médecine/sciences 2020 ; 36 : 600-6

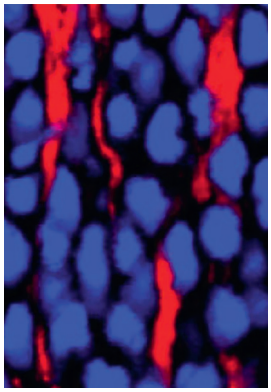
Rétine (2)

Nouvelle approche thérapeutique pour les rétinites pigmentaires

La transplantation de photorécepteurs dérivés de cellules souches

Olivier Goureau, Gaël Orieux

> Dans les maladies dégénératives de la rétine affectant les photorécepteurs, la transplantation de cellules permettant la restauration de la vision est aujourd'hui envisagée. La dernière décennie a vu des progrès remarquables dans la génération de cellules de rétine à partir de cellules souches pluripotentes humaines avec, en particulier, le développement de systèmes de culture en trois dimensions (3D) permettant la génération d'organoïdes de rétine. Dans cette revue, nous faisons un état des lieux sur les stratégies précliniques menées dans des modèles animaux pour le remplacement des photorécepteurs par des photorécepteurs dérivés de cellules souches et présentons les obstacles importants qui restent à être surmontés. <



Institut de la Vision, Sorbonne Université, Inserm, CNRS, 17 rue Moreau, F-75012 Paris, France.
olivier.goureau@inserm.fr

La vision est, chez l'homme, un des sens les plus importants permettant des activités majeures de la vie quotidienne, et faisant des déficiences visuelles, partielles ou totales, un handicap majeur qui impacte profondément la vie de plus de 200 millions de personnes dans le monde [1]. La plupart des formes de cécité incurable résultent de la mort de certains types de neurones rétiniens, comme les cellules ganglionnaires de la rétine, dans le cas des neuropathies optiques, telles que le glaucome, ou comme les photorécepteurs, dans le cas de la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) ou des rétinites pigmentaires (RP). Comme pour les maladies neurodégénératives du système nerveux central, la perte de ces neurones et les déficits associés sont irréversibles. Les traitements cliniques actuels se limitant à retarder ou à ralentir la progression de la déficience visuelle, les efforts de recherche se sont concentrés ces dernières années sur le développement de nouvelles stratégies plus ambitieuses visant à restaurer, au moins partiellement, la vision perdue [2]. Dans ce contexte, la thérapie cellulaire (par remplacement des cellules altérées) est considérée comme une véritable stratégie d'avenir pour la restauration visuelle [3,4]. L'un des principaux avantages de cette approche est qu'elle est indépendante des mutations responsables de la maladie, puisqu'elle utilise des cellules qui ne sont pas mutées, et qu'elle offre la possibilité de restaurer la structure naturelle et l'intégrité fonctionnelle de la rétine, même aux stades avancés des maladies. La rétine est un tissu dont les caractéristiques structurales et fonctionnelles présentent, en plus, plusieurs atouts dans le contexte de la thérapie cellulaire. Elle est facilement accessible et sa petite taille ne requiert qu'un faible nombre de cellules pour la transplantation. L'œil est également un organe très compartimenté (ce qui permet de cibler individuellement différents tissus oculaires, tels que le vitré ou l'espace sous-rétinien) et le milieu intraoculaire est isolé du reste du corps par la barrière hémato-rétinienne (qui garantit le privilège immunitaire oculaire[1] et un risque de dissémination systémique minimal des cellules transplantées). Enfin, le développement d'approches d'imagerie non invasives, telles que la tomographie par cohérence optique et l'optique adaptative, de même que l'existence de tests fonctionnels simples, présentent un grand intérêt pour le suivi du greffon après la transplantation et son impact d'un point de vue fonctionnel.

Vignette (Photo © Inserm - Marion Vincent).

[1] Le « privilège immunitaire » résulte du contrôle local étroit exercé sur les cellules lymphoïdes et les réactions immunitaires grâce aux barrières hémato-oculaires qui préviennent ou du moins contrôlent très strictement le trafic de ces cellules et des molécules qu'elles produisent vers le milieu intra-oculaire.

m/s n° 6-7, vol. 36, juin-juillet 2020
https://doi.org/10.1051/medsci/2020097

Quelles sources de cellules ?

Au cours des deux dernières décennies, les cellules souches pluripotentes sont apparues comme une source intéressante de cellules en médecine dite régénérative, car elles peuvent être maintenues indéfiniment *in vitro* dans un état indifférencié et peuvent se différencier en tout type de cellules de l'organisme adulte. Les cellules souches embryonnaires humaines (ou cellules ES), naturellement pluripotentes, ont été les mieux étudiées depuis les premiers travaux ayant permis leur isolement à partir de la masse cellulaire interne d'un blastocyste humain [5]. En 2007, le groupe de S. Yamanaka au Japon, a rapporté une méthode permettant d'obtenir des cellules souches pluripotentes par reprogrammation génétique de cellules somatiques adultes humaines [6]. Ces cellules souches induites à la pluripotence (ou cellules iPS) possèdent des caractéristiques en tout point similaires à celles des cellules ES, fournissant ainsi une source immense de cellules différenciées.

