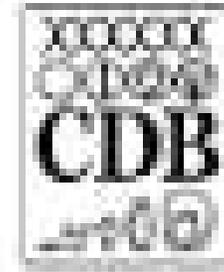
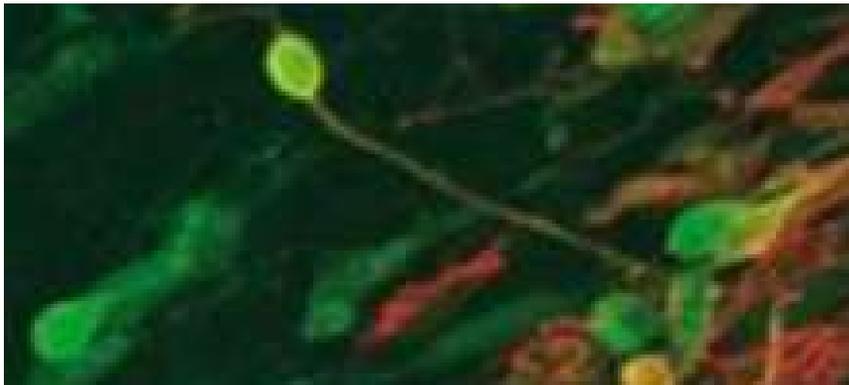


Université
de Liège



RIKEN
CENTER FOR
DEVELOPMENTAL
BIOLOGY

La Thérapie Cellulaire pour les Maladies Dégénératives de la Rétine: Enjeux et progrès



25/05/2018

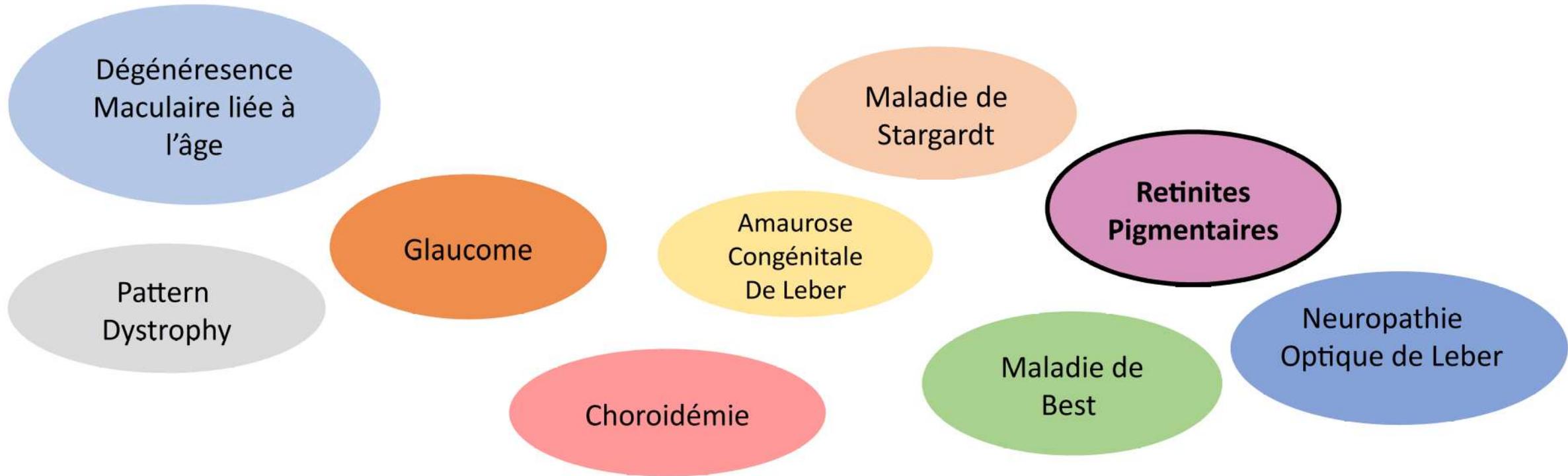
Anouk GEORGES

Ophthalmologie CHU Liège

PLAN

- 1. Maladies Dégénératives de la Rétine (MDRs)**
- 2. Notions de base**
- 3. Remplacement tissulaire dans les MDRs**
- 4. Epithélium Pigmentaire**
- 5. Photorécepteurs**
- 6. Risques**
- 7. Take Home Message**

MALADIES DEGENERATIVES DE LA RETINE (MDR)



- Cause = mort progressive des cellules rétiniennes
- ~ 50% causes de malvoyance dans les pays développés
- Pas de potentiel régénératif dans la rétine

OPTIONS THERAPEUTIQUES MDR

■ Ralentir la progression de la maladie :

- **Mesures préventives:**

- Micro-nutrition (*AREDS2*)

- **Mesures symptomatiques:**

- photo-coagulation au laser

- photothérapie dynamique

- anti-VEGF

- Chirurgie rétinienne

■ Options thérapeutiques curatives:

- **Thérapie génique**

- **Rétine artificielle**

- **Thérapie cellulaire = Remplacement tissulaire**

NOTIONS DE BASE

LES CELLULES SOUCHES

On distingue plusieurs types de cellules souches (CS) selon leurs capacités de différenciation:

- **CS totipotentes**

- **CS pluripotentes**
 - CS embryonnaires (ESCs)
 - CS pluripotentes induites (iPSCs)

