

# Médecine cellulaire régénérative (cellules souches mésenchymateuses) : quel horizon pour les maladies infectieuses?

Mathieu Blot

Département de Maladies Infectieuses, CHU Dijon

INSERM UMR 1231, Equipe Lipness

Le 9 juin 2023, Grenoble

## Déclaration d'intérêts de 2014 à 2022





- **Intérêts financiers : AUCUN**
- **Liens durables ou permanents : AUCUN**
- **Interventions ponctuelles : AUCUN**
- **Intérêts indirects : AUCUN**

## Déclaration de liens d'intérêt avec les industries de santé en rapport avec le thème de la présentation (loi du 04/03/2002) :

**Intervenant :** Blot/Mathieu

**Titre :** cellules souches mésenchymateuses stromales

 L'orateur ne souhaite pas répondre 

-  Consultant ou membre d'un conseil scientifique
-  Conférencier ou auteur/rédacteur rémunéré d'articles ou documents
-  Prise en charge de frais de voyage, d'hébergement ou d'inscription à des congrès ou autres manifestations
-  Investigateur principal d'une recherche ou d'une étude clinique

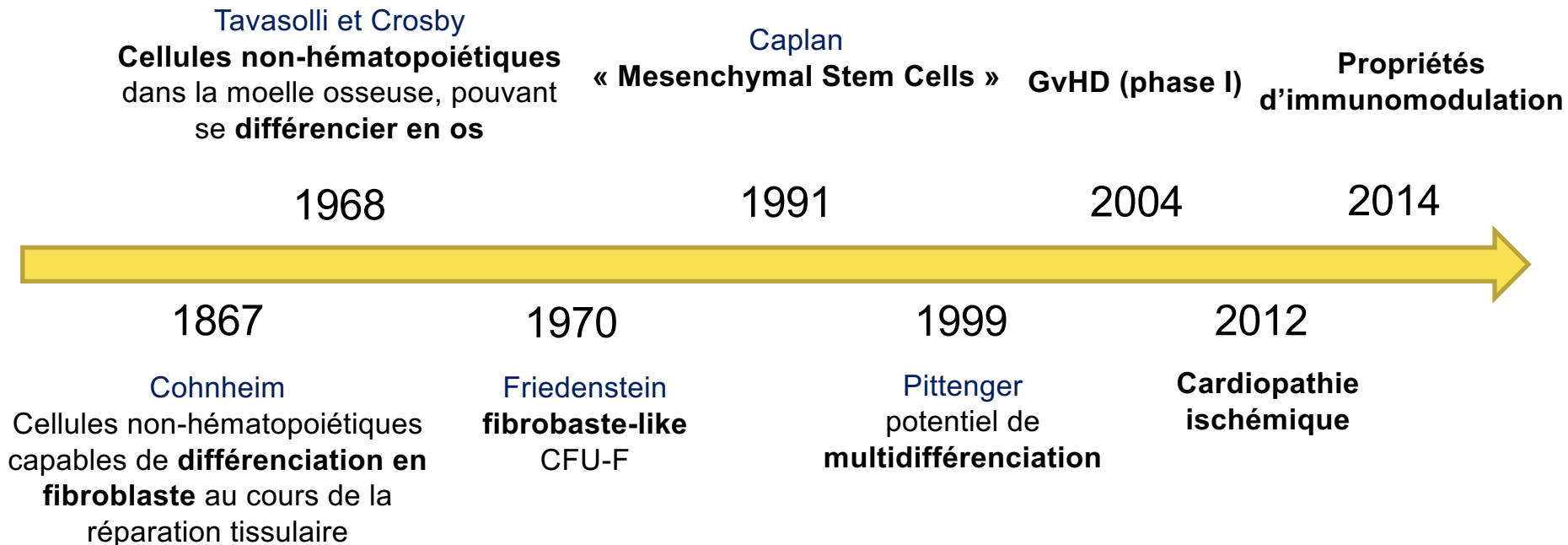
OUI  NON

OUI  NON

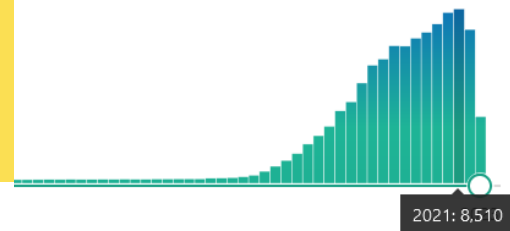
OUI  NON

OUI  NON

# Timeline



# Infections: pourquoi les MSCs?

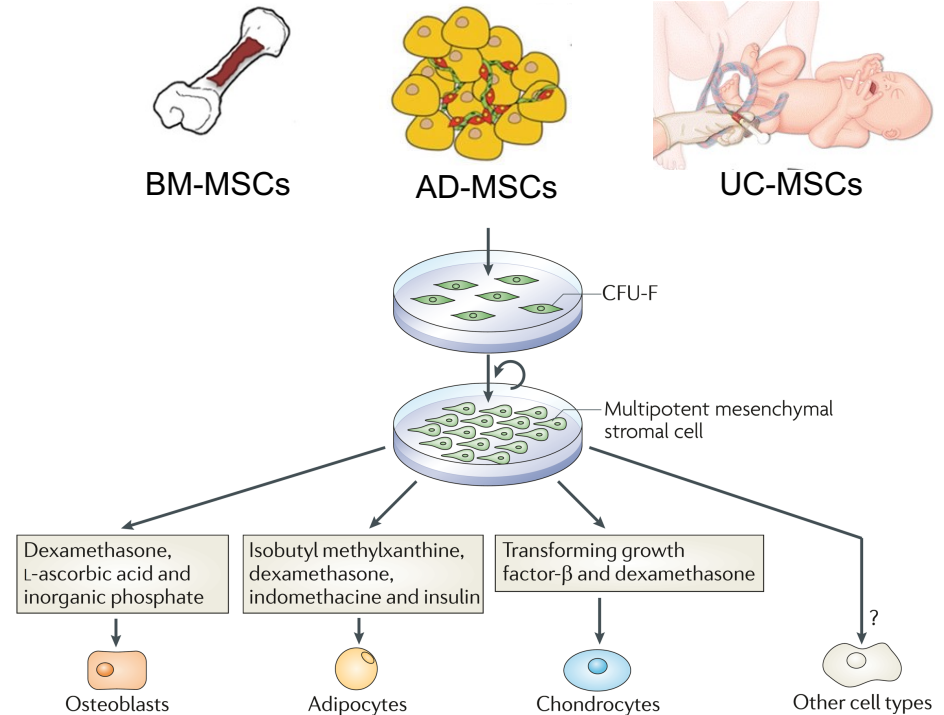


- **Nous avons atteint un « plafond » avec les anti-infectieux?**
- **Nécessité de trouver de nouvelles stratégies thérapeutiques**
  - cibler la réponse de l'hôte?
- **Physiopathologie des infections complexe**
  - Nombreux échecs des thérapies immunomodulatrices ciblées
  - Nécessité d'une approche plus globale?

