



Abstract

La transplantation d'îlots pancréatiques est un traitement efficace du diabète de type 1, mais la nécessité d'une immunosuppression en limite l'application. AdoShell® est un biomatériau implantable par coelioscopie, permettant la transplantation des îlots encapsulés sans immunosuppression. Grâce à un hydrogel immunoprotecteur, la diffusion de l'insuline et du glucose est assurée, tout en empêchant la pénétration des anticorps et des cellules immunitaires.

- Pendant au moins 4 mois *in vitro*, AdoShell® maintient la sécrétion d'insuline par des îlots humains, à des niveaux comparables à ceux des îlots nus (N=6 préparations).
- La transplantation d'îlots allogéniques chez le rat diabétique démontre que les îlots ne sont pas rejetés et assurent un contrôle glycémique (N=1 étude, n=5 rats). *In vitro*, AdoShell® protège également les îlots humains contre la mort cellulaire provoquée par l'exposition aux cellules immunitaires primaires humaines.
- L'implantation d'îlots humains encapsulés dans des souris NXG (environ 2.5 kIEQ/souris) assure une sécrétion de C-peptide moyenne de 633.0±168.1 pM pendant au moins 2 mois (Etudes 1 et 2, n=10 souris). Cette sécrétion est dépendante de la stimulation au glucose (Etude 3, n=3 souris). Après explantation, AdoShell® Islets répond au glucose avec un indice de sécrétion comparable au niveau pré-implantatoire (Etudes 1 et 2, n=10 explants).
- En vue d'une application clinique, un implant adapté à la délivrance d'une dose thérapeutique humaine a été implanté avec succès par coelioscopie chez le porc.
- Suite à l'implantation d'îlots dérivés de cellules souches encapsulés dans la souris NXG, la sécrétion de C-peptide augmente pendant 2 mois comme les contrôles nus implantés dans la capsule rénale, démontrant leur capacité à mûrir et à fonctionner dans AdoShell® (n=3 souris).

Ces résultats permettent d'envisager une étude clinique avec AdoShell®. La compatibilité avec des îlots issus de cellules souches pourrait permettre d'étendre l'accès de la greffe d'îlots à davantage de personnes diabétiques de type 1.

Contexte

- La nécessité d'une immunosuppression après une transplantation d'îlots pancréatiques rend le rapport bénéfice/risque défavorable pour la plupart des patients (Holmes-Walker DJ, et al., Transplantation, 2017). AdoShell® est un système d'encapsulation d'îlots permettant une transplantation sans immunosuppression. Il est composé de (Figure 1) :
- Un anneau en silicone emprisonnant un treillis chirurgical
- Un hydrogel formé par réticulation bio-orthogonale de précurseurs biocompatibles, encapsulant les îlots. Il permet la diffusion des nutriments et des hormones tout en empêchant la pénétration des anticorps et des cellules immunitaires.

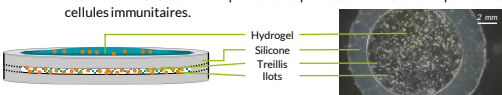


Figure 1 - Description d'AdoShell® Islets (gauche) et présentation d'un prototype utilisé pour les études chez le rongeur (droite)

Méthodes

- **Fonctionnalité *in vitro* d'îlots humains et d'îlots dérivés de cellules souches (SCDI)**: Les îlots pancréatiques humains ont été isolés à partir de pancréas de donneurs décédés et les SCDI ont été produites selon le protocole décrit dans Balboa et al., 2022. Ces cellules ont été encapsulées, par mélange avec les précurseurs d'hydrogel, sous forme de disques contenant environ 200 Équivalents d'îlots (IEQs). La fonctionnalité a été évaluée par perfusion ou GSIS.
- **Implantation d'îlots humains AdoShell® chez le rongeur**: Des rats diabétiques immunocompétents ont été transplantés par voie intrapéritonéale avec des îlots de rat encapsulés (18 kIEQ/rat). Des souris immunodéficientes ont été transplantées par voie intrapéritonéale avec (1) des îlots humains ou (2) des SCDI encapsulés (2 à 3 kIEQ/souris). La fonctionnalité a été évaluée en quantifiant la concentration de peptide C humain dans le plasma. Les explants, prélevés à différents temps, ont été analysés par GSIS et histologie, en comparaison avec des implants témoins (D0).
- **Implantation d'AdoShell® à échelle humaine chez le porc domestique**: Un AdoShell® de grande taille a été implanté par laparoscopie dans la cavité péritonéale.

Fonctionnalité *in vitro* des îlots encapsulés dans AdoShell®

- Après encapsulation dans AdoShell®, la morphologie des îlots ainsi que leur expression d'insuline et de glucagon sont maintenues (Figure 2).

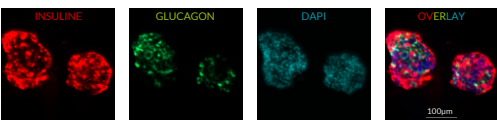


Figure 2 - Expression de l'insuline et du glucagon dans les îlots humains encapsulés dans AdoShell®

- L'encapsulation dans AdoShell® maintient la sécrétion d'insuline stimulée par le glucose, avec une légère modification de la cinétique de réponse : absence de la première phase et retard d'environ 2 min pour atteindre le pic, probablement en raison de la barrière de diffusion de l'hydrogel. Le retour à la sécrétion basale présente un retard d'environ 12 minutes. (Figure 3 - A).
- Les niveaux de sécrétion d'insuline sont comparables entre les îlots nus et encapsulés. La fonctionnalité des îlots encapsulés est maintenue pendant 4 mois, tandis que les îlots non encapsulés sont perdus après 1 mois en culture. (Figure 3 - B).

