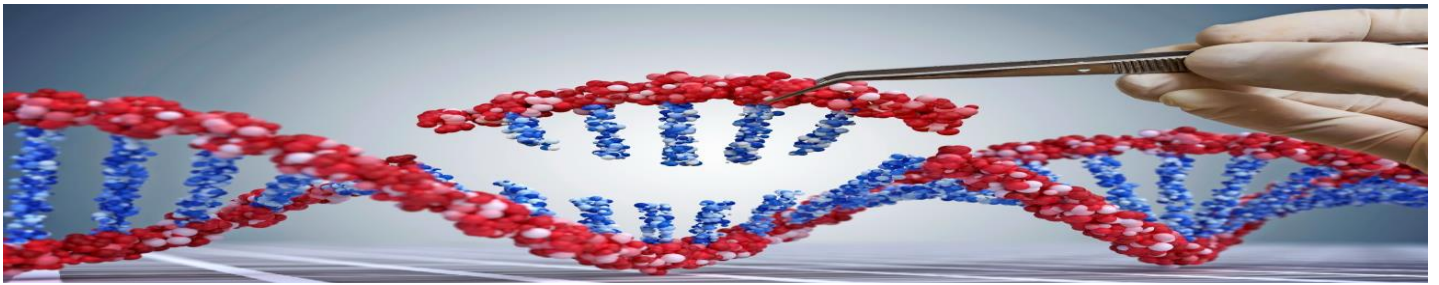


# Chapitre I. Thérapie génique



## Qu'est-ce que la thérapie génique ?

La thérapie génique repose sur l'utilisation d'un matériel génétique comme médicament. Elle consiste à introduire dans l'organisme du matériel génétique -de l'ADN ou de l'ARN- à des fins thérapeutiques. Au cours des deux dernières décennies, elle est devenue un réel espoir de traitement de nombreuses maladies génétiques héréditaires complexes et généralement rares comme les maladies neuromusculaires. Elle peut également être employée pour d'autres maladies non héréditaires plus fréquentes comme le cancer ou le VIH en introduisant dans les cellules malades un gène capable de les éliminer.

## Les différents types de thérapies géniques (somatiques et germinales).

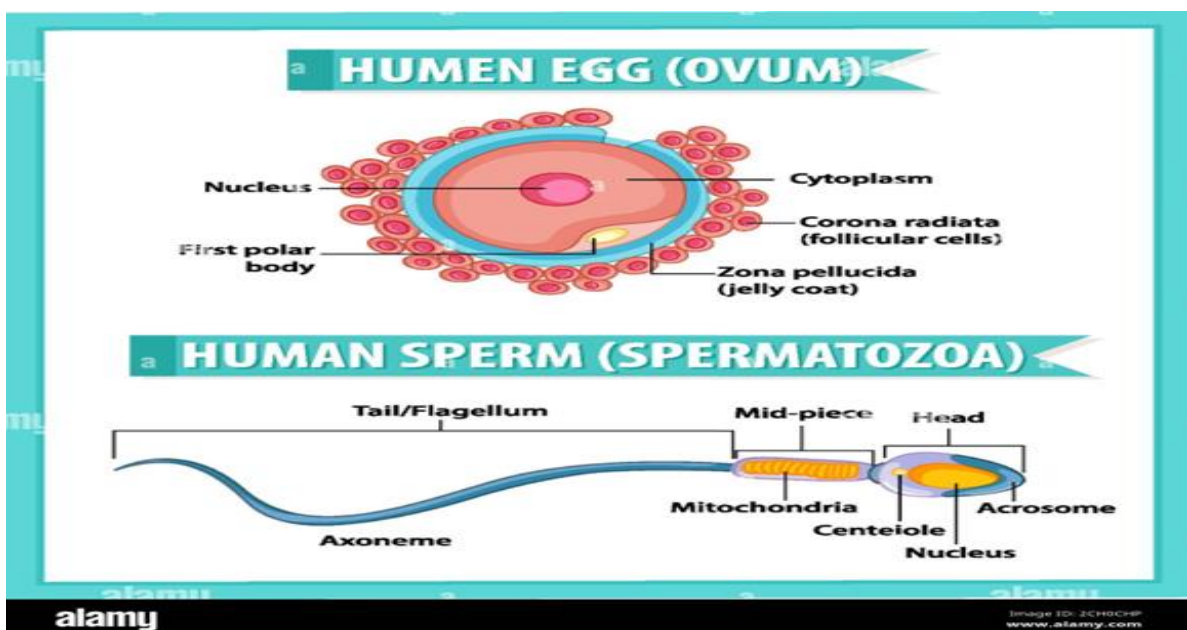
La thérapie génique utilise un gène qu'elle introduit dans des cellules du malade. Selon la nature des cellules touchées, on distingue deux méthodes.

### La thérapie génique germinale, ou thérapie génique sexuelle

Peut s'effectuer de deux manières :

- soit sur un tout jeune embryon au stade zygote (embryon, au stade où celui-ci est formé d'un amas de cellules),
- soit sur les cellules germinales (productrices de gamètes), ou les gamètes (cellules sexuelles), (spermatozoïdes et ovules), pendant leur formation.

De cette manière, le gène introduit dans les cellules pourrait être transmis à toutes les cellules filles du futur individu. Il est ainsi possible de modifier le patrimoine génétique de l'espèce humaine. Par ailleurs, les cellules sexuelles du futur individu étant également porteuses du fameux gène, il sera transmis de manière héréditaire à toute la descendance de l'individu. A noter qu'une telle approche est assez délicate puisqu'elle viole le principe de ne pas toucher au patrimoine héréditaire d'un individu. De plus, les cellules germinales du futur individu étant touchées comme les autres, le nouveau patrimoine serait transmis héréditairement à toute sa descendance. La peur qu'elle soit progressivement utilisée à des fins non justifiées (par exemple purement esthétique) la rend interdite.

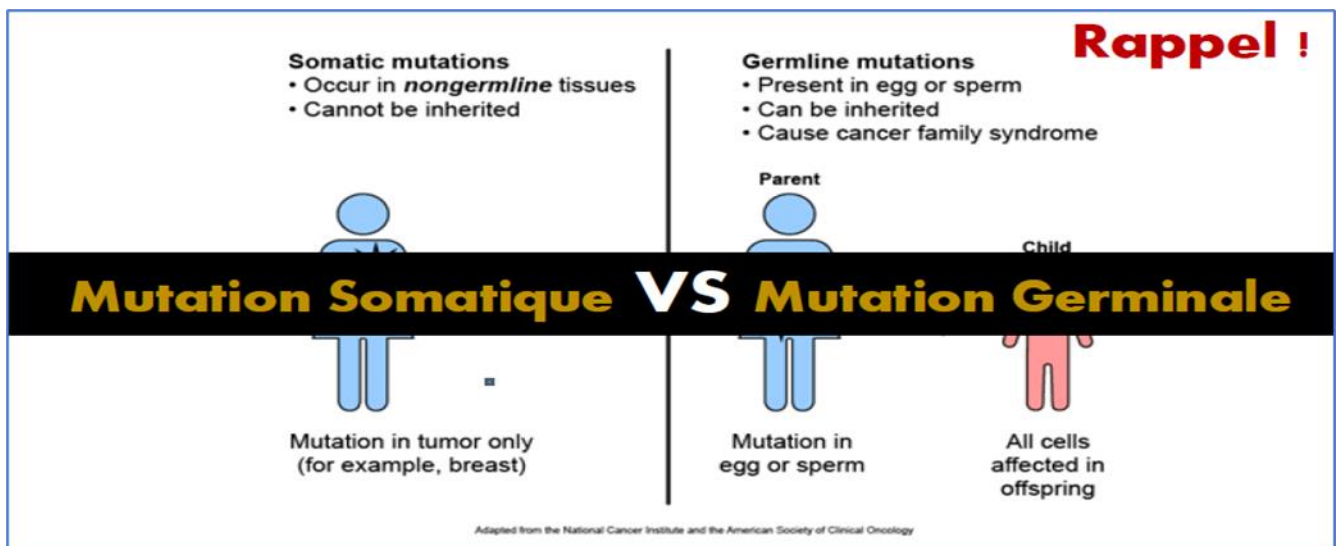
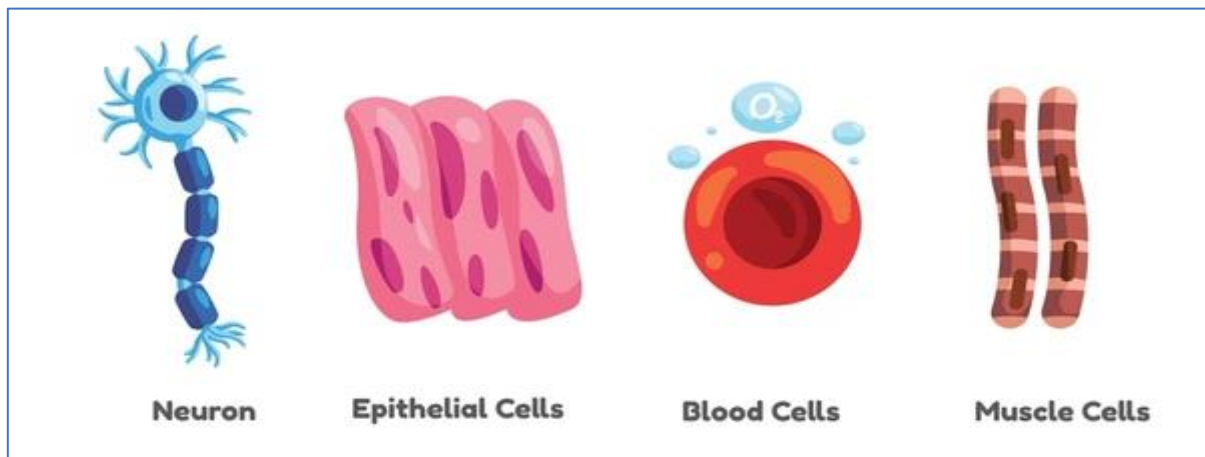


## La thérapie génique somatique

Elle consiste à introduire les gènes exclusivement dans des cellules somatiques (non sexuelles). C'est à cette technique que se limite actuellement le champ d'activité et de recherche en thérapie génique (actuellement la seule technique de thérapie génique autorisée).

La thérapie génique somatique repose sur le fait que, dans l'organisme, chaque cellule est spécialisée et ne possède que quelques fonctions qui lui sont propres : ainsi, une cellule du foie peut éliminer certaines substances toxiques (produites par l'organisme ou d'origine alimentaire, comme l'alcool) ou fabriquer de l'albumine mais est incapable de fabriquer des anticorps (ceux-ci étant exclusivement fabriqués par les lymphocytes).