# MSCs: définition

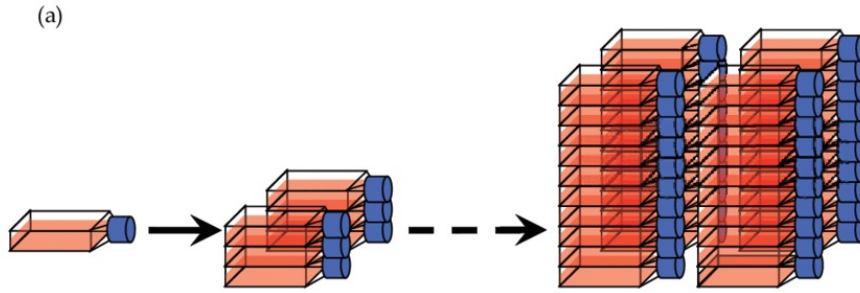
- ✓ Cellules souches non hématopoïétiques
- ✓ Stromales (cellules du tissu conjonctif)
- ✓ Multipotentes
- ✓ Adhérente au plastique
- ✓ Signature immunitaire
  - CD105+CD73+CD90+
  - CD45-CD34-CD14-CD11b-CD19-HLADR-
- ✓ Plasticité et tropisme

Moelle osseuse Tissue adipeux Cordon ombilical

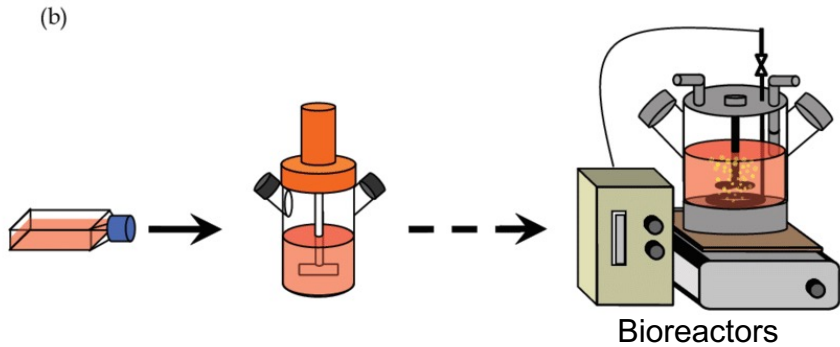


# MSCs: production

2D-culture



3D-culture



## ■ Purity and quality testing

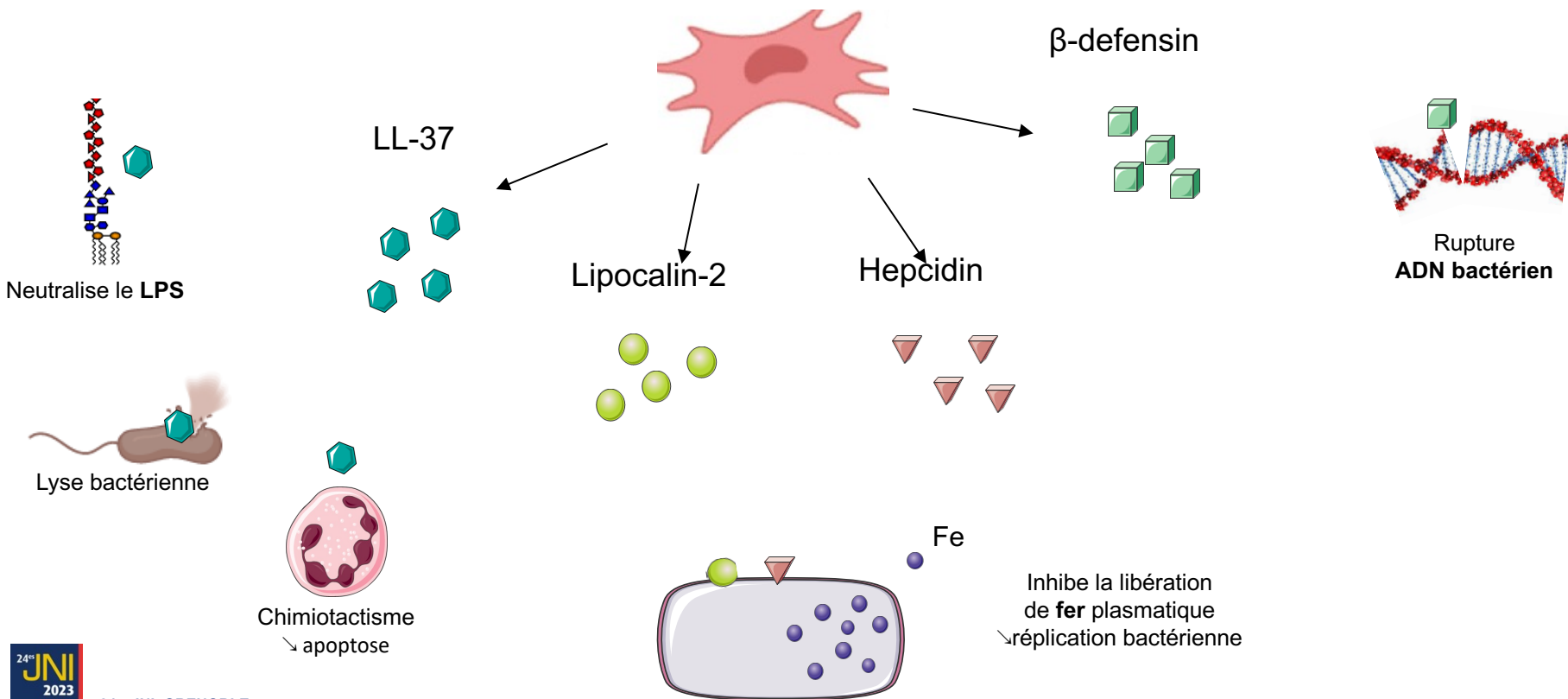
- Adherent cells
- Morphology
- Phenotype
- Growth proliferation
- Differentiation
- Sterility
- Endotoxin



**Conservation**



# MSCs: sécrétion de peptides anti-microbiens

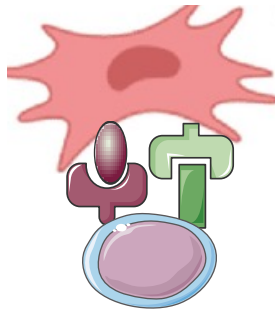




# Mécanismes d'action

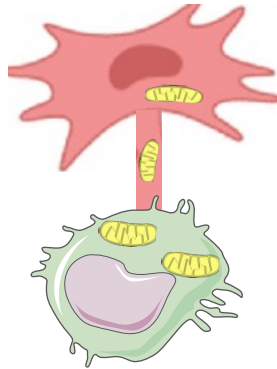
## Contact cellulaire

Cell/cell contact



Activation cellulaire  
Immunitaire/endothélial

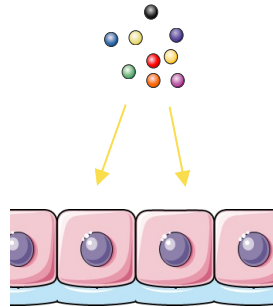
Transfert  
mitochondrial



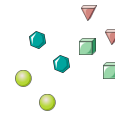
↗ bio-énergétique cellulaire  
↗ fonction