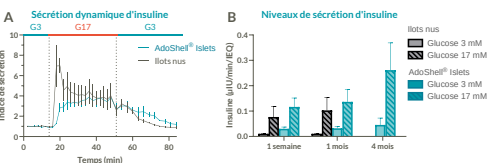


Figure 3 - Sécrétion d'insuline en réponse au glucose d'îlots nus ou encapsulés dans AdoShell®. Barres = ESM

- Ces résultats démontrent qu'AdoShell® est compatible avec les îlots humains et permet leur survie et leur fonctionnalité à long terme.

Immunoprotection conférée par AdoShell®

- La transplantation allogénique d'îlots encapsulés dans AdoShell® chez des rats diabétiques immunocompétents non consanguins a conduit à une sécrétion prolongée de peptide C, associée à une régulation de la glycémie (Figure 4).

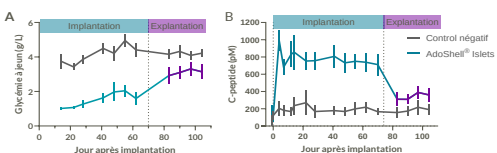


Figure 4 - Allogreffe d'îlots de rats encapsulés dans AdoShell® chez le rat immunocompétent. Barres = ESM

- L'immunoprotection allogénique d'îlots humains encapsulés dans AdoShell® a été évaluée *in vitro* après contact avec des Cellules Mononucléées du Sang Périphérique (CMSP) activées. Bien que le contenu intracellulaire, le nombre et la viabilité des îlots nus diminuent avec la quantité de CMSP, ces paramètres sont maintenus pour AdoShell® Islets (Figure 5).

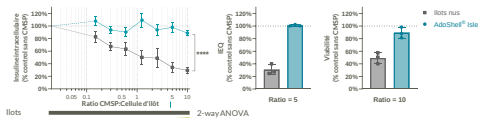


Figure 5 - Propriété d'immunoprotection d'AdoShell® envers des îlots humains. Barres = ESM

- Ces données valident les propriétés d'immunoisolation d'AdoShell® en contexte allogénique.

Fonctionnalité *in vivo* d'îlots humains encapsulés dans AdoShell®

- L'implantation dans des souris NXG d'îlots humains encapsulés (environ 2.5 kIEQ/souris) assure une sécrétion de C-peptide moyenne de 633.0±168.1 pM pendant au moins 2 mois (n=10 souris) (Figure 6-A). Cette sécrétion est dépendante de la stimulation au glucose (n=3 souris) (Figure 6-B). Après explantation, AdoShell® Islets répond au glucose avec un indice de sécrétion comparable au niveau pré-implantatoire (n=10 explants) (Figure 6-C/D). Enfin, la morphologie des îlots est maintenue après au moins 84 jours *in vivo* (Figure 6-E). L'ensemble de ces données démontre le maintien de la fonctionnalité et la survie d'îlots humains encapsulés *in vivo*.

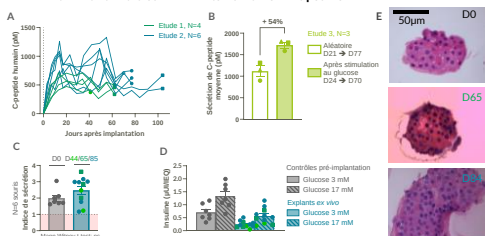


Figure 6 - Fonctionnalité *in vivo* et *ex vivo* d'AdoShell® Islets. Barres = ESM

Implantation d'AdoShell® à l'échelle humaine

- AdoShell® dont les dimensions ont été adaptées à une dose de 200 kIEQ a été implanté avec succès chez le porc par coelioscopie (Figure 7), permettant ainsi la greffe d'un nombre d'îlots humains cohérent avec l'application humaine via une chirurgie peu invasive.

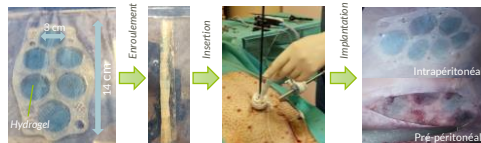


Figure 7 - Mise à l'échelle d'AdoShell® : implantation chez le porc par coelioscopie.

Compatibilité d'AdoShell® avec des îlots dérivés de cellules souches

- AdoShell® permet d'encapsuler des SCDI sans altérer les quantités d'insuline sécrétées ni les indices de sécrétion (Figures 8-A/B). De plus, ces SCDI encapsulés sont fonctionnelles *in vivo* et subissent une maturation identique à celle des SCDI nus implantées dans la capsule rénale (Figure 8C). Cette étude est toujours en cours d'analyse, notamment concernant les explants. Ces données préliminaires suggèrent donc la bonne compatibilité d'AdoShell® avec des SCDI *in vitro* et *in vivo*.

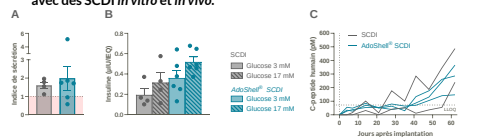


Figure 8 - Fonctionnalité *in vitro* et *in vivo* d'AdoShell® SCDI. Barres = ESM

Conclusions and perspectives

- ✓ AdoShell® assure l'immunoprotection des îlots dans un contexte allogénique.
- ✓ AdoShell® est compatible avec des îlots humains *in vitro* et permet de maintenir leur survie et leur fonction à long terme *in vivo*.
- ✓ AdoShell® est un système compatible avec la délivrance d'une dose thérapeutique d'îlots, ce qui en fait un candidat prometteur pour une application clinique.
- ✓ AdoShell® maintient la fonction d'îlots issus de cellules souches *in vitro* et *in vivo*. Ainsi, AdoShell® est une plateforme d'intérêt pour le futur de la thérapie cellulaire.