Pour soigner une maladie héréditaire, il n'est donc pas nécessaire de corriger le défaut génique dans toutes les cellules de l'organisme mais simplement dans celles des organes concernés : ainsi, en cas de myopathie, maladie congénitale résultant d'une altération des fibres musculaires, la correction du défaut n'est nécessaire que dans les muscles.



## Comment ça marche ?



### Vectorisation et transfert de gènes dans les cellules cibles

La technique de thérapie génique utilisée dépend de l'organe concerné par la maladie. Plus l'organe est difficilement accessible (par exemple le cerveau), plus la thérapie va être difficile à mettre en place.

Elle a été initialement conçue comme une approche thérapeutique destinée aux maladies monogéniques (i. e. **liée à la dysfonction d'un seul gène**), délivrant aux cellules un gène « sain » capable de suppléer le gène « malade ».

Aujourd'hui, les modalités et les indications se révèlent beaucoup plus larges, avec 65% des essais cliniques qui concernent le traitement de cancers. Les approches se sont beaucoup diversifiées, reposant sur différentes stratégies correctives, vecteurs et modalités de thérapies géniques.

### Suppléer un gène « malade »

**Le matériel génétique est inséré dans un vecteur**: il s'agit d'un moyen de transport qui enveloppe et protège la copie d'un gène fonctionnel et lui permet d'être acheminé jusqu'aux noyaux des cellules cibles à « réparer », pour qu'elle s'y exprime et aboutisse à la production de la protéine qui fait défaut. C'est en général un virus, rendu inoffensif, mais d'autres types de vecteurs (synthétiques...) sont possibles.

Une fois dans le noyau, le vecteur se désintègre. Il libère le matériel génétique lequel est utilisé dans le noyau.

Le gène thérapeutique importé ne modifie pas le gène malade : il vient simplement s'ajouter au patrimoine génétique des cellules pour fabriquer la protéine capable de réparer la cellule malade :

- soit en lui apportant une fonction qu'elle n'a pas ou n'a plus,
- soit en éliminant/neutralisant un élément toxique,
- soit en corrigeant une anomalie génétique.

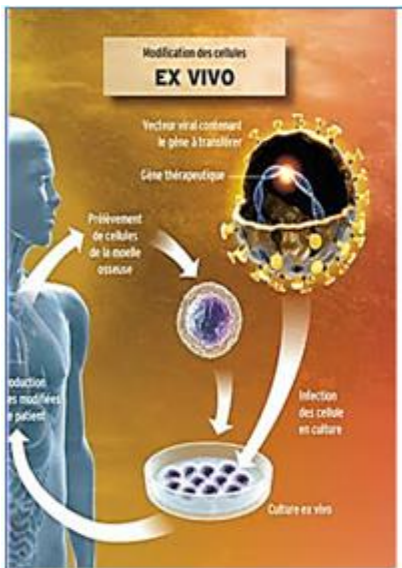
Selon le vecteur choisi, le matériel génétique peut s'intégrer ou non dans le génome des cellules traitées. En général, les vecteurs sont non intégratifs, c'est-à-dire que le matériel génétique reste dans le noyau sans s'intégrer à l'ADN de la cellule ciblée. C'est le cas du Zolgensma, traitement de l'amyotrophie spinale proximale (SMA). Le gène thérapeutique demeure dans le noyau des cellules nerveuses traitées toute leur vie sans s'insérer dans un chromosome.

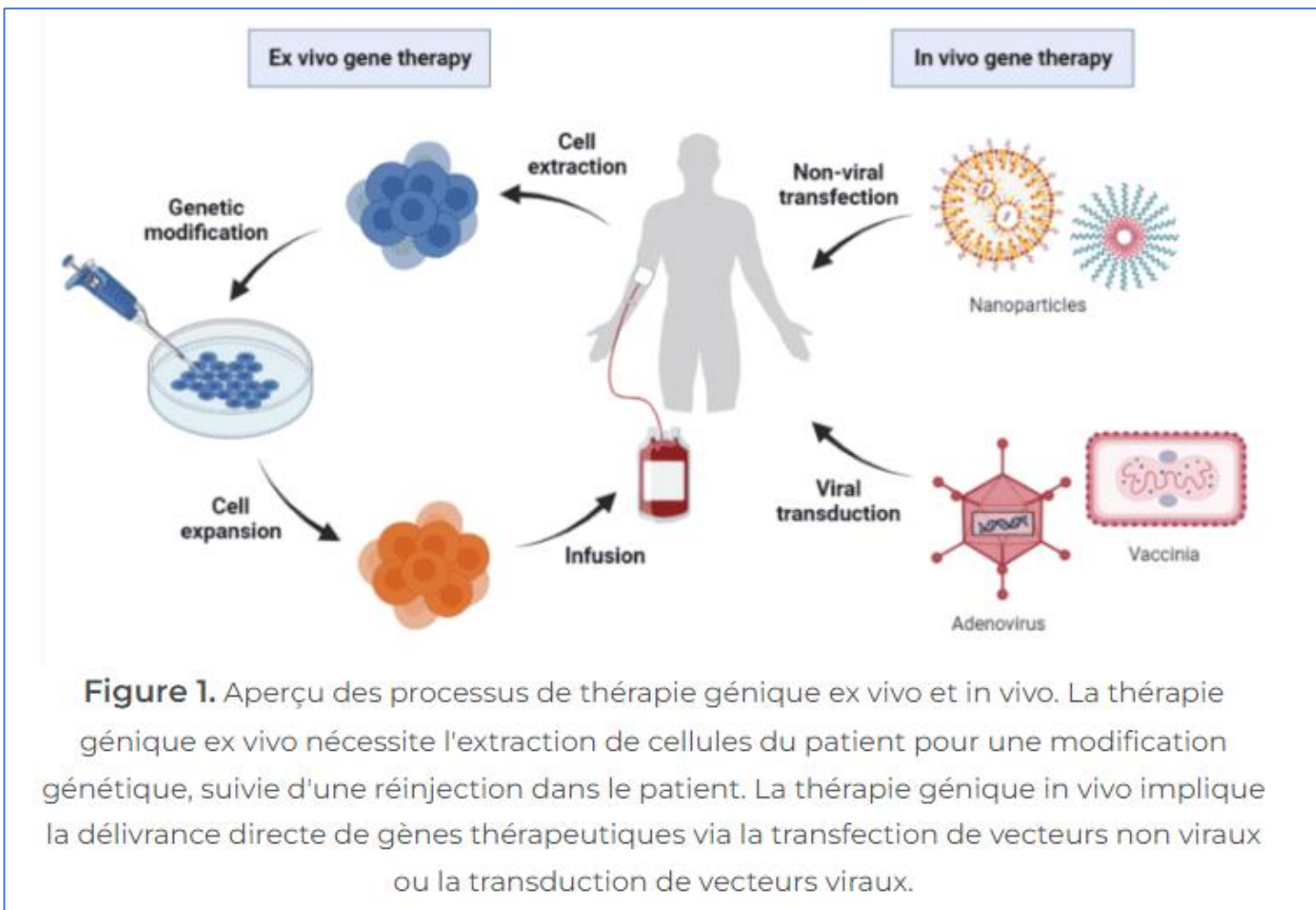
**Zolgensma<sup>®</sup>**, c'est un gène SMN1 fonctionnel qui est apporté afin de remplacer le gène SMN1 défectueux dans l'amyotrophie spinale proximale liée à SMN1 (SMA). Le but est d'ainsi fabriquer la protéine SMN (pour Survival motor neuron), manquante dans la maladie.

Il s'agit de la première stratégie développée en thérapie génique, pour traiter les maladies **monogéniques**.

Selon les indications, les cellules peuvent être modifiées comme suit :

- *in vivo*
- *ex vivo*,

|  |   |   |  |
|--|---|---|--|
|  <p><b>Modification des cellules EX VIVO</b></p> <p>Prélèvement de cellules de la moelle osseuse</p> <p>Vecteur viral contenant le gène à transférer</p> <p>Gène thérapeutique</p> <p>Infection des cellules en culture</p> <p>Culture ex vivo</p> <p>Reintroduction des cellules modifiées au patient</p> | <p><b>Signifie: en dehors du corps du vivant,</b></p> <p><b>Outside the living body</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dans ce second cas,</li> </ul> <ol style="list-style-type: none"> <li>1- le gène thérapeutique (sain) est transféré dans un vecteur,</li> <li>2- prélèvement des cellules souches</li> <li>3- le vecteur viral pénètre dans les cellules prélevées</li> <li>4- les cellules se multiplient et expriment le gène thérapeutique</li> <li>5- les cellules sont réintroduites chez le patient</li> </ol> |  <p><b>Modification des cellules IN VIVO</b></p> <p>Gène thérapeutique</p> <p>Vecteur viral</p> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Signification IN VIVO</b></li> <li>• <b>«In the body»</b></li> <li>• <b>Signifie à l'intérieur du corps</b></li> </ul> <p>Directement dans l'organisme le patient</p> <p>Dans ce cas,</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Le gène thérapeutique(sain) est transféré dans un vecteur,</li> <li>2. Le vecteur est directement injecté directement dans la circulation sanguine (injection intraveineuse) pour atteindre l'ensemble du corps, ou au niveau d'une région plus localisée ou d'un organe (intramusculaire, intrathécale...) à traiter spécifiquement.</li> </ol> |
|--|---|---|--|