## Sécrétome

Vésicules extra-  
cellulaires  
(exosomes)



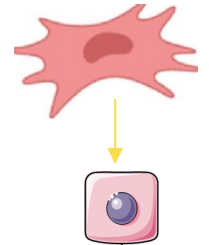
Paracrine



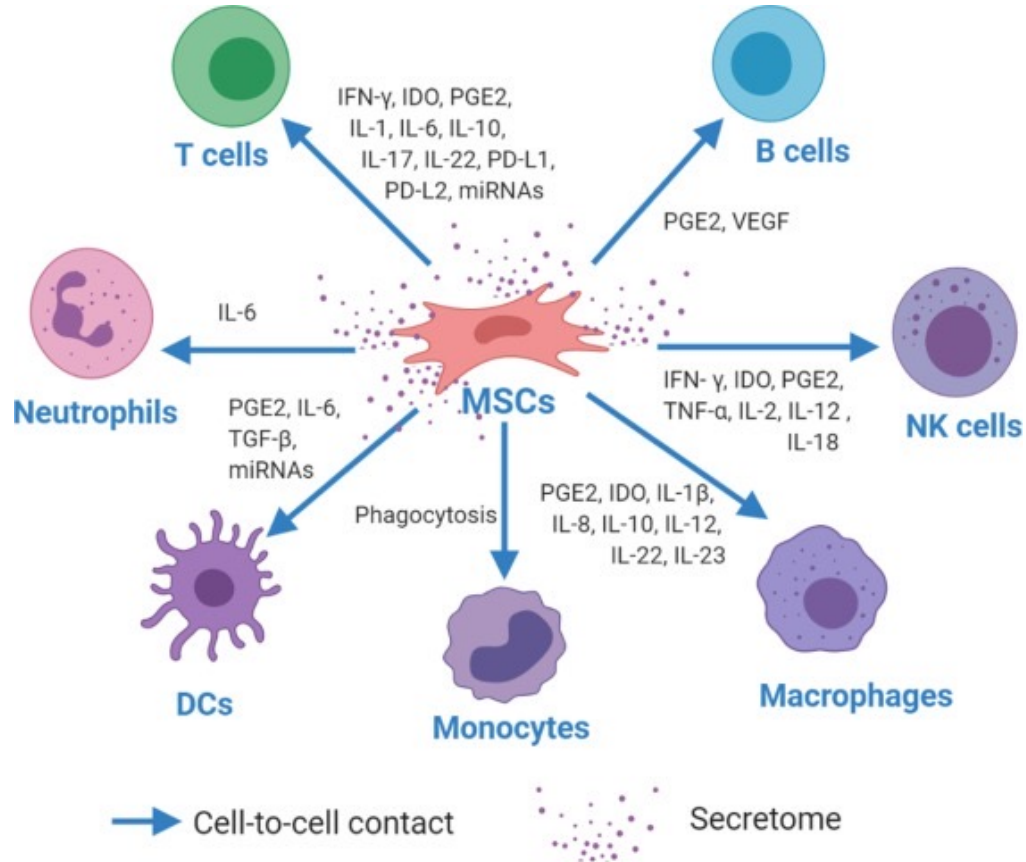
Angiogénique  
Mitogénique  
Anti-apoptotique  
Immuno-modulateur

## Intégration

Différenciation



# Immunomodulation



# CSMs : nombreux modèles précliniques d'infections

## Bactériennes

- Pneumonie ++++
- Intra-abdominales
- Peau/tissus mous
- Infections à mycobactéries

