

TD1 : Thérapie génique et vecteurs viraux

Les virus, en plus d'être des agents infectieux responsables de maladies parfois dévastatrices, sont des systèmes relativement simples qui peuvent être manipulés pour être bénéfiques et utiles à diverses fins. Ils ont été utilisés depuis longtemps dans les vaccins, aujourd'hui, ils sont employés comme vecteurs pour transporter des matériaux destinés au traitement de maladies, et ce, grâce à leur capacité de cibler des cellules spécifiques.

I. Définition

La *thérapie génique* est définie comme « l'apport de gènes spécifiques à une cellule cible pour traiter un trouble », c'est une technologie moléculaire prometteuse qui permet de traiter certains troubles cliniques pouvant être traités dont l'immunodéficience combinée sévère (SCID), l'hémophilie, la rétinite pigmentaire, le diabète et divers types de cancers. L'apport de matériel génétique spécifique dans une cellule hôte nécessite l'utilisation d'un vecteur, ou véhicule, pour le transfert d'un transgène vers un type cellulaire spécifique, ce ci est possible soit par des moyens viraux ou non viraux.

II. Stratégies de la thérapie génique

Elle est réalisable par :

- **Augmentation de gène** : c'est le cas des cellules contenant de l'ADN non fonctionnel qui entrave la production de la protéine finale, l'ADN fonctionnel est « inséré». C'est donc une simple addition d'allèles fonctionnels servant de traitement pour les troubles héréditaires causés par une déficience génétique d'un produit génique.
- **Élimination sélective de cellules spécifiques** : Cela implique l'incorporation de gènes qui codent pour des substances toxiques appelés gènes suicide, ou des précurseurs de médicaments qui confèrent une sensibilité à un traitement ultérieur avec un médicament) afin de détruire les cellules cibles (exemple : cellules cancéreuses).
- **Inhibition génique ciblée** : il s'agit de bloquer l'expression d'un gène défectueux qui code pour une protéine nocive.
- **Correction ciblée des mutations génétiques** : utilisée pour corriger un gène défectueux afin de restaurer sa fonction.

III. Types de thérapie génique

II.1. Thérapie génique somatique : dans cette thérapie, les cellules somatiques sont ciblées pour le transfert de gènes étrangers. Les effets provoqués par le gène étranger sont limités au patient individuel. Elle consiste donc à agir sur certaines cellules pour en éliminer ou réduire les défauts génétiques qui ne sont pas transmis aux descendants du patient ni aux générations ultérieures. Des résultats prometteurs ont été enregistrés dans le traitement de quelques maladies dont la drépanocytose ainsi que dans certaines formes de leucémie.

II.1. Thérapie génique germinale : c'est la thérapie de la lignée germinale, les gènes fonctionnels thérapeutiques à intégrer dans les génomes sont introduits dans les cellules germinales (spermatozoïdes ou bien ovules). L'avantage ici réside dans le fait que le traitement ne concerne pas uniquement l'individu : en ciblant les cellules germinales, la thérapie devient « héréditaire », ce qui signifie que les défauts génétiques seront éliminés dans les générations futures (fig 1).

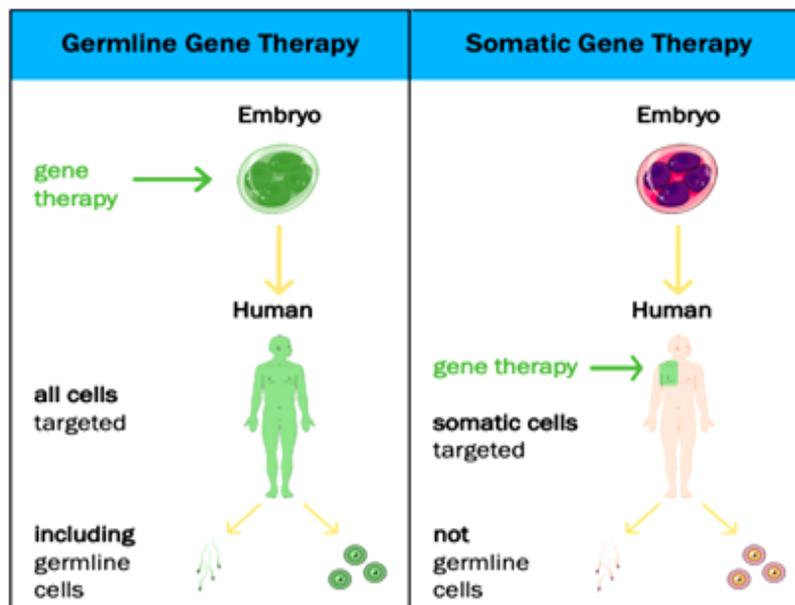


Fig. 1 | Thérapie génique somatique et germinale

IV. Vecteurs viraux

La thérapie génique via des **vecteurs non viraux** tels que l'électroporation, la lipofection. Ces méthodes présentent un risque biologique moindre, sont moins immunogènes et sont plus économiques en termes de coûts financiers et de temps de production par rapport aux vecteurs viraux. Cependant, la capacité d'un vecteur non viral à pénétrer dans une cellule n'est pas aussi efficace que celle des vecteurs viraux.