- **CS multipotentes**

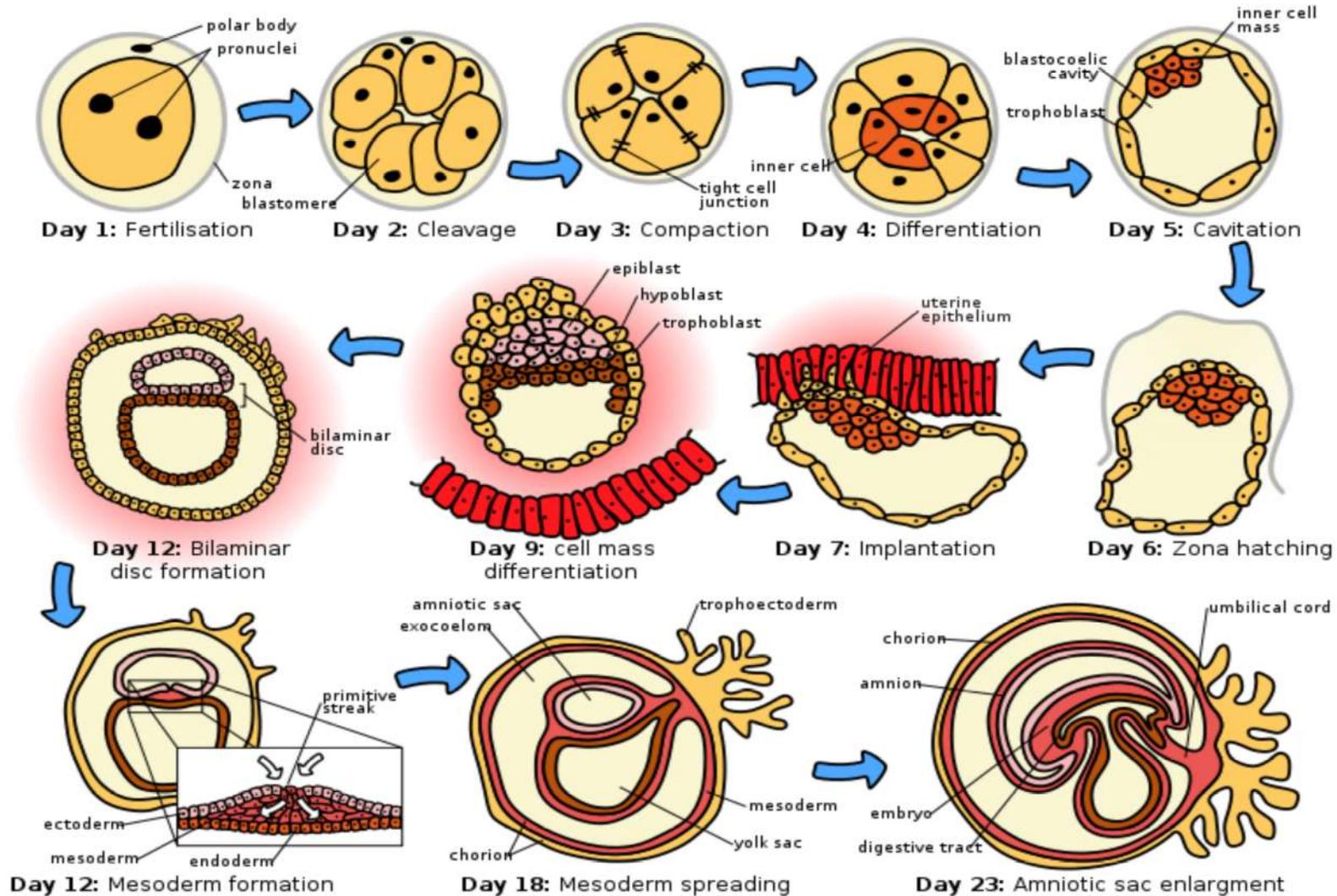
- **CS unipotentes**

LA REPROGRAMMATION CELLULAIRE

- **CS totipotentes**
- **CS pluripotentes**
 - CS embryonnaires (ESC)
 - CS pluripotentes induites (iPSCs)
- **CS multipotentes**
- **CS unipotentes**



