

# Les Méthodes de Thérapie Génique : Défis et Perspectives

**Dre Maude ROLLAND**

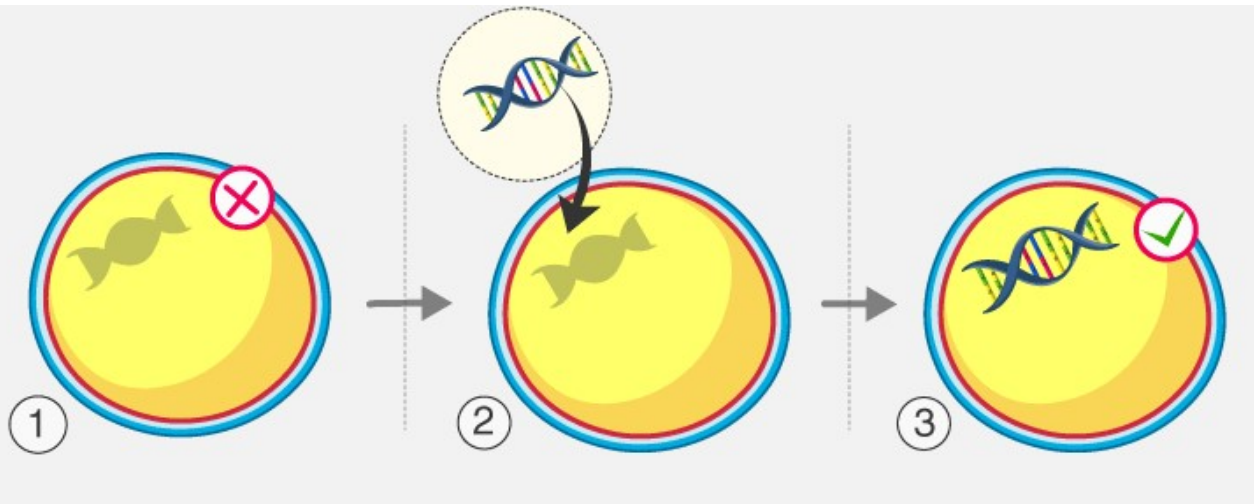
Département de pathologie et d'immunologie

Faculté de médecine UNIGE



# Thérapie génique: définition

La **thérapie génique** est une stratégie thérapeutique qui consiste à faire pénétrer des gènes dans les cellules d'un individu pour traiter une maladie.



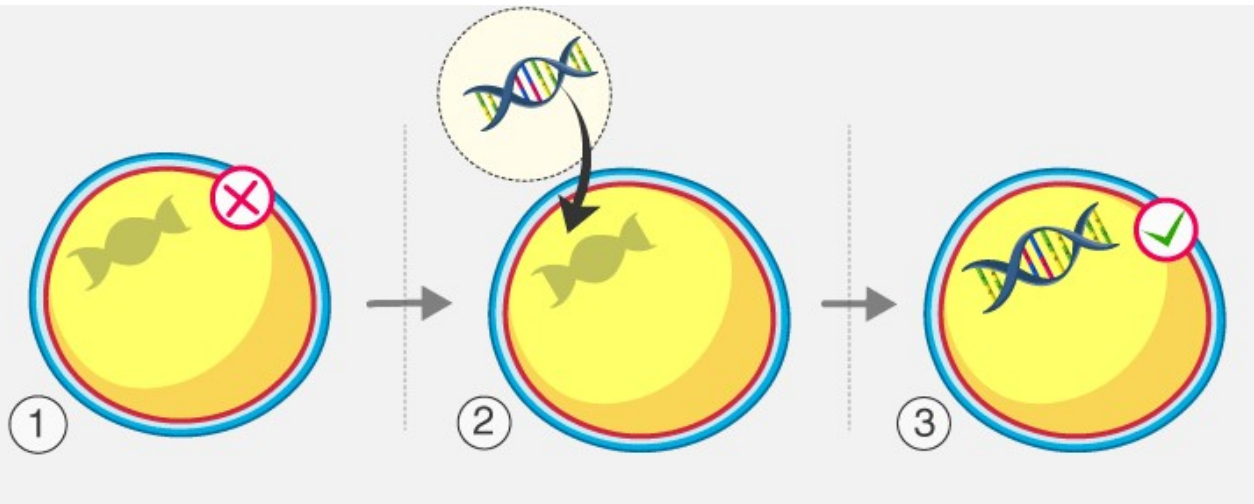
1 Cellule avec le gène non-fonctionnel

2 Ajout d'ADN contenant le gène fonctionnel

3 La cellule fonctionne normalement

# Thérapie génique: définition

La **thérapie génique** est une stratégie thérapeutique qui consiste à faire pénétrer des gènes dans les cellules d'un individu pour traiter une maladie.