Pour l'utilisation des **vecteurs viraux**, et parmi tous les virus connus, seuls quelques-uns ont été employés comme vecteurs dans des essais cliniques jusqu'à présent, ceux-ci incluent l'adénovirus, le virus adéno-associé, le rétrovirus, le lentivirus...

Construction des vecteurs

Une transformation d'un virus en un vecteur est schématisée dans la figure ci-dessous (fig 2). La figure 2. A représente un diagramme schématique d'un vecteur viral générique.

La figure 2. B représente la construction du packaging contenant des gènes viraux dérivés du virus parental qui codent pour des protéines structurales et des protéines nécessaires à la réplication du génome vecteur. L'ADN auxiliaire peut être délivré sous forme de plasmide ou de virus auxiliaire, ou il peut être intégré de manière stable dans la chromatine de la cellule d'emballage. Les fonctions pathogènes sont éliminées.

Le génome du vecteur contient la cassette d'expression transgénique et est flanqué de répétitions terminales inversées et de séquences cis nécessaires à l'encapsidation du génome.

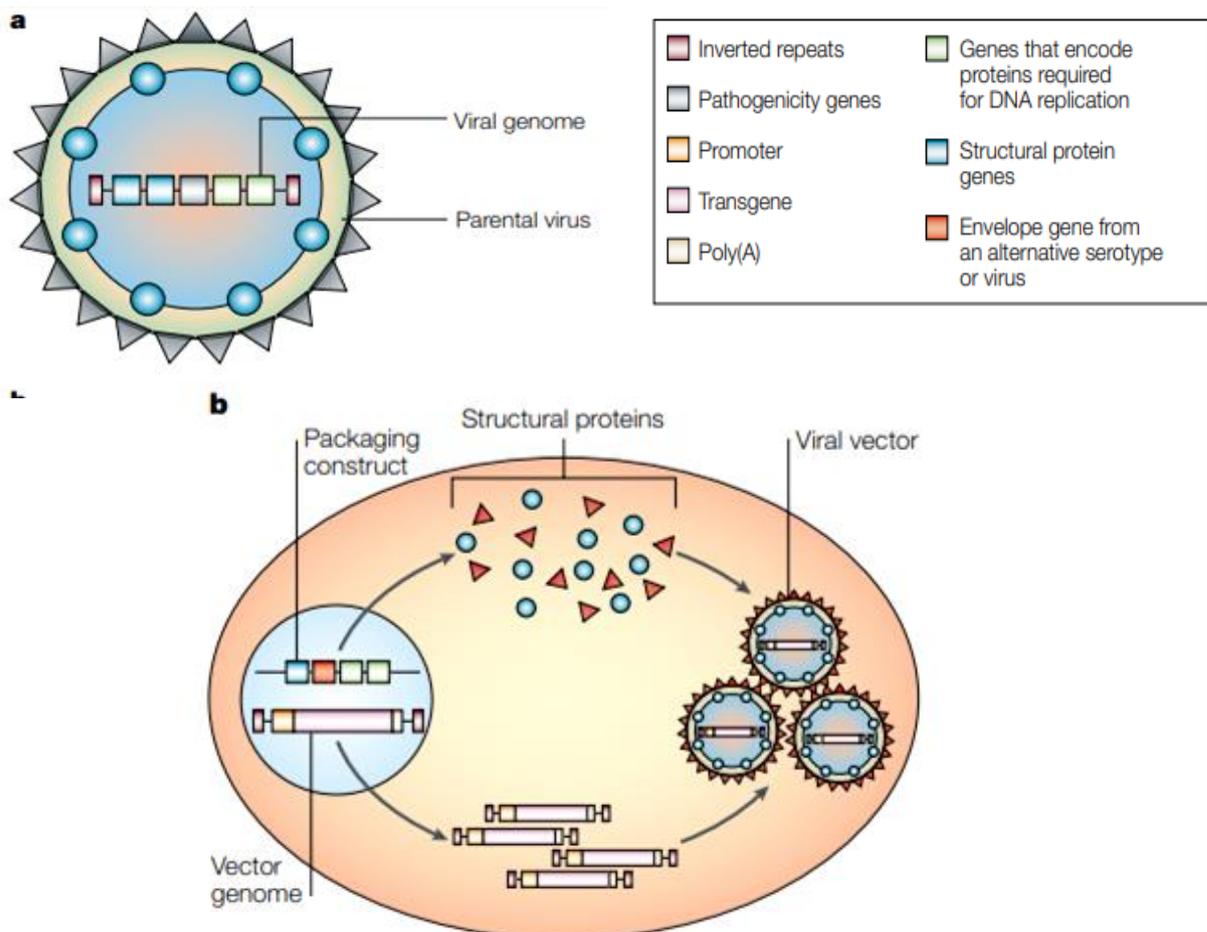


Figure 2 | Transformation d'un virus en vecteur (Thomas *et al.*, 2003)

V. Stratégies de la thérapie génique

Ex vivo : en latin, signifie « hors du vivant : en dehors de l'organisme vivant.