La maîtrise des processus de différenciation *in vitro* des cellules pluripotentes (ES ou iPS) murines et humaines en différents types de cellules rétiniennes a progressé rapidement au cours de la dernière décennie [4, 7, 8]. Des essais cliniques ont même débuté afin de remplacer l'épithélium pigmentaire rétinien (EPR) partiellement endommagé ou non-fonctionnel chez les patients atteints de DMLA, par des cellules d'EPR saines dérivées de cellules ES ou iPS [9, 10]. Ces premières études de phase I/II visent à garantir l'innocuité et la tolérance d'injections sous-rétiniennes de ce type de cellules. Si le remplacement de l'EPR seul est pertinent, notamment lorsque le processus pathologique l'affecte dans un premier temps et que les photorécepteurs ne sont pas encore trop atteints, la transplantation de photorécepteurs – sous forme de feuille rétinienne ou de suspension de cellules dissociées – s'avère quant à elle nécessaire si le processus dégénératif des photorécepteurs est trop engagé. L'intégration dans la rétine de l'hôte et le rétablissement des circuits neuronaux fonctionnels sont les principaux obstacles à la réussite de la transplantation des cellules. Des études antérieures réalisées sur des modèles animaux ont révélé que la transplantation de photorécepteurs matures (adultes) était inopérante, les photorécepteurs devant être à un stade ontogénétique précis (précurseurs immatures) au moment de la transplantation [11, 12]. Les premières études de transplantation de ces précurseurs de photorécepteurs isolés à partir de rétine de rongeurs nouveau-nés dans différents modèles de rongeurs aveugles ont conduit les chercheurs à conclure que les cellules transplantées pouvaient survivre dans la rétine en dégénérescence, se différencier en photorécepteurs matures photosensibles et établir certaines connexions synaptiques avec les partenaires adéquats, permettant une récupération partielle de la fonction visuelle [11, 12]. Cependant, ces résultats spectaculaires ont dû être réinterprétés à la suite de l'identification récente d'un processus cellulaire dit d'échange de contenu cellulaire entre les cellules transplantées et celles de l'hôte (voir plus loin).

Comment produire des cellules rétiniennes à partir de cellules souches humaines ?

Nos connaissances des mécanismes moléculaires et cellulaires du développement oculaire constituent les fondements de la médecine régénérative dédiée aux maladies de la rétine. Des protocoles permettant de guider la différenciation des cellules souches pluripotentes humaines ont été mis au point au cours de la dernière décennie avec pour principe fondateur la reproduction *in vitro* des étapes successives du développement embryonnaire afin de produire des neurones et même des tissus rétiniens (organoïdes). L'application de ce concept consistait à déterminer les conditions de culture permettant aux cellules ES et iPS d'adopter une identité neuroectodermique, puis celle du territoire oculaire pour s'engager ensuite vers un lignage de rétine neurale ou d'EPR ; la dernière étape visant à différencier les progéniteurs rétiniens multipotents qui composent cette rétine neurale en photorécepteurs. Actuellement, la communauté scientifique privilégie les méthodes permettant la production de photorécepteurs grâce à la formation d'organoïdes rétiniens plutôt que les méthodes plus anciennes visant à obtenir directement des photorécepteurs, moins efficaces *(Figure 1)* [4,13,14] (➜).

(➜) Voir la Nouvelle de S. Reichman *et al.*, *m/s* n° 10, octobre 2014, page 845

Quels sont les critères nécessaires pour un transfert vers la clinique ?

Pour une application clinique, toutes les phases de la production de cellules rétiniennes doivent être réalisées conformément aux lignes directrices actuelles des *bonnes pratiques de fabrication* (ou BPF, en anglais, GMP, pour *good manufacturing practices*) et à partir de cellules ES ou iPS humaines de grade clinique, c'est-à-dire autorisées par les agences réglementaires pour une utilisation en clinique.

Il est également indispensable que ces méthodes de production incluent des étapes de stockage et de purification des dérivés rétiniens issus de cellules ES ou iPS humaines. En effet, le développement de méthodes de cryoconservation adaptées aux précurseurs de photorécepteurs sera important afin que les étapes de production du produit de thérapie cellulaire et l'acte médical de transplantation soient indépendants. L'obtention d'une population cellulaire homogène et sûre[2], composée uniquement des cellules d'intérêt (précurseurs de photorécepteurs dérivés de cellules ES/iPS humaines)

[2] Au sens de la sécurité sanitaire.