**Ex vivo gene therapy**

**In vivo gene therapy**

Cell extraction

Genetic modification

Cell expansion

Infusion

Non-viral transfection

Nanoparticles

Viral transduction

Adenovirus

Vaccinia

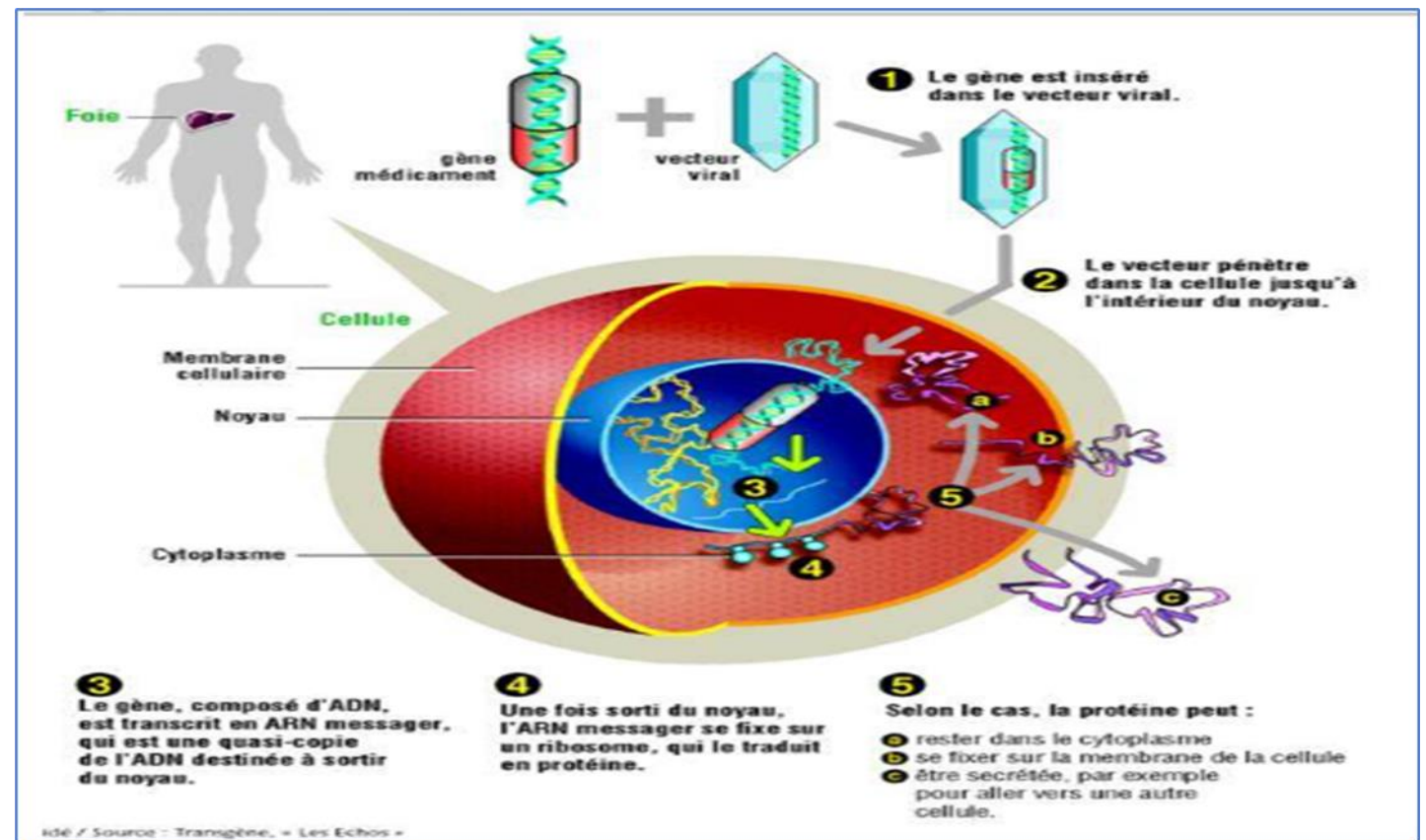
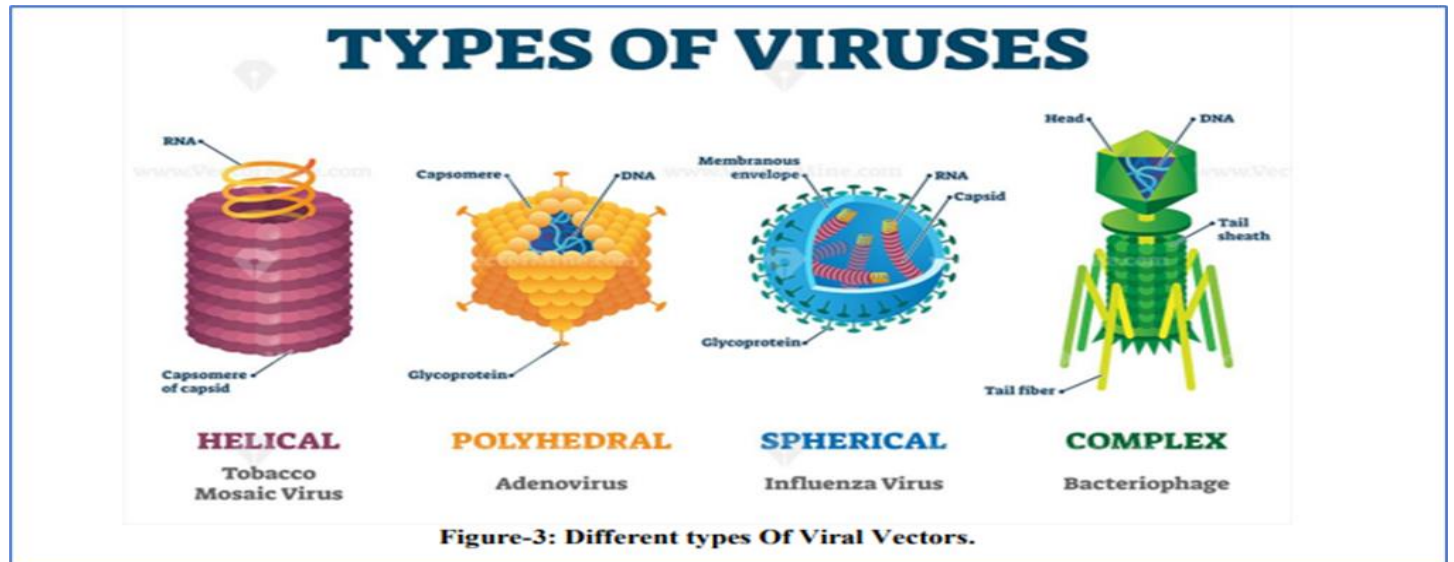
**Figure 1.** Aperçu des processus de thérapie génique ex vivo et in vivo. La thérapie génique ex vivo nécessite l'extraction de cellules du patient pour une modification génétique, suivie d'une réinjection dans le patient. La thérapie génique in vivo implique la délivrance directe de gènes thérapeutiques via la transfection de vecteurs non viraux ou la transduction de vecteurs viraux.

# Méthodes appliqués dans la vectorisation et transfert de gènes dans les cellules cibles

## 1. Les vecteurs viraux (rétroviraux, adénoviraux et autres),

Les virus sont les mieux adaptés à cette fonction car ils ont développé des mécanismes efficaces pour transférer l'information génétique à la cellule hôte.

Les Virus modifiés (non pathogènes ou inoffensifs) = rétrovirus, adénovirus , AAV ( virus associé à un adénovirus ) sont les plus utilisés pour altérer le gène de l'hôte de manière bénéfique plutôt que nuisible.



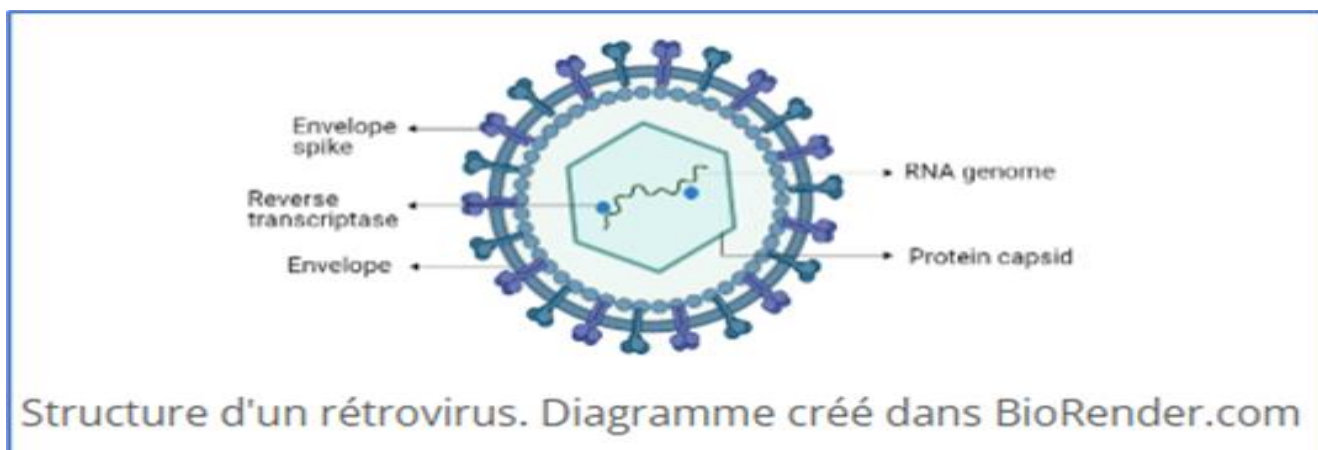
## Les rétrovirus

Le virus de l'immunodéficience humaine (**VIH**) par exemple est un **rétrovirus**, qui, comme de nombreux autres virus, stocke ses informations génétiques sous forme d'ARN et non d'ADN.

Lorsque le **VIH** pénètre dans une cellule humaine, il **libère son ARN**, et une enzyme appelée **transcriptase inverse** (ou **rétrotranscriptase**) copie l'**ARN** en **le convertissant en ADN**. L'**ADN** qui en **résulte** est **intégré dans l'ADN de la cellule infectée**. Ce procédé est le contraire de ce qui se passe dans les cellules humaines, dans lesquelles l'ADN est transformé, au cours des copies, en ARN. D'où le nom de **rétrovirus** donné au VIH, par référence à ce processus de **rétrotranscription (transcription inverse)**.

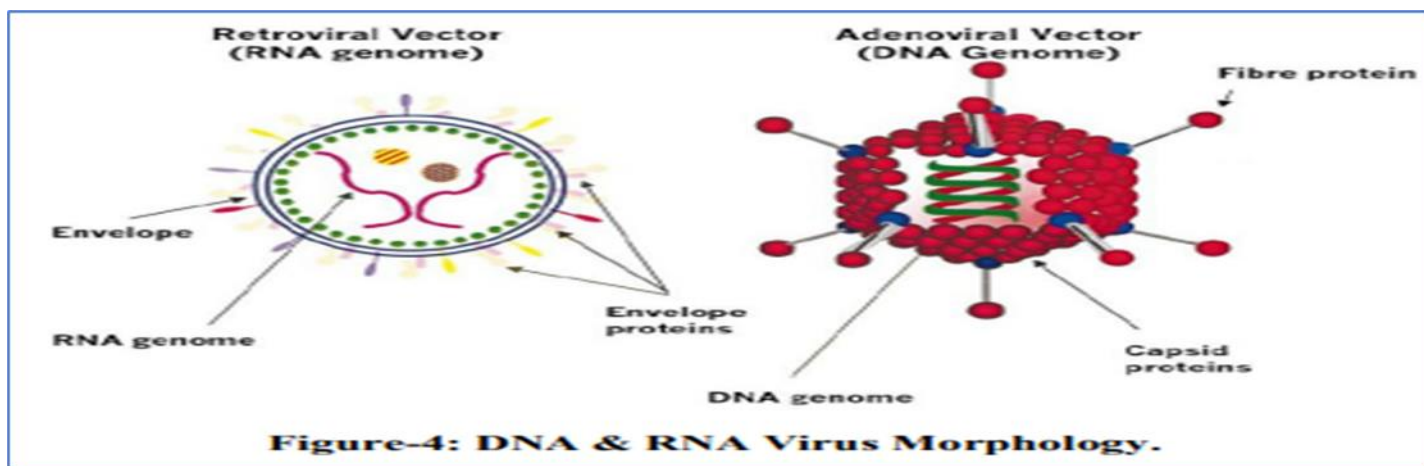
Lors de chaque division d'une cellule infectée par le VIH, cette cellule fabrique une nouvelle copie de l'ADN intégré du VIH en même temps que celle de ses propres gènes. La copie ADN du VIH est soit.

