



## RBM-Biotechnocentre

### Feuille d'automne 2012

Le comité RBM-Biotechnocentre d'Orléans a pour mission de porter à la connaissance du grand public les activités de recherche des laboratoires du CNRS, de l'Inserm et de l'Université. En partenariat avec la ville d'Orléans (Comité ville et santé), le comité RBM-Biotechnocentre organise plusieurs conférences-débats, chaque année, au Muséum d'Histoire Naturelle, 6 rue Marcel Proust à Orléans. Vous pouvez retrouver les annonces, les résumés, la Feuille d'automne sur le site : [www.biotechnocentre.fr](http://www.biotechnocentre.fr)

\*\*\*\*\*

### Prochaines conférences

\*\*\*\*\*

*Conférence-débat\**

**Mercredi 16 janvier à 20 h 30**

**La médecine personnalisée**

**Daniel Locker**

*Professeur honoraire des universités, généticien*

\*\*\*\*\*

*Conférence-débat\**

**Les progrès récents de la recherche sur l'autisme**

**et les troubles du spectre autistique (TSA)**

**Dr. Sylvain Briault**

**Mercredi 19 juin à 20 h 30**

*PH au CHR d'Orléans, chercheur à  
l'INEM : Immunologie et Neurogénétique  
Expérimentales et Moléculaires UMR7355  
CNRS et Université d'Orléans*

\*\*\*\*\*

*Voici un document correspondant  
à la dernière conférence-débat : celle du*

**mercredi 5 décembre 2012**

**La thérapie génique :**

**Principes, réalisations, développements futurs**

**Patrick Midoux**

*Directeur de recherche Inserm, Centre de Biophysique Moléculaire, CNRS, Orléans*

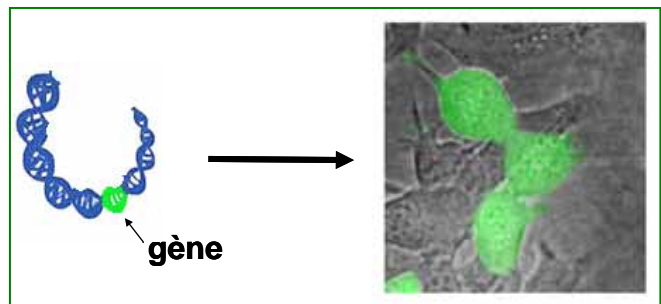
La thérapie génique est une approche thérapeutique qui suscite un grand espoir pour le traitement des maladies génétiques. C'est également une aventure scientifique et médicale de grande ampleur.

La déficience d'un seul gène est à l'origine de nombreuses maladies génétiques. Par exemple la mucoviscidose est la maladie héréditaire la plus fréquente en Europe avec une fréquence à la naissance de 1/2500 dont les manifestations les plus graves concernent des problèmes respiratoires et digestifs. Une mutation au niveau d'un seul codon dans le gène CF qui code la protéine membranaire CFTR responsable du flux d'ions chlorure est à l'origine des troubles de cette maladie. Ainsi, il existe entre 5 000 et 8 000 maladies dites rares dont environ

80 % sont d'origine génétique, 65 % sont graves et invalidantes. Leur prévalence (*proportion en % de la population atteinte*) est faible, entre 1/1000 et 1/200000 ce qui concerne 4 à 6% de la population, soit 3 millions de Français et 25 à 30 millions d'Européens. On peut citer la sclérose latérale amyotrophique (8 000 cas), la mucoviscidose (5 000 à 6 000 cas), la Dystrophie Musculaire myopathie de Duchenne (5 000 cas), les maladies lysosomiques (2 500 cas) et les leucodystrophies (400 à 500 cas) en France.

Un gène est une portion d'acide désoxyribonucléique (ADN), le support de notre information génétique. Les gènes contrôlent la fabrication des protéines indispensables à la survie de la cellule. La thérapie génique consiste donc à intégrer dans les cellules un gène-médicament afin qu'elles fabriquent une protéine susceptible de résoudre l'anomalie responsable de la maladie. Pour cela il faut connaître l'anomalie génétique à l'origine de la maladie, connaître la fonction du gène que l'on insère et que cette fonction puisse résoudre le mécanisme pathologique à l'origine de la maladie. Pour nombre d'entre elles, le gène impliqué est connu.

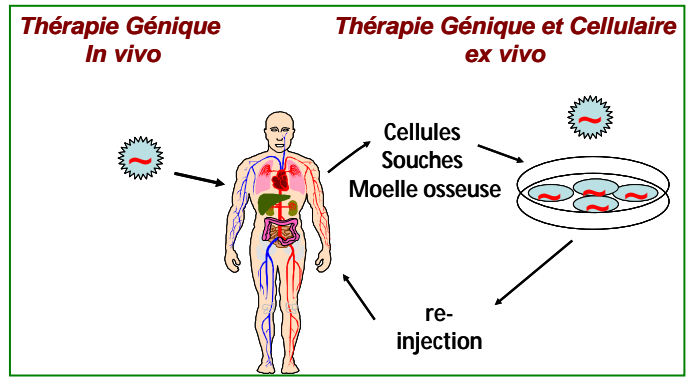
L'introduction d'un gène médicament dans une cellule, une opération que l'on appelle transfert de gène, se fait actuellement en utilisant des vecteurs d'origine virale. Environ 1900 essais cliniques de thérapie génique ont été réalisés dans le monde à ce jour et 67% l'ont été en utilisant des vecteurs viraux. Grâce aux virus dont on connaît bien le génome, on dispose de vecteurs très efficaces pour la thérapie génique. Les vecteurs viraux les plus performants actuellement sont des lentivirus et des adeno-associated virus ou AAV.