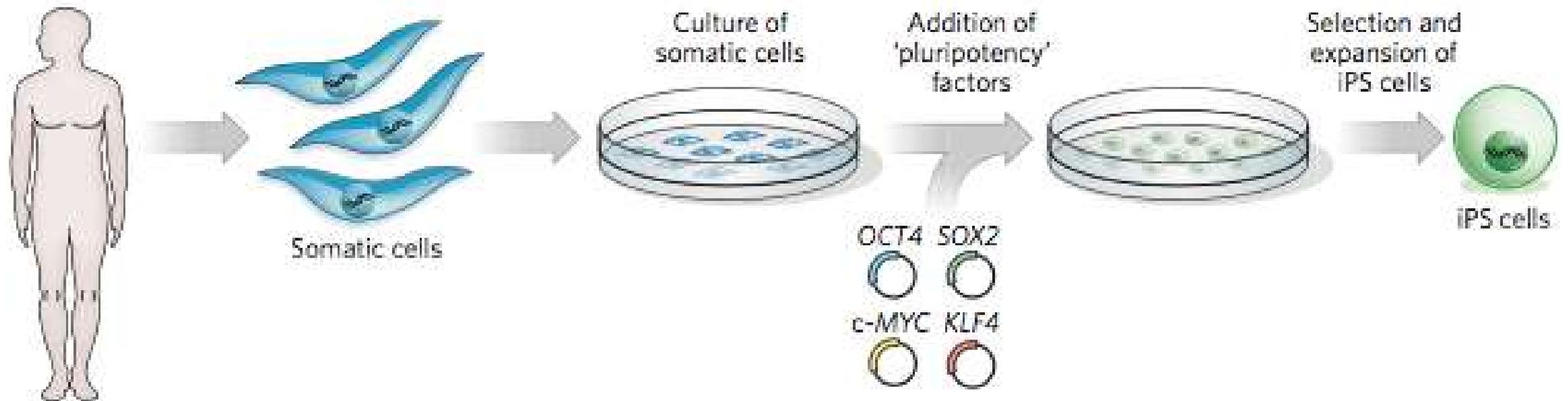
CELLULES SOUCHES EMBRYONNAIRES



CELLULES SOUCHES IPS



*Yamanaka S.
Nobel price Medecine 2012*

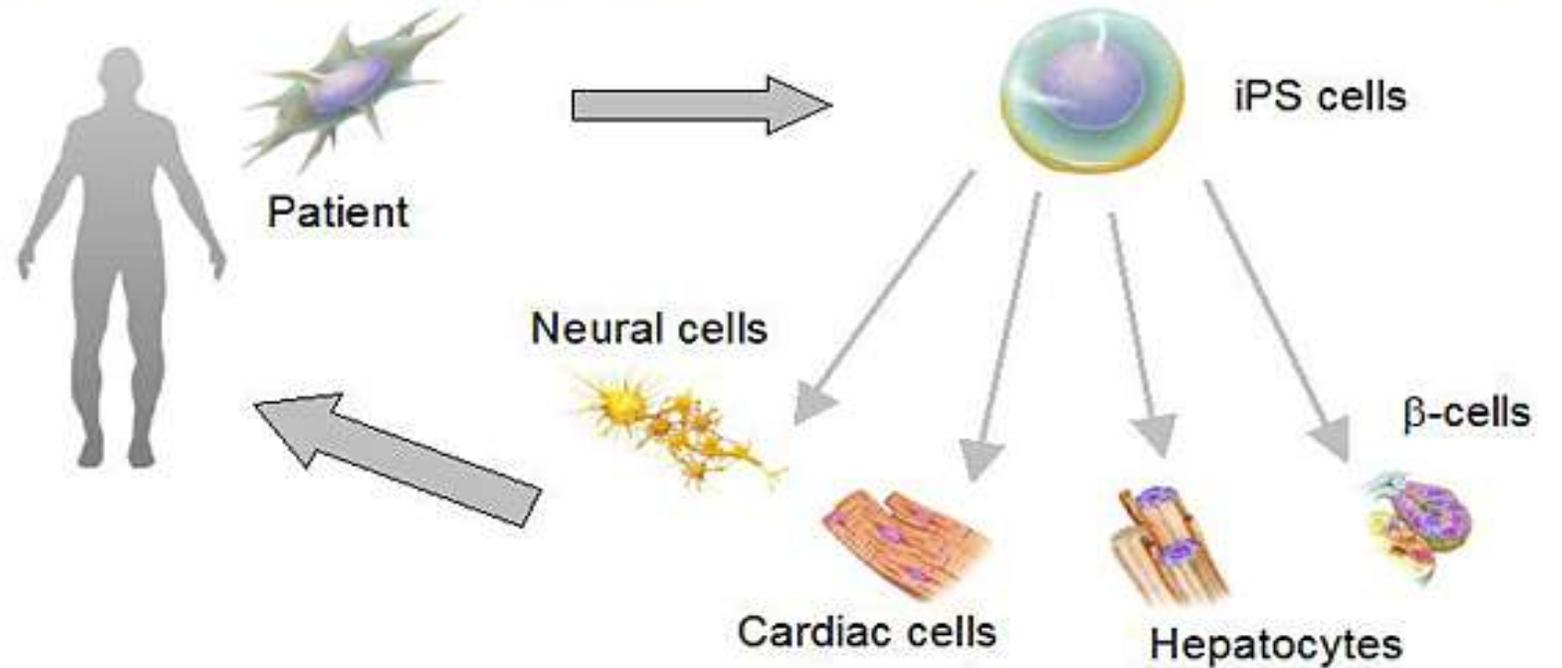


CELLULES SOUCHES PLURIPOTANTES: APPLICATIONS

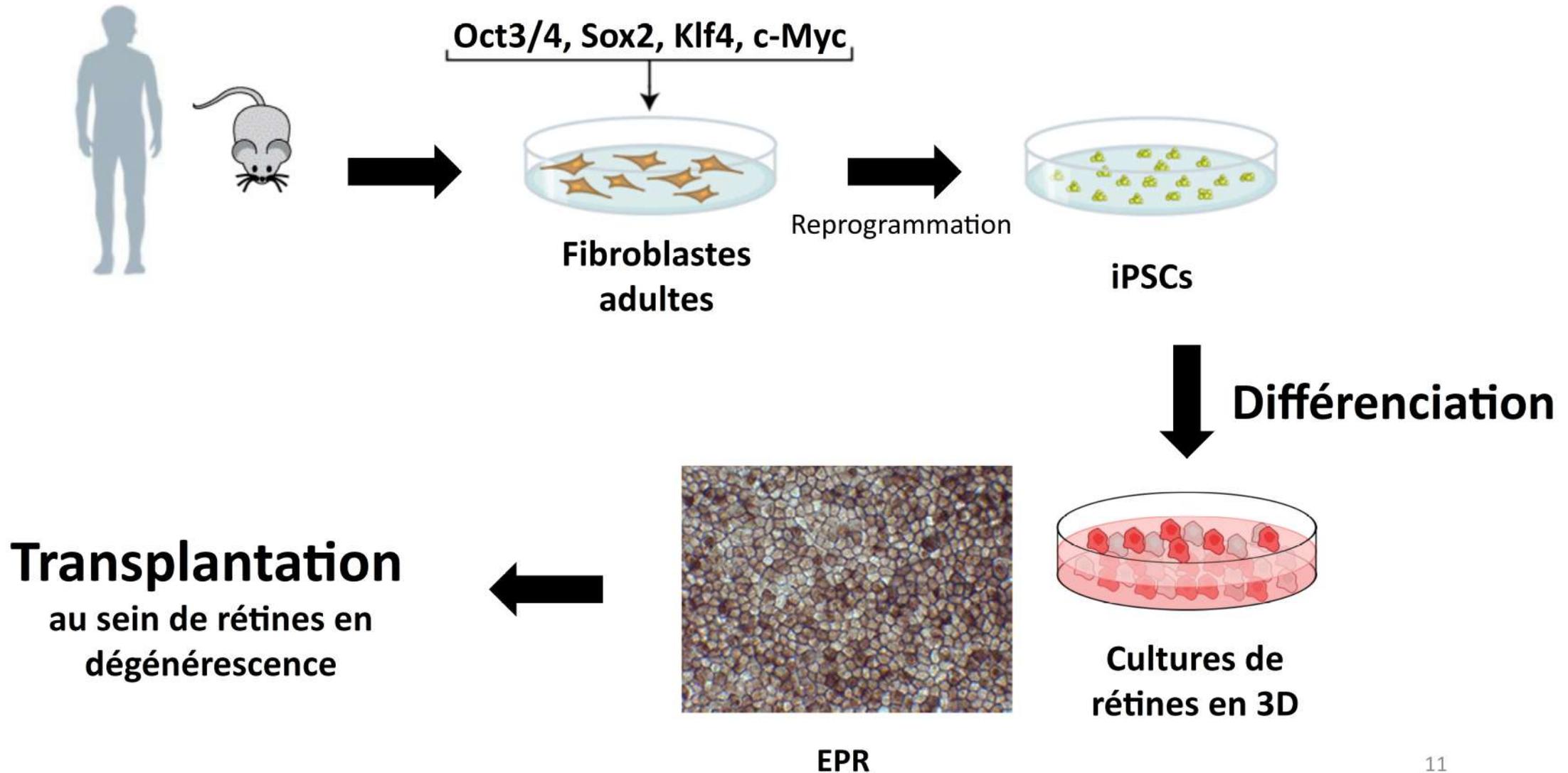
- Médecine régénérative

- Modèles pathogéniques

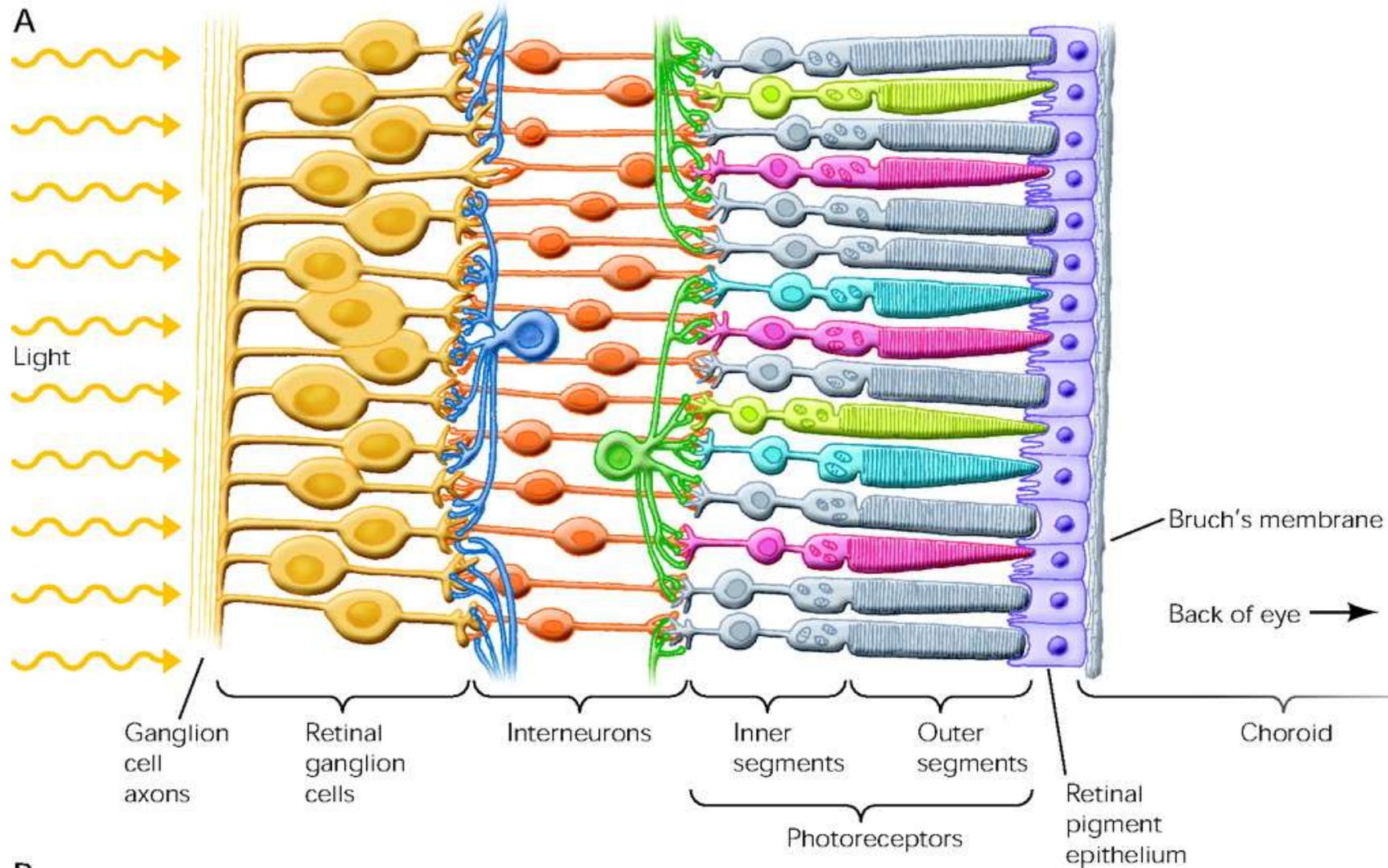
- Essais thérapeutiques



DIFFERENTIATION en cellules rétiniennes



LA RETINE: ORGANISATION

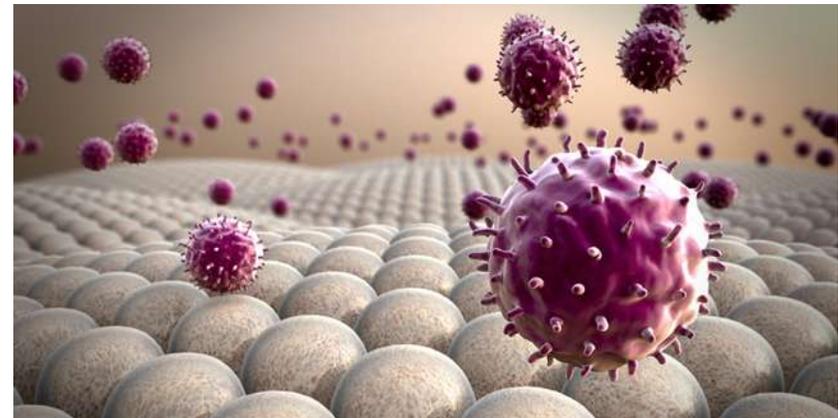


B

REEMPLACEMENT TISSULAIRE DANS LES MDRs

Œil = privilège immunologique

- **Barrière hémato-rétinienne**
- **Molécules anti-inflammatoires:**
 - **Humeur aqueuse**
 - **Cellules endothéliales**



ORIGINE DES CELLULES TRANSPLANTEES

■ TRANSPLANTATION ALLOGÉNIQUE

- **Cellules rétiniennees d'origine foetale**

(Peyman GA, Ophthalmic Surg, 1999 ; Algvere PV, Eur J Ophthlmo, 1999)

- **Cellules rétiniennees dérivées de cellules souches embryonnaires (ES)**

(Schwartz SD, Lancet, 2015 ; Song WK Stem cell reports, 2015)