## Virales

- Influenza
- SARS-CoV-2
- HSV
- HIV
- Hépatites

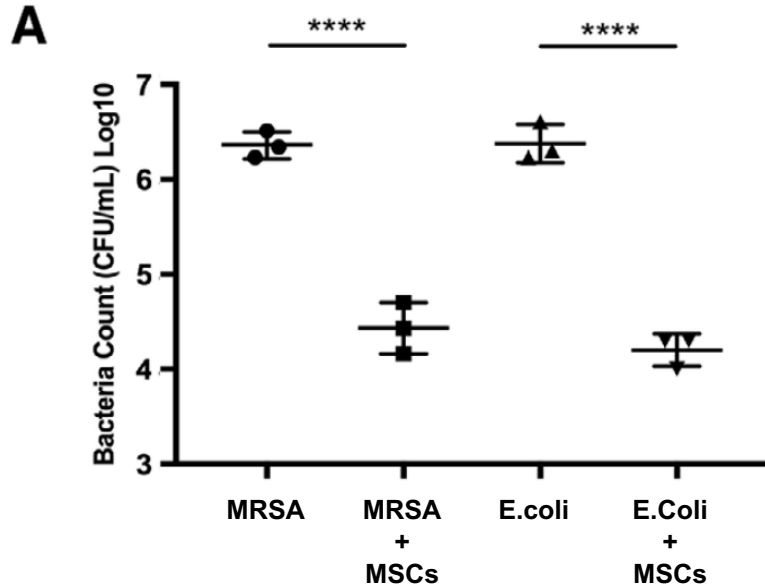
## Fongiques

- Candidose
- Aspergillose
- Dimorphiques

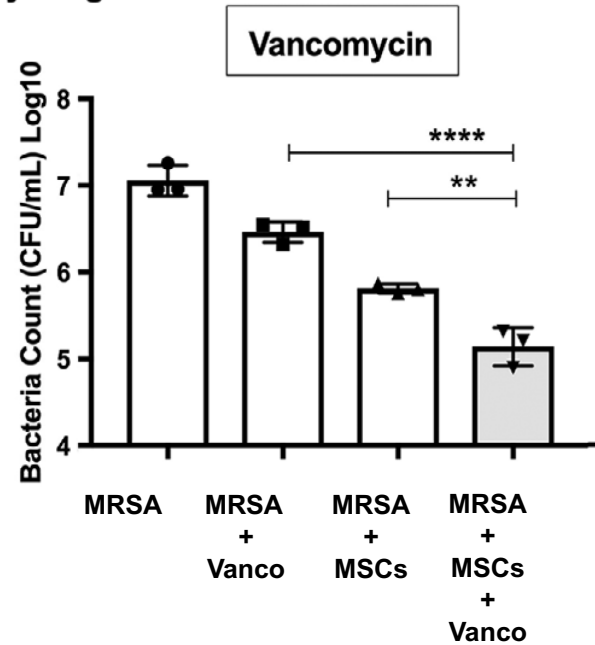
## Parasitaires

- Paludisme
- Trypanosomiase
- Schistosomiase
- Toxoplasmose
- Leishmaniose

# Clairance microbienne: in vitro



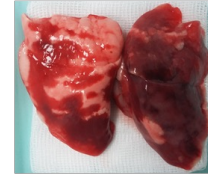
**E Synergistic**



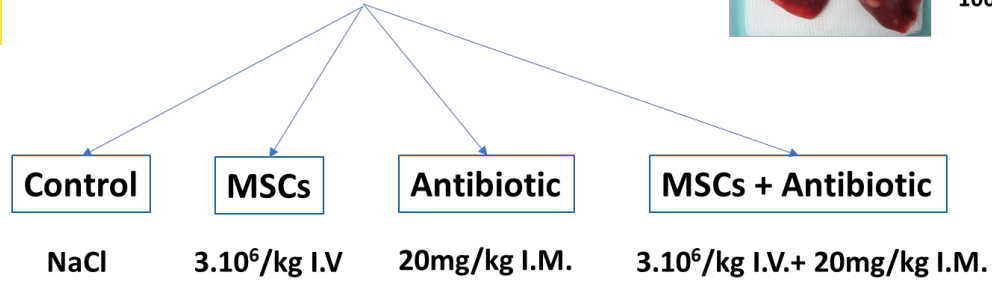
# Pneumonie ventilée



**Pneumococcal pneumonia +  
Adverse mechanical ventilation**

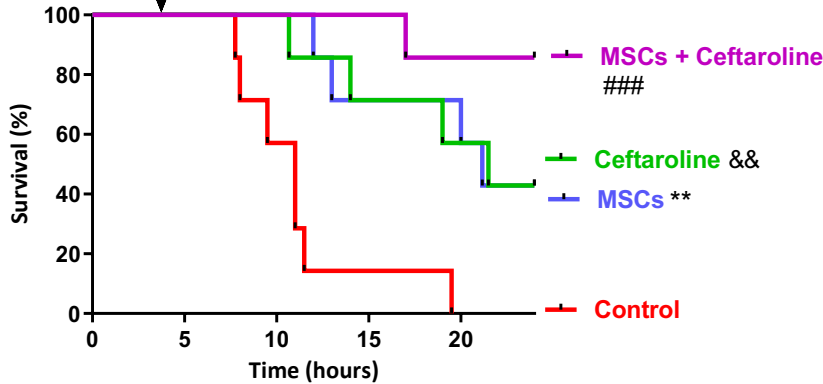


Alveolar Hemorrhage  
Respiratory and lactic  
acidosis  
100% 24-hour mortality

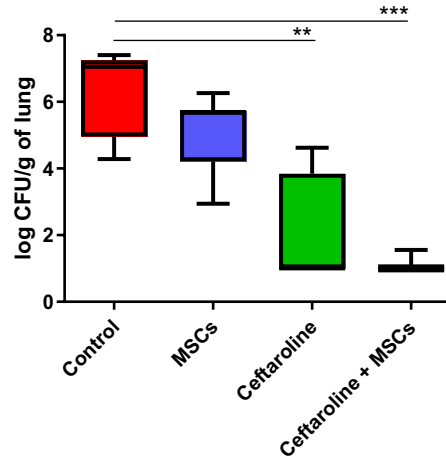


**Kaplan-Meier survival curves**

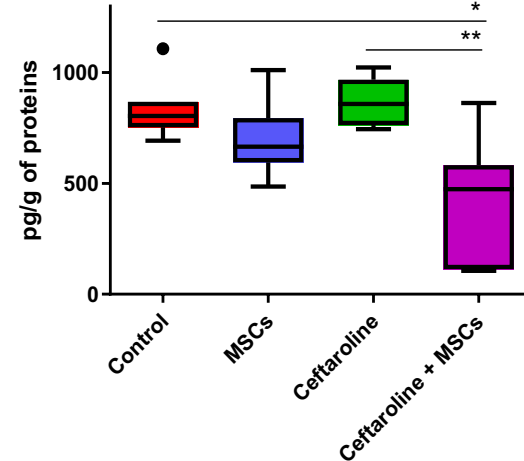
Injection of MSCs, Ceftaroline, both, or NaCl (4 hrs.)



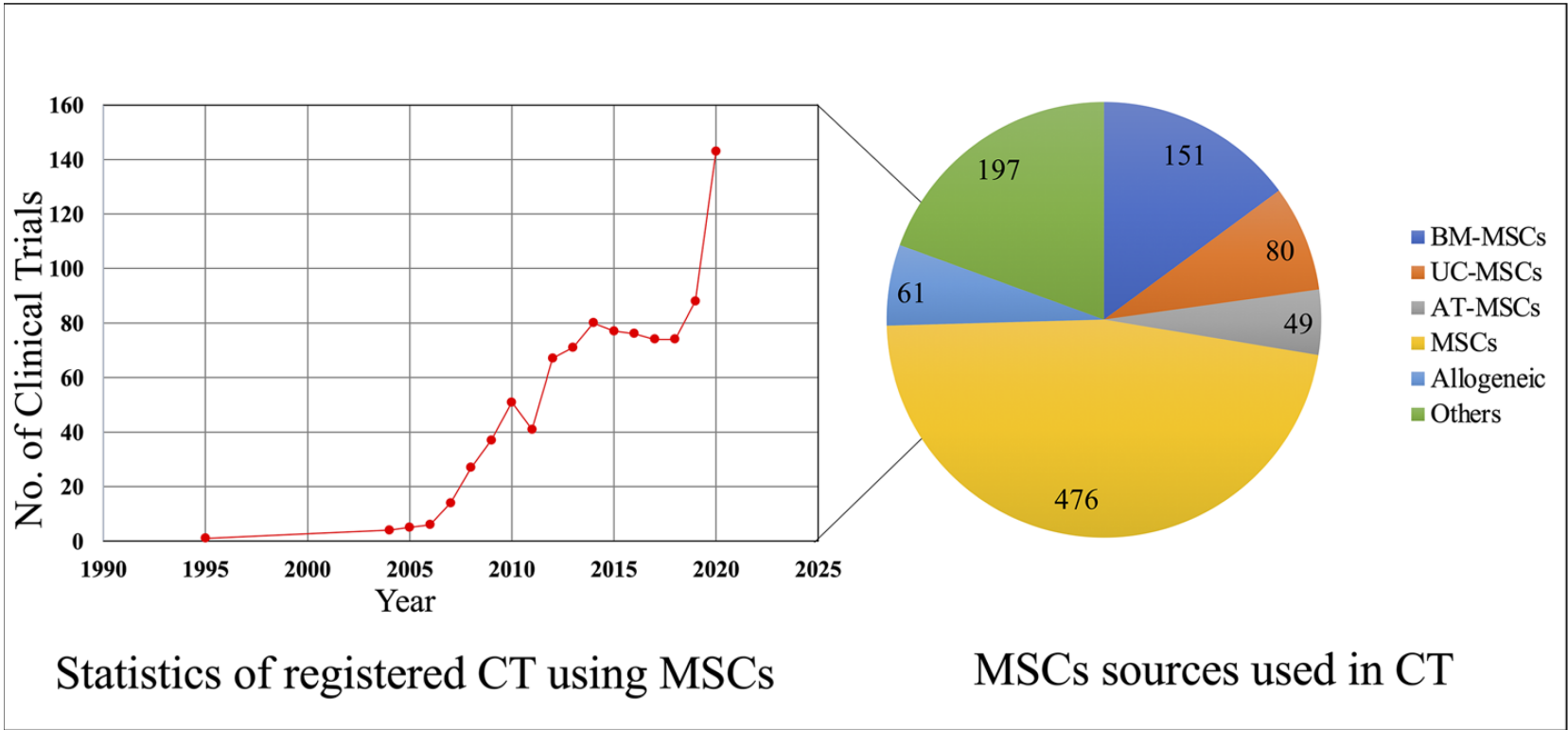
**lung bacterial concentrations**  
( $p=0.0001$ )