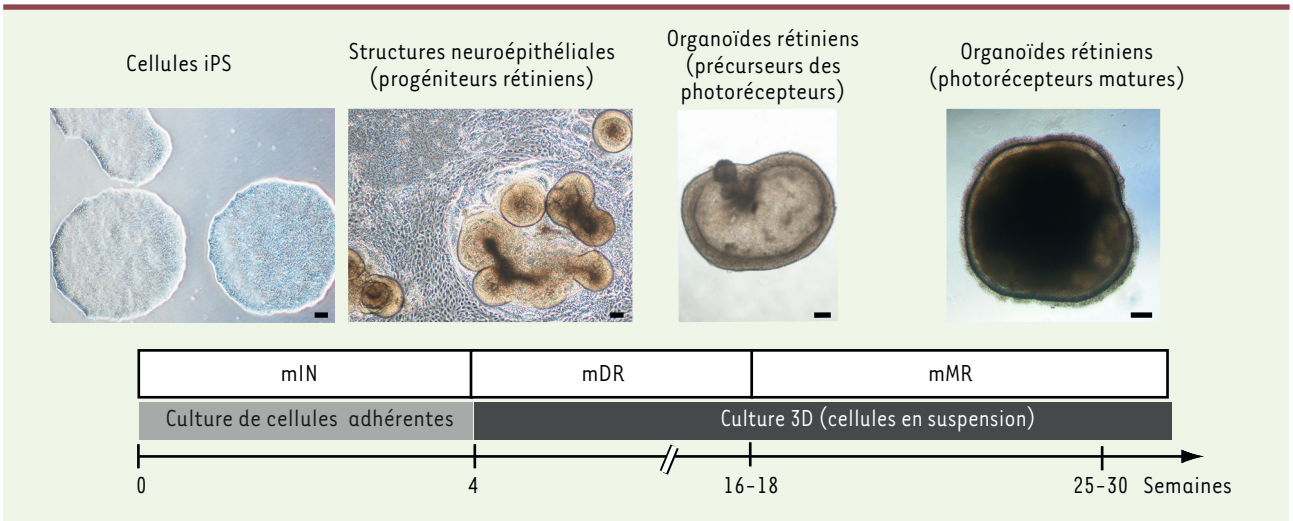


Figure 1. ***Illustration des étapes clés pour la génération d'organoïdes rétiniens à partir de cellules souches pluripotentes humaines.*** Après 4 semaines de culture en présence d'un milieu d'induction neurale (mIN), les structures neuroépithéliales issues des cellules iPS adhérentes sont détachées et cultivées en suspension d'abord dans un milieu de différenciation rétinienne (mDR) puis dans un milieu de maturation rétinienne (mMR) pour générer des organoïdes contenant des photorécepteurs. Barres d'échelle : 100 µm.

est fondamentale. Il est notamment indispensable d'éliminer toute population résiduelle de cellules indifférenciées. Dans le cadre expérimental, une stratégie d'isolement couramment utilisée consiste à marquer génétiquement les cellules d'intérêt. Mais ces manipulations sont incompatibles avec une application clinique. Plusieurs études se sont donc concentrées sur l'identification de marqueurs de surface cellulaire caractéristiques des précurseurs des photorécepteurs en vue de leur sélection future. Le ciblage de la seule protéine CD73 (*ecto-5′-nucleotidase*)[3], ou combiné avec celui de CD24 (ou nectadrine), s'est révélé très efficace pour la sélection de précurseurs de photorécepteurs compétents pour des approches de transplantation [4, 15, 16].

Jusqu'à présent, la plupart des travaux de transplantation ciblant les photorécepteurs ont été réalisés dans des modèles murins. Ces xénogreffes, responsables de réponses immunitaires importantes à l'origine de rejet du greffon, constituent un obstacle majeur à l'intégration durable des cellules dérivées de cellules ES/iPS humaines. Même si la xénotransplantation chez les rongeurs immunodéprimés permet de contourner cet obstacle, elle ne permet pas de modéliser la réponse immunitaire de l'hôte vis-à-vis des greffes allogéniques spécifiques et n'est donc pas prédictive, sur ce point, de l'efficacité de la transplantation chez l'homme. Les études chez le primate non-humain représentent une alternative pour valider la pertinence d'une future approche utilisant des photorécepteurs dérivés de cellules iPS compatibles entre donneurs et receveurs. En plus de permettre d'étudier les problèmes d'immunogénicité, les similitudes structurales et fonctionnelles, la présence d'une fovéa[4] (région ciblée pour des approches de thérapie cellulaire visant à remplacer les photorécepteurs et inexistante chez les rongeurs) font du primate non-humain, un modèle beaucoup plus pertinent.

Transfert du contenu cellulaire ou réelle intégration après transplantation ?

La capacité d'intégration fonctionnelle des photorécepteurs immatures après transplantation dans la couche des photorécepteurs de la rétine hôte a été récemment remise en cause et les résultats des premières études réinterprétés. En effet, grâce à différentes stratégies permettant de distinguer sans équivoque les cellules donneuses des cellules receveuses, plusieurs équipes, y compris certaines à l'origine de ces travaux précurseurs, ont rapporté que les cellules identifiées lors des premiers travaux comme des cellules transplantées étaient en réalité des photorécepteurs de l'hôte ayant intégré une partie du contenu des cellules transplantées, par transfert de matériel cytoplasmique, plutôt que des cellules du donneur différenciées et parfaitement intégrées au tissu hôte [17-19]. Il est ainsi probable que la transplantation de photorécepteurs, réalisée dans un modèle animal qui présente une couche résiduelle de photorécepteurs, conduise à des améliorations fonctionnelles et à un sauvetage phénotypique par échange du contenu cellulaire, notamment cytoplasmique, entre les photorécepteurs de l'hôte et ceux du donneur. Suite à cette découverte, plusieurs scénarios peuvent être envisagés après une transplantation sous-rétinienne de photorécepteurs : 1) les cellules migrent dans la couche des photorécepteurs et forment des synapses avec les cellules de la rétine interne hôte ; 2) les cellules restent dans

[3] CD73 joue un rôle majeur dans la mise en œuvre de l'immunosuppression impliquant la voie dégradant l'ATP en adénosine.