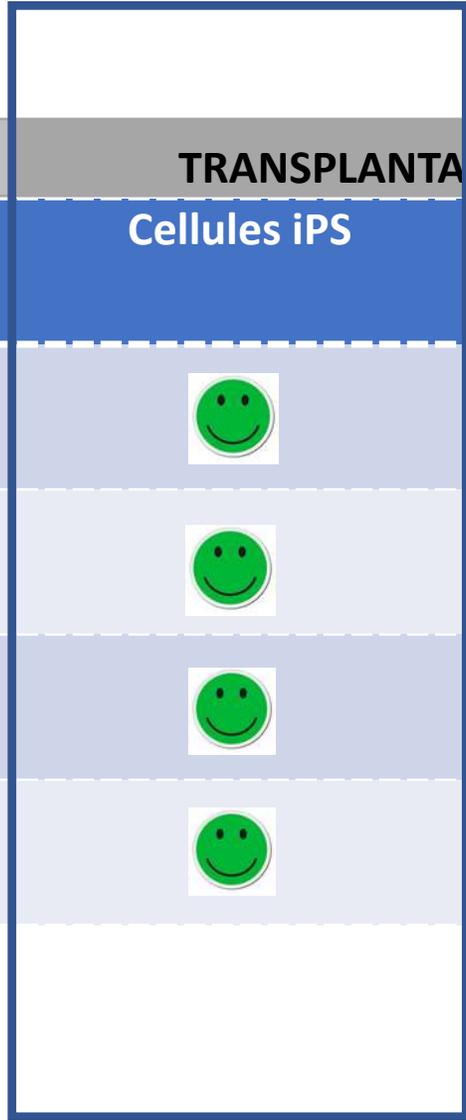
■ TRANSPLANTATION AUTOLOGUE

- **Cellules rétiniennees périphériques**

(Binder S, Invest Ophthlmo Vis Sci, 2004 ; Van Meurs JC, Br J Ophthlmo, 2004)

- **Cellules rétiniennees dérivées de cellules souches pluripotentes induites (iPSCs)**

	TRANSPLANTATION ALLOGENIQUE		TRANSPLANTATION AUTOLOGUE	
	Cellules ES	Cellules Foetales	Cellules iPS	Cellules d'origine périphérique
Ethique				
Immuno-compatibilité				
Disponibilité tissulaire				
Caractère Invasif				



LES CELLULES REMPLACEES

1. Cellules Epithéliales Pigmentées (EP) = Technique la plus développée

(Schwartz SD, Lancet, 2015 ; Song WK Stem cell reports, 2015)

(Takahashi et Al, Lancet, 2017)

(Lyndon da Cruz et Al, Nature, 2018)



2. Cellules Neuro-Rétiniennes

I. Photorecepteurs = Technique la plus avancée

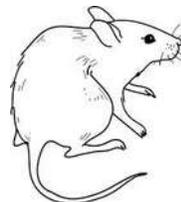
(Pearson et Al, Nature, 2016)

(Mandai et Al, PNAS, 2015)

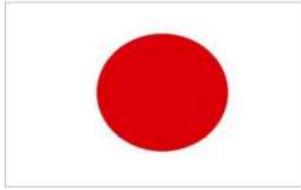


II. Cellules ganglionnaires

(Venugopalan P, Nature, 2015)



REPLACEMENT EPITHELIUM PIGMENTAIRE



The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

BRIEF REPORT

Autologous Induced Stem-Cell–Derived Retinal Cells for Macular Degeneration

M. Mandai, A. Watanabe, Y. Kurimoto, Y. Hirami, C. Morinaga, T. Daimon, M. Fujihara, H. Akimaru, N. Sakai, Y. Shibata, M. Terada, Y. Nomiya, S. Tanishima, M. Nakamura, H. Kamao, S. Sugita, A. Onishi, T. Ito, K. Fujita, S. Kawamata, M.J. Go, C. Shinohara, K. Hata, M. Sawada, M. Yamamoto, S. Ohta, Y. Ohara, K. Yoshida, J. Kuwahara, Y. Kitano, N. Amano, M. Umekage, F. Kitaoka, A. Tanaka, C. Okada, N. Takasu, S. Ogawa, S. Yamanaka, and M. Takahashi



Special Issue

Subretinal Transplantation of Embryonic Stem Cell–Derived Retinal Pigment Epithelium for the Treatment of Macular Degeneration: An Assessment at 4 Years

Steven D. Schwartz,¹ Gavin Tan,^{1,2} Hamid Hosseini,¹ and Aaron Nagiel¹

¹Retina Division, Stein Eye Institute, University of California Los Angeles Geffen School of Medicine, Los Angeles, California, United States

