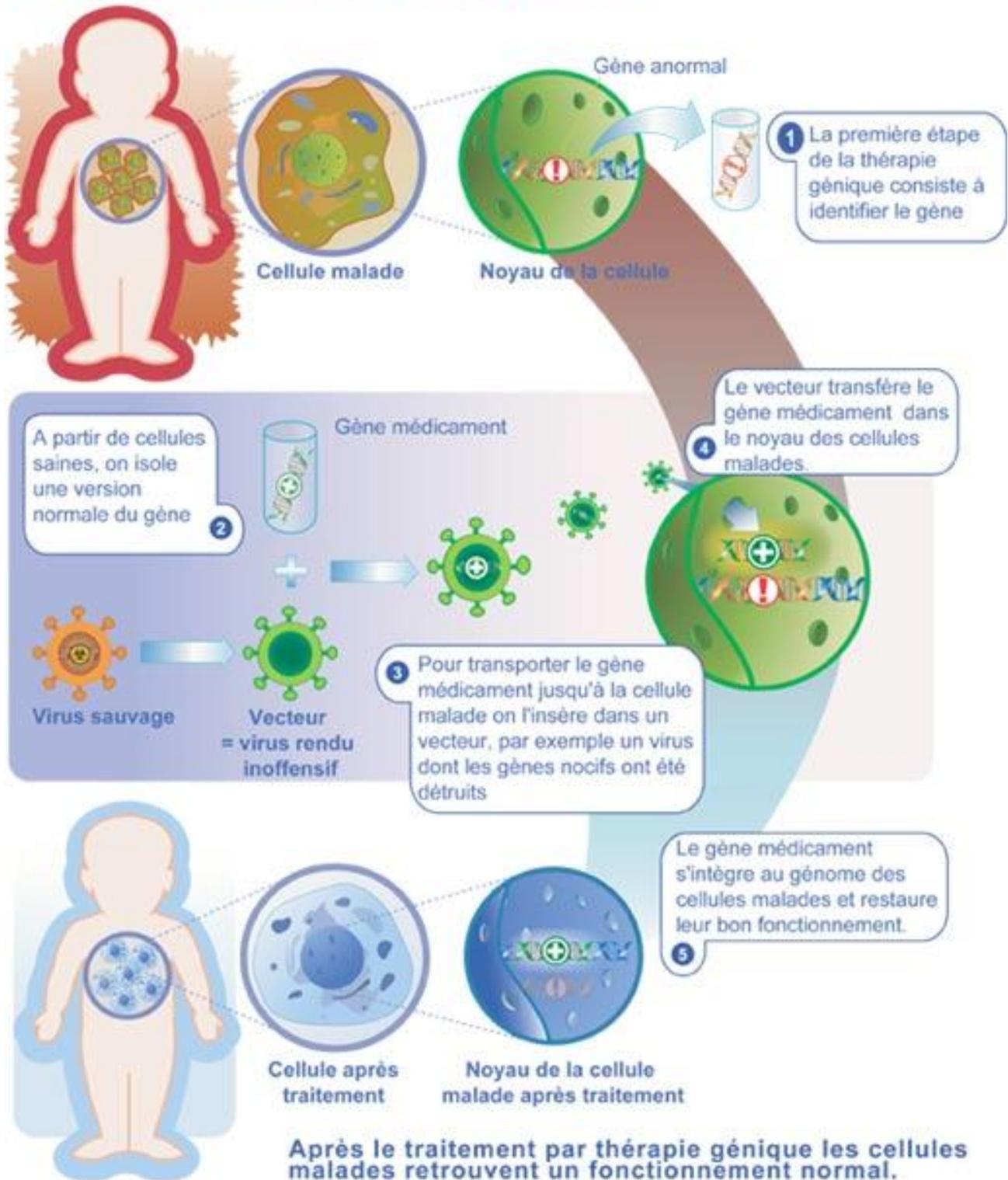


LES THÉRAPIES GÉNIQUES

Principe

Chez les personnes souffrant de maladies génétiques dites monogéniques, un seul gène anormal perturbe le bon fonctionnement de l'organisme et compromet la survie des malades



VECTEURS

Problème : Comment peut-on atteindre les gènes de toutes les cellules concernées ?

On utilise alors un vecteur, sorte de moyen de transport, qui conduira le gène sain à la cellule visée.