**IL-8 (lung)**  
( $p=0.006$ )



# MSCs : essais cliniques



# SDRA - Méta-analyse RCTs

13 RCTs

MSCs versus CTRL

N = 655

Adverse events

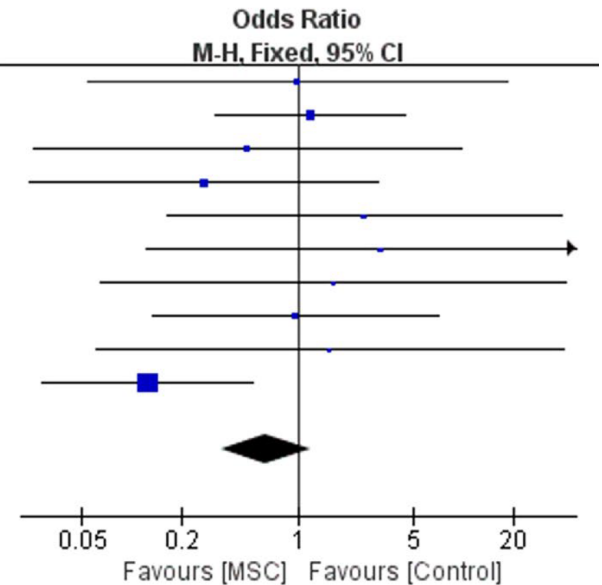
(A) Study or Subgroup	MSC		Control		Weight	Odds Ratio M-H, Fixed, 95% CI
	Events	Total	Events	Total		
Adas 2021	1	10	1	10	3.7%	1.00 [0.05, 18.57]
Antoine Monsel 2022	6	21	6	24	16.6%	1.20 [0.32, 4.51]
Carmen Rebelatto 2022	1	11	1	6	4.9%	0.50 [0.03, 9.77]
Giacomo Lanzoni 2020	1	12	3	12	11.4%	0.27 [0.02, 3.09]
Guoping Zheng 2014	2	6	1	6	2.8%	2.50 [0.16, 38.60]
Ismail Dilogu 2021	1	20	0	20	1.9%	3.15 [0.12, 82.16]
Lei Shi 2021	1	65	0	35	2.6%	1.65 [0.07, 41.60]
Michael Bowdish 2022	2	110	2	107	8.3%	0.97 [0.13, 7.03]
Michael Matthay 2018	1	40	0	20	2.6%	1.56 [0.06, 39.95]
Xiaowe Xu 2021	10	26	15	18	45.2%	0.13 [0.03, 0.54]

**Total (95% CI)** 321 258 100.0% **0.64 [0.34, 1.20]**

Total events 26 29

Heterogeneity:  $\text{Chi}^2 = 8.86$ ,  $\text{df} = 9$  ( $P = 0.45$ );  $I^2 = 0\%$

Test for overall effect:  $Z = 1.38$  ( $P = 0.17$ )

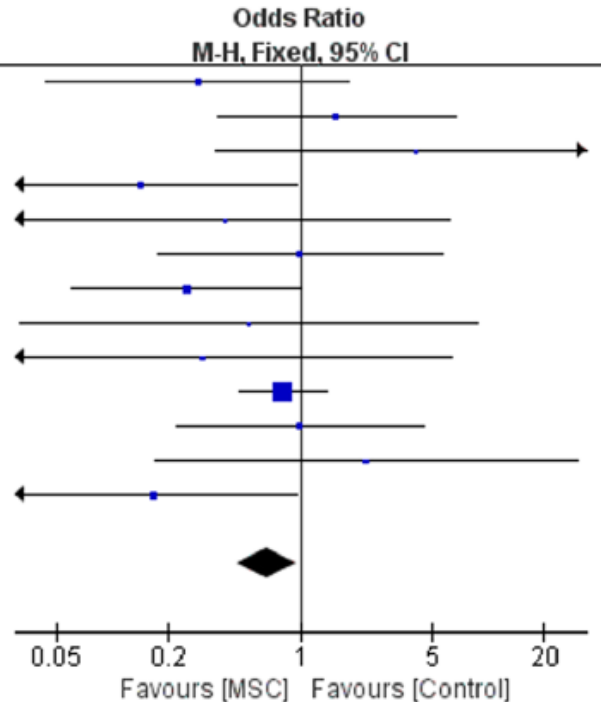


# SDRA - Méta-analyse RCTs

Mortality

(A)

Study or Subgroup	MSC		Control		Weight	Odds Ratio	
	Events	Total	Events	Total		M-H, Fixed, 95% CI	Odds Ratio M-H, Fixed, 95% CI
Adas 2021	3	10	6	10	6.1%	0.29	[0.04, 1.82]
Antoine Monsel 2022	5	21	4	24	4.1%	1.56	[0.36, 6.80]
Carmen Rebelatto 2022	5	11	1	6	1.0%	4.17	[0.36, 48.44]
Giacomo Lanzoni 2020	2	12	7	12	8.4%	0.14	[0.02, 0.96]
Guoping Zheng 2014	1	6	2	6	2.4%	0.40	[0.03, 6.18]
Hamid Aghayan 2022	5	10	5	10	3.6%	1.00	[0.17, 5.77]
Ismail Dilogo 2021	10	20	16	20	11.5%	0.25	[0.06, 1.02]
Lei Shi 2021	1	65	1	35	1.8%	0.53	[0.03, 8.76]
Lei Shu 2020	0	12	3	29	2.9%	0.30	[0.01, 6.32]
Michael Bowdish 2022	42	112	47	110	42.7%	0.80	[0.47, 1.38]
Michael Matthay 2018	12	40	3	10	4.8%	1.00	[0.22, 4.54]
Najmeh Farkhad 2022	2	10	1	10	1.2%	2.25	[0.17, 29.77]
Xiaowe Xu 2021	2	26	6	18	9.4%	0.17	[0.03, 0.95]
<b>Total (95% CI)</b>		<b>355</b>		<b>300</b>	<b>100.0%</b>	<b>0.66</b>	<b>[0.46, 0.96]</b>
Total events	90		102				