Cellule avec le gène non-fonctionnel

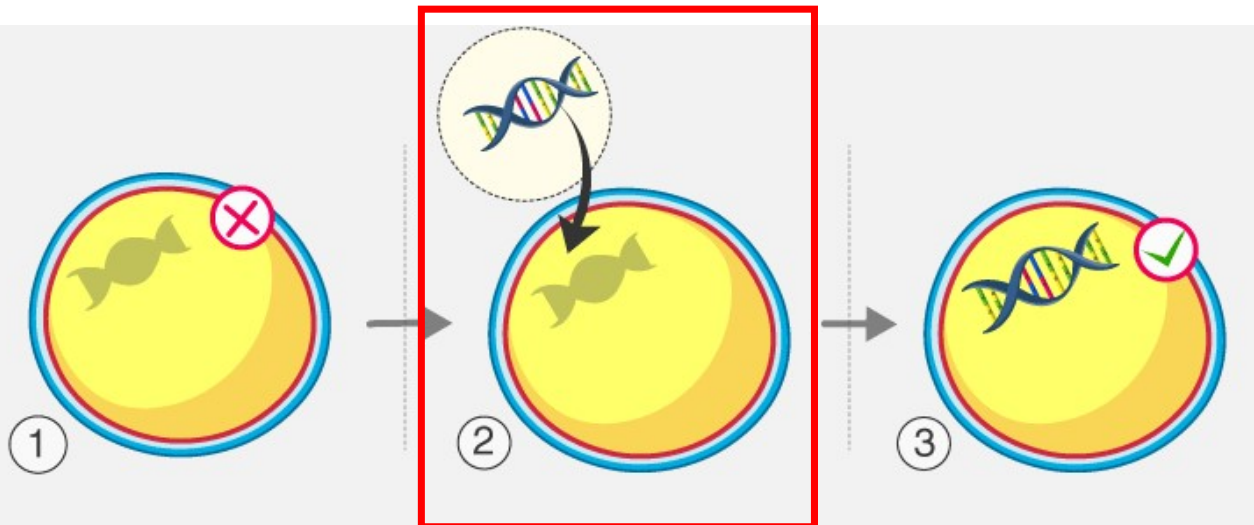
Ajout d'ADN contenant le gène fonctionnel

La cellule fonctionne normalement

**La thérapie génique permet :**

- Une Correction à la source des maladies génétiques
- Un traitement personnalisé
- Une réduction de la dépendance aux traitements à vie

# Les méthodes de thérapie génique



1  
Cellule avec le gène non-fonctionnel

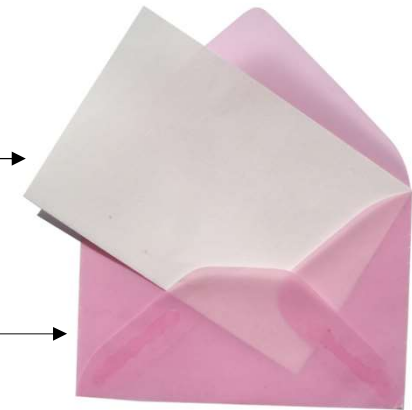
2  
Ajout d'ADN contenant le gène fonctionnel

3  
La cellule fonctionne normalement

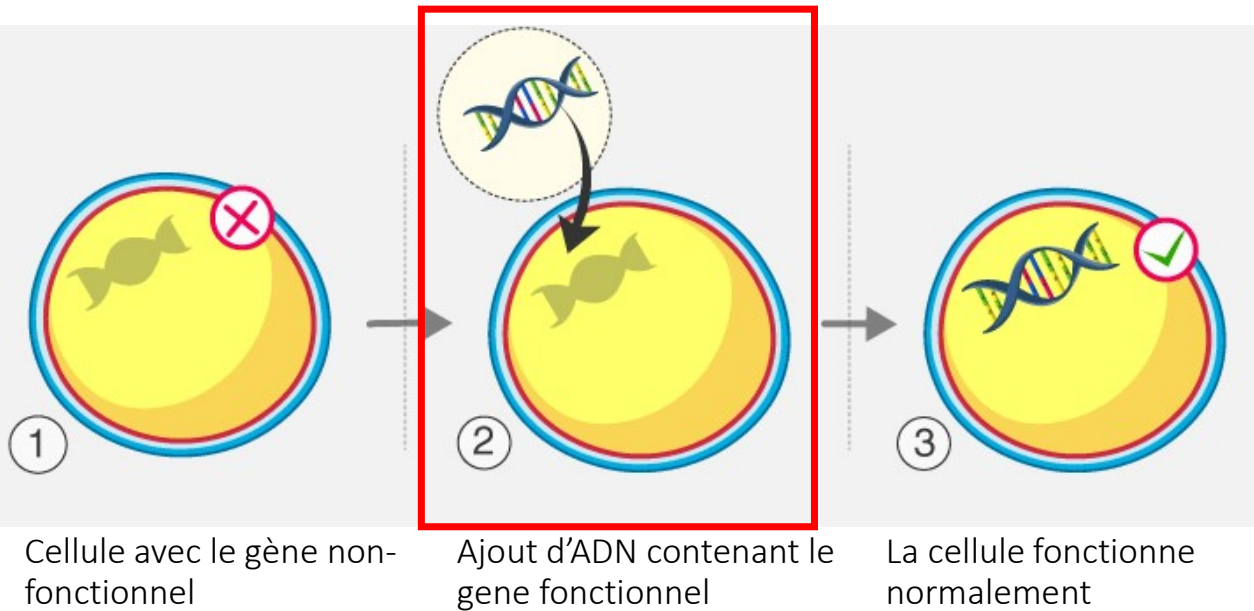
Les vecteurs sont des véhicules conçus pour fournir du matériel génétique directement dans une cellule