Un bon vecteur doit être sûr, efficace, capable de fonctionner dans des cellules qui ne se divisent pas et d'assurer la stabilité de l'expression du gène thérapeutique. Enfin, sa production industrielle doit être fiable et rentable. Malheureusement, ces objectifs sont plus difficiles à atteindre que prévu.

Vecteurs viraux :

À première vue, ce type de vecteur semble idéal pour acheminer efficacement le gène désiré vers une cellule cible. Ainsi, il suffirait d'éliminer la séquence d'ADN qui est responsable de la pathogénicité (aptitude d'un organisme à provoquer une maladie) d'un virus et d'insérer à son génome un gène thérapeutique. Par conséquent, certaines propriétés du virus assureraient le transfert de ce gène thérapeutique vers le noyau de la cellule ciblée. Malgré tout, cette méthode est difficilement applicable. L'utilisation des vecteurs viraux posent effectivement de nombreux problèmes.

On compte actuellement plusieurs types de vecteurs viraux

- rétrovirus,
- adénovirus,
- virus AAV (Adeno-Associated Virus)
- virus de l'herpès.

TYPES DE VECTEURS	PROTOCOLES
Rétrovirus	50 %
Adénovirus	15 %
Vecteurs synthétiques et ADN nu	20 %
Autres (PoxVirus, AAV, biolistique...)	15 %

ADN nu.

L'efficacité de l'ADN nu est très faible. Malgré tout, ce type de vecteur conduira probablement, disent certains chercheurs, à l'élaboration d'un nouveau mode de vaccination.

Vecteurs synthétiques : le liposome

Un liposome, c'est l'équivalent d'une membrane cellulaire en forme de sphère. On peut introduire à l'intérieur un brin d'ADN que l'on appelle plasmide. Le liposome peut se coller à la paroi cellulaire, fusionner et verser son contenu à l'intérieur de la cellule. Évidemment, l'avantage de cette technique est d'éviter de donner à la personne une maladie d'origine virale à chaque traitement comme pourraient le faire certains vecteurs viraux. L'intégration du matériel génétique corrigé dans la cellule est cependant plus facile quand le vecteur est viral. C'est en effet le mécanisme d'infection naturel des virus.

TYPES DE THÉRAPIE GÉNIQUE

On utilise aujourd'hui trois méthodes d'introduction de gènes chez les malades.

