

Restauration de la vision par transfection virale

- **Les rétinopathies : des pathologies conduisant à la perte de la vision**

De nature génétique ou liées à l'âge, les rétinopathies telles que la rétinite pigmentaire, la DMLA (dégénérescence maculaire liée à l'âge), la rétinopathie diabétique ou la maladie congénitale de Lieber sont chez l'homme la cause d'une dégradation de la vision responsable de la plupart des cas de cécité. En France, 1 personne sur 3000 est aujourd'hui atteinte d'une rétinopathie et plus de 37 millions de personnes sont aveugles dans le monde, dont 83% des plus de 50 ans. Sans traitements adéquats, ce chiffre doublera en 2020.

A l'origine de la perte de l'acuité visuelle, engendrée par les rétinopathies, se trouve une dégénérescence des cellules « cônes » et « bâtonnets » de l'œil. Ces cellules photoréceptrices de la rétine ont la capacité de réagir à la lumière et transmettre ainsi l'information visuelle au cerveau via les cellules ganglionnaires de la rétine (CGR).

Plusieurs stratégies thérapeutiques telles que l'implantation intraoculaire de modules électroniques ou l'utilisation de cellules souches sont déjà proposées dans certains cas de rétinopathies, mais aucun de ces procédés n'apporte de solutions véritablement satisfaisantes et efficaces pour les malades.

- **Un traitement nouveau, plus simple et plus efficace**

Grâce aux récents travaux de recherche sur la mélanopsine, un photopigment récemment découvert chez l'être humain, des opportunités nouvelles de thérapie génique sont apparues. En effet, la mélanopsine a la capacité, lorsqu'elle est exprimée dans des cellules dépourvues de sensibilité à la lumière, de transformer celles-ci en cellules photosensibles. Très récemment, cette propriété a été expérimentée *in vivo* dans un protocole de restauration de la vision chez des souris aveugles.

Pour parvenir à ce résultat, un vecteur viral fut dirigé vers les cellules ganglionnaires de la rétine (CGR) des souris, permettant à ces cellules originellement « aveugles » d'acquérir la capacité de produire de la mélanopsine et de se transformer ainsi en cellules photosensibles.

Ce résultat a aujourd'hui établi une « preuve de concept », mais il reste encore insuffisant pour évaluer concrètement le potentiel de réparation de cette thérapie sur la vision complexe de l'être humain. Avant le lancement de tests cliniques chez l'homme, la prochaine étape pour la recherche est donc de valider l'efficacité de cette méthode sur le

primate non-humain dont le fonctionnement de la rétine et des voies visuelles cérébrales est similaire à celui de l'homme.

- **Un protocole de recherche pour ouvrir la voie aux applications cliniques**

Acteur majeur depuis plus de 15 ans dans la recherche sur les réponses non-visuelles et la mélanopsine, l'équipe du Professeur Howard M. COOPER de l'Institut Cellule Souche et Cerveau de Bron a d'ores et déjà établi un protocole d'expérience qui permettra de valider dans un délai de trois à quatre ans la faisabilité de cette thérapie génique de remplacement des photorécepteurs dégénérés, grâce à la mélanopsine.

Ce protocole, qui prévoit l'entraînement préalable de macaques rhésus à une série de tâches visuelles, permettra en outre d'évaluer le potentiel de restauration de la vision par ce traitement. Le vecteur viral devant être utilisé ayant déjà passé les tests de contrôle pour une application sur l'homme, les résultats obtenus permettront ensuite d'ouvrir directement le passage de la recherche fondamentale vers une application clinique.

Pour mener à bien ce projet, la Fondation Neurodis a récemment recruté un chercheur post-doctorant amené à rejoindre l'équipe en place pour une période de deux ans. Cependant, du fait de l'enjeu et de la complexité du projet, un financement à hauteur de 575.000 € est nécessaire.

Chercheur post-doctorant Neurodis (2 ans)	100.000€
Recrutement 2 ^{ème} post-doctorant (3 ans)	150.000€
Fabrication du vecteur viral par un laboratoire spécialisé	100.000€
Achat de matériel (électrophysiologie, systèmes d'acquisition/évaluation tests visuels)	75.000€
Frais de fonctionnement (animalerie, examens IRM)	150.000€

Tableau d'allocation des fonds nécessaires à la mise en œuvre du projet

- **Pourquoi soutenir le projet de restauration de la vision par transfection virale ?**

Dans dix ans, la thérapie génique sera en mesure d'offrir aux malades malvoyants et non-voyants atteints de rétinopathies la possibilité de retrouver la vue par un procédé simple et rapide (une ou deux injections dans l'œil). Pour y parvenir, le projet de restauration de la vision par transfection virale sur le modèle primate non-humain est une étape décisive et indispensable qui nécessite dès aujourd'hui notre soutien.