Gène thérapeutique

Vecteur

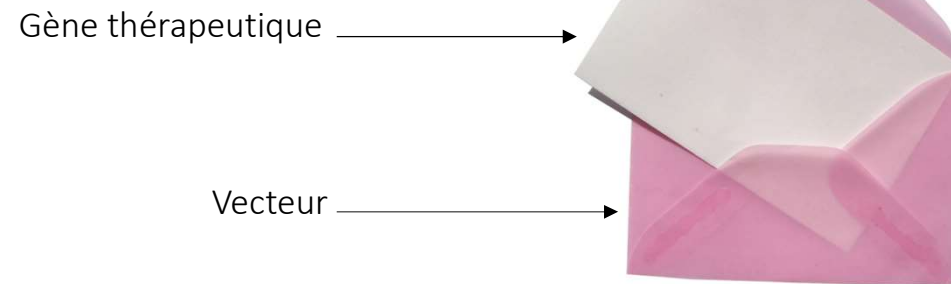


# Les méthodes de thérapie génique



Les vecteurs sont des véhicules conçus pour fournir du matériel génétique directement dans une cellule

- Les vecteurs viraux
- Les vecteurs non-viraux



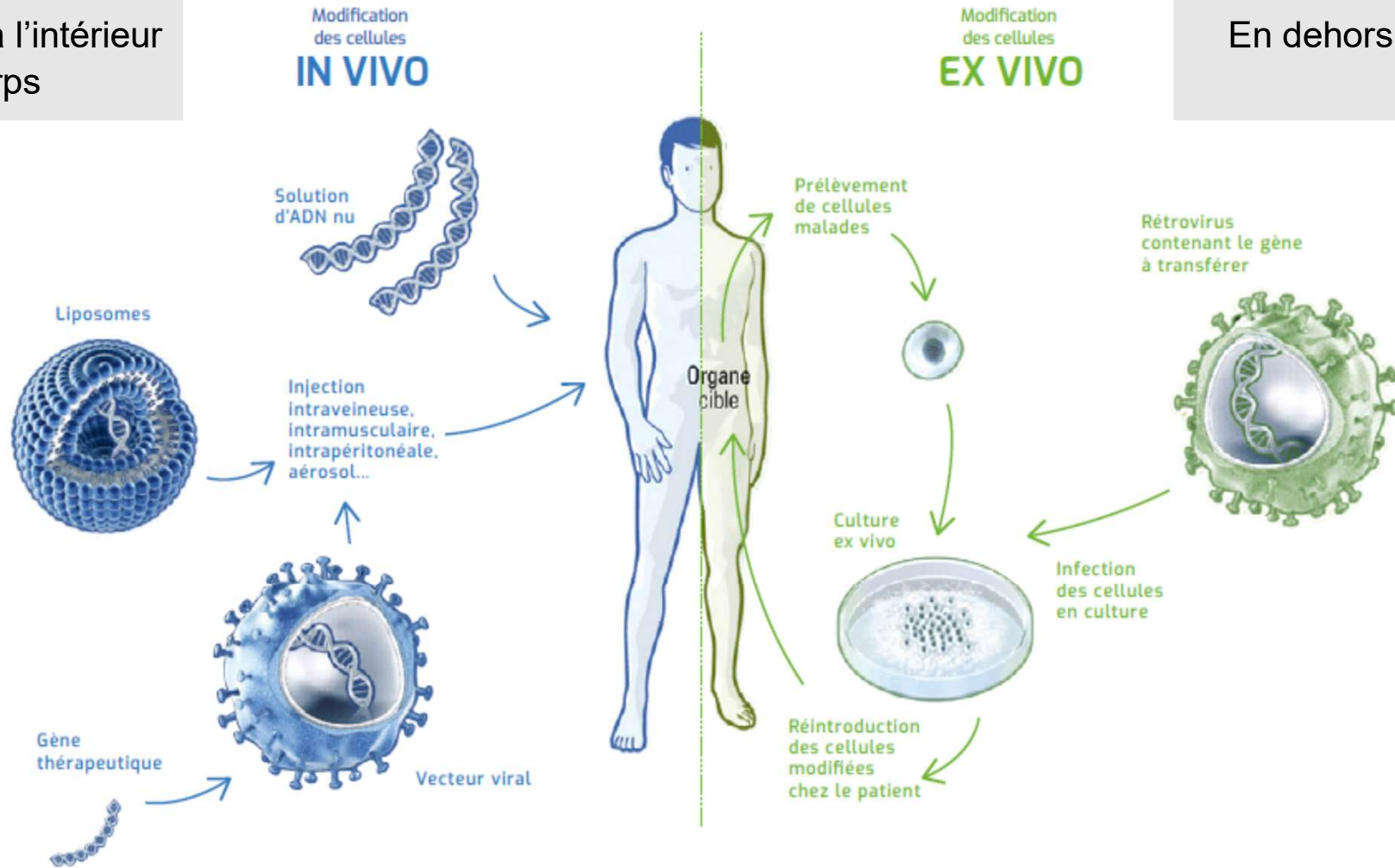


# Thérapie génique *in vivo* versus *ex vivo*

- Les deux voies de la thérapie génique

Directement à l'intérieur du corps

En dehors du corps



# Les vecteurs viraux

**Vecteur viral  $\neq$  virus**



# Les vecteurs viraux

Vecteur viral  $\neq$  virus



# Les vecteurs viraux

Vecteur viral  $\neq$  virus