²Singapore Eye Research Institute, Singapore National Eye Centre, Singapore

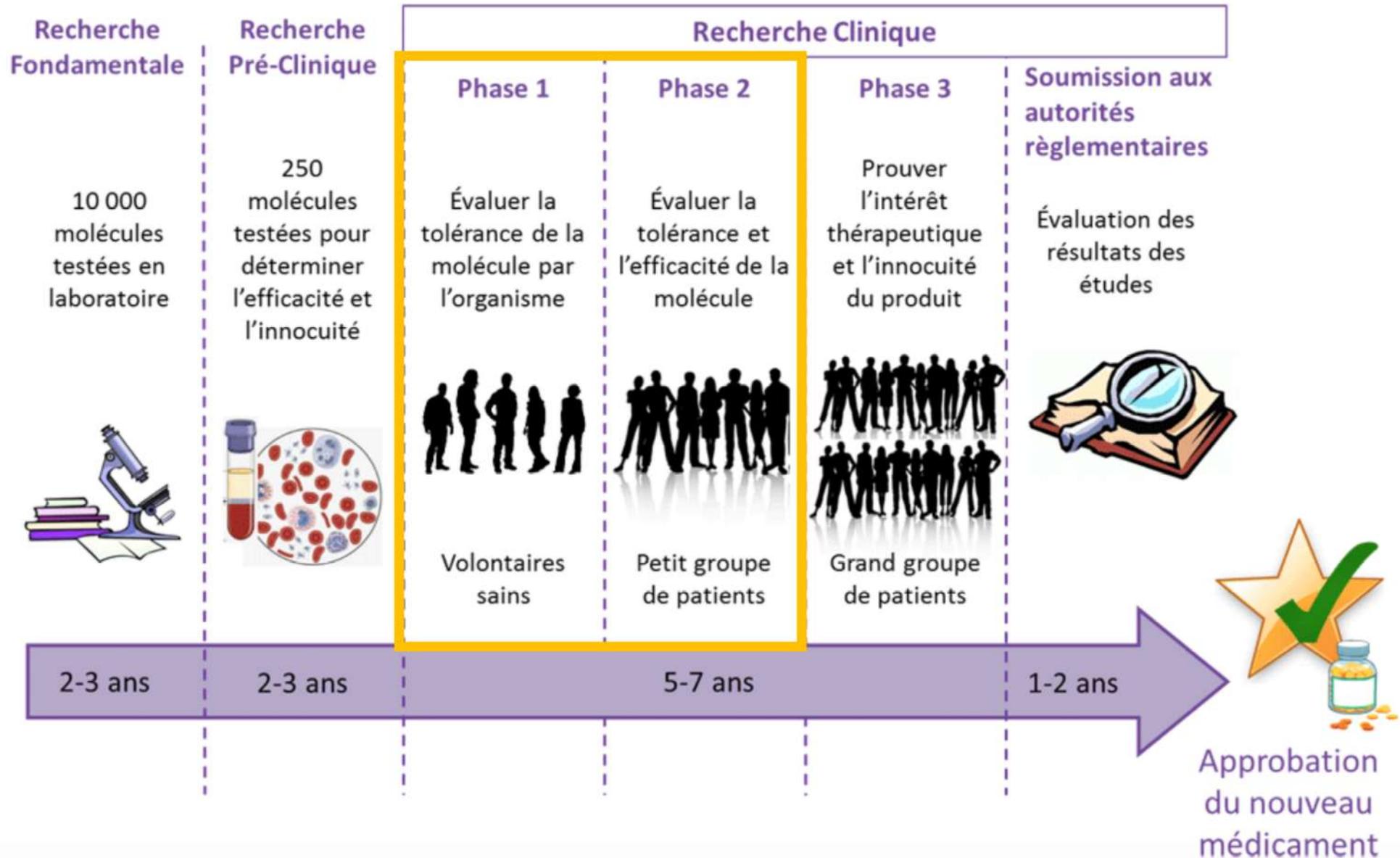


ARTICLES

hology

Phase 1 clinical study of an embryonic stem cell–derived retinal pigment epithelium patch in age-related macular degeneration

Lyndon da Cruz^{1–4}, Kate Fynes¹, Odysseas Georgiadis^{1–3}, Julie Kerby^{5,6}, Yvonne H Luo^{1–3}, Ahmad Ahmado¹, Amanda Vernon⁷, Julie T Daniels⁷, Britta Nommiste¹, Shazeen M Hasan¹, Sakina B Gooljar¹, Amanda-Jayne F Carr¹, Anthony Vugler¹, Conor M Ramsden^{1–3}, Magda Bictash⁵, Mike Fenster⁵, Juliette Steer⁵, Tricia Harbinson⁵, Anna Wilbrey⁵, Adnan Tufail^{2,3}, Gang Feng⁵, Mark Whitlock⁵, Anthony G Robson^{2–3}, Graham E Holder^{2,3}, Mandeep S Sagon^{2–3}, Peter T Loudon⁵, Paul Whiting^{5,8} & Peter J Coffey^{1,2,9}



Les différentes étapes du développement d'un médicament.

OBJECTIFS DE L'ETUDE EN PHASE I

- **Objectifs primaires:**

- SECURITE

- EFFETS SECONDAIRES

- **Objectifs secondaires:**

- EFFICACITE

- > Caractéristiques morphologiques

- > Caractéristiques fonctionnelles

RESULTATS

OBJECTIFS PRIMAIRES

- Pas de signes de rejet de greffe (traitement immunosuppresseur +/-)
- Pas de signes de malignité (local et/ou systémique)
- élévation transitoire de la PIO
- Reprises chirurgicales (MER, DR)
- Endophtalmie x1
- Effets systémiques liés au TT immunosuppresseur

OBJECTIFS SECONDAIRES

- AV maintenue mais non améliorée.
- Diminution de l'épaisseur maculaire fovéolaire.
- Aucune IVT d'anti-VEGF après transplantation.
- “National Eye Institute Visual Functioning Questionnaire”:
 - score = 48,8 (pré transplantation)
 - score = 58,3 (1 an post transplantation)
- Micropérimétrie et ERG multifocal:
 - Déplacement du point de fixation vers la fovéa
 - Fixation trop instable pour réaliser ERG

DISCUSSION

- **On ne doit pas généraliser la sécurité de la greffe de cellules dérivés d'iPSCs:**
 - **Activité inhibitrice de l'EP sur l'activation des Lymphocytes T**
(Sugita et al., Stem cell Reports, 2016)
(Mochizuki et al., 2013)
 - **Faible potentiel de malignité de cellules EP**

