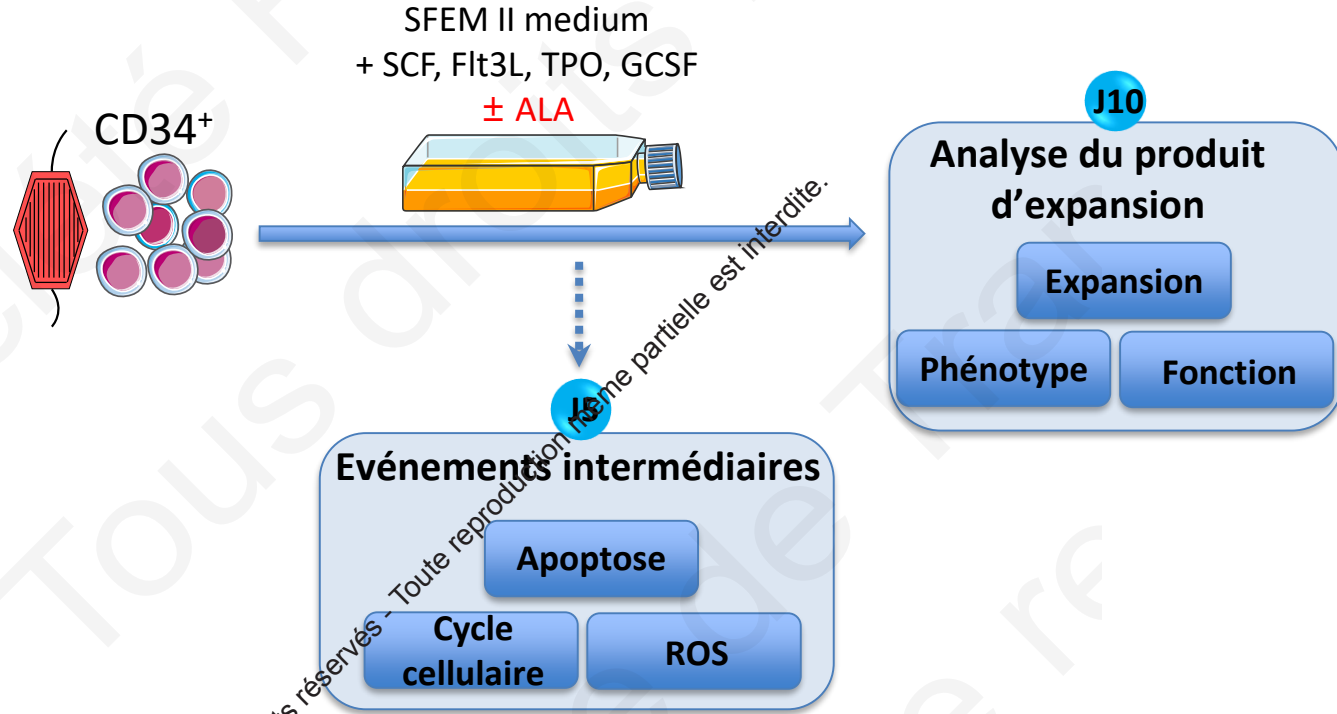
2021 © Société Française de Transfusion Sanguine, Tous droits réservés - Toute reproduction même partielle est interdite.

# L'acide α-Lipoïque (ALA) et démarche expérimentale

(ALA)