[4] Zone centrale de la rétine où sont concentrés les photorécepteurs de type cône.

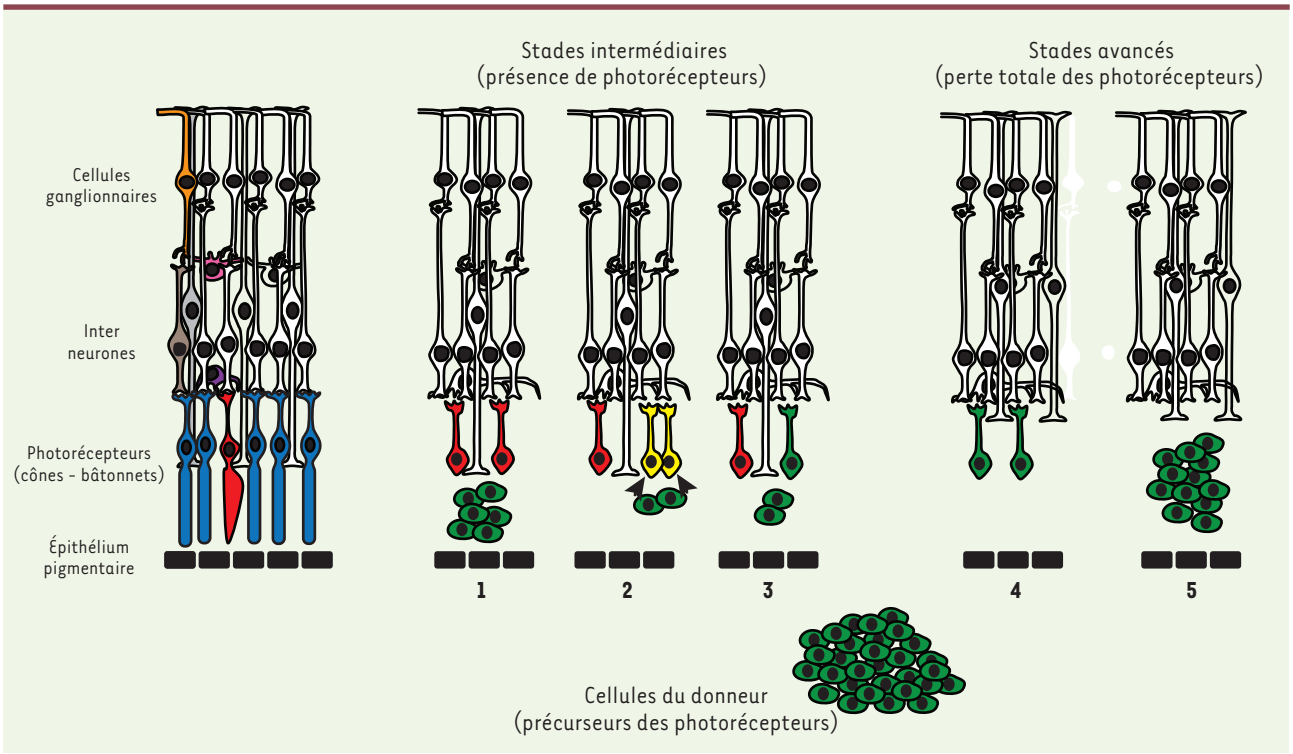


Figure 2. ***Scénarios possibles à la suite d'une transplantation de photorécepteurs dans l'espace sous-rétinien.*** Dans les stades intermédiaires de dégénérescence (présence résiduelle de photorécepteurs hôtes, en rouge sur le schéma), les photorécepteurs donneurs transplantés (en vert) dans l'espace sous-rétinien peuvent se comporter selon différents scénarios : les cellules restent dans l'espace sous-rétinien sans aucune connexion avec la rétine hôte ***(1)*** ; un transfert de matériel cytoplasmique survient entre les cellules donneuses et les photorécepteurs hôtes ***(2)*** ; ou certaines cellules migrent dans la couche de photorécepteurs de l'hôte et forment des synapses avec les interneurones hôtes ***(3)***. En absence de photorécepteurs hôtes (stades avancés), les cellules transplantées se connectent aux interneurones hôtes ***(4)*** ou restent non-connectées dans l'espace sous-rétinien ***(5)***. Les scénarios 1 à 3 ne sont pas mutuellement exclusifs et sont représentés séparément pour clarifier la représentation visuelle.

l'espace sous-rétinien et un transfert de matériel cytoplasmique s'opère ; ou 3) les cellules ne forment pas de connexions synaptiques et aucun transfert de matériel cytoplasmique ne survient. Aucun cas de transfert de matériel n'ayant été observé entre types cellulaires différents, la situation des patients présentant une dégénérescence avancée et une rétine dépourvue de la quasi-totalité des photorécepteurs est donc différente, le risque de transfert de matériel n'étant *a priori* pas possible. Les photorécepteurs greffés, présents dans l'espace sous-rétinien, peuvent, en plus, se connecter plus facilement avec les interneurones de la rétine hôte (voir plus loin) *(Figure 2)*.