- **Choix thérapeutique raisonnable.**

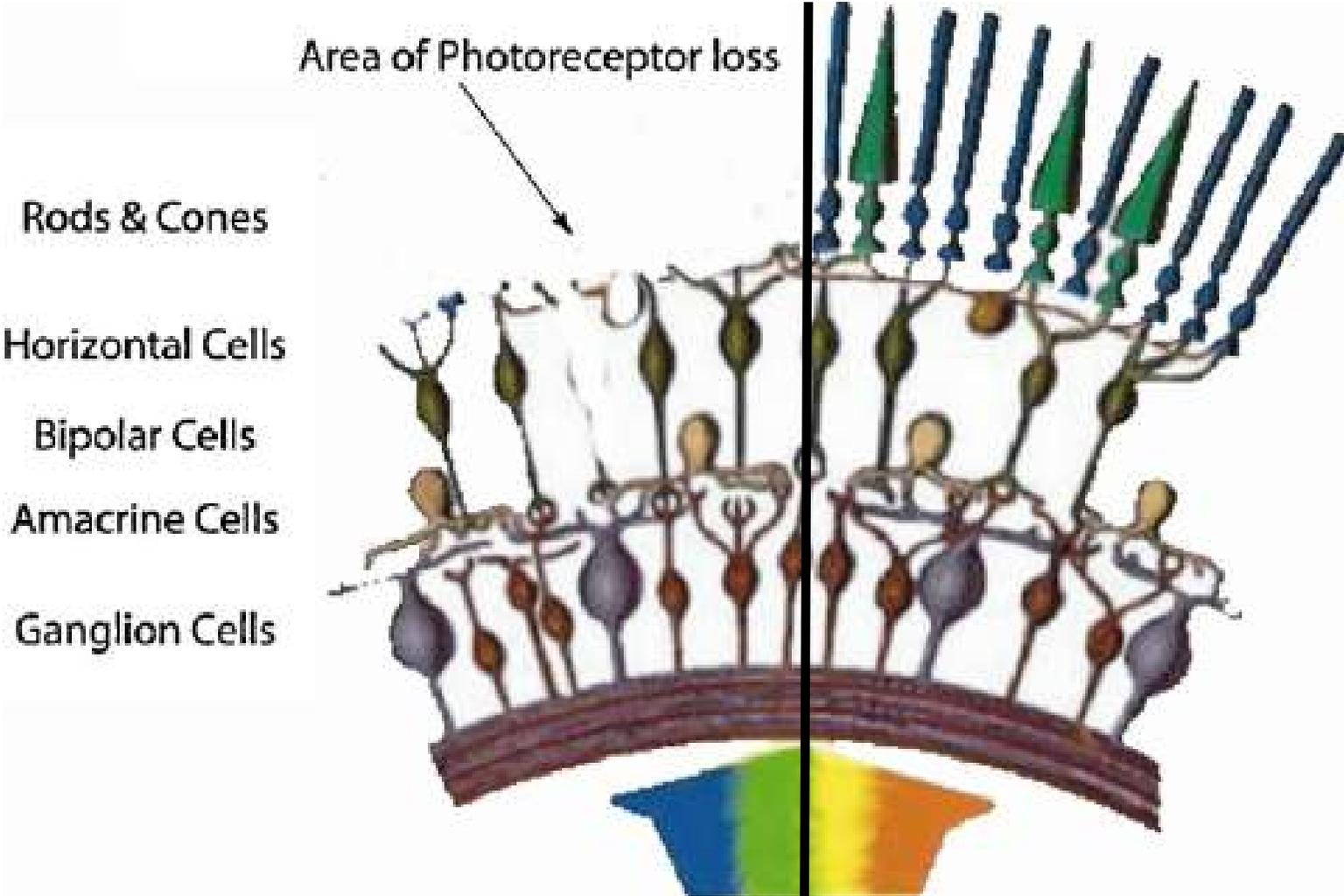
- **Greffon viable et peut-être fonctionnel.**

- **Fastidieux et très couteux.**

- **Effet trophique discuté**

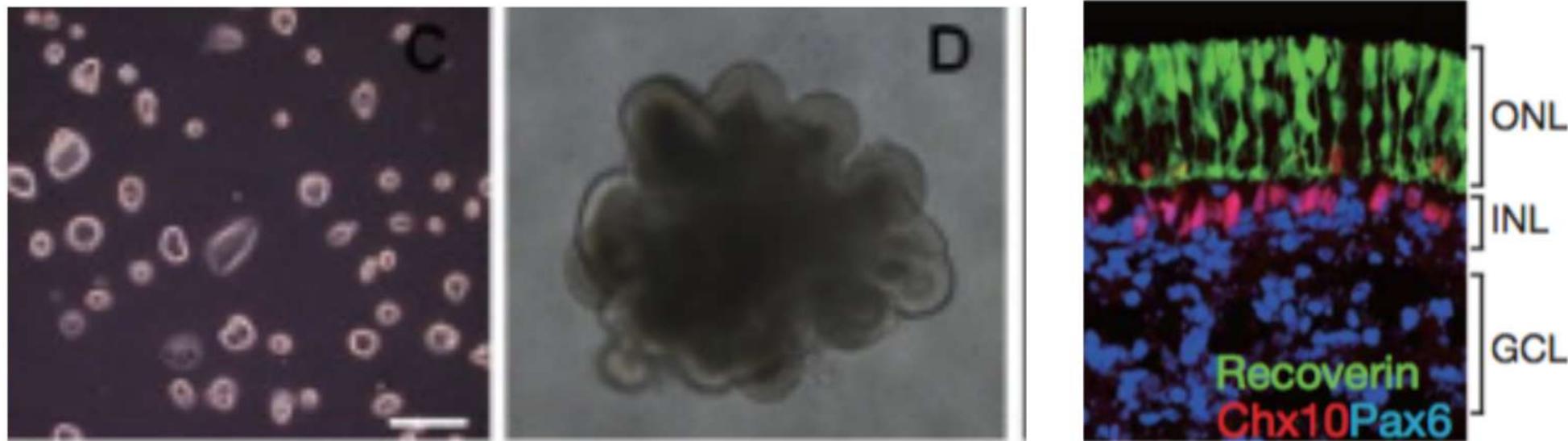
REPLACEMENT PHOTORECEPTEURS (PRs)