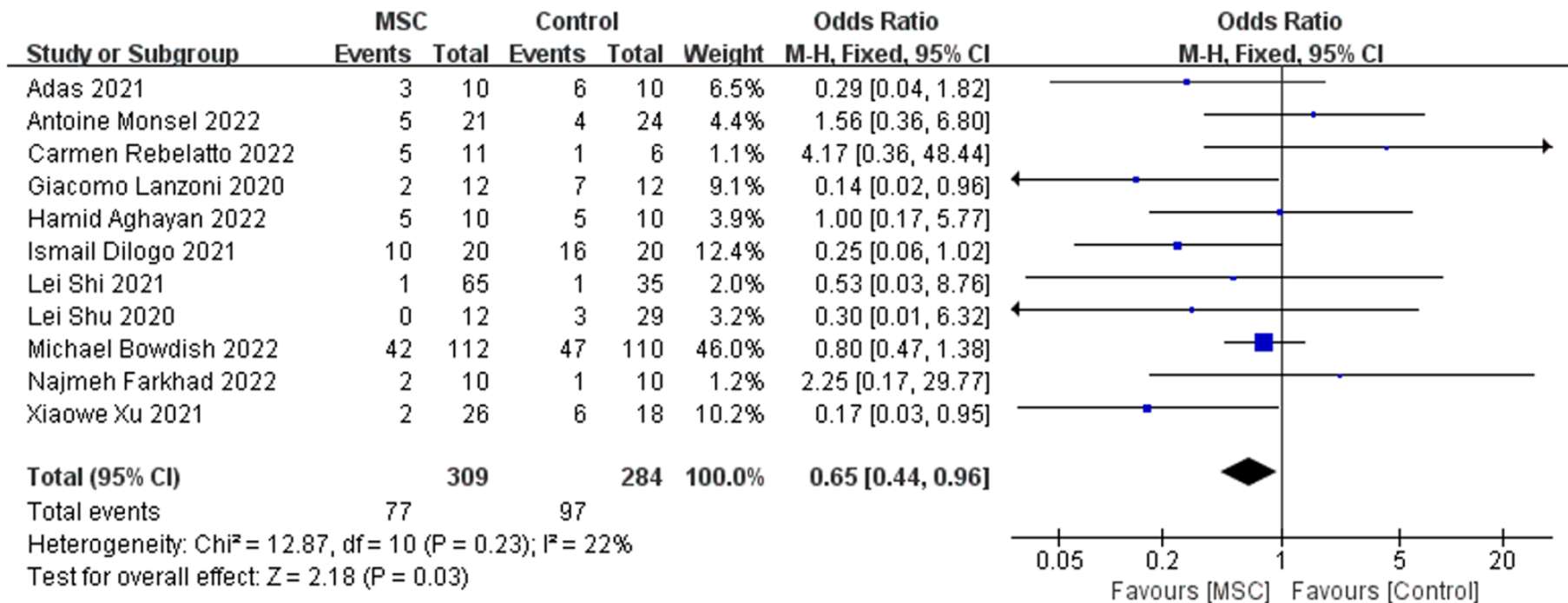
Heterogeneity:  $\text{Chi}^2 = 13.28$ ,  $\text{df} = 12$  ( $P = 0.35$ );  $I^2 = 10\%$   
 Test for overall effect:  $Z = 2.19$  ( $P = 0.03$ )



# SDRA COVID-19 - Méta-analyse RCTs

## Mortality

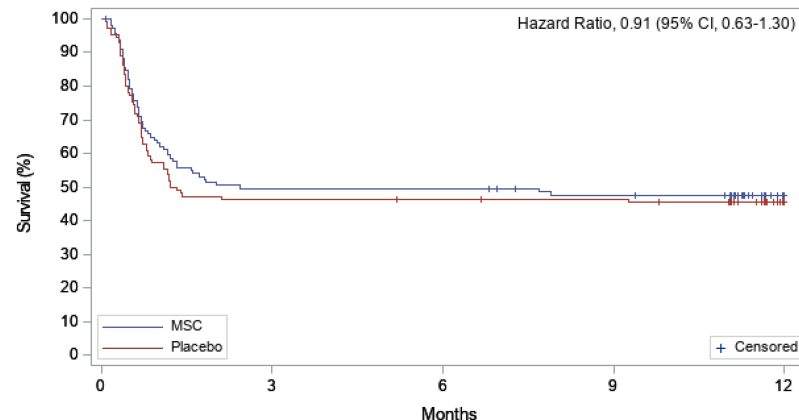
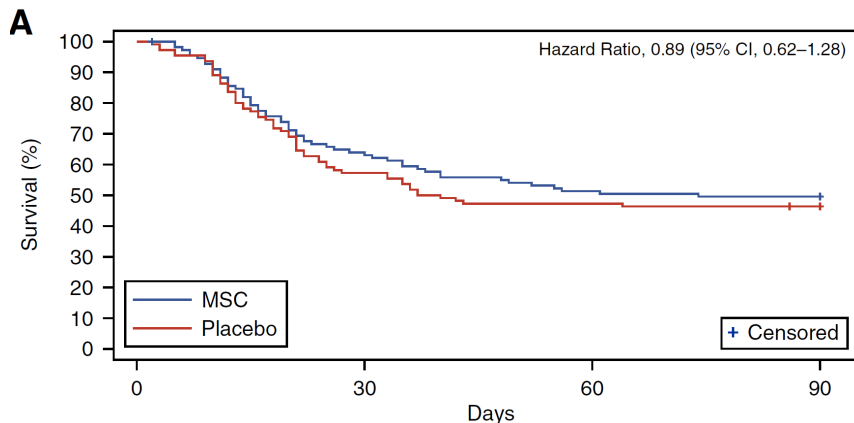
(B)



# SDRA COVID-19 - Méta-analyse RCTs

- RCT, n=222 (le plus large)
- SDRA modéré (70%) à sévère (30%)
- 2 perfusions de 2x106 MSCs/kg
- **Pas de différence de survie à J30**
- Bonne tolérance

- RCT, n=59 SDRA COVID
- 400 x 106 UC-MSCs
- **Pas de différence de survie sans ventilation à J28**
- Bonne tolérance



# Ongoing large RCTs

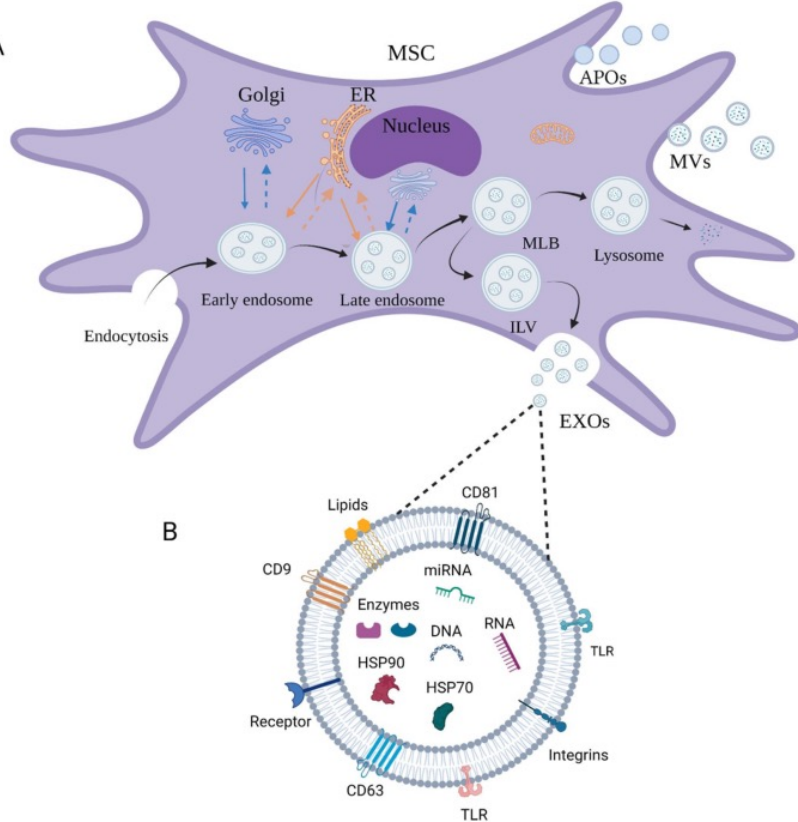
- **SEPCELL Study**
- **RCT phase I/II n=84**
- **Adipose derived MSCs (Tigenix) vs Placebo**
- **Pneumonies aiguës communautaires sévères**
- **Multicentrique (France, Espagne, Lituanie, Italie, Norvège)**