D'autres virus à ARN (tels que le virus de la poliomyélite, de la grippe et de la rougeole) contrairement aux rétrovirus, ne convertissent pas leur ARN en ADN après avoir envahi les cellules. Ils fabriquent simplement des copies semblables à l'ARN original.



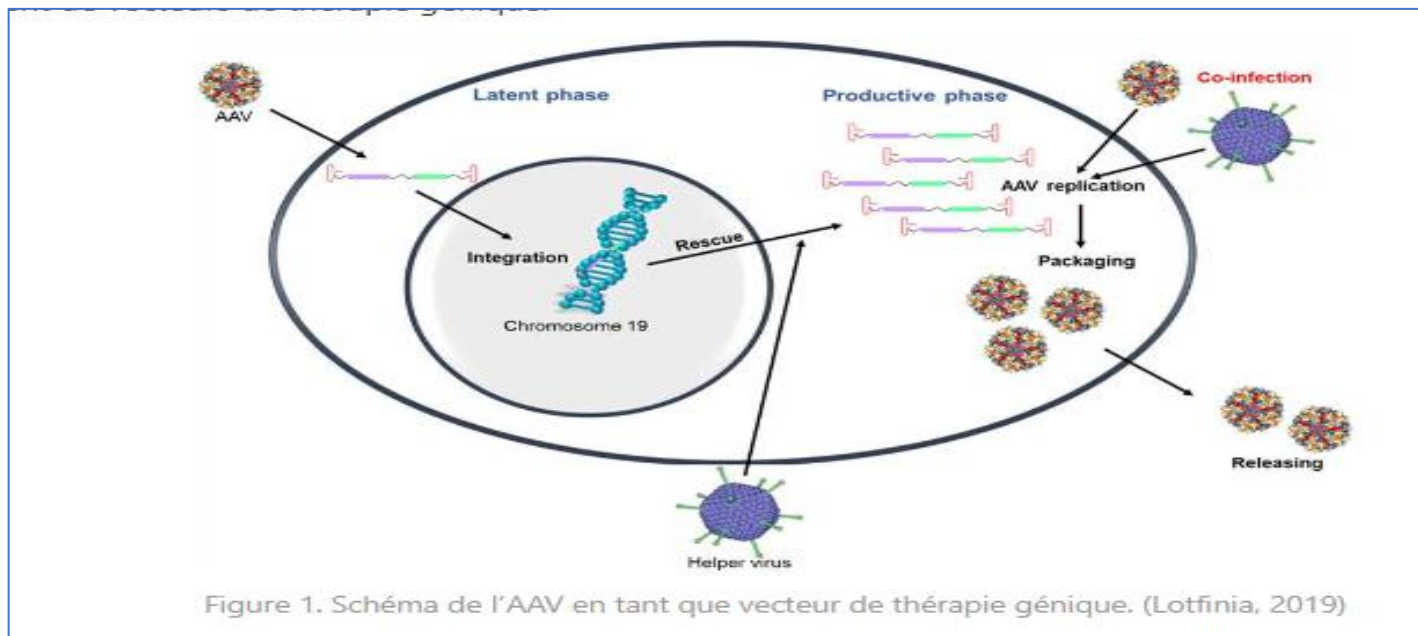
## Les adénovirus

Les adénovirus sont une famille de virus à ADN sans enveloppe. Ils sont essentiellement responsables d'infections respiratoires ou oculaires, transmises par contact interhumain direct par les sécrétions respiratoires, et d'infections entériques, transmises par voie digestive (contamination oro-fécale) et surtout indirectement par les mains. D'autres voies de transmission particulières existent, comme l'eau de piscine ou les instruments ophtalmologiques mal désinfectés.



## Les AAV (virus associé à un adénovirus )

Le virus AAV (*adeno-associated virus*) ou virus adéno-associé Ce sont des virus non enveloppés dont le génome est formé d'ADN à simple brin (génomme réduit qui ne possède pas tous les gènes nécessaires à sa multiplication dans les cellules humaines ou animales). Ces virus non pathogènes et très répandus chez l'homme ne peuvent se répliquer qu'en présence d'un virus helper (ex : l'Adénovirus (Ad) ou l'herpesvirus (HSV)). L'Ad ou le HSV sont dits "virus auxiliaires", pour l'AAV.



## Les virus à ARN

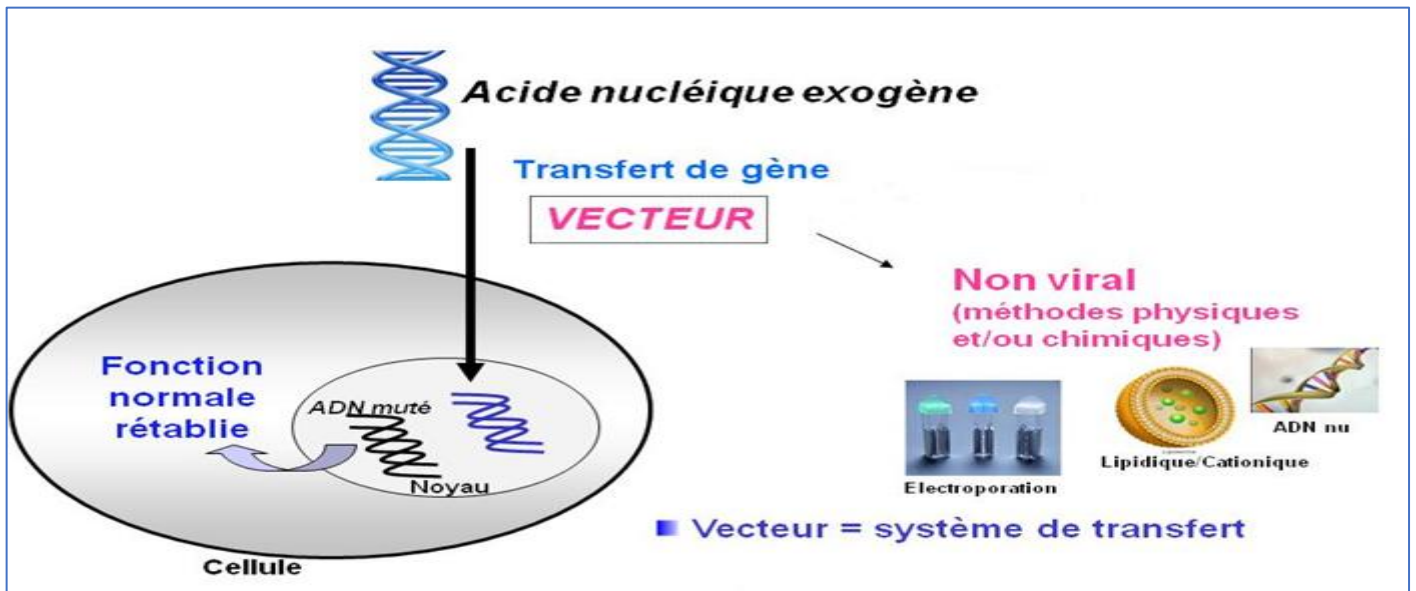
Un virus à ARN est un virus qui utilise l'acide ribonucléique (ARN) comme matériel génétique ou qui, dans son processus de réplication, a besoin d'ARN.

### **2. Les vecteurs non viraux**

Différentes méthodes ont été élaborées afin de ne pas recourir aux virus et utiliser directement la molécule d'ADN. Contrairement aux vecteurs viraux ils sont plus faciles à produire, à manipuler, à stocker et sont caractérisables comme des produits pharmaceutiques normaux mais leur capacité à transférer une information est beaucoup moins importante que celle des vecteurs viraux.

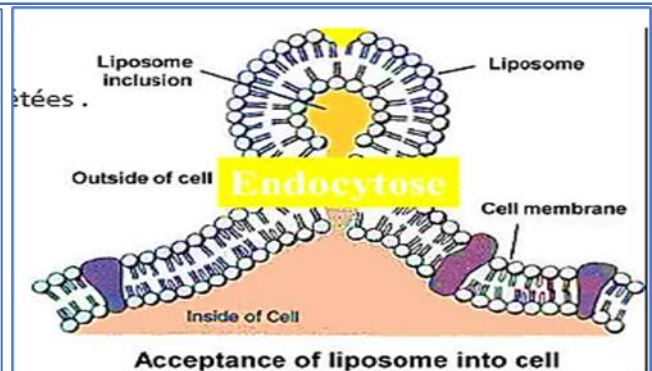
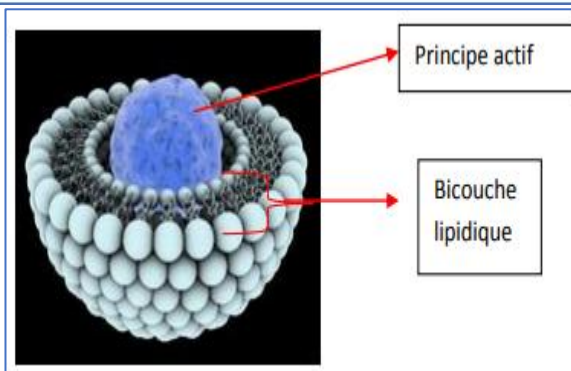
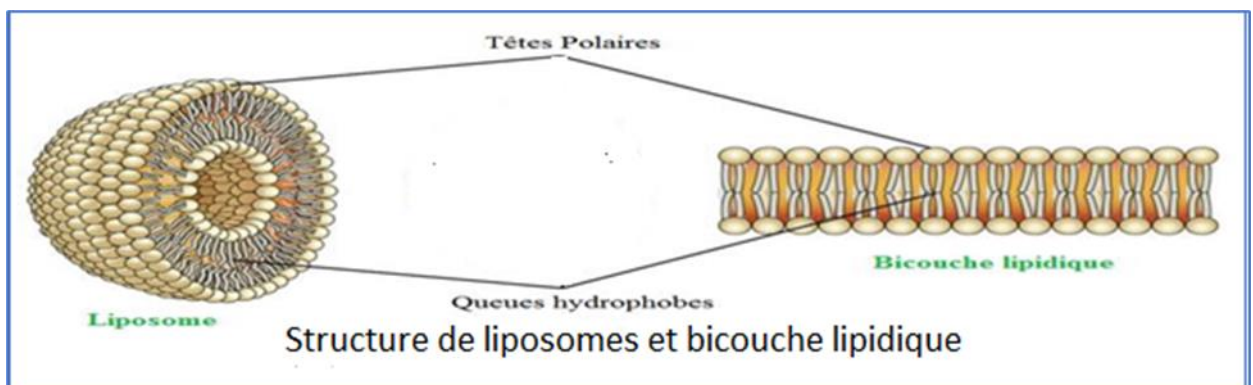
Les vecteurs non viraux doivent lever de nombreuses barrières afin de pouvoir être utilisés in vivo. Ils doivent avoir une demi-vie assez longue dans le système circulatoire et aussi pouvoir traverser la membrane plasmique. D'autres vecteurs non viraux provoquent une endocytose. Il est alors nécessaire que le vecteur puisse se libérer de l'endosome. Une fois dans le cytoplasme, le vecteur non-viral doit libérer le transgène et/ou le guider jusqu'au noyau cellulaire. Les mécanismes du fonctionnement de ces vecteurs ne sont pas encore tous élucidés (en particulier, le passage des acides nucléiques dans le noyau cellulaire après décomplexation). Cependant, seule une très petite quantité des molécules d'acides nucléiques du vecteur arrive à destination dans le noyau d'une cellule cible viable. Le taux de transfection réussie avec expression du transgène est très faible par rapport à celui obtenu avec des vecteurs viraux, en particulier lorsque les cellules cibles ne sont pas en division.