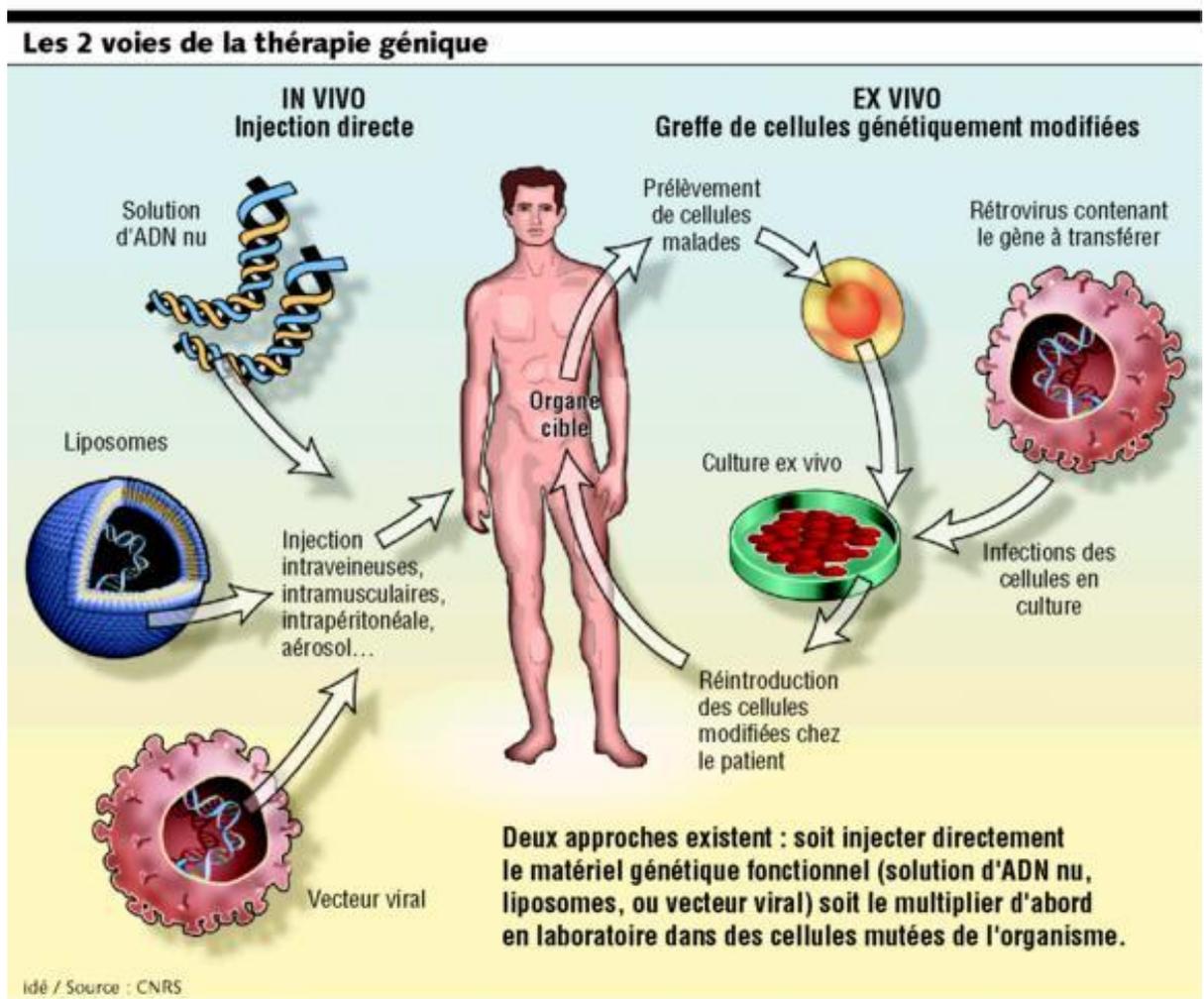
EX VIVO La plus utilisée des trois se nomme ex vivo. Elle consiste à extraire des cellules du patient et d'y insérer, à l'aide de vecteurs, les gènes modifiés pour ensuite les réintroduire dans l'organisme.

IN VIVO La seconde méthode, appelée in vivo, consiste à injecter le vecteur portant le gène thérapeutique directement dans la circulation sanguine, celui-ci devant atteindre spécifiquement les cellules cibles.

IN SITU Dans le cas d'une thérapie génique in situ, le vecteur de transfert est directement placé au sein du tissu cible. Exemple: introduction des vecteurs adénoviraux dans la trachée et les bronches de patients atteints de mucoviscidose.

D'après :

<http://www.geocities.com/CapeCanaveral/lab/8807/>



<http://www.pharmanetwork.info/actualites/actualites/infofrance/ templates/4500496.jpg>

APPLICATIONS

Une maladie, un gène muté, la stratégie phare de la thérapie génique

La « réparation » d'une activité génétique est envisagée ou a été testée au niveau clinique dans de nombreuses pathologies.

Certaines immunodéficiences liées à des déficits dans le gène codant l'Adénosine Déaminase, ou dans celui codant la chaîne gamma-c du récepteur à l'Interleukine-2

ou les béta-thalassémies caractérisées par des défauts de synthèse de certaines globines permettent d'imaginer la production des protéines manquantes par des cellules hématopoïétiques modifiées génétiquement.

Les hémophilies de type A et B sont respectivement associées à des défauts de production des facteurs VIII et IX de la chaîne de coagulation qui pourraient être produites par des cellules musculaires ou hépatiques libérant ces facteurs dans le sang.

Le traitement de la mucoviscidose est envisagé par l'expression du gène codant le CFTR (Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator) par certaines cellules pulmonaires.

Une maladie, un contexte génétique mal connu, des « gènes de secours » possibles

Certaines pathologies sont plus complexes en apparence. Ainsi, le traitement de la maladie de Parkinson est abordé de diverses manières dans la mesure où le lien entre la dégénérescence des neurones et une mutation génétique n'est pas clairement établi. Il est par exemple proposé d'exprimer la Décarboxylase de l'acide glutamique (GAD), la Décarboxylase de l'acide aminé aromatique (AADC) ou la Neurturine pour au minimum limiter la dégénérescence.