La thérapie génique est maintenant une réalité car plusieurs succès ont démontré sa faisabilité. Deux approches ont été utilisées : la thérapie génique et cellulaire où des cellules sont génétiquement modifiées *ex vivo* avant d'être injectées au patient et la thérapie génique *in vivo* où les vecteurs de gènes sont injectés directement au patient. En 2000, le premier succès a été obtenu par les docteurs Alain Fischer et Marina Cavazzana-Calvo à l'Hôpital Necker à Paris avec les « enfants bulles » porteurs d'un grave déficit immunitaire combiné lié au chromosome X (SCID). Actuellement, une vingtaine d'enfants ont été traités en Angleterre et en Italie et se portent bien. En 2009, deux enfants ont été traités en France pour l'adrénoleucodystrophie. Des chercheurs français (hôpital Henri-Mondor) et britanniques ont réussi à améliorer les symptômes de la maladie de Parkinson chez 15 patients atteints d'une forme avancée de la maladie, avec des résultats encourageants. Une équipe anglo-américaine a réussi à guérir durablement quatre patients atteints d'hémophilie B par injection d'un virus atténué transportant le gène codant le facteur IX de la coagulation, faisant défaut dans l'hémophilie B. Le virus a rejoint les cellules du foie qui se sont mises à synthétiser le facteur IX, rétablissant ainsi le fonctionnement normal de la coagulation sanguine. Douze patients, dont quatre enfants ont été traités pour l'amaurose congénitale de Leber qui est une maladie héréditaire des yeux lié au gène *RPE65*, marquée par un déficit des photorécepteurs qui conduit généralement à la cécité à l'âge adulte. La réception de la lumière et l'extension du champ visuel ont été améliorées chez tous les patients, mais les meilleurs résultats sont obtenus chez les enfants.

Aujourd'hui, pratiquement toutes les maladies y compris les cancers et les maladies infectieuses sont susceptibles d'être traitées un jour par une thérapie génique. L'introduction du gène médicament conduira dans ce cas soit à une vaccination anti-tumorale ou anti-virale, soit à la mort des cellules cancéreuses, soit à la régulation de l'expression de certains gènes.

Ces résultats ont été obtenus en utilisant des **vecteurs viraux** qui sont les vecteurs les plus performants actuellement. Cependant des problèmes liés à leur utilisation persistent en outre, l'insertion aléatoire du gène dans le génome, la difficulté de régulation de l'expression du gène médicament, la taille du gène médicament, l'immunogénicité des vecteurs viraux et leur production à grande échelle qui reste difficile et coûteuse.



Des **vecteurs synthétiques** sont en développement afin de proposer une alternative aux vecteurs viraux. Les vecteurs de synthèse sont des polymères et des vésicules lipidiques cationiques qui permettent de former des complexes électrostatiques avec le gène médicament chargé négativement. Le développement de virus artificiels est long et est une recherche multi disciplinaire associant la chimie, la biologie cellulaire, la biologie moléculaire et la physique. Des essais cliniques ont ou vont démarrer avec un polymère cationique dans le cas de cancers et avec des vésicules lipidiques dans le cas de la mucoviscidose. Des méthodes physiques notamment en utilisant les ultrasons sont également en développement.

A côté du transfert du gène médicament lui-même, des stratégies innovantes dites chirurgie du gène sont en émergence. C'est le **saut d'exon**. Il s'agit de réparer le gène lui-même. Apparues il y a moins d'une dizaine d'années, ces techniques très pointues sont déjà à l'essai chez l'Homme.

Le saut d'exon est une stratégie actuellement utilisée pour le traitement de la Dystrophie Musculaire de Duchenne (DMD) et des essais cliniques très prometteurs ont été obtenus avec cette stratégie chez des patients. Le gène de la dystrophine à l'origine de la DMD est très long et code un ARN messager qui contient 79 exons à partir desquels est fabriquée la dystrophine. Six d'entre eux (exons 45, 53, 51, 44, 50 et 8) sont défectueux dans environ 40 % des patients atteints de DMD. Cependant, une dystrophine plus courte peut être fonctionnelle avec un exon en moins. Pour produire le saut d'exon, les chercheurs interviennent au niveau de la réaction d'épissage (*processus qui élimine les portions de l'ARN qui ne codent pas un segment protéique*) non de l'ARN messager à l'aide de petits ARN synthétiques anti-sens spécifiques des exons qu'ils cherchent à exclure de la protéine finale. Le gène médicament est remplacé ici par une petite molécule facile à produire en grande quantité.

Les **essais cliniques** de thérapie génique sont de plus en plus nombreux et des résultats très positifs ont été obtenus. Aujourd'hui, on pense que pratiquement toutes les maladies génétiques ou acquises seront susceptibles d'être traitées un jour par une thérapie génique. Des recherches sont encore nécessaires pour rendre les vecteurs viraux les plus inoffensifs possibles et les moins immunogènes. Un des grands challenges est leur production en quantité suffisante pour réaliser les traitements attendus. Une alternative sera de les remplacer par des vecteurs synthétiques ou virus artificiel. Des essais cliniques sont déjà en cours. Des stratégies innovantes sont en émergence. Une nouvelle ère s'ouvre pour la thérapie génique.