L'élucidation des processus d'échange de matériel pourrait conduire à de nouvelles options thérapeutiques pour des applications de thérapie cellulaire dans lesquelles les cellules du donneur peuvent être considérées comme un vecteur qui délivre une protéine manquante, ou d'autres molécules, aux photorécepteurs endogènes porteurs d'une mutation. Pour la réparation du tissu cardiaque, des composants acellulaires, tels que les exosomes, sont les principaux médiateurs des réponses régénératives dans les cellules cibles [20]. Une approche similaire peut donc être envisagée pour le traitement de certains stades de dystrophie rétinienne, au cours desquels la couche des photorécepteurs est totalement ou partiellement intacte.

Quelle stratégie pour des stades avancés de rétinite pigmentaire ?

Ainsi donc, les stratégies actuelles de remplacement des photorécepteurs par des dérivés de cellules souches pluripotentes, transplantés sous forme de feuillet/tissu de rétine, ou d'une suspension de photorécepteurs, ont montré certaines limites, surtout après réinterprétation de certaines études, à la suite de la découverte du phénomène de transfert de matériel. La greffe de feuillets de rétine issu d'organoïdes rétiniens pourrait conduire à une restauration fonctionnelle [21, 22]. Néanmoins, la présence de cellules rétiniennes autres que les photorécepteurs greffés, ainsi que l'organisation de ces photorécepteurs sous forme de rosettes au sein de ces feuillets entravent leur capacité à se reconnecter dans le tissu hôte et à restaurer la fonction visuelle *(Figure 3)*. L'injection dans l'espace sous-rétinien d'une suspension cellulaire de précurseurs de photorécepteurs, après une sélection appropriée, permet en revanche de transplanter une population homogène