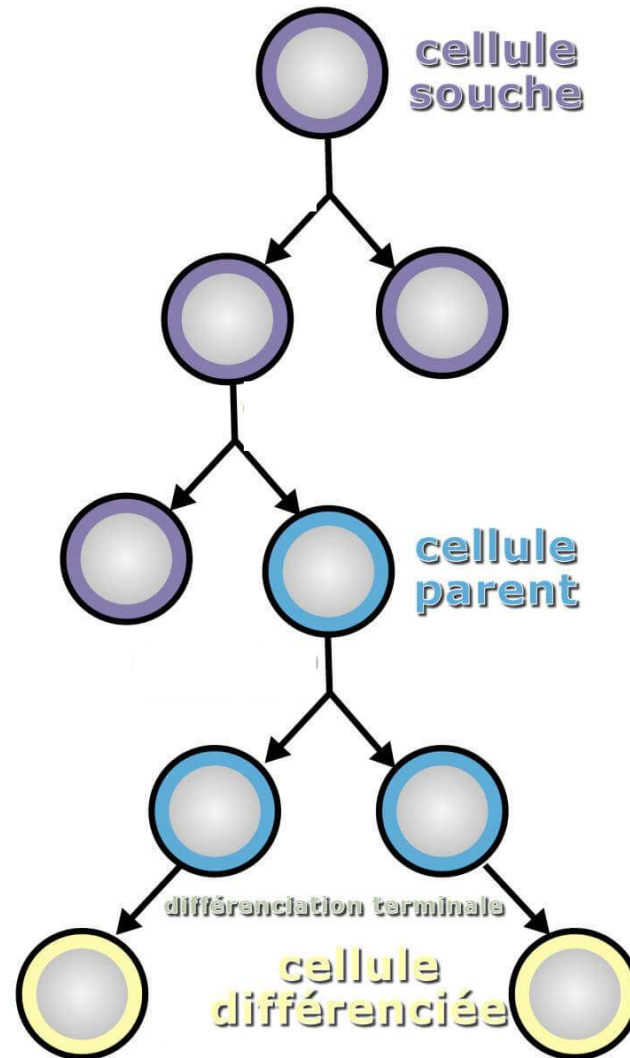


$\neq$



Le vecteur viral est un virus **détourné** de sa fonction d'origine

# Vecteurs intégratifs et non intégratifs

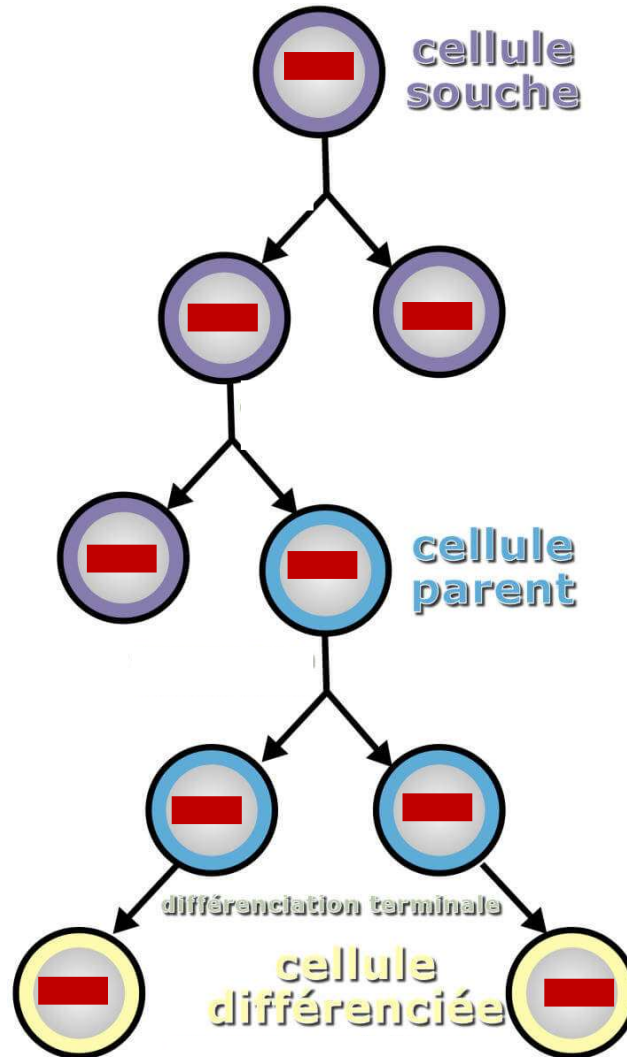


# Vecteurs intégratifs

■ Gène modifié

Le gène intégré est transmis à **toutes les cellules filles**

Cibles: cellules souches

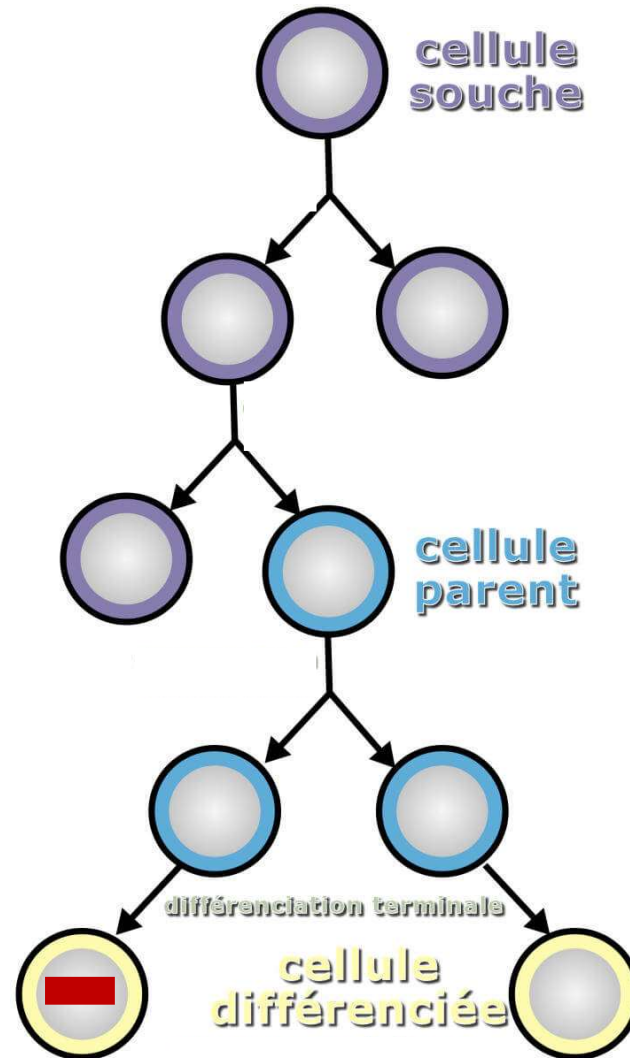


# Vecteurs non intégratifs

■ Gène modifié

Le gène intégré n'est **pas transmis** aux cellules filles

Cibles: cellules différenciées

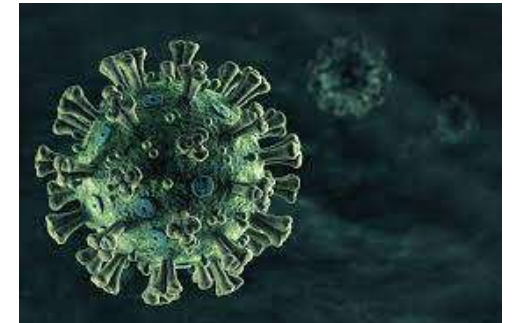


