



## La génothérapie et les maladies rares de la rétine

Symposium organisé par Optic 2000 le lundi 9 mai 2011



De gauche à droite :

**Dr Saddek Mohand-Said** (Centre de référence national des dystrophies rétiniennes d'origine génétique, hôpital des Quinze-Vingts/Institut de la Vision),

**Dr Alexis Bemelmans** (département Thérapeutique : « Thérapie génique des dégénérescences rétiniennes héréditaires : mutations dominantes et nouvelles approches thérapeutiques », Institut de la Vision) et

**Dr Olivier Goureau** (département Biologie du développement « Thérapie cellulaire et dystrophies rétiniennes : validation et perspectives », Institut de la Vision) qui a bien voulu dégager les grandes lignes de cette réunion.

Dans les pathologies touchant la rétine, et plus particulièrement les rétinites pigmentaires liées à une perte des cellules photoréceptrices, la transplantation de cellules permettant la restauration de la vision peut être considérée comme une approche alternative à la thérapie génique, au vu de l'hétérogénéité génétique touchant les patients souffrant de rétinites pigmentaires.

### La transplantation passe par l'utilisation de « précurseurs » des photorécepteurs

L'approche la plus adaptée consisterait à transplanter des cellules capables de devenir des photorécepteurs. Si plusieurs laboratoires de recherche à travers le monde ont obtenu des résultats prometteurs après transplantation de différentes sources de cellules souches ou progéniteurs dans certains modèles animaux de dégénérescence des photorécepteurs, la formation de nouveaux photorécepteurs et une restauration visuelle satisfaisante n'ont pu être clairement démontrées.

En 2006, une équipe anglaise a montré que seuls les « précurseurs » des photorécepteurs sont capables de s'intégrer et de se différencier en photorécepteurs, améliorant ainsi la vision de souris dont les bâtonnets ont dégénéré. Les cellules équivalentes chez l'homme devraient être prélevées chez un fœtus au second trimestre de la grossesse, ce qui serait évidemment impossible.

### Cellules souches embryonnaires et cellules pluripotentes induites

Il est aujourd'hui indispensable de s'orienter vers de nouvelles sources de cellules souches permettant d'obtenir des précurseurs des photorécepteurs de manière efficace, fiable et en toute sécurité. Dans ce contexte, les cellules souches

embryonnaires humaines, parce qu'elles peuvent se diviser indéfiniment et se différencier dans l'ensemble des types cellulaires (pluripotence), représentent une source potentielle de progéniteurs rétiniens utilisables en thérapie cellulaire. De plus, la découverte récente des cellules pluripotentes induites (cellules somatiques adultes qui ont été reprogrammées et présentent toutes les caractéristiques des cellules souches embryonnaires humaines) offre un potentiel supplémentaire pour la médecine régénérative. La « preuve de concept » que ces deux types de cellules pluripotentes humaines sont capables de se différencier sous des conditions de culture bien précises en cellules de la rétine et plus particulièrement en précurseurs des photorécepteurs et en cellules de l'épithélium pigmentaire vient d'être établie.

### Vers des modèles « humains *in vitro* »

En attendant que cette technique puisse permettre de produire de manière efficace et rapide une population cellulaire d'intérêt thérapeutique homogène et sans risque, l'application d'une telle approche devrait permettre de développer de nouveaux modèles de laboratoires à partir de cellules de patients atteints de dystrophies rétiniennes. Ces modèles « humains *in vitro* » seront d'une énorme utilité pour comprendre le développement de l'œil et de certaines maladies, voire aider à la recherche de médicaments pour le traitement de ces pathologies rétiniennes.

Les applications thérapeutiques futures au potentiel immense demandent en amont une recherche fondamentale soutenue pour comprendre en détail les mécanismes de prolifération et de différenciation de ces cellules souches pluripotentes, afin de contrôler leur différenciation dans le type de cellules souhaitées sans risquer de se transformer en cellules indésirables comme des tumeurs cancéreuses.