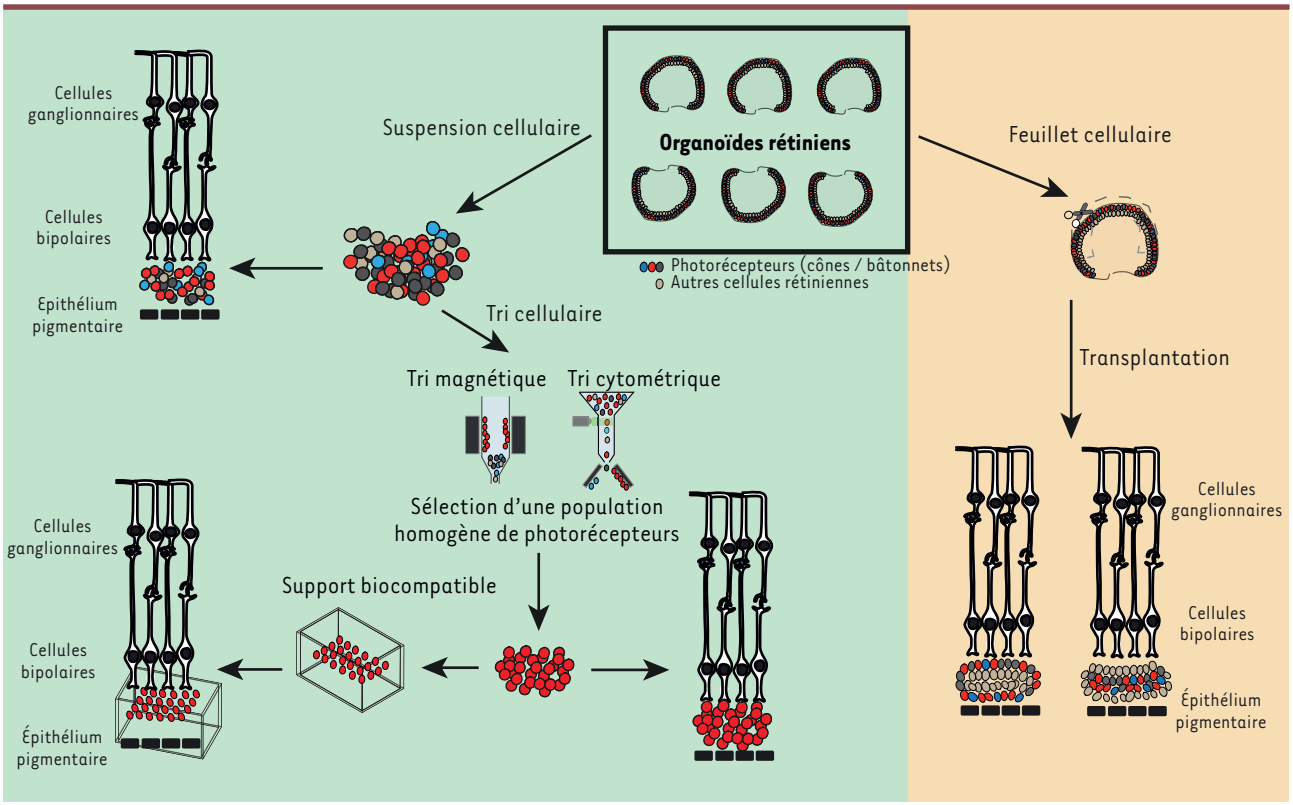


Figure 3. ***Schéma illustrant les principales stratégies adoptées pour la transplantation de photorécepteurs à partir d'organoïdes rétiniens dérivés de cellules souches pluripotentes.*** Des approches de transplantation sous forme de feuillet de rétine ou de suspensions cellulaires (cellules rétiniennes *versus* photorécepteurs isolés) sont actuellement développées à partir d'organoïdes rétiniens. La maturation fonctionnelle des cellules greffées et leur interaction avec la rétine hôte peuvent être améliorées avec l'utilisation de supports biocompatibles.

de photorécepteurs et facilite les contacts avec les neurones du tissu hôte [15, 23]. La maturation morphologique et fonctionnelle des photorécepteurs immatures greffés, qui nécessite le développement des segments externes sensibles à la lumière, demeure, à ce jour, un obstacle à surmonter. Ceci nécessite une interaction avec l'EPR sous-jacent qui maintient la structure et la fonction des photorécepteurs *via* le renouvellement continu des segments externes, y compris la régénération des pigments visuels afin de maintenir la sensibilité à la lumière [24].

À ce jour, si l'expression de marqueurs de photorécepteurs matures permettant la photosensibilité (protéines impliquées dans la cascade de phototransduction par exemple) est décrite dans la littérature, la maturation morphologique et fonctionnelle des cellules transplantées est souvent décevante, voire absente [3]. Des systèmes de matrice à base de polymères biocompatibles (*scaffolds* ou échafaudages), déjà largement développés pour les stratégies de remplacement des cellules de l'EPR [9, 25], sont désormais expérimentés afin de surmonter ces problèmes et soutenir la maturation et la polarisation des photorécepteurs *(Figure 3)*. Les progrès des technologies d'impression 3D ont rendu possible la création de polymères avec un parfait contrôle de leur structure et de leurs caractéristiques chimiques et mécaniques. La polymérisation de photons, une technique d'impression 3D à haute résolution, a, par exemple, été utilisée pour créer des structures facilitant l'alignement de cellules rétiniennes non différenciées (progéniteurs), optimisant leur densité à la surface et facilitant leur diffusion dans la matrice [26]. Valider la capacité de ces cellules à se différencier en photorécepteurs matures, avec la formation d'une ébauche suffisante de segment externe, ainsi que leur fonctionnalité *in vivo,* sera le prochain défi. L'utilisation d'un nouveau type de micromatrice en forme de verre à vin, conçu par Jung et ses collaborateurs, a permis de favoriser l'organisation et la polarisation de photorécepteurs dérivés de cellules souches pluripotentes humaines [27]. La « bio-impression » tridimensionnelle devrait permettre de contrôler avec précision la distribution des cellules au sein des matrices de support et d'obtenir des structures stratifiées combinant des cellules de l'EPR et des photorécepteurs [28]. Cette approche pourrait fournir un traitement plus approprié pour les stades avancés de DMLA, lorsque l'EPR et les photorécepteurs doivent être conjointement remplacés. Compte tenu de la difficulté des photorécepteurs transplantés à former des segments externes fonctionnels et devenir photosensibles, une stratégie alternative a consisté à combiner la thérapie cellulaire et l'optogé-

nétique, en conférant artificiellement une photosensibilité aux cellules du donneur [29]. En s'inspirant de la stratégie visant, chez des patients atteints de rétinite pigmentaire, à rendre photosensibles les cellules rétiniennes survivantes (cônes dormants dépourvus de segments externes ou cellules de la rétine interne) [30], une opsine[5] microbienne hyperpolarisante a été introduite à l'aide d'un vecteur viral du type AAV dans les précurseurs de photorécepteurs dérivés de cellules iPS humaines. L'insertion de tels capteurs de lumière a permis de rendre les précurseurs de photorécepteurs greffés photosensibles, indépendamment de la formation de segments externes, de l'expression de l'ensemble des acteurs de la phototransduction naturelle, et de la présence d'EPR. L'optimisation des principaux éléments clés (type de vecteurs AAV, promoteur, trafic des opsines microbiennes) afin d'assurer la sécurité et l'efficacité des opsines microbiennes pour mettre en place des traitements fiables pour les maladies de la rétine est déjà bien avancée [30]. L'obstacle majeur à la transposition clinique de cette technologie reste la faible photosensibilité des opsines microbiennes qui sont actuellement utilisées. Ce défaut nécessitera un éclairage à des longueurs d'onde spécifiques, et des intensités particulièrement élevées, souvent toxiques. Bien que des optimisations technologiques soient nécessaires, la combinaison de ces deux approches reste néanmoins particulièrement séduisante.