# Les vecteurs viraux

## Vecteurs retroviraux / lentivecteurs

S'intègrent de façon permanente dans l'ADN

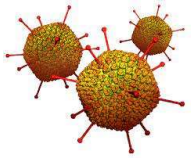
Intégration aléatoire



Mutation ADA-SCID dit  
"bébé bulle"



# Les vecteurs viraux



## Adenovecteurs

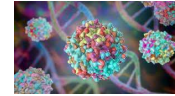
Non intégratifs

Peuvent emporter de grand genes

Déclenchent des réactions immunitaires importantes



**Oncorine** : utilisé pour le traitement de cancers nasopharyngés réfractaires.



## AAV (Adeno-associated Virus)

Non intégratifs

Petits vecteurs

Injection unique



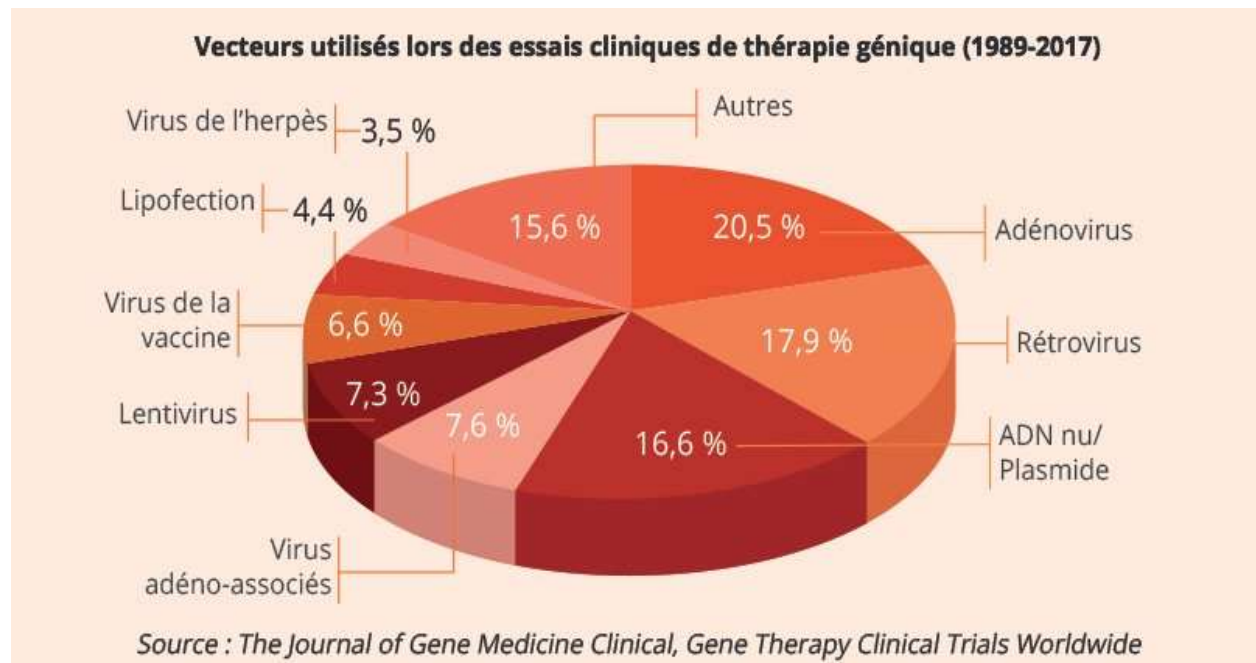
amyotrophie spinale  
Zolgensma (2020)



