

Thérapies géniques oculaires

Les premiers essais cliniques sur l'être humain

Thème du 2^e symposium Optic 2000 organisé pendant le congrès SFO 2012, les recherches sur les thérapies géniques oculaires sont en bonne voie. Après des essais réussis sur l'animal, plusieurs essais chez l'Homme ont débuté l'année dernière avec le soutien de l'AFM Téléthon : l'un mené par une équipe de l'Inserm et du CHU de Nantes pour traiter l'amaurose congénitale de



Les thérapies géniques oculaires ont fait salle comble !

Leber, et un autre à l'Institut de la Vision à Paris chez des patients atteints de la maladie de Stargardt. Fin 2013, un premier essai sur des patients atteints de la neuropathie optique héréditaire de Leber devrait démarrer également à l'Institut de la Vision.

« L'objectif des recherches actuelles est de permettre aux personnes atteintes de maladies d'origine génétique ou dues à la dégénérescence liée à l'âge de retrouver une vie plus autonome en rétablissant une partie de leurs capacités visuelles » ont souligné dans leurs interventions le Pr Philippe Moullier, directeur de recherches à l'Inserm, professeur adjoint à l'université de Floride (USA), et les Dr Serge Picaud et Florian Sennlaub, chercheurs à l'Institut de la Vision.

Inflammation et DMLA : les thérapies possibles

Depuis quelques années, le traitement de la DMLA humide s'est spectaculairement amélioré avec la mise au point d'une nouvelle approche thérapeutique. Ce traitement vise à neutraliser l'effet du facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (*Vascular Endothelial Growth Factor*, VEGF) qui est impliqué de façon cruciale dans la régulation de la perméabilité et croissance des vaisseaux. Ces traitements sont capables de stabiliser, et dans certain cas d'améliorer, la vision de la majorité des patients atteints de la forme humide lorsqu'ils ont été administrés à temps. Aujourd'hui, ces traitements sont administrés par injections intraoculaires répétées. Dans un futur proche, il sera envisageable d'administrer des gènes codant pour des inhibiteurs de néovascularisation par thérapie génique, ce qui évitera les injections répétées.

Le défi des prochaines années de la recherche sur la DMLA sera de trouver un traitement pour la forme atrophique et de

nouveaux inhibiteurs de néovascularisation pour les patients qui ne répondent pas ou plus aux traitements anti-VEGF.



Congrès de Paris

Pr José-Alain Sahel

Pr Philippe Moullier

Mécène de la recherche, la Fondation Groupe Optic 2000 soutient l'Institut de la Vision, premier centre français de recherche sur les pathologies oculaires, dirigé par le Pr José-Alain Sahel.

Les recherches menées dans notre laboratoire ont montré qu'il existe une accumulation de macrophages dans la couche des photorécepteurs précédant la néovascularisation et la dégénérescence. Il semble que, pour des raisons de prédisposition génétique, l'élimination des macrophages de la couche des photorécepteurs est défectueuse chez les malades atteints de DMLA chez lesquels les macrophages s'accumulent d'une façon pathologique avec le temps. Le concept novateur qui nous a permis de développer de nouvelles thérapies pharmacologiques et génétiques vise à inhiber l'accumulation des macrophages dans la couche des photorécepteurs. Dans les modèles animaux, ces traitements sont capables d'inhiber la dégénérescence autant que la néovascularisation et ils pourraient dans un futur pas si lointain constituer un nouveau traitement pour les formes atrophiques et humides de la DMLA.

Florian Sennlaub

Restaurer la vision de patients aveugles : des prothèses rétiniennes à la thérapie optogénétique

La perte des photorécepteurs peut intervenir dans différentes pathologies rétiniennes comme les rétinopathies pigmentaires ou la dégénérescence maculaire lié à l'âge et ainsi aboutir à la cécité ou une très forte malvoyance. La disparition des photorécepteurs laisse les deux autres couches neuronales rétiniennes dans l'incapacité d'envoyer des informations visuelles au cerveau. Récemment, l'utilisation de prothèses rétiniennes stimulant électriquement ces deux couches résiduelles a démontré la possibilité de restaurer une certaine perception visuelle chez ces patients aveugles. Notamment, un patient aveugle opéré dans le service du Pr Sahel au Centre national d'ophtalmologie des Quinze-Vingts peut à nouveau relire des phrases simples sur un écran d'ordinateur.

Cependant, la résolution de ces prothèses (60 pixels) ne permet pas encore de visualiser des images complexes pour identifier, par exemple, des visages. Une stratégie alternative dite « optogénétique » propose de réactiver les neurones résiduels en exprimant par thérapie génique des protéines produisant des courants sous l'effet d'une stimulation lumineuse. Ces protéines d'algues ou de bactéries, une fois exprimées dans la membrane cellulaire, sont en effet capables de changer l'activité électrique de la cellule sous l'effet de la lumière, transformant ainsi toute cellule en un photorécepteur. Cette stratégie pour restaurer la vue a été validée sur une souris aveugle en exprimant de telles protéines dans les cellules ganglionnaires, envoyant ainsi le signal visuel au cerveau ou dans les cellules bipolaires.



Dr Serge Picaud, Didier Papaz (PDG d'Optic 2000) et Dr Florian Sennlaub.

Mais la stratégie la plus prometteuse a été la réactivation de photorécepteurs ayant perdu leur sensibilité à la lumière. En effet, notre collaborateur, le Dr Botond Roska (Bâle, Suisse), a constaté la présence de photorécepteurs à cônes résiduels dans ce modèle animal de rétinopathie pigmentaire. La réactivation de ces photorécepteurs dit « dormants » permet à la souris aveugle de retrouver une perception visuelle comme l'atteste sa poursuite visuelle d'un tambour tournant. Pour évaluer si cette thérapie optogénétique peut être transférée en clinique humaine, nous avons appliqué le vecteur viral porteur du gène bactérien sur des rétines humaines *post-mortem* en culture. Cette approche *in vitro* développée à l'Institut de la Vision montre que les photorécepteurs humains peuvent exprimer la protéine bactérienne et que cette dernière peut modifier le potentiel membranaire de ces cellules. Des expériences sont actuellement en cours pour déterminer si cette stratégie réhabilitatrice pourrait induire une réaction inflammatoire chez des primates non humains. La constitution d'une cohorte de patients pouvant participer à des essais cliniques est actuellement en cours au centre d'investigation clinique (Inserm CIC 503) dirigé par le Pr Sahel. Il y a en effet été montré que les photorécepteurs dormants sont visibles chez des patients aveugles atteints d'une rétinopathie pigmentaire par la réalisation de coupes optiques de leur rétine. Cette stratégie optogénétique pourrait donc prochainement offrir une bien plus grande résolution que les prothèses rétiniennes puisque chaque cellule exprimant la protéine bactérienne deviendrait un pixel.

Serge Picaud et José-Alain Sahel