Laterre PF. BMC Med 2020

	<b>PCB (42)</b>	<b>MSCs (42)</b>
Adverse events	37 (90)	40 (95)
Adverse events of special interest	9 (22)	7 (17)
Death	11 (15)	12 (19)
MV/vasopressors free days (day 29)	19 (0-27)	13,5 (0-25)

Résultats disponibles sur [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov)

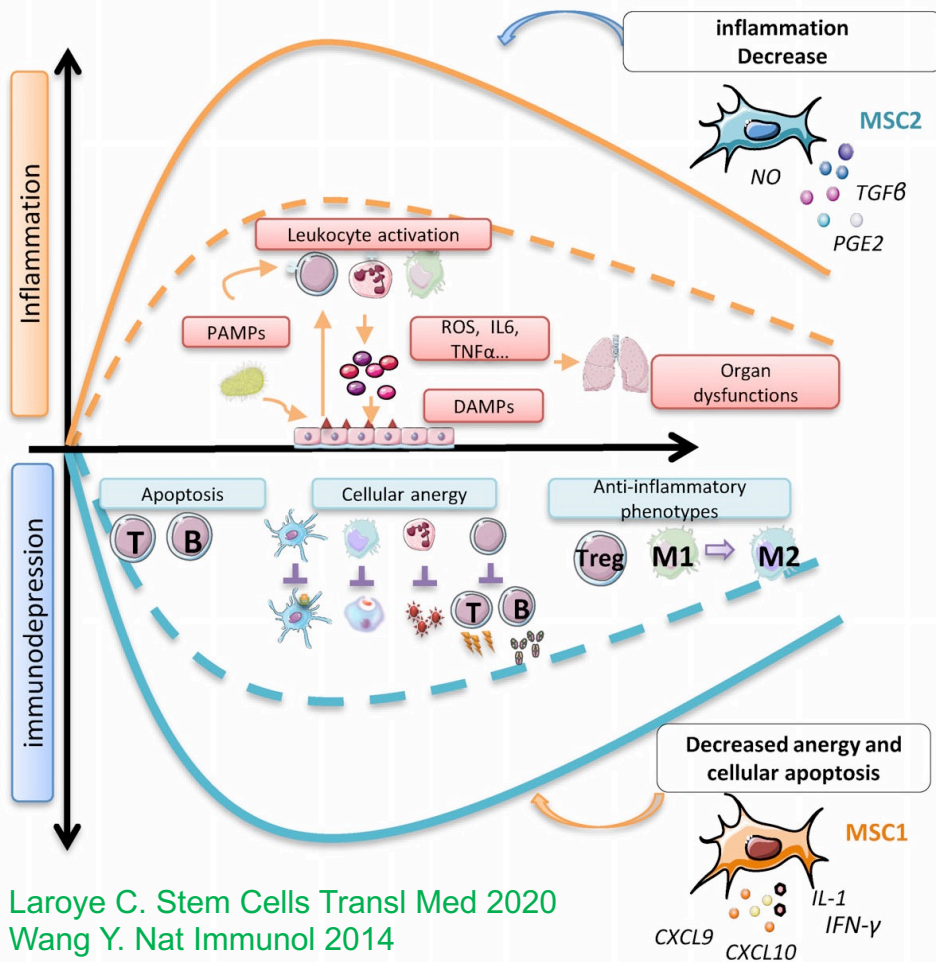
# Injection de MSCs-derived exosomes



NCT05127122	SDRA	I/II	N=81, USA
<b>NCT05354141</b>	<b>SDRA</b>	<b>III</b>	<b>N=970, ExoFlo™, USA</b>
NCT04493242	COVID-19	II	N=102, USA
NCT05787288	COVID-19	I	N=240, China
NCT05216562	COVID-19	II/III	N=60, Indonésie
NCT05125562	COVID-19	II	ExoFlo™, USA
NCT05116761	Post acute/ chronic COVID	I/II	N=81, ExoFlo™, USA

Non exhaustif

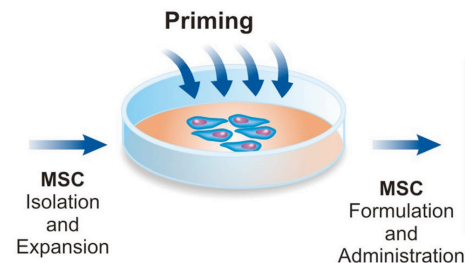
# Immunomodulation



Laroye C. Stem Cells Transl Med 2020  
Wang Y. Nat Immunol 2014

# Plasticité des MSCs

- Selon le micro-environnement
  - Anti-inflammatoire
  - Pro-inflammatoire
  
- Possibilité d'orienter le phénotype
  - Priming des MSCs



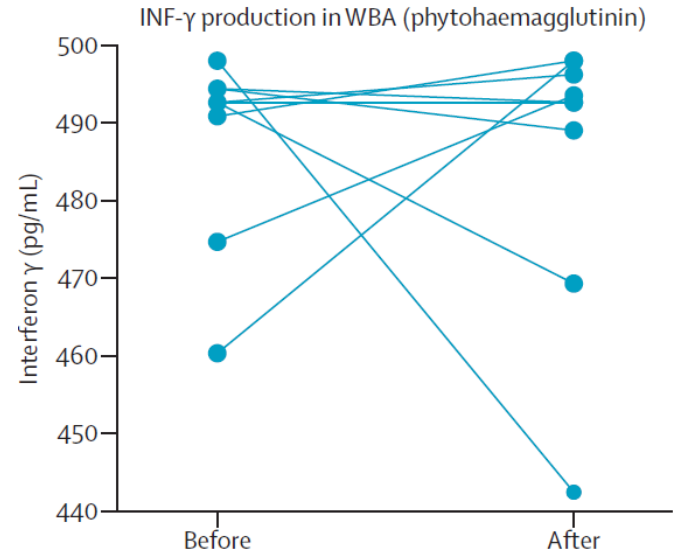
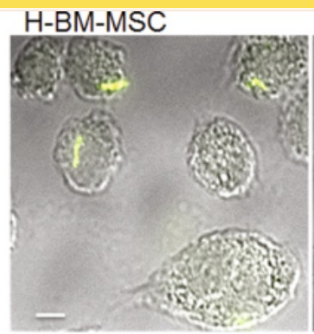
Noronha. Stem Cell Res Ther 2019

# Tuberculose MDR/XDR

- Essai de phase I en ouvert
- N = 30 patients traités
- BM-MSCs:  $1 \times 10^6$ /kg
- + traitement ATB 2eme ligne
- Aucun effet secondaire sévère
- A M18:
  - 16 guérisons,
  - 2 ont terminé le traitement,
  - 8 encore sous traitement,
  - 3 en échec