Dégénérescence de Photorecepteurs

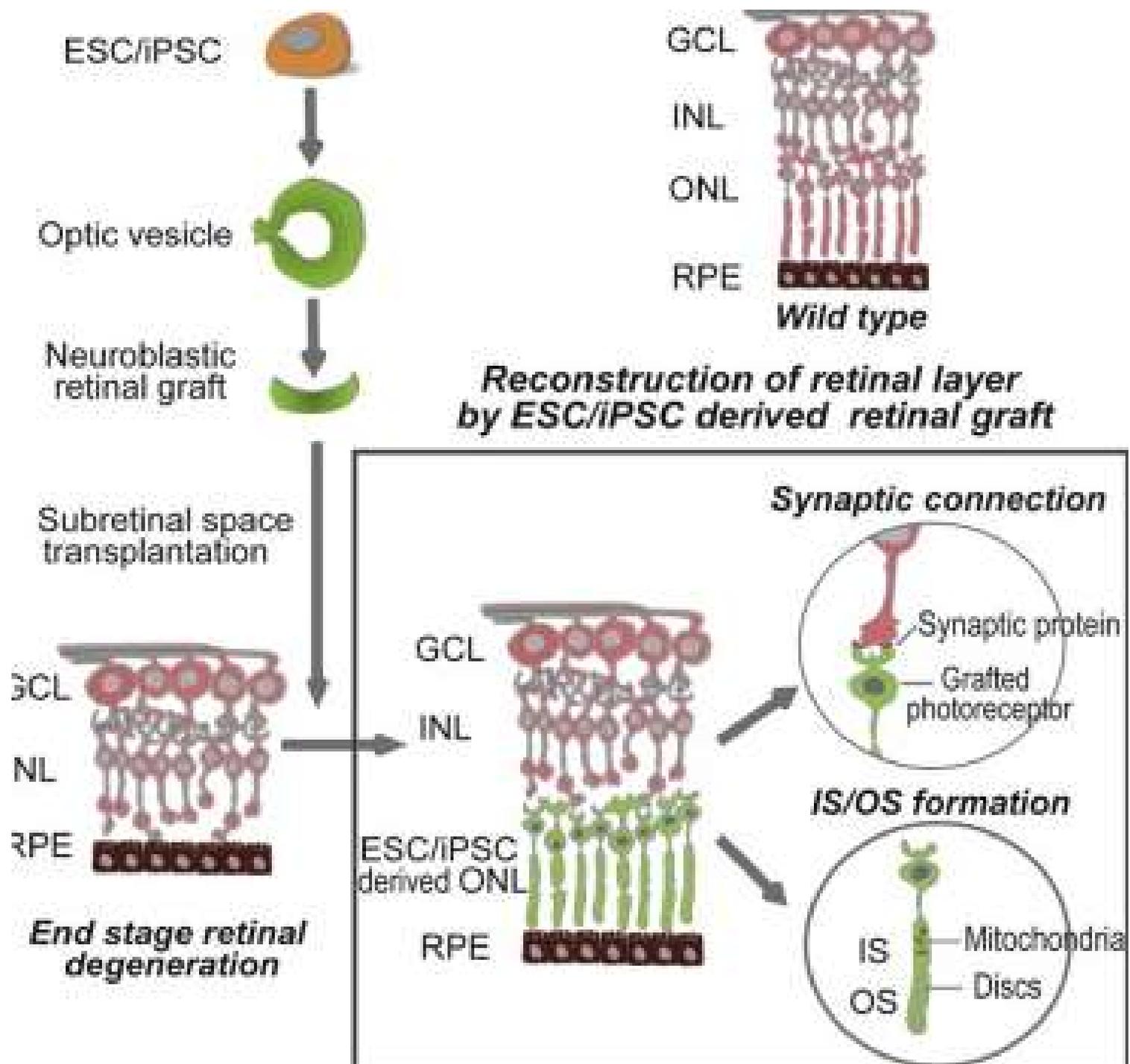


“3D CULTURE EB-LIKE STRUCTURES DERIVED FROM iPSCs”

Cellules iPS



Neurosphères ~ rétino-génèse



- **Faisabilité greffer des PR-iPSCs**
 - **Survie et différenciation des précurseurs de PRs-dérivés d'iPSCs.**
 - **Synapses existent entre les neurones transplantés et les neurones hôtes.**

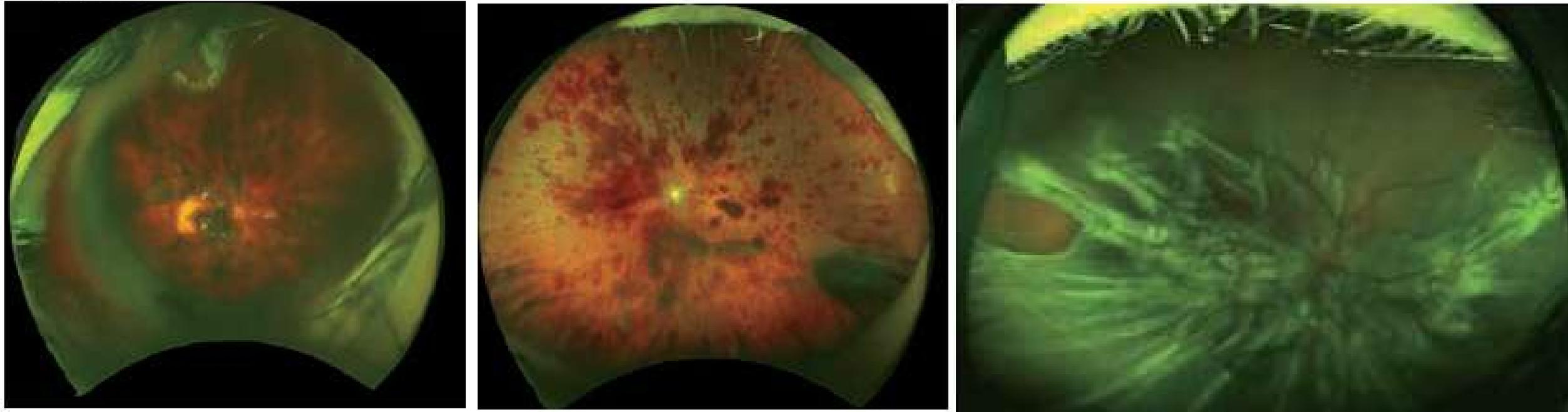
- **Challenges avant application en clinique humaine:**
 - **Amélioration de la technique de transplantation.**
 - **Tester la capacité des PRs-hiPSC a restorer une fonction visuelle après transplantation.**
 - **Tester la sécurité de la procédure de transplantation.**

RISQUES

Risques liés au remplacement tissulaire par SCs.

- **Potentiel pluripotent variable**
- **Reproductibilité aléatoire**
- **Effet tératogène**
- **Mémoire génétique**
- **Manipulations très fastidieuses et longues**
- **Encore beaucoup d'empirisme**
- **Prudence est de mise...**

DERIVES DE LA MEDECINE



AMERICAN ACADEMY™
OF OPHTHALMOLOGY

MARCH 17, 2017

[Unapproved stem cell treatment blinds 3 patients](#)

Comprehensive Ophthalmology, Retina/Vitreous

TAKE HOME MESSAGE

- **IPS = Induced pluripotent stem cells.**
- **La différenciation cellulaire est réversible.**
- **Potentiel: IPS cells = ES cells**
- **Avantage immunologique et éthique des iPS.**
- **Espoir et perspectives.**
- **Objectifs réalistes.**
- **Engouement mondial actuel.**
- **Prudence reste de mise.**

- **La MDRs désorganisent et détruisent l'architecture rétinienne.**
- **A partir d'expériences menées in vitro les cellules dérivée d'iPSCs semblent présenter les caractéristiques morphologiques et physiologiques des cellules sauvages.**
- **A partir d'expériences menées in vivo (souris et singe), la greffe de cellules EP et précurseurs des PRs semble en mesure de pouvoir reconstruire une partie de l'architecture rétinienne.**
- **Au plan fonctionnel la question est de savoir si les couches rétiniennes ainsi reconstituées ont les mêmes propriétés physiologiques qu'une rétine native.**
- **La thérapie cellulaire chez l'homme = futur proche.**