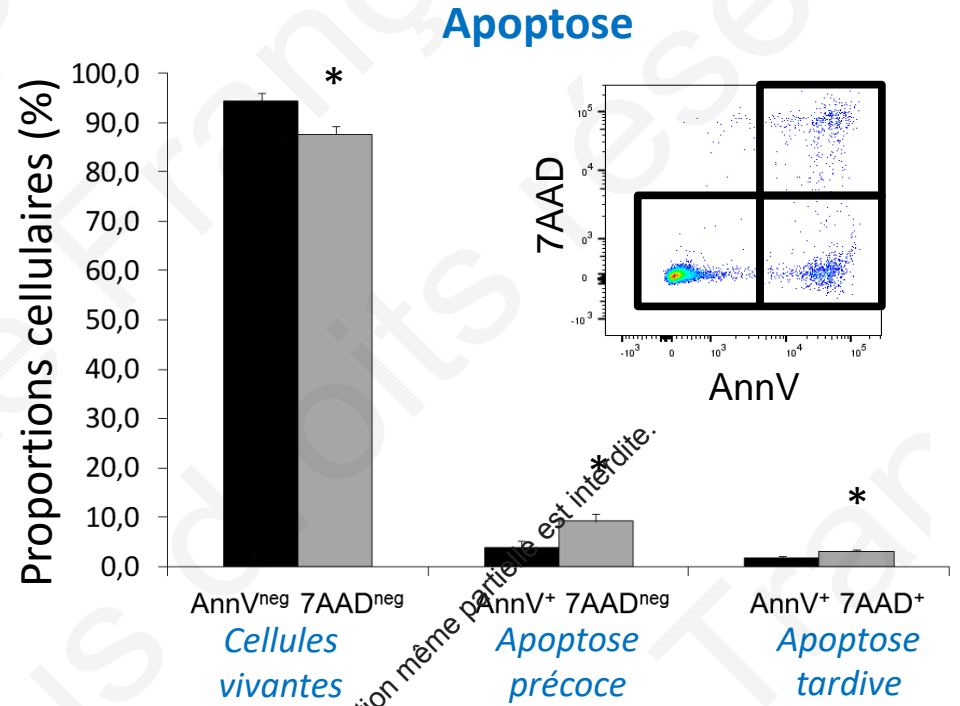
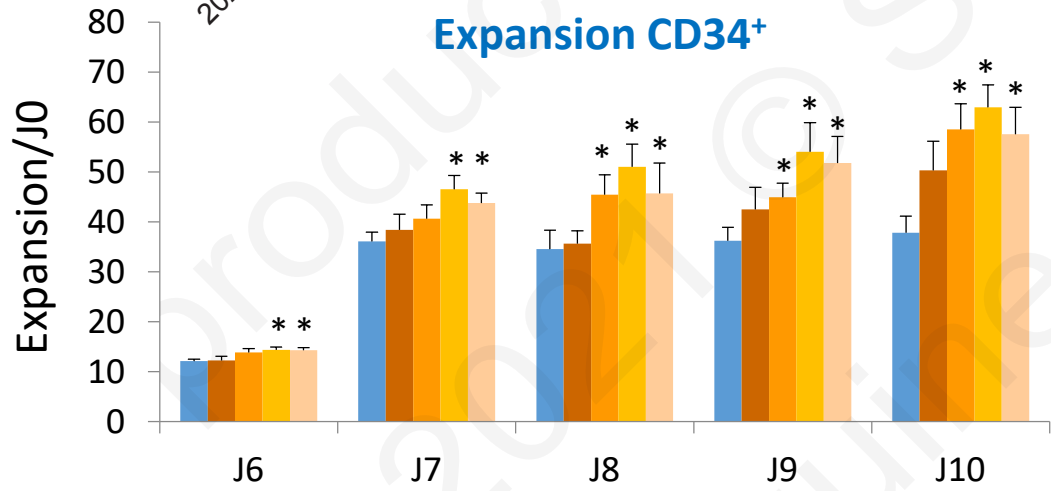