neuropathie optique héréditaire de Leber

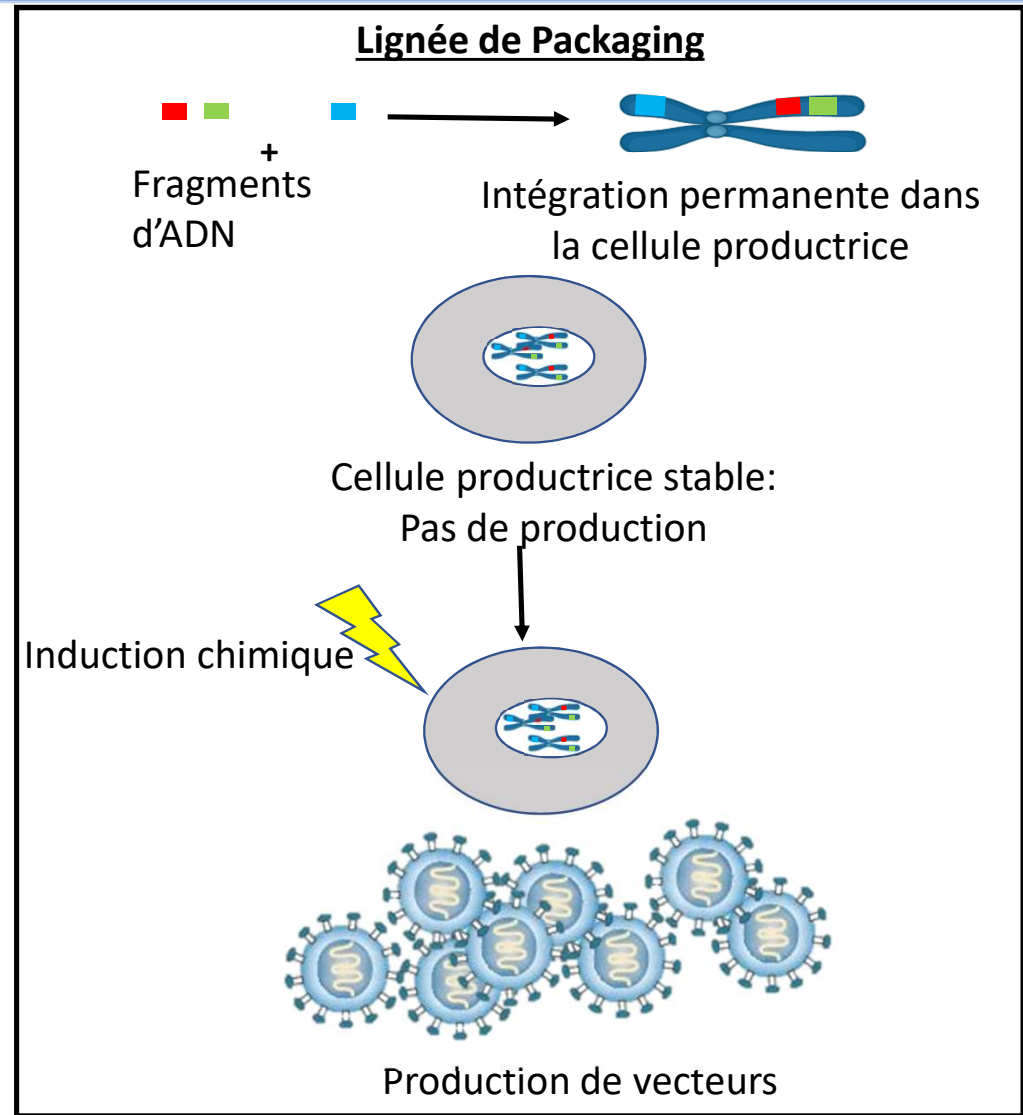
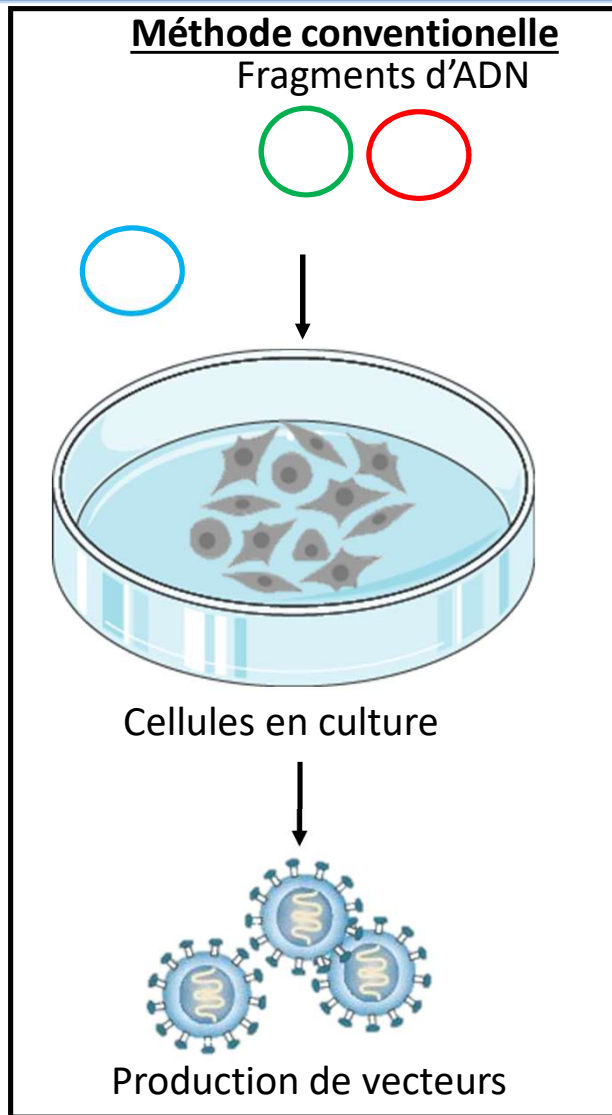
LUMEVOQ