Conclusion

Le succès du remplacement des photorécepteurs reposera sur la mise en œuvre conjointe de stratégies multiples au cours des différentes étapes menant à une application de thérapie cellulaire : de la fabrication de produits cellulaires à la délivrance chirurgicale et à la restauration fonctionnelle. Bien que des obstacles importants doivent être surmontés avant d'atteindre des objectifs thérapeutiques, la plupart de ces défis ne sont pas spécifiques des thérapies cellulaires ciblant la rétine externe, mais intéressent tous les traitements à base de cellules souches. Les efforts de collaboration entre domaines distincts utilisant les cellules souches, mais également entre différentes disciplines scientifiques (biologistes, ingénieurs et cliniciens) devraient accélérer les progrès de cette médecine, dite régénérative. L'ensemble de ces développements devraient permettre la mise en place d'essais cliniques utilisant des cellules dérivées de cellules souches pluripotentes et, si de nombreux défis restent à relever, il offre un espoir aux patients atteints de maladies rétiniennes incurables de préserver, d'améliorer, voire même de restaurer, la fonction visuelle. ◊

SUMMARY

Photoreceptor cell transplantation for future treatment of retinitis pigmentosa

In inherited retinal diseases such retinitis pigmentosa, characterized by progressive loss of light sensitive neurons (photoreceptors), cell therapy is now considered as an attractive strategy. Photoreceptor cell replacement would be valuable for restoring function to retinas in a way that is independent from the cause of the disease. With advances in stem cell biology, considerable strides have been made towards the generation of retinal cells, in particular with the development of 3D culture systems allowing the generation of retinal organoids from pluripotent stem cells. In this review, we present a state-of-the art of preclinical strategies conducted in animal models for photoreceptor replacement from stem cell-derived photoreceptors and we discuss the important obstacles to overcome in the future. ◊

REMERCIEMENTS

Les auteurs remercient Oriane Rabesandratana et Amélie Rodrigues pour avoir fourni certaines images présentées dans cet article.

LIENS D'INTÉRÊT

Les auteurs déclarent n'avoir aucun lien d'intérêt concernant les données publiées dans cet article.

RÉFÉRENCES

1. Flaxman SR, Bourne RRA, Resnikoff S, *et al.* Global causes of blindness and distance vision impairment 1990–2020: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Glob Health* 2017 ; 5 : e1221-34.
2. Roska B, Sahel JA. Restoring vision. *Nature* 2018 ; 557 : 359-67.
3. Gasparini SJ, Llonch S, Borsch O, *et al.* Transplantation of photoreceptors into the degenerative retina: current state and future perspectives. *Prog Retin Eye Res* 2019 ; 69 : 1-37.
4. Gagliardi G, M'Barek K Ben, Goureau O. Photoreceptor cell replacement in macular degeneration and retinitis pigmentosa: a pluripotent stem cell-based approach. *Prog Retin Eye Res* 2019 ; 71 : 1-25.
5. Thomson JA, Itskovitz-Eldor J, Shapiro SS, *et al.* Embryonic stem cell lines derived from human blastocysts. *Science* 1998 ; 282 : 1145-7.
6. Takahashi K, Tanabe K, Ohnuki M, *et al.* Induction of pluripotent stem cells from adult human fibroblasts by defined factors. *Cell* 2007 ; 131 : 861-72.
7. Jin ZB, Gao ML, Deng WL, *et al.* Stemming retinal regeneration with pluripotent stem cells. *Prog Retin Eye Res* 2019 ; 69 : 38-56.
8. Zhao C, Wang Q, Temple S. Stem cell therapies for retinal diseases: recapitulating development to replace degenerated cells. *Development* 2017 ; 144 : 1368-81.
9. M'Barek K Ben, Monville C. Cell therapy for retinal dystrophies: from cell suspension formulation to complex retinal tissue bioengineering. *Stem Cells Int* 2019 ; 2019 : 1-14.
10. Sharma R, Bose D, Maminishkis A, *et al.* Retinal pigment epithelium replacement therapy for age-related macular degeneration: are we there yet? *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2020 ; 60 : 553-72.
11. MacLaren RE, Pearson RA, MacNeil A, *et al.* Retinal repair by transplantation of photoreceptor precursors. *Nature* 2006 ; 444 : 203-7.
12. Pearson RA, Barber AC, Rizzi M, *et al.* Restoration of vision after transplantation of photoreceptors. *Nature* 2012 ; 485 : 99-103.
13. Llonch S, Carido M, Ader M. Organoid technology for retinal repair. *Dev Biol* 2018 ; 433 : 132-43.
14. Reichman S, Sahel J-A, Goureau O. Production de rétines in vitro à partir de cellules pluripotentes humaines. *Med Sci (Paris)* 2014 ; 30 : 845-8.
15. Gagliardi G, M'Barek K Ben, Chaffiol A, *et al.* Characterization and transplantation of CD73-positive photoreceptors isolated from human iPSC-derived retinal organoids. *Stem Cell Rep* 2018 ; 11 : 665-80.
16. Lakowski J, Welby E, Budinger D, *et al.* Isolation of human photoreceptor precursors via a cell surface marker panel from stem cell-derived retinal organoids and fetal retinae. *Stem Cells* 2018 ; 36 : 709-22.
17. Santos-Ferreira T, Llonch S, Borsch O, *et al.* Retinal transplantation of photoreceptors results in donor–host cytoplasmic exchange. *Nat Commun* 2016 ; 7 : 13028.
18. Pearson RA, Gonzalez-Cordero A, West EL, *et al.* Donor and host photoreceptors engage in material transfer following transplantation of post-mitotic photoreceptor precursors. *Nat Commun* 2016 ; 7 : 13029.