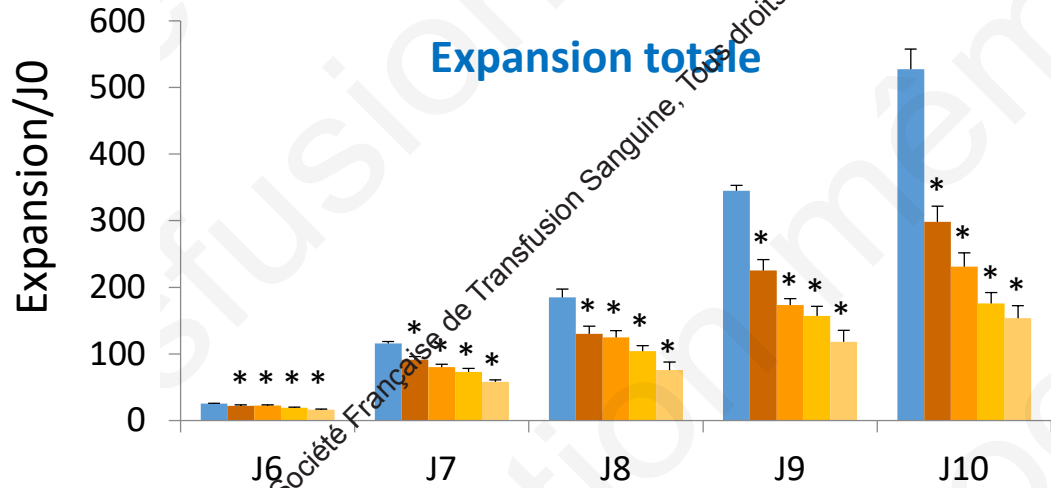