À la différence des virus, la plupart des vecteurs non-viraux ne sont pas naturellement spécifiques d'un type cellulaire et cela reste le plus grand défi à relever pour cette famille de vecteurs si on veut pouvoir l'utiliser in vivo.



2. **1. Les liposomes classiques** : Les liposomes sont constitués d'un centre aqueux et d'une ou de plusieurs membranes.

- ♣ Insertion du gène médicament compacté dans une sphère lipidique composée de deux membranes.
- ♣ L'endocytose permet de faciliter la pénétration de l'ADN dans la cellule en évitant la dégradation extracellulaire.
- ♣ Ce liposome fusionne alors avec la membrane cellulaire.
- ♣ Après l'ADN devra juste atteindre le noyau





## 2.. 2. Des lipides cationiques aux liposomes cationiques

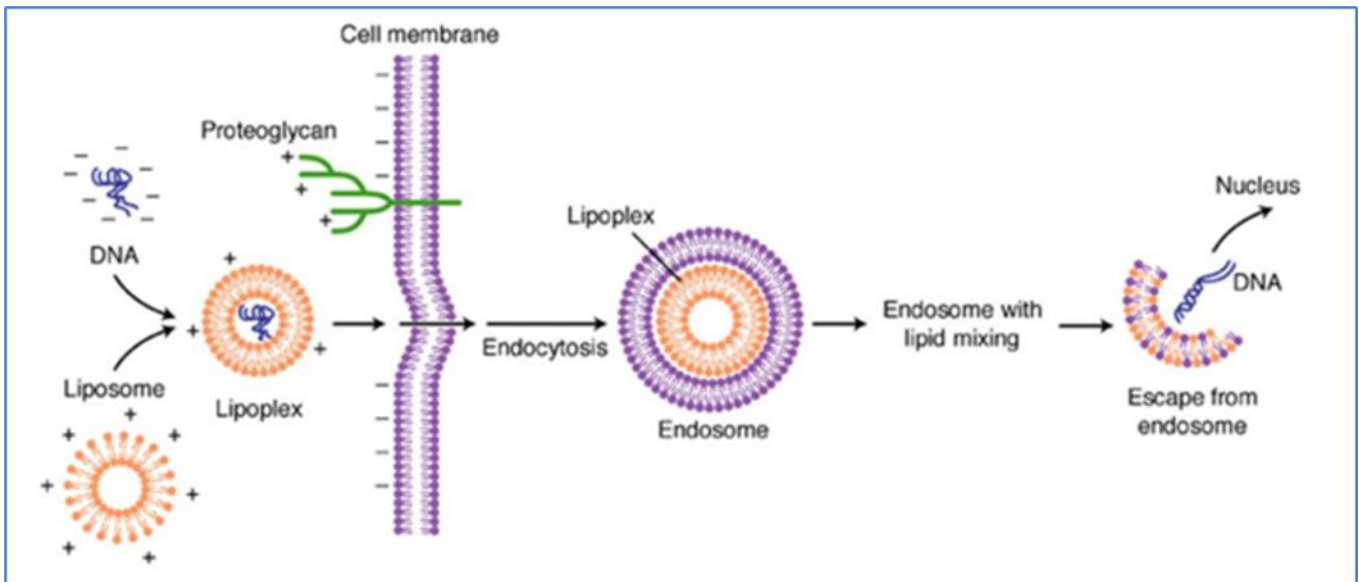
Nous savons que l'ADN est une molécule chargée négativement, c'est de là que l'idée est venue de la complexer avec des molécules chargées positivement par des interactions électrostatiques telles que les lipides ou encore d'autres polymères. C'est en partant sur cette idée que les chercheurs ont pu développer ces lipides cationiques, les produits sont alors appelés liposomes cationiques. Cependant le terme « liposome » peut porter à confusion car ce ne sont pas des liposomes classiques : Contrairement à ceux-ci ils ne passent pas par un stade d'encapsulation de l'ADN mais l'ADN est créé par interaction de charges.

On pourrait donc guérir la mucoviscidose à terme par instillation du gène thérapeutique dans les poumons.

Beaucoup d'essais cliniques ont utilisé la méthode ex-vivo, c'est à dire en prélevant la cellule et en effectuant toutes ses manipulations en dehors de l'organisme pour pouvoir la remettre après dans l'organisme.

La pénétration in vitro des vecteurs synthétiques dans les cellules ne pose aucun problème, cependant les résultats in vivo quant à eux sont très décevants. En effet, il semble qu'une fois injecté par voie intraveineuse, les vecteurs s'agrègent en particules de grande taille qui sont mécaniquement retenues par les poumons et le foie. De plus ce vecteur pose des problèmes de toxicité compte tenu du fait que pour qu'une séquence puisse pénétrer dans le noyau il faut 100 000 molécules d'ADN par cellule cible.

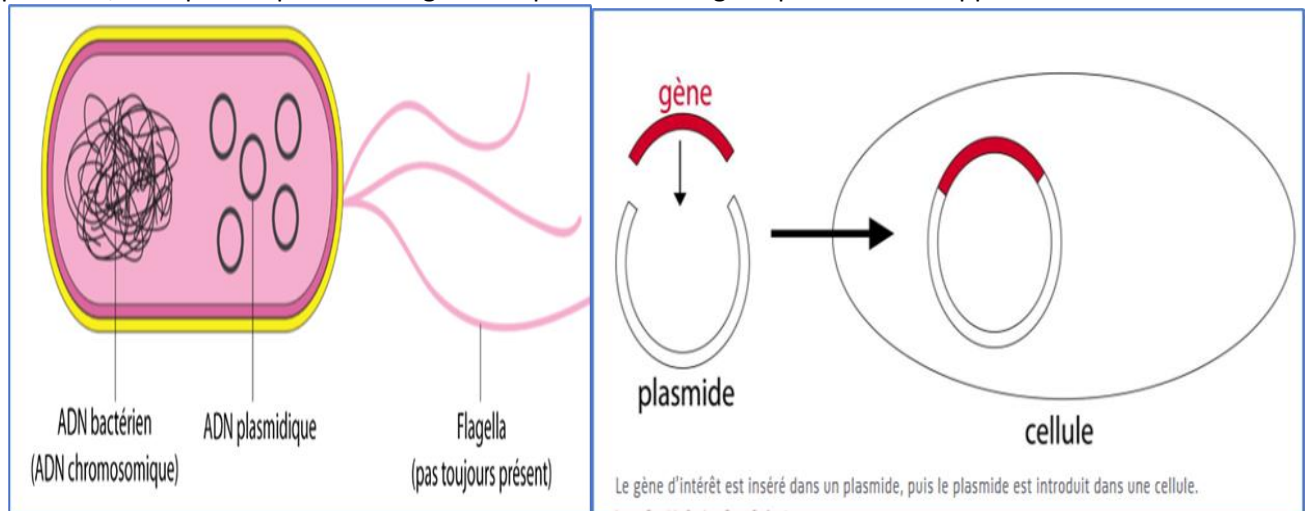
Cependant les défauts des vecteurs synthétiques pourraient être corrigés si l'on faisait d'importants efforts dans le domaine de la chimie et de la biochimie. L'industrie pharmaceutique semble prête à valoriser son savoir-faire professionnel en chimie en étudiant les vecteurs synthétiques. De plus, les retombées pourraient être positives pour leur industrie et pour la thérapie génique.