# Les vecteurs viraux représentent 75% des essais cliniques



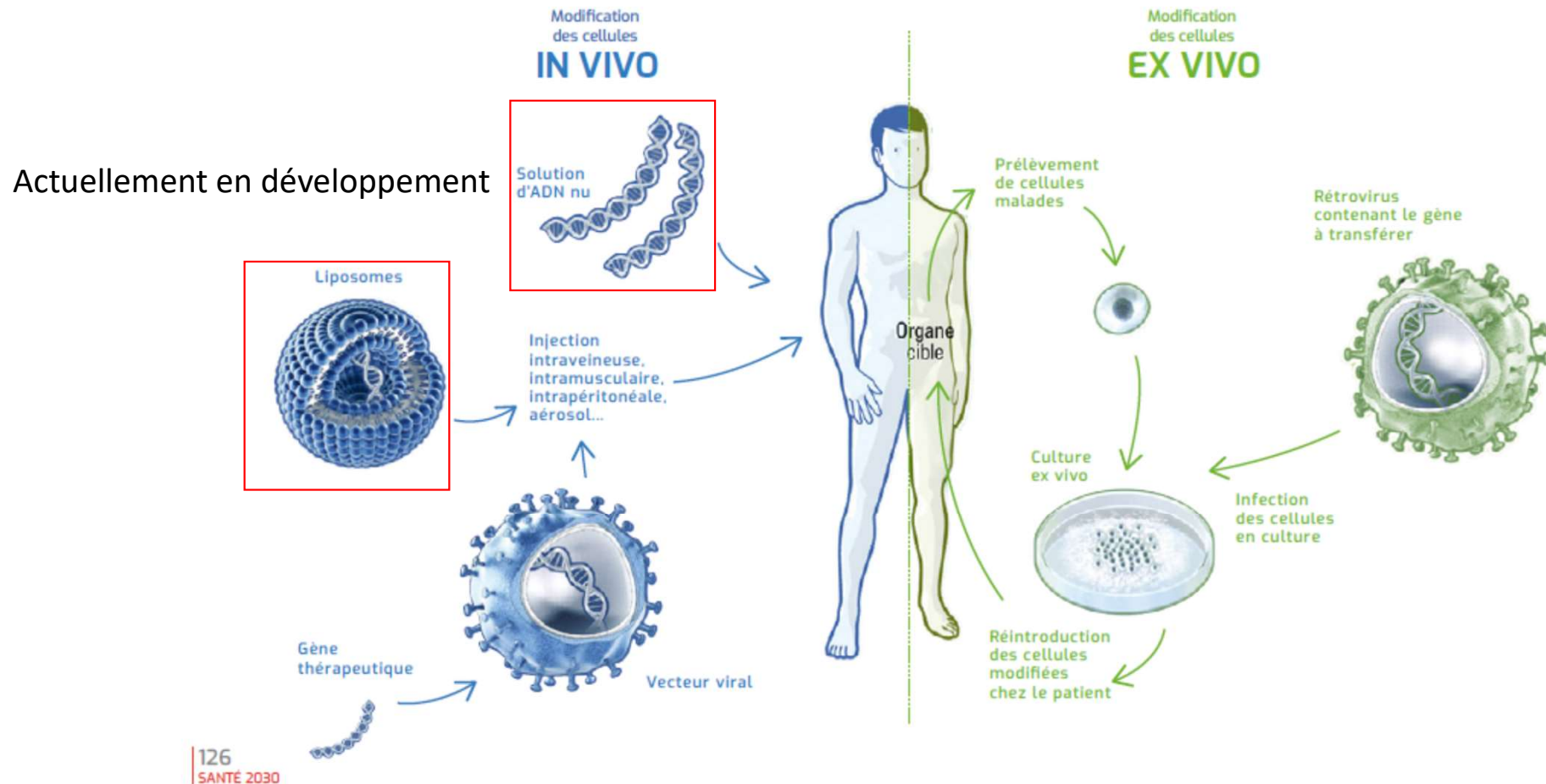
Les vecteurs AAV et lentiviraux ont largement remplacé les premiers vecteurs adénoviraux et gamma-rétroviraux