- Synthèse de novo
- Forme liée = coenzyme de plusieurs complexes enzymatiques multi-enzymes (lipoylation) :
  - *Pyruvate déshydrogénase*
  - *Famille 2-céto acide déshydrogénase*
- Forme libre = antioxydant, chélateur de métaux, agent de détoxification



Société Française de Transfusion Sanguine, Tous droits réservés - Toute reproduction même partielle est interdite.

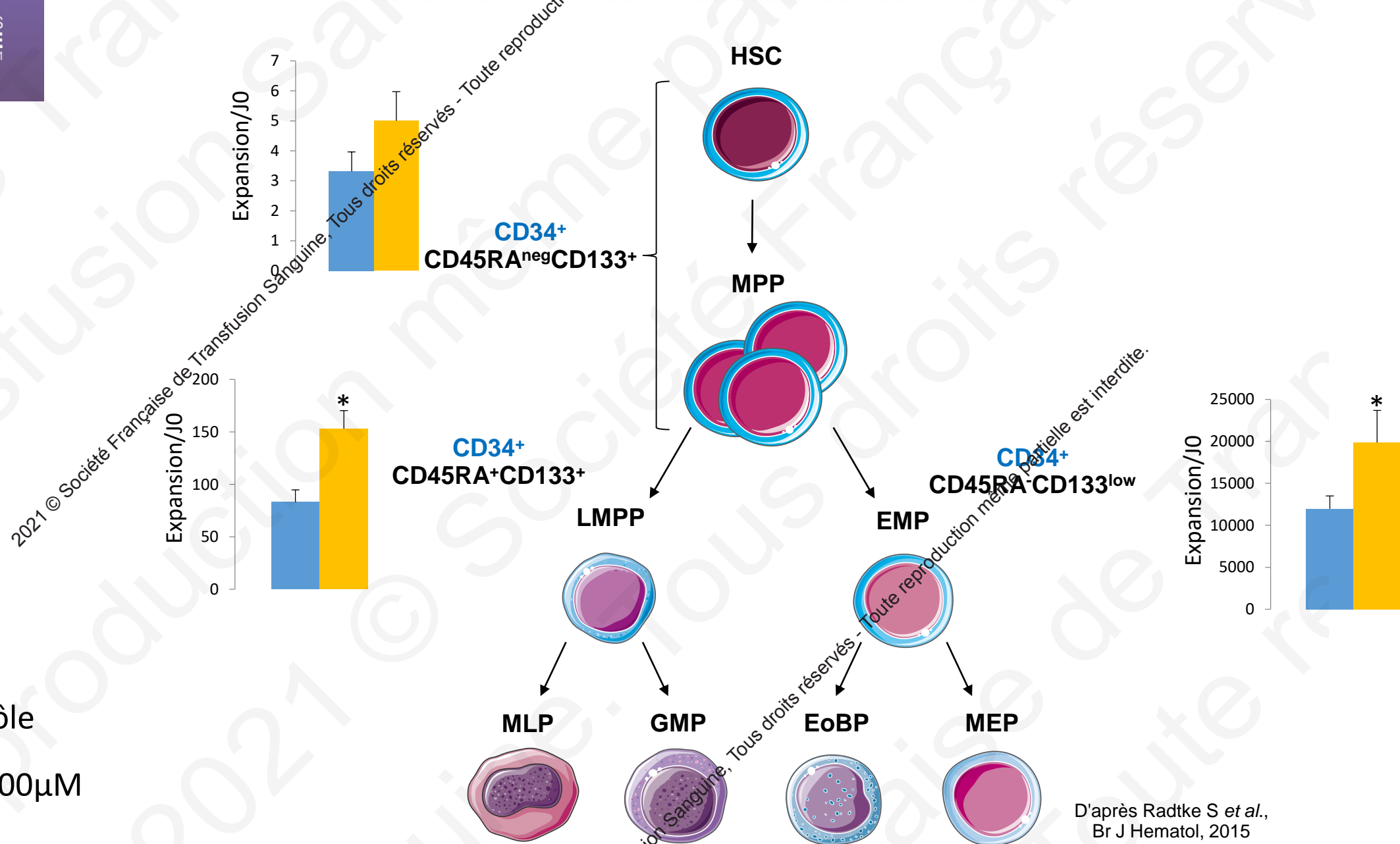
# Expansion cellulaire et apoptose



- Contrôle
- ALA 30μM
- ALA 50μM
- ALA 100μM
- ALA 250μM

\* p<0.05 (Friedman test)