In vivo : Qualifie un processus biologique observé/ étudié dans un organisme vivant, par opposition à *in vitro*

Pour l'application *In vivo* de médicaments à base de gènes, le gène thérapeutique est introduit directement dans le corps (par exemple muscle, foie) du patient, tandis que pour les applications *Ex vivo*, les cellules du patient sont d'abord isolées du corps, puis génétiquement modifiées à l'extérieur du corps, et réintroduit chez le patient sous forme de greffe autologue (fig. 4).

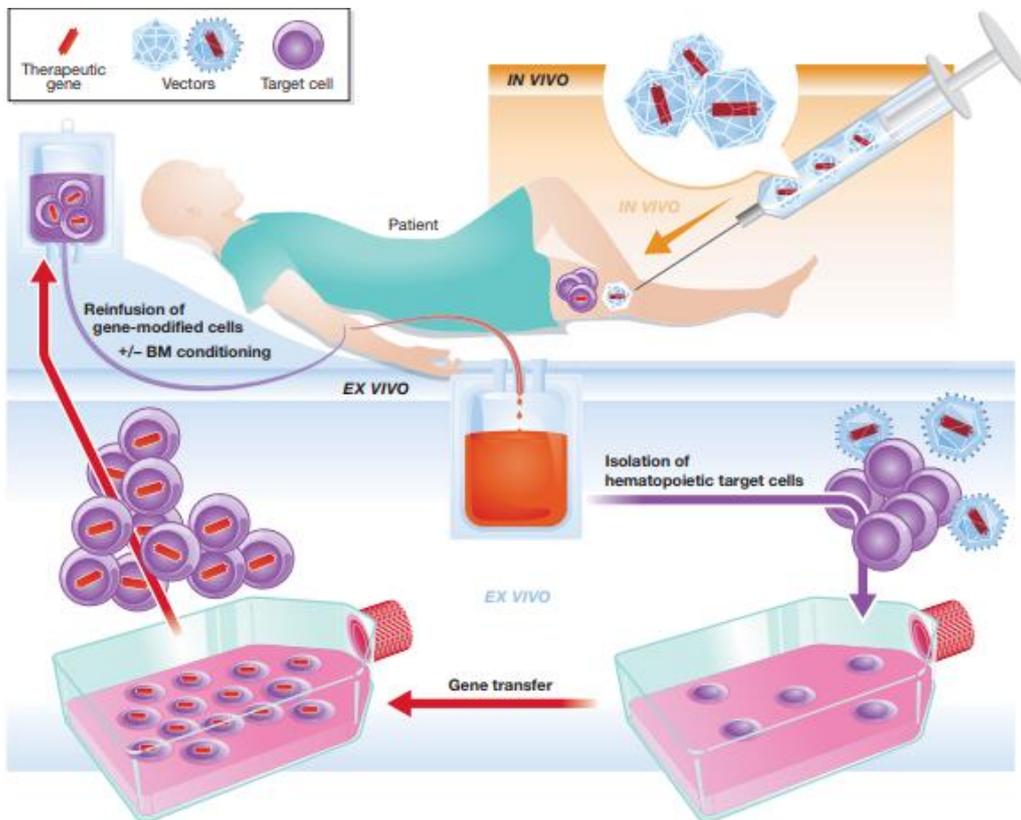


Fig. 3 | Concepts de la thérapie génique *In vivo* et *Ex vivo* (Kaufmann *et al.*, 2013)

Références bibliographiques

1. Kotterman MA, Chalberg TW, Schaffer DV. Viral Vectors for Gene Therapy: Translational and Clinical Outlook. *Annu Rev Biomed Eng.* 2015;17:63-89. doi: 10.1146/annurev-bioeng-071813-104938.
2. Kaufmann KB, Buning H, Galy A, et al. Gene therapy on the move. *EMBO Mol Med* 2013 ; 5 : 1642–1661.
3. Thomas, C.E., Ehrhardt, A. and Kay, M.A. (2003) Progress and Problems with the Use of Viral Vectors for Gene Therapy. *Nature Reviews Genetics*, 4, 346-358.