

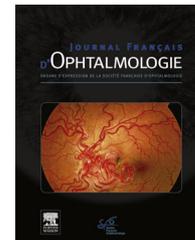


Disponible en ligne sur

ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte
www.em-consulte.com



REVUE GÉNÉRALE

Thérapie cellulaire par cellules souches mésenchymateuses, un nouvel espoir pour les pathologies oculaires



Mesenchymal stem cell therapy, a new hope for eye disease

C. Roubexis^{a,b,*}, A. Denoyer^{a,b,c,d},
F. Brignole-Baudouin^{a,b,c,d,e}, C. Baudouin^{a,b,c,d,f,g}

^a Inserm, U968, 75012 Paris, France

^b UMR_S 968, institut de la vision, UPMC université Paris 06, 17, rue Moreau, 75012 Paris, France

^c CNRS, UMR_7210, 75012 Paris, France

^d Inserm-DHOS CIC 503, centre hospitalier national d'ophtalmologie des Quinze-Vingts, 75012 Paris, France

^e Faculté de pharmacie de Paris, université Paris Descartes, Sorbonne Paris-Cité, 75006 Paris, France

^f Service d'ophtalmologie, hôpital Ambroise-Paré, AP-HP, 92100 Boulogne, France

^g Université Versailles-Saint-Quentin-en-Yvelines, 78180 Montigny-le-Bretonneux, France

Reçu le 11 mars 2015 ; accepté le 27 mai 2015

Disponible sur Internet le 26 juillet 2015

MOTS CLÉS

Thérapie cellulaire ;
Cellules souches
mésenchymateuses ;
Pathologies
oculaires ;
Essais cliniques

Résumé Les cellules souches mésenchymateuses (CSM) constituent une population de cellules souches adultes, identifiées d'abord dans les tissus squelettiques puis dans l'ensemble de l'organisme. Les CSM sont non seulement capables de se différencier en cellules spécialisées des tissus squelettiques – chondrocytes, ostéocytes, adipocytes et fibroblastes – mais sont également la source d'un large éventail de médiateurs solubles sécrétés constituant leur sécrétome et leur permettant d'interagir avec de nombreux protagonistes cellulaires. Ainsi, de manière générale, elles participent au maintien de l'homéostasie tissulaire au travers de leur sécrétome et sont spécifiquement responsables du renouvellement cellulaire dans les tissus squelettiques. Depuis une quinzaine d'année, leurs propriétés mais aussi leur profil de sécurité

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : chris.roubeix@gmail.com (C. Roubexis).

ont conduit au développement de nombreux essais thérapeutiques dans des domaines variés. Cependant, nombre d'entre eux n'ont pas souvent abouti à des projets de large envergure du fait de difficultés de méthode et d'évaluation. À l'heure où les premiers essais cliniques de thérapie cellulaire utilisant les CSM en ophtalmologie débutent, cette revue de la littérature a pour objectif de synthétiser et de mettre en perspective les premiers résultats fondamentaux et cliniques obtenus afin de mieux envisager le futur de cette voie thérapeutique innovante.

© 2015 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

KEYWORDS

Cell therapy;
Mesenchymal stem
cells;
Eye disease;
Clinical trials

Summary Mesenchymal stem cells (MSC) are adult stem cells, first identified in skeletal tissues and then found in the entire body. MSC are able to not only differentiate into specialized cells within skeletal tissue – chondrocytes, osteocytes, adipocytes and fibroblasts – but also secrete a large range of soluble mediators defining their secretome and allowing their interaction with a number of cell protagonists. Thus, in a general sense, MSC are involved in tissue homeostasis through their secretome and are specifically responsible for cell turn-over in skeletal tissues. For a decade and a half, safety and efficiency of MSC has led to the development of many clinical trials in various fields. However, results were often disappointing, probably because of difficulties in methods and evaluation. At a time when the first clinical trials using MSC are emerging in ophthalmology, the goal of this literature review is to gather and put into perspective preclinical and clinical results in order to better predict the future of this innovative therapeutic pathway.

© 2015 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Introduction

La pathogenèse de nombreuses maladies oculaires repose sur la mise en jeu de processus inflammatoires, dégénératifs et cicatriciels non curables par les traitements conventionnels. La recherche de stratégies thérapeutiques innovantes afin de bloquer ces processus, voire de restaurer la morphologie et la fonction des tissus oculaires lésés, constitue un enjeu majeur de la recherche en ophtalmologie. Les technologies de thérapie génique et cellulaire offrent de nouveaux outils thérapeutiques puissants, mais la maîtrise du devenir et de la dissémination des éléments injectés reste un paramètre limitant leur transposition à l'homme. La particularité de l'œil, par son isolement anatomique, d'une part, et par sa facilité d'accès, d'autre part, permet d'envisager l'utilisation de ces thérapies déjà développées dans d'autres tissus, mais dont l'application clinique reste encore à développer [1].

Les cellules souches mésenchymateuses (CSM) ont été identifiées en 1976 par l'équipe d'Alexander Friedenstein à partir de la moelle osseuse [2]. En 1988, Owen a montré que ces cellules possèdent des capacités d'autorenouvellement et de différenciation caractéristiques des cellules souches [3]. Enfin, en 1991, Caplan a introduit le nom de cellules souches mésenchymateuses (CSM) pour caractériser cette population de cellules à l'origine notamment du stroma médullaire, de l'os, du cartilage et des fibroblastes [4]. De manière générale, la thérapie cellulaire cherche à répondre à deux objectifs : remplacer les cellules mortes d'un tissu afin de restaurer sa fonction ou prévenir/atténuer/ralentir la dégénérescence d'un tissu en diminuant l'infiltration inflammatoire par exemple ou en réduisant les phénomènes

d'apoptose et de mort cellulaire. Les CSM présentent ces propriétés. Depuis leur caractérisation, elles ont été largement utilisées du fait de leur capacité de régénération tissulaire dans différents contextes physiopathologiques. Dans un premier temps, leur capacité de transdifférenciation a été exploitée pour remplacer les cellules détruites des tissus lésés. Aujourd'hui, de nombreux travaux ont montré que les effets bénéfiques de la greffe de CSM provenaient également de leur activité paracrine. Les CSM produisent un ensemble de protéines et de facteurs de croissance ayant des propriétés diverses, anti-inflammatoires, antifibrotiques, anti-apoptotiques ou encore immunomodulatrices, et constituant leur sécrétome. En outre, elles sont peu ou pas immunogènes, cette propriété facilitant leur utilisation dans des protocoles de thérapie cellulaire. Les différents mécanismes d'action par lesquels ces cellules peuvent participer à une régénération tissulaire sont illustrés sur la Fig. 1.

Le développement de la thérapie cellulaire utilisant des CSM s'est accéléré au début du siècle et le premier essai clinique a été publié en 1995 [5]. En ophtalmologie, les premières études précliniques ont débuté en 2007, dans des modèles de dégénérescence rétinienne. Depuis, les études se sont étendues à de nombreuses pathologies ophtalmologiques : glaucome, pathologies de la surface oculaire ou encore pathologies inflammatoires et immunes (uvéïtes, syndrome de Gougerot-Sjögren). À l'heure où les premières études cliniques débutent, notamment pour le traitement des rétinites pigmentaires, de la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA), du glaucome ou encore de pathologies cornéennes (Tableau 1), il nous a semblé nécessaire de réaliser un état des lieux et de discuter de la

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/4023113>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/4023113>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)