[5] L'opsine est une protéine capable de réagir à l'énergie lumineuse. Chez plusieurs microorganismes, les opsines sont impliquées dans diverses fonctions, comme la motilité selon la luminosité.

RÉFÉRENCES

19. Singh MS, Balmer J, Barnard AR, *et al.* Transplanted photoreceptor precursors transfer proteins to host photoreceptors by a mechanism of cytoplasmic fusion. *Nat Commun* 2016 ; 7 : 13537.
20. Singla DK. Stem cells and exosomes in cardiac repair. *Curr Opin Pharmacol* 2016 ; 27 : 19-23.
21. Tu HY, Watanabe T, Shirai H, *et al.* Medium- to long-term survival and functional examination of human iPSC-derived retinas in rat and primate models of retinal degeneration. *EBio Medicine* 2019 ; 39 : 562-74.
22. McLelland BT, Lin B, Mathur A, *et al.* Transplanted hESC-derived retina organoid sheets differentiate, integrate, and improve visual function in retinal degenerate rats. *Investig Ophthalmol Vis Sci* 2018 ; 59 : 2586-603.
23. Lakowski J, Gonzalez-Cordero A, West EL, *et al.* Transplantation of photoreceptor precursors isolated via a cell surface biomarker panel from embryonic stem cell-derived self-forming retina. *Stem Cells* 2015 ; 33 : 2469-82.
24. Strauss O. The retinal pigment epithelium in visual function. *Physiol Rev* 2005 ; 85 : 845-81.
25. M'Barek K Ben, Habeler W, Plancheron A, *et al.* Human ESC–derived retinal epithelial cell sheets potentiate rescue of photoreceptor cell loss in rats with retinal degeneration. *Sci Transl Med* 2017 ; 9 : eaai7471.
26. Worthington KS, Wiley LA, Kaalberg EE, *et al.* Two-photon polymerization for production of human iPSC-derived retinal cell grafts. *Acta Biomater* 2017 ; 55 : 385-95.
27. Jung YH, Phillips MJ, Lee J, *et al.* 3D Microstructured scaffolds to support photoreceptor polarization and maturation. *Adv Mater* 2018 ; 30 : 1803550.
28. Masaeli E, Forster V, Picaud S, *et al.* Tissue engineering of retina through high resolution 3-dimensional inkjet bioprinting. *Biofabrication* 2020 ; 12 : 025006.
29. Garita-Hernandez M, Lampič M, Chaffiol A, *et al.* Restoration of visual function by transplantation of optogenetically engineered photoreceptors. *Nat Commun* 2019 ; 10 : 4524.
30. Chaffiol A, Duebel J. Mini-review: cell type-specific optogenetic vision restoration approaches. *Adv Exp Med Biol* 2018 ; 1074 : 69-73.

TIRÉS À PART
O. Goureau

Institut de Recherche en Santé Publique
GIS-IReSP

Questions de santé publique

Un nouveau bulletin pour une meilleure visibilité des résultats de la recherche en santé publique

Les résultats de la recherche en santé publique souffrent en France d'un réel manque de visibilité. Ceci concerne aussi bien le monde académique (hors santé publique) que le grand public et les décideurs. Pour pallier ce déficit, l'IReSP a créé un bulletin à large diffusion intitulé « *Questions de santé publique* », largement inspiré du bulletin mensuel d'information de l'INED « *Populations et sociétés* ». L'objectif éditorial est de porter à la connaissance d'un large public (enseignants, étudiants, journalistes, décideurs, milieux de la recherche, associations, public concerné) les informations les plus récentes concernant des questions importantes de santé publique, rédigées de façon facilement lisible et compréhensible pour des non spécialistes, en garantissant que les informations publiées sont validées scientifiquement. La publication concerne des faits et non des positions. Au-delà de la présentation de résultats, les qualités pédagogiques de *Questions de santé publique* permettent au lecteur de mieux comprendre comment sont formulées et abordées les questions de santé publique et quelles sont les limites de ces études.

Nom .....
Prénom .....

Institution ..... **Fonction** .....
Spécialité ..... **Service** .....

Adresse .....
Ville .....
Code postal .....
Pays .....
Adresse électronique .....

à nous retourner par la poste ou par fax au 01 49 85 03 45

Questions de santé publique
EDP Sciences
17 avenue du Hoggar
91944 Les Ulis
France

Réservé aux abonnés de M/S
Recevez gratuitement et régulièrement
Questions de santé publique
en renvoyant ce document soigneusement rempli.

Questions de santé publique est une publication de l'Institut de Recherche en Santé Publique. **Directeur de la publication** : Corinne Alberti. **Rédactrice en chef** : Kodja Yetongnon. **Comité de relecture** : Lorraine Cousin, Jean-Marie Gagliolo, Coline Terroba. Réalisation : EDP Sciences.