Le cancer, une maladie à la génétique trop complexe

Le cancer est essentiellement abordé à travers le concept de destruction directe ou indirecte des cellules cancéreuses. De nombreux protocoles cliniques ont été réalisés en insérant dans les cellules cancéreuses des gènes codant des protéines sensibilisant les cellules cancéreuses à des drogues. Ainsi, le gène codant la thymidine kinase du virus Herpes simplex sensibilise les cellules à un produit normalement inoffensif, le ganciclovir. Les cellules cancéreuses sont modifiées directement dans l'organisme en injectant les vecteurs in vivo et le ganciclovir est administré dans un second temps.

Reposant plus sur les évolutions de la recherche fondamentale des vingt dernières années, certaines approches proposent d'utiliser des mécanismes de protection naturelle pour éradiquer les cellules cancéreuses. La stimulation du système immunitaire par la surexpression de cytokines (GM-CSF, Interférons, ...), ou le rétablissement de chaînes biologiques dite de « mort cellulaire programmées ou apoptose (surexpression de p53, ...), font partie de ces stratégies.

Bloquer des processus en transférant un gène

Contre l'infection par le VIH. Interférence entre les diverses phases du cycle de multiplication du virus et une protéine ou un ARN dont la production est assurée par un vecteur exogène transféré dans les lymphocytes T du patient.

- Expression de **protéines virales mutées** (leurre) interférant avec les protéines naturelles du virus,
- expression d'**ARN anti-sens** capables d'inhiber la traduction de protéines virales,
- expression de **molécules de protection naturelle de la cellule** (interférons, protéines de déclenchement de l'apoptose, ...)

Autres applications :

- **l'expression de protéines impliquées dans les mécanismes immunitaires pour bloquer les rejets de greffe** (production d'inhibiteur du complément, de cytokines immunosuppressives dérégulant le mécanisme de réponse immunitaire, d'inhibiteurs des interactions entre greffon et cellule immunitaires, ...).
- l'inhibition de la douleur avec par exemple l'expression de la Pre-proenkephaline.

RÉSULTATS ACTUELS

Actuellement **une seule stratégie peut être considérée comme une réussite**, celle employée par Alain Fischer et Marina Cavazzana-Calvo, visant à traiter l'incapacité à développer des réponses immunitaires de **nouveau-nés atteints d'immunodéficience sévère** (des "**bébé bulles**") (SCID, Severe Combined Immunodeficiency),

Avec cependant parfois des effets secondaires graves. En 1998-99, de très jeunes enfants atteints du SCID-X souffrants d'une immunodéficience ont reçu un traitement visant à rendre actif leurs lymphocytes T déficients. Plus précisément, la thérapie consistait à insérer un gène fonctionnel restaurant la fonctionnalité d'un récepteur de l'interleukine 2. La mutation de certaines protéines de ce récepteur empêche ces malades de disposer d'une réaction immunitaire efficace les rendant sensibles à toutes les infections opportunistes.

Dans un premier temps, l'entreprise s'est révélée être une réussite totale avec la guérison des patients : la plupart des bébés ont pu sortir de leurs bulles et vivre normalement.

Cependant, quatre de ces miraculés sur la vingtaine d'enfants traités par ce type de thérapie ont développé une **leucémie** après quelques années.

De nombreuses données convergent pour penser que le type de vecteur utilisé pourrait s'intégrer dans des régions sensibles du génome, et en dérégulant certains gènes, comme le proto-oncogène LMO2 (un gène fréquemment retrouvé activé dans des lymphomes naturels) pourrait participer à ces formes de leucémies induites.

On peut corréliser cette intégration du vecteur à la multiplication anarchique des globules blancs encore indifférenciés à l'origine de la leucémie, il s'agirait donc bien d'un effet secondaire direct imputable à la stratégie elle-même.

La majorité des patients impliqués dans les divers essais cliniques de ce type réalisés par le monde n'a pas (encore?) développé ce type de leucémie.

Les résultats de certains protocoles sont actuellement mis en avant avec notamment en 2007-2008 des essais cliniques sur des **pathologies de la vision**, ou des **pathologies neuronales infantiles** (LINCL ou late infantile neuronal ceroid lipofuscinosis) dans lesquels **des signes positifs d'amélioration clinique** sont rapportés.

D'après :

http://fr.wikipedia.org/wiki/Th%C3%A9rapie_g%C3%A9nique#Historique