## MSCs ->

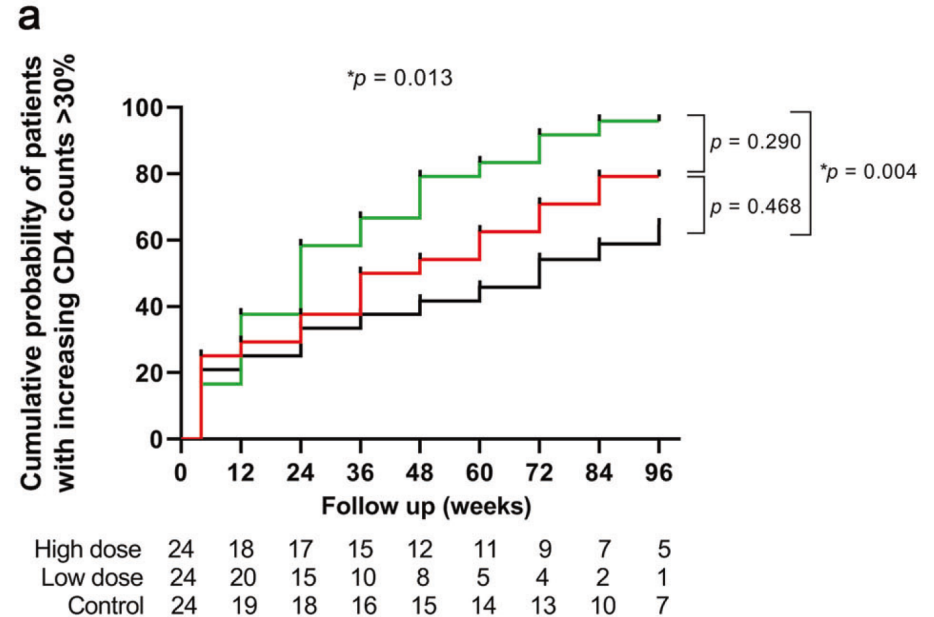
- phagocytose de *M. tuberculosis*
- Dégradation via l'autophagie
- Peptide antimicrobien cathelicidin



# VIH: non répondeurs immunitaires

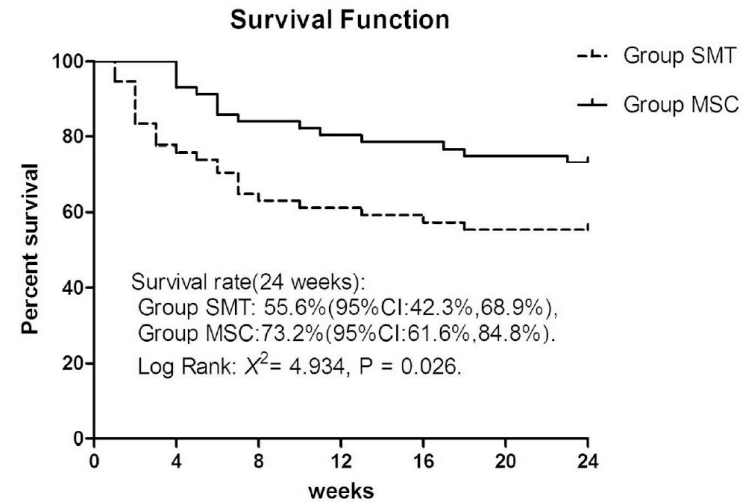
- RCT multicentrique
- Phase II, double blinded
- Chine, n=72
- BM-MSCs

- High dose 1,5 x 10<sup>6</sup>/kg x 6
- Low dose 0,5 x 10<sup>6</sup>/kg x 6
- Control Placebo x 6

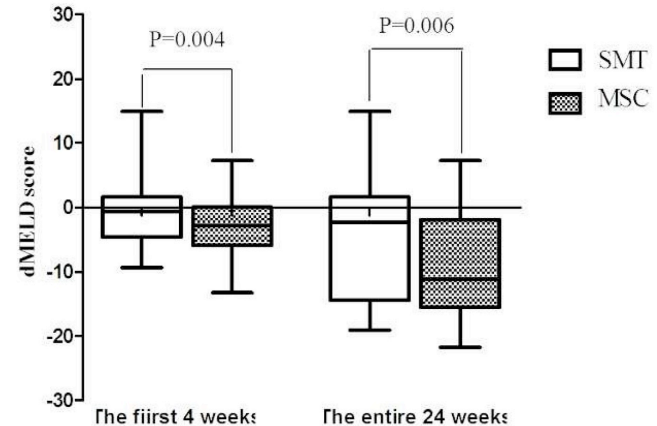


# Hépatite B

- Open label non-blinded RCT
- VHB chronique, décompensation aigue
- N=110, Chine
- BM-MSCs 105/kg/sem
- 4 semaines



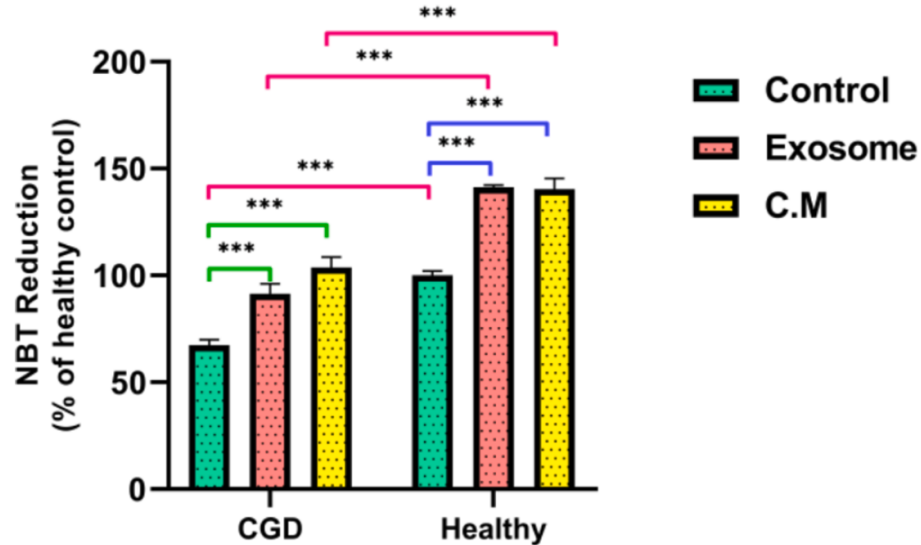
**E dMELD score analysis between Group MSC and Group SMT**





# Déficits immunitaires?

- Granulomatose septique chronique (CGD)
  - MSCs ↗ fonctions oxydatives des polynucléaires neutrophiles (ex-vivo)



# Take home message

- **MSCs, une thérapie innovante séduisante**
- **Données de safety rassurantes**
- **Des signaux d'efficacité positifs**
- **Problème de standardisation**
  - Tissue source, dose, timing...
  - Phenotype?
  - MSCs vs MSCs-derived exosomes?
  - MSCs primées ?
- **Production « Clinical grade » + « good manufacturing practices »**
- **Besoin de larges essais de bonne qualité méthodologique**



**Merci pour votre attention**