

L'utilisation des cellules souches pluripotentes induites dans l'étude et le traitement de la tyrosinémie de type I.

La tyrosinémie de type 1 (HT1) est une maladie héréditaire liée au déficit d'une enzyme, la fumarylacétoacétate hydrolase, normalement produite par le foie. Sans traitement, la HT1 mène à plus de 80% de mortalité avant l'âge de 2 ans. Le traitement disponible, le nitisinone, a amélioré la survie des patients mais n'élimine pas le risque de développer des carcinomes hépatocellulaires et oblige à suivre une diète très stricte. La transplantation de foie est le seul traitement curatif, mais elle est restreinte par la pénurie d'organes et les complications à long terme. La transplantation d'hépatocytes s'est montrée efficace pour plusieurs maladies métaboliques, mais elle partage plusieurs des limites de la greffe de foie. Les hépatocytes dérivés des cellules souches pluripotentes induites (iPSCs) représentent une alternative prometteuse. Les iPSCs peuvent être obtenues en reprogrammant les cellules sanguines des patients; la mutation causant la déficience enzymatique peut être corrigée par édition génomique, et les iPSCs peuvent être différenciées en cellules hépatiques. Nos objectifs consistent donc à (1) construire et caractériser un modèle *in vitro* de HT1 en utilisant des hépatocytes dérivés des iPSCs et (2) de prouver la faisabilité, l'efficacité et la sécurité de la thérapie cellulaire autologue dans un modèle murin de HT1. La transplantation syngénique des hépatocytes dérivés des iPSCs obtenues des souris tyrosinémiques, préalablement corrigées par édition génomique, devrait restaurer la fonction enzymatique déficitaire et traiter la maladie. Ce projet constitue une preuve de concept pour l'utilisation d'hépatocytes dérivés des iPSCs pour l'étude et le traitement de la HT1.