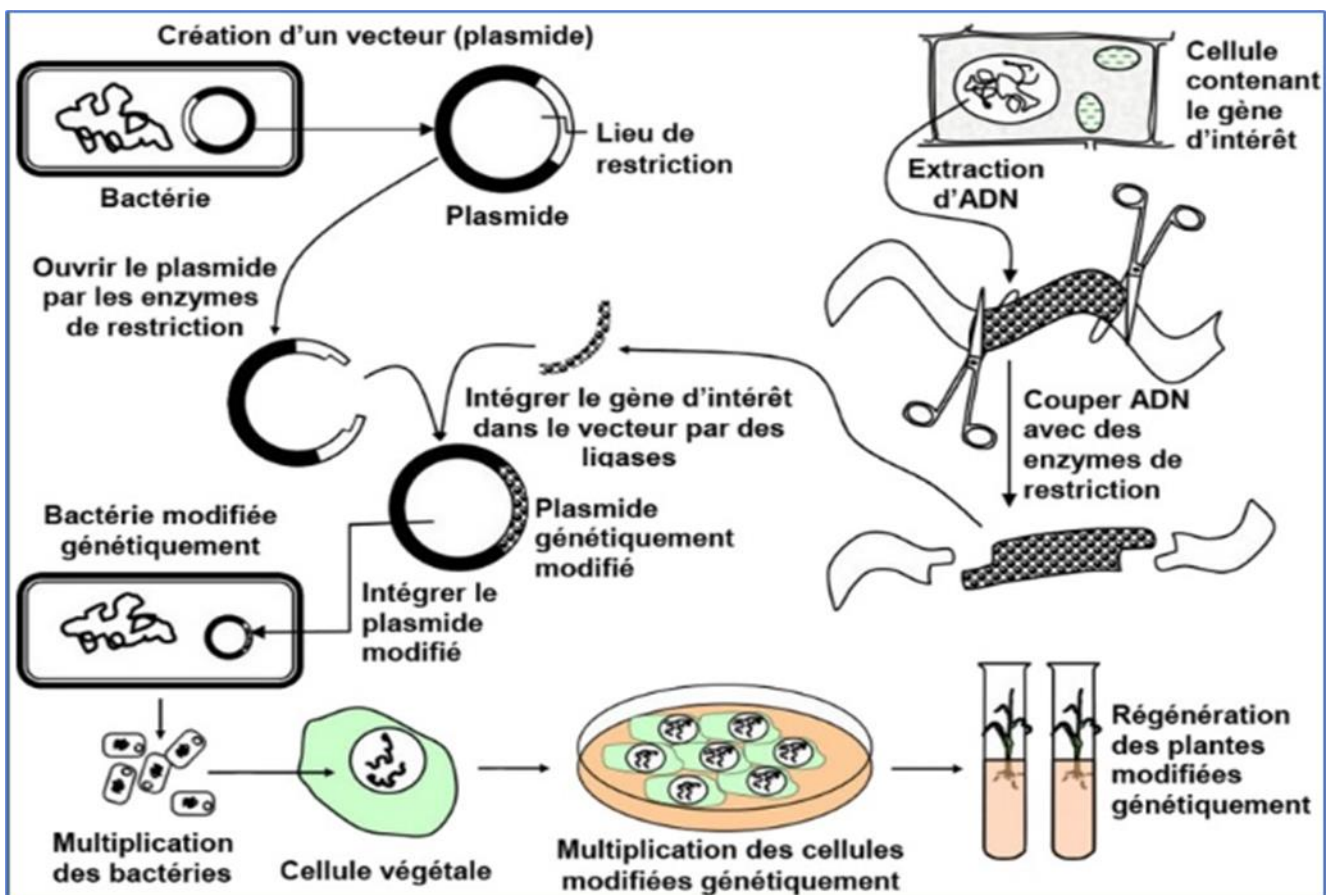
## 2. 3. Les vecteurs plasmidiques ou les plasmides :

### Qu'est-ce qu'un plasmide ?

Un plasmide est une petite molécule d'ADN circulaire distincte de l'ADN chromosomique, possédant la capacité unique de se répliquer indépendamment. Le clonage moléculaire, une technique utilisée pour produire des copies identiques de fragments d'ADN, est intrinsèquement lié à la production de plasmides. Les plasmides servent de vecteur pour répliquer ces fragments d'ADN dans des cellules bactériennes. En introduisant un gène d'intérêt dans un plasmide, vous pouvez produire de grandes quantités de ce gène pour diverses applications.



Les plasmides fonctionnent comme des vecteurs, facilitant l'expression des gènes souhaités dans une cellule hôte désignée. Une fois le gène d'intérêt intégré dans la molécule d'ADN plasmidique, il est introduit dans l'hôte, ce qui stimule l'expression du gène.



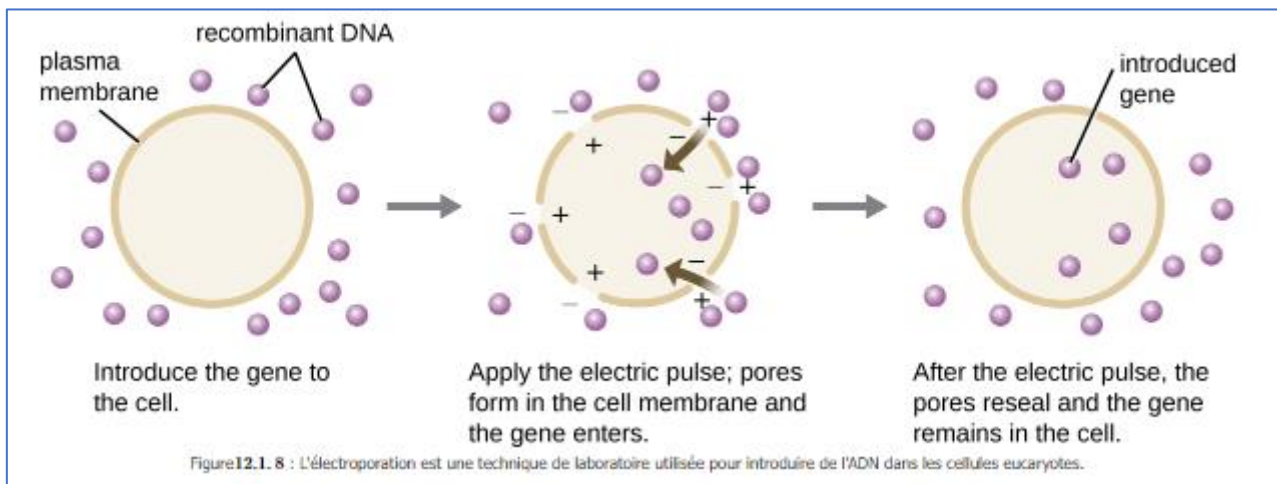
- Identifier le gène d'intérêt à partir du matériel génétique d'un organisme (plante ou bactérie) ;
- Isoler le gène d'intérêt (segment d'ADN) à partir de la cellule donneuse, à l'aide d'enzyme de restriction ;

- Préparer un vecteur, par exemple un plasmide extrait d'une bactérie : ouvrir le plasmide par les mêmes enzymes de restriction, puis intégrer le gène d'intérêt dans le vecteur avec des ligases ;
- Transfert du plasmide génétiquement modifié à une bactérie qui est capable d'injecter des gènes dans les cellules de la plante ;
- Sélectionner les cellules végétales qui ont intégrées le gène d'intérêt ;
- Multiplier les cellules végétales modifiées dans un milieu de culture ;
- Régénérer des plantules modifiées génétiquement à partir des cellules modifiées.

### 3. Les méthodes physiques :

#### Électroporation

L'électroporation est l'une des méthodes utilisées pour transférer des cellules en culture cellulaire. Une brève impulsion électrique induit la formation de pores transitoires dans les bicouches de phospholipides des cellules à travers lesquelles le gène peut être introduit. Dans le même temps, l'impulsion électrique génère une charge positive de courte durée sur un côté de l'intérieur de la cellule et une charge négative sur le côté opposé ; la différence de charge attire les molécules d'ADN chargées négativement dans la cellule.



#### Microinjection

Une autre méthode de transfection est appelée microinjection. Les cellules eucaryotes étant généralement plus grosses que celles des procaryotes, des fragments d'ADN peuvent parfois être injectés directement dans le cytoplasme à l'aide d'une micropipette en verre,

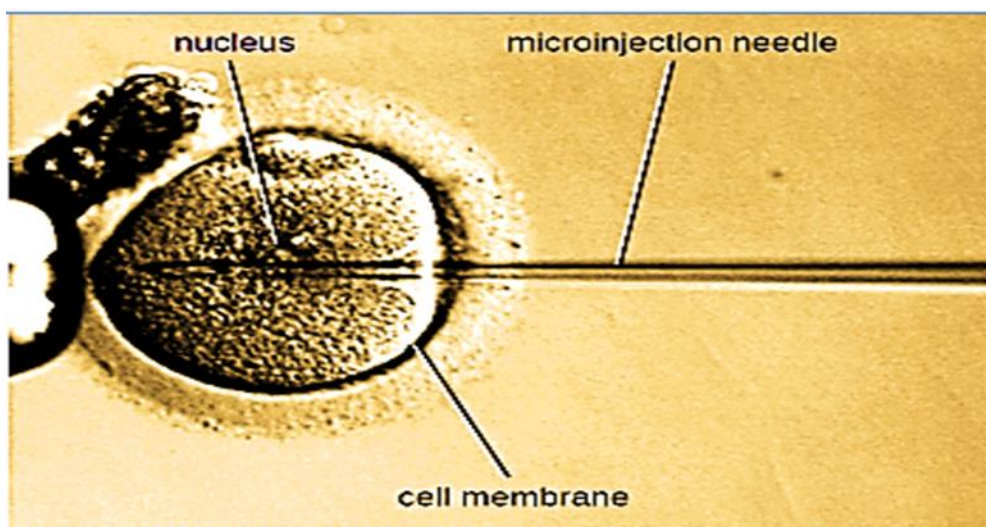


Figure : La microinjection est une autre technique permettant d'introduire de l'ADN dans les cellules eucaryotes. Une aiguille de microinjection contenant de l'ADN recombinant est capable de pénétrer à la fois dans la membrane cellulaire et dans l'enveloppe nucléaire.

## Armes Gene

La transfection des cellules végétales peut être encore plus difficile que celle des cellules animales en raison de l'épaisseur de leurs parois cellulaires. L'une des approches consiste à traiter les cellules végétales avec des enzymes pour éliminer leurs parois cellulaires, produisant ainsi des protoplastes. Ensuite, un canon à gènes est utilisé pour lancer des particules d'or ou de tungstène recouvertes de molécules d'ADN recombinant dans les protoplastes végétaux à grande vitesse. Les cellules protoplastes réceptrices peuvent ensuite se récupérer et être utilisées pour générer de nouvelles plantes transgéniques

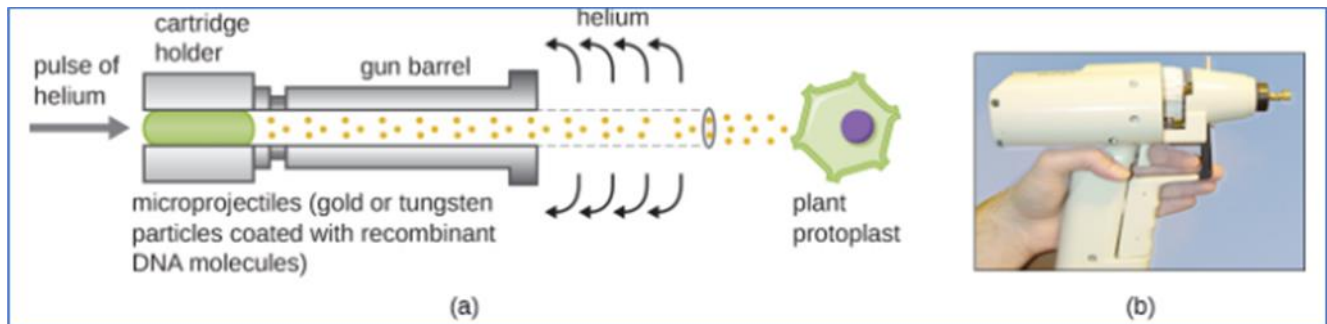


Figure: Des particules de métaux lourds recouvertes d'ADN recombinant sont injectées dans des protoplastes végétaux à l'aide d'un pistolet à gènes. Les cellules transformées ainsi obtenues peuvent se rétablir et peuvent être utilisées pour générer des plantes recombinantes. a) Schéma d'un canon génétique. (b) Une photographie d'un pistolet génétique. (crédit a, b : modification d'une œuvre de JA O'Brien, SC Lummis)

## Les applications cliniques de la thérapie génique (les médicaments de thérapie génique).

### Les médicaments de thérapie génique

La thérapie génique soigne aujourd'hui des maladies rares du système immunitaire, du système nerveux, de la vision, du muscle, de la peau, ou encore du sang. Un médicament de thérapie génique contient un acide nucléique recombinant administré à des personnes en vue de réguler, de réparer, de remplacer, d'ajouter ou de supprimer une séquence génétique.