# Démocratiser la production de vecteurs viraux

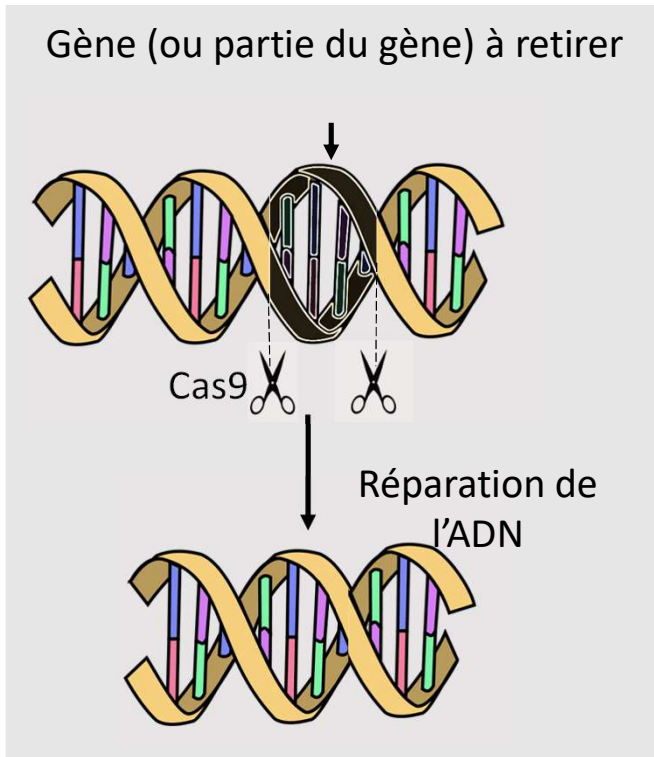


# Les vecteurs non-viraux

- Les deux voies de la thérapie génique



# Un nouvel outil génétique: le CRISPR-Cas9



Le CRISPR permet d'enlever un morceau d'ADN qui sera ensuite naturellement réparé

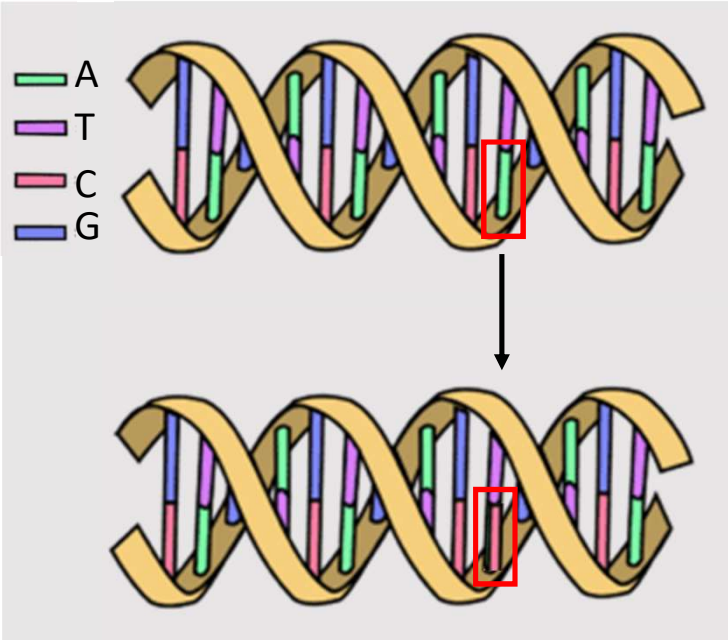


Drépanocytose



Le premier traitement conçu à partir du CRISPR-Cas9 vient d'être approuvé par l'Agence européenne du médicament (EMA)

# Un nouvel outil génétique: le base-editing



Modification précise d'une base sans coupure de l'ADN

Au stade preuve de concept chez la souris (Progeria)

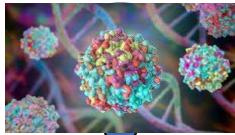




# La thérapie génique contre les infections

## Infections virales

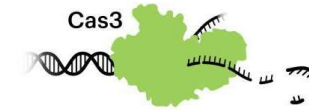
Vecteur dirigé contre le VIH



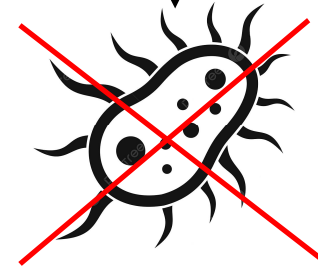
2022

Utilisation du système CRISPR-cas9 pour cibler le VIH

## Infections bactériennes



Vecteur spécifique des bactéries



2020

Utilisation du système CRISPR-cas3 pour cibler les bactéries

# Limites et risques de la thérapie génique

## Limites



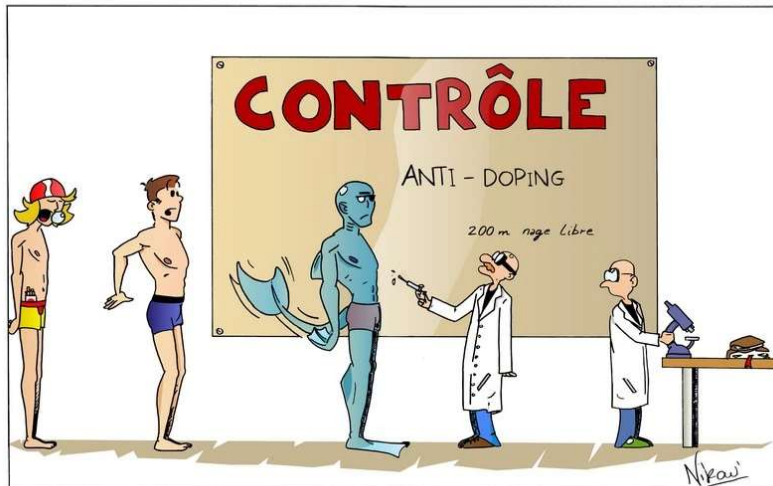
Complexité et coût de la médecine personnalisée



Bénéfices/risques du traitement pour le patient

# Limites et risques de la thérapie génique

## Risques