# Analyse phénotypique

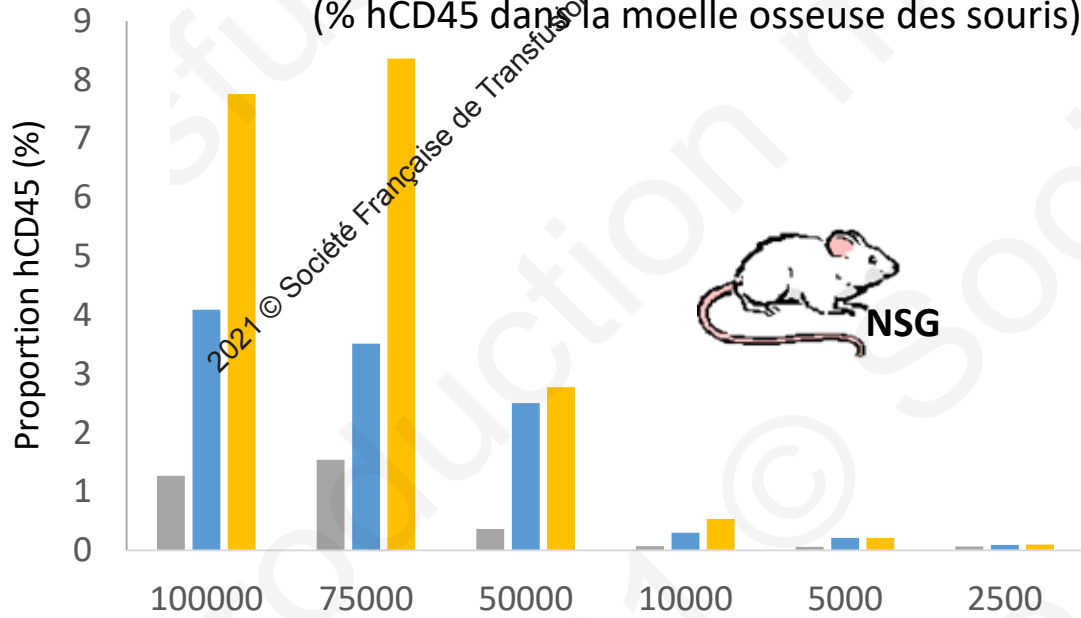


D'après Radtke S et al.,  
 Br J Hematol, 2015

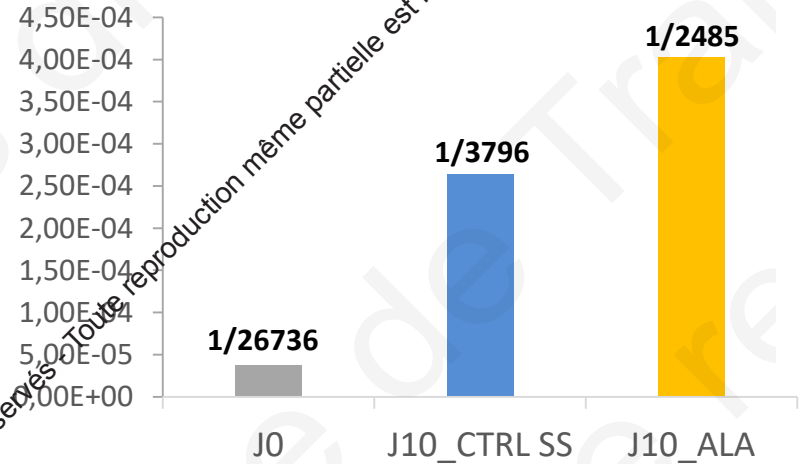
# Analyse fonctionnelle \_ Capacité de greffe

n=2 ; 5-10 souris par condition

Test SRC - Médiannes de greffe  
 (% hCD45 dans la moelle osseuse des souris)



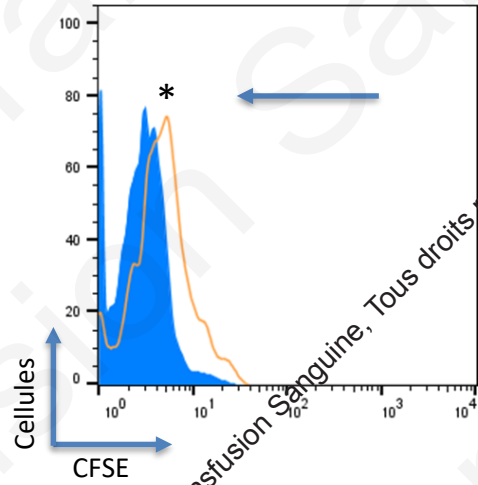
Fréquence des SRC (test ELDA)