Deux exemples de thérapie géniques sont présentés : celui du Luxturna, un médicament utilisé pour traiter les dystrophies rétiniennes héréditaires dues à une mutation du gène *RPE65*, et celui des cellules CAR-T, utilisées en immunothérapie.

### Le Luxturna

Le Luxturna est un médicament de thérapie génique indiqué dans le traitement des adultes et des enfants atteints de déficiences visuelles dues à des dystrophies rétiniennes héréditaires liées à **des mutations du gène *RPE65***. Il s'agit d'un **vecteur viral adéno-associé recombinant, contenant une copie fonctionnelle du gène *RPE65***. Injecté sous la rétine, le vecteur viral permet d'introduire le gène *RPE65* dans les cellules rétiniennes. En 2017, Russel et ses collaborateurs ont publié les résultats d'un essai clinique de phase III chez vingt patients. Ceux-ci ont présenté, à un mois, une amélioration modérée, mais significative, du test de mobilité par rapport aux neuf patients du groupe témoin. Depuis, le Luxturna est autorisé en France et pris en charge par l'Assurance maladie. Aux États-Unis, il est commercialisé au prix de 850 000 dollars pour les deux yeux.

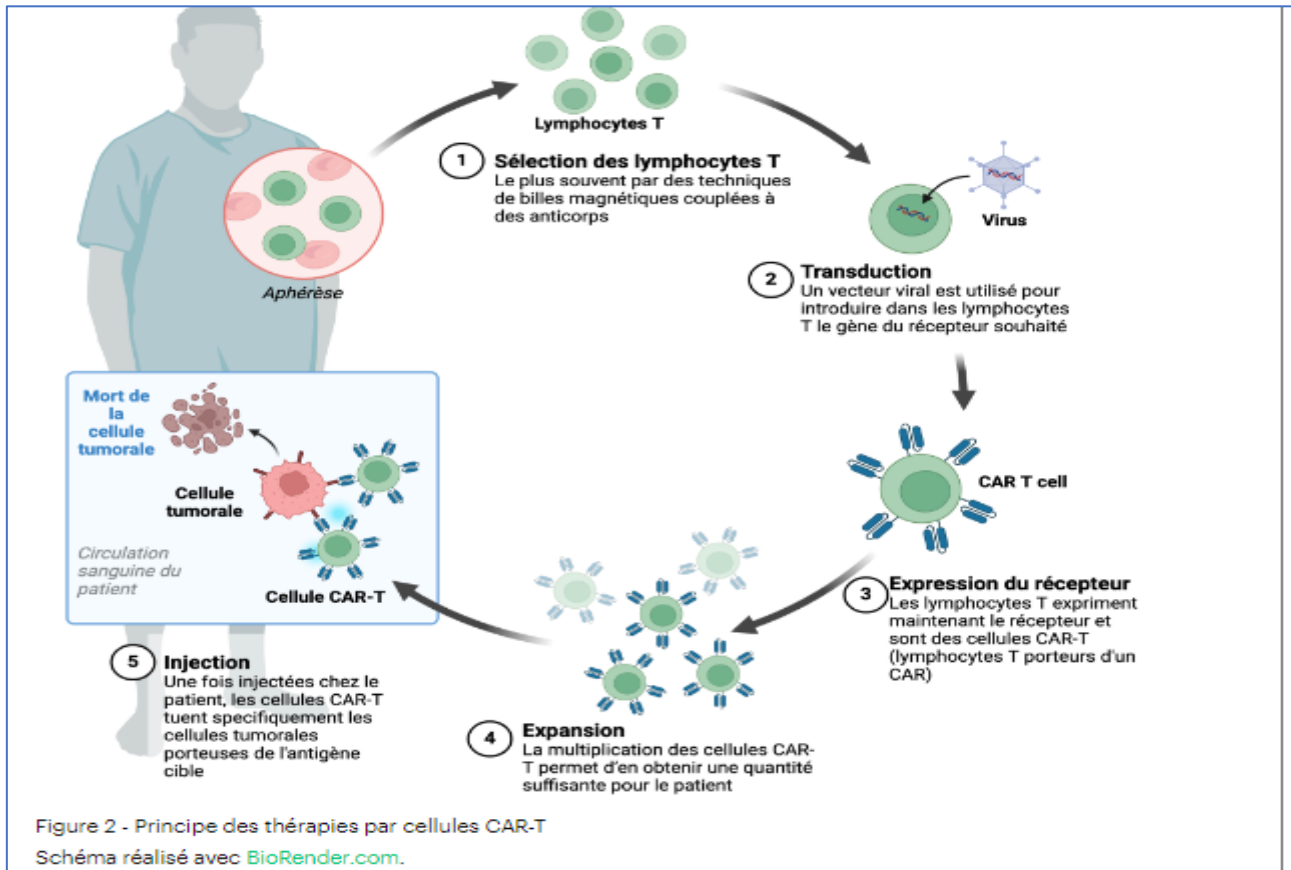
### Les cellules CAR-T

Les cellules **CAR-T** (pour *chimeric antigenic receptor*, ou « **récepteur antigénique chimérique** » en français) sont produites à partir de **lymphocytes T issus du patient lui-même ou d'un donneur sain**. Ces cellules sont ensuite modifiées génétiquement *in vitro* pour exprimer un récepteur spécifique des cellules tumorales du patient et ainsi les éliminer. En effet, un des rôles importants des lymphocytes T est leur capacité à reconnaître et détruire les agents pathogènes, qu'il s'agisse de bactéries ou de cellules cancéreuses. Cependant, lors du développement de certains cancers, cette capacité de défense immunitaire peut être inactivée par différents mécanismes.

La production de cellules CAR T (Figure 2) commence par le prélèvement des cellules sanguines, suivie par une étape de sélection des lymphocytes T. Ces cellules sont ensuite génétiquement modifiées par l'insertion d'un

gène codant un récepteur ciblant spécifiquement les cellules tumorales que l'on appelle CAR (*chimeric antigenic receptor*, ou récepteur antigénique chimérique en français). Les cellules sont ensuite amplifiées afin d'en avoir un nombre suffisant avant injection au patient. Grâce à ce récepteur, les cellules CAR-T produites pourront spécifiquement cibler, reconnaître et détruire les cellules tumorales.

Plusieurs types de cellules CAR-T sont utilisées ou en cours d'essais cliniques en Europe et dans le monde dans le traitement d'hémopathies malignes telles que les lymphomes ou les leucémies, mais également, plus récemment, dans le traitement des tumeurs solides.



## • Les essais cliniques.

### Exemple 1

#### Les bébés bulles

En 1993, le Pr. Alain Fischer met au point un traitement par thérapie génique pour les enfants atteints d'une maladie rare, l'immunodéficience sévère liée au chromosome X. Ce grave déficit immunitaire héréditaire obligeait les bébés atteints de vivre dans des bulles stériles pour éviter les microbes d'où l'expression de bébés bulles

7 ans plus tard l'équipe du Pr. Fischer annonce le succès du traitement génique pour deux jeunes enfants considérés guéris et vivent à domicile sans aucun traitement

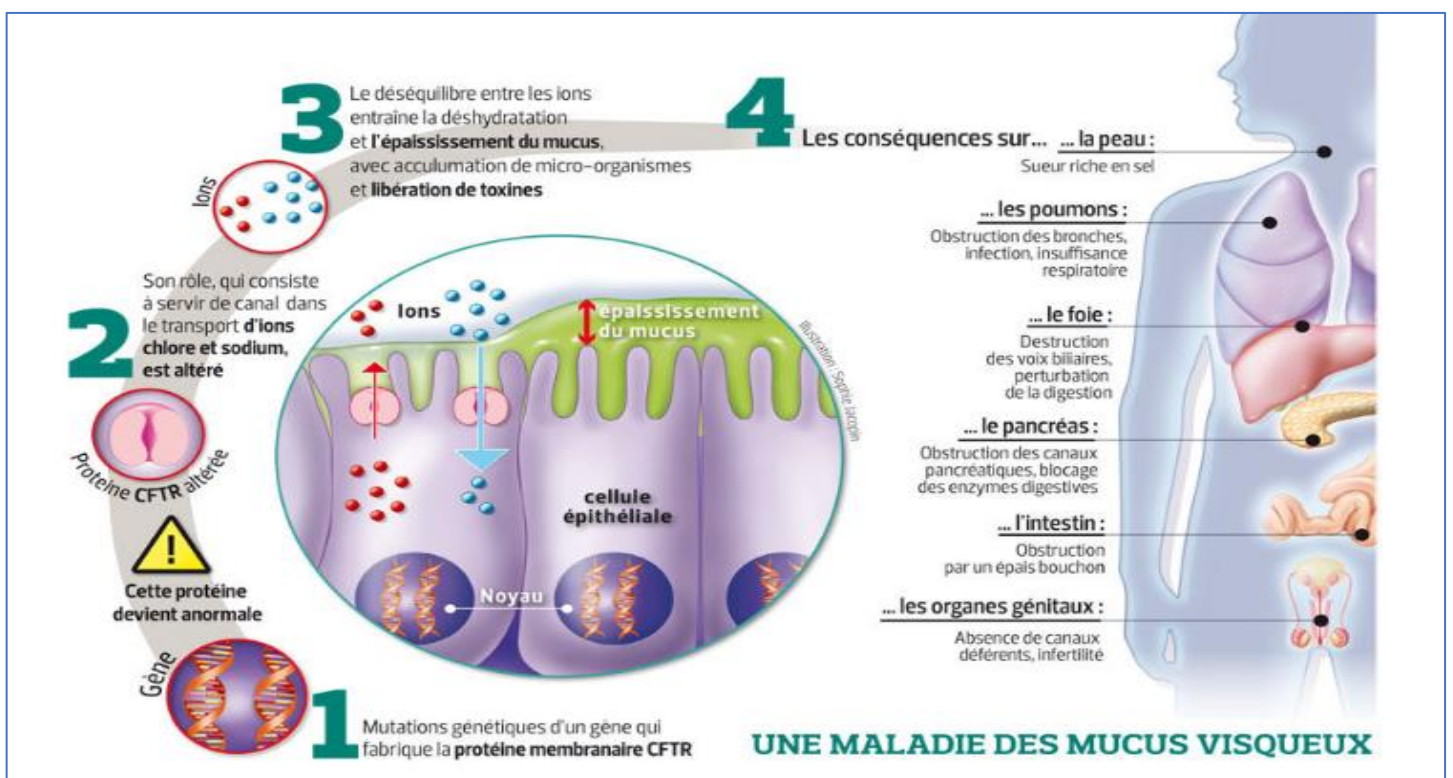
Dans ce cas le gène malade inactif a été remplacé avec succès dans les cellules de la moelle osseuse de l'enfant par une copie normale du gène. Ce gène médicament a été véhiculé par un rétrovirus humain inoffensif