JO
  Contrôle
  ALA 100µM

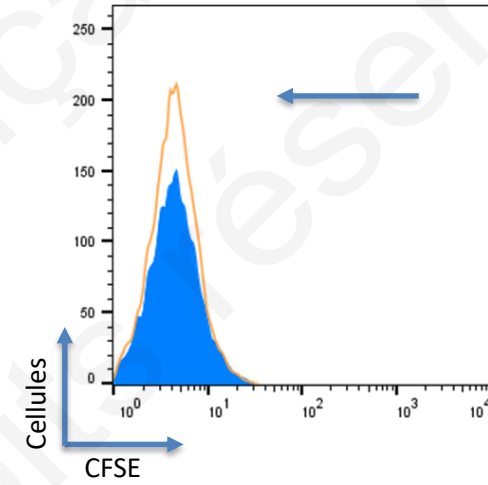


# Evénements intermédiaires \_ Divisions et Cycle Cellulaire



CD34<sup>neg</sup>

**CFSE**  
Nombre de divisions



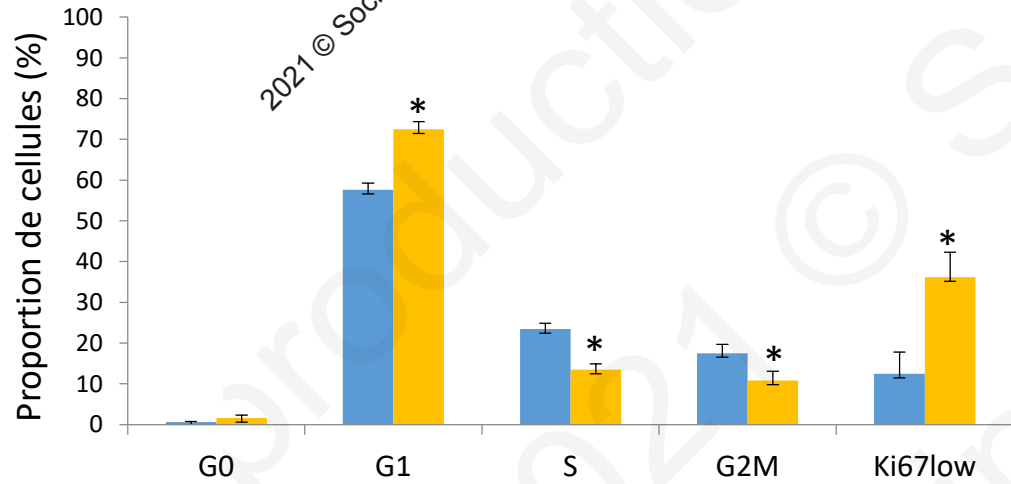
CD34<sup>+</sup>



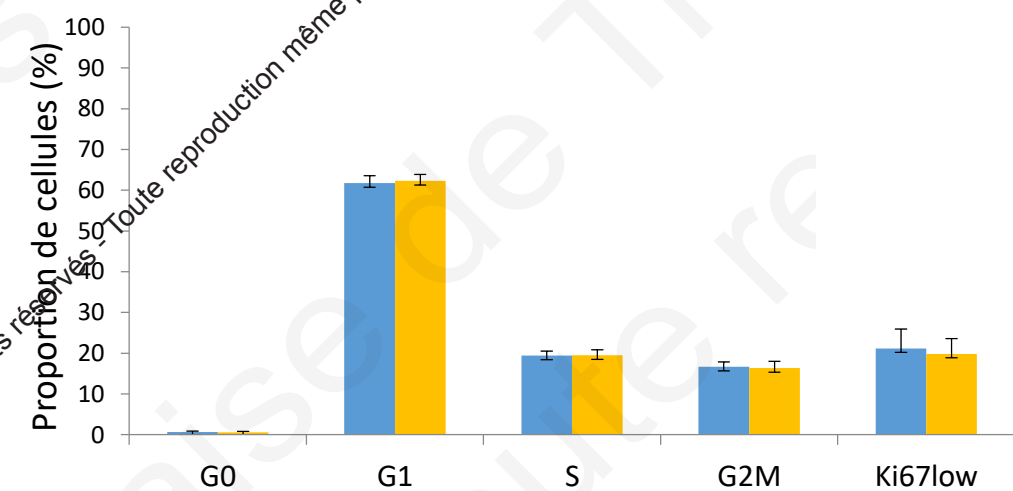
Contrôle



ALA 100µM



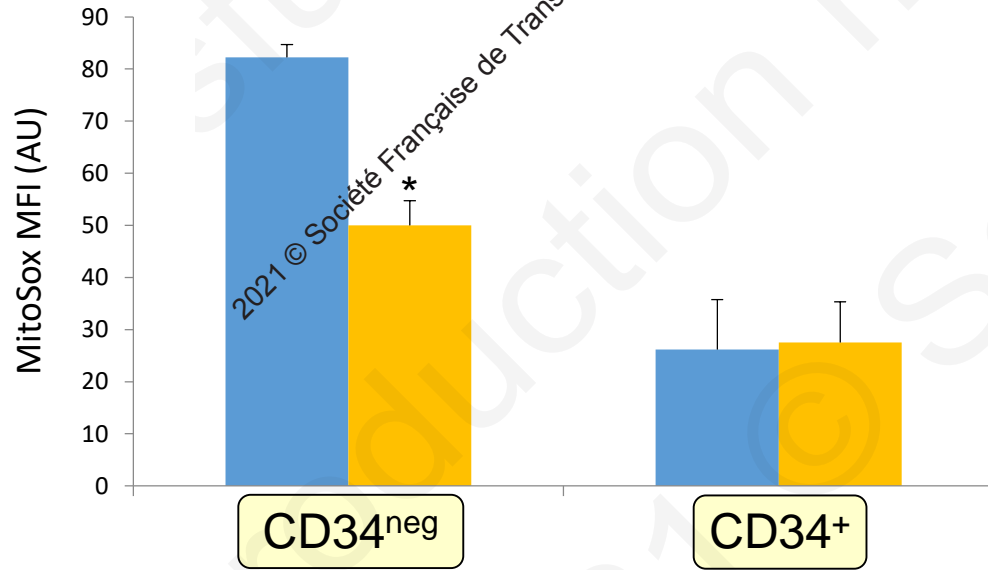
**KI67/7AAD**  
Phases du cycle



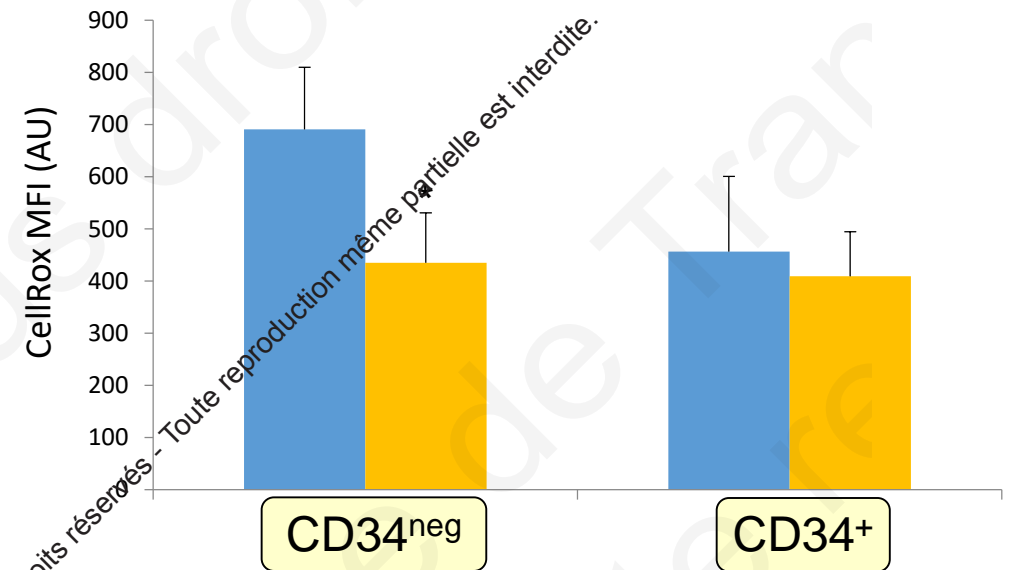
\* p<0.05 (Friedman test)

# Evénements intermédiaires \_ ROS

O<sub>2</sub><sup>-</sup> mitochondriaux



ROS cytoplasmiques



■ Contrôle ■ ALA 100µM

\* p<0.05 (Friedman test)

## Conclusions

---

- ALA stimule la production d'un produit d'expansion enrichi en CD34+
- ALA induit l'expansion de sous-population de CD34<sup>+</sup>, notamment des PH immatures CD34<sup>+</sup>CD45RA<sup>+</sup>CD133<sup>+</sup> et CD34<sup>+</sup>CD45RA<sup>neg</sup>CD133<sup>low</sup>
- ALA favorise l'auto-renouvellement des cellules CD34<sup>+</sup> (taux de prolifération et cycle cellulaire non modifiés => probable stimulation des divisions symétriques des cellules CD34<sup>+</sup>)

## Perspectives

---

- Déchiffrer le mode d'action (*analyse single cell en cours*)
- Potentialiser l'effet observé sur les CSH (résultats préliminaires voie Wnt/ $\beta$ -caténine)