## Exemple 2

### La mucoviscidose

La mucoviscidose est une maladie génétique fréquente (1 bébé sur 2500) provoquée par la mutation d'un gène responsable de la production de la protéine **CFTR** (Protéine servant de canal pour les ions  $\text{Cl}^-$  dans la membrane des cellules épithéliales couvrant la surface du corps). La mutation de ce gène rend la protéine CFTR non-fonctionnelle ce qui provoque notamment un épaississement important du mucus pulmonaire qui ne peut plus être correctement évacué, il reste dans les bronches ce qui déclenche des infections et mène à une insuffisance respiratoire mortelle.

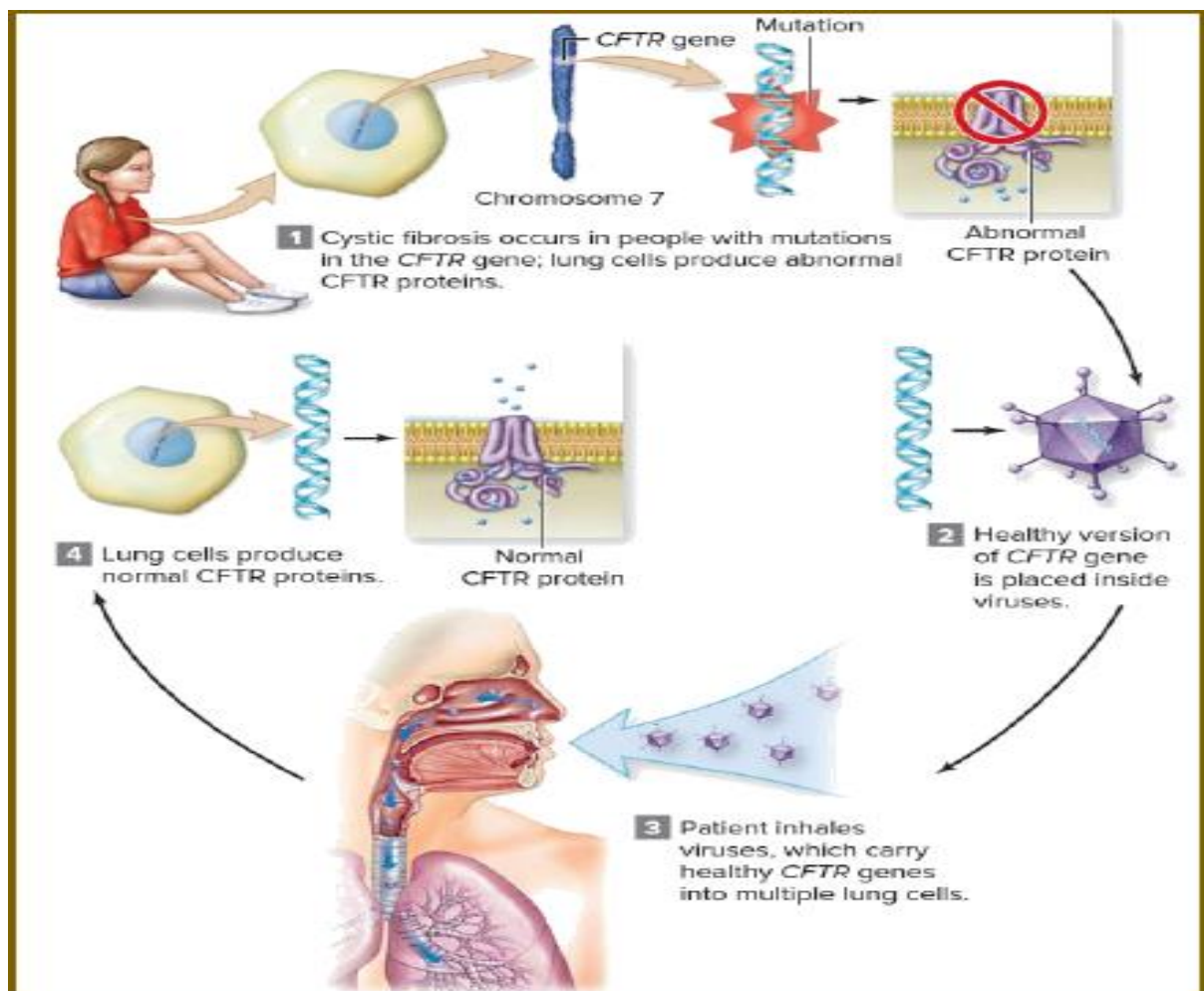


Depuis la découverte en 1989 du gène **CFTR** (pour **cystic fibrosis transmembrane conductance regulator**, en anglais) localisé sur le chromosome 7 responsable de la mucoviscidose, les recherches se sont accélérées pour tenter de mettre au point de nouveaux traitements. Plusieurs essais de thérapie génétique utilisant des vecteurs viraux (adénovirus, lentivirus) pour transporter le gène correcteur ont été menés mais leurs résultats se sont avérés décevants.

Ces échecs ont conduit les chercheurs à développer des vecteurs de synthèse dont le GL67A, développé par un consortium britannique. La technique consiste à faire inhaler aux patients des molécules d'ADN afin d'amener une copie non altérée du gène jusqu'aux cellules pulmonaires.

### Remarque

Comme nous possédons deux chromosomes homologues constituant la paire de chromosomes 7, nous possédons deux exemplaires du gène CFTR dans chacune de nos cellules. Seules les personnes homozygote pour l'allèle muté sont malades (possession de deux allèles mutés), si la personne est hétérozygote (un allèle sain et un allèle muté), elle n'est pas malade car l'allèle muté est récessif sur l'allèle sain qui est dominant.



### Autres applications pour la thérapie génique

- Thérapie génique pour le traitement du SIDA
- l'hémophilie
- Traitement pour le cancer cérébral
- Traitement de la cécité (abs de la Vision )

Le traitement génique est donc un traitement prometteur pour soigner des maladies héréditaires fortement liées aux gènes. C'est également une méthode prometteuse pour remédier les maladies qui ne sont pas des maladies héréditaires, mais impliquent des mutations génétiques.

## Les acteurs au niveau mondial de thérapie génique.

Des avancées possibles grâce à la contribution de différents acteurs

Les avancées majeures sont possibles grâce aux efforts et aux partenariats entre la **recherche académique et clinique**, les **associations de malades**, les **sociétés de biotechnologie** et les **laboratoires pharmaceutiques**.

Plusieurs associations de patients sont en effet investies depuis de nombreuses années dans le développement de la thérapie génique, en soutenant financièrement la recherche. Il faut mentionner **l'AFM-Téléthon** qui mène une politique particulièrement active dans le domaine des maladies rares.

En parallèle, **le secteur industriel se développe dans le domaine de la thérapie génique**, notamment pour mettre en place la filière de production des médicaments avancés. Les possibilités d'applications de la thérapie génique au-delà des maladies rares et dans les maladies fréquentes comme le cancer, les maladies neurodégénératives, infectieuses ou cardiovasculaires ont fortement attiré l'intérêt des industriels et dynamisé le secteur. De nombreux résultats précliniques encourageants sont actuellement décrits dans des modèles animaux, par exemple dans le cas du diabète de type 2. Ils pourraient conduire à des essais cliniques qui concerneraient de très nombreux patients. Par ailleurs, le chemin a été parcouru pour mener à l'enregistrement des premiers médicaments de thérapie génique fournit des exemples concrets à suivre pour les produits futurs.

## Problèmes soulevés par l'innovation biotechnologique en santé.

Malgré tous les succès déjà obtenus, les chercheurs restent prudents quant à l'utilisation de la thérapie génique et de la **survenue possibles d'effets indésirables dans le temps**. Le suivi des patients traités, sur plusieurs années, permettra d'en savoir plus sur la sécurité et l'efficacité de ces médicaments. Reste également à poursuivre le développement de nouveaux vecteurs pour **contourner le problème de la réponse immunitaire** qui peut se développer chez des patients, en particulier avec les vecteurs AAV, et l'impossibilité de réinjecter le traitement une seconde fois. La multiplication des essais cliniques dans des indications variées devrait permettre d'en apprendre encore beaucoup dans les années à venir pour améliorer encore les procédés.

La **bioproduction** de produits vivants (virus, vecteurs, cellules autologues) à échelle industrielle reste par ailleurs un obstacle majeur pour le développement des médicaments de thérapie génique innovants. Les procédés sont issus de la recherche académique et ne sont pas toujours adaptés pour être déployés à grande échelle selon les bonnes pratiques de fabrication appliquées dans les usines de production pharmaceutiques. Des innovations technologiques et industrielles sont encore nécessaires pour améliorer les rendements de production. **D'autant que les doses nécessaires au traitement d'un patient ne permettent parfois la réalisation d'essais cliniques que sur un petit nombre de personnes.**

Le **prix** de ces médicaments est également un nouveau sujet de réflexion en santé publique. **Le Glybera coûte environ un million d'euros**, le **Strimvelis plus de 600 000 euros** par traitement et le **Nusinersen est annoncé à plusieurs centaines de milliers d'euros par an, à vie**. Un prix qui peut se justifier au regard du service médical rendu et de la réduction des coûts des soins continus administrés à des individus souffrant de maladies génétiques rares. Toutefois, les études économiques à coût complet restent à faire. Comment donner accès aux médicaments de thérapie génique à des populations défavorisées fait également partie des questions auxquelles il faut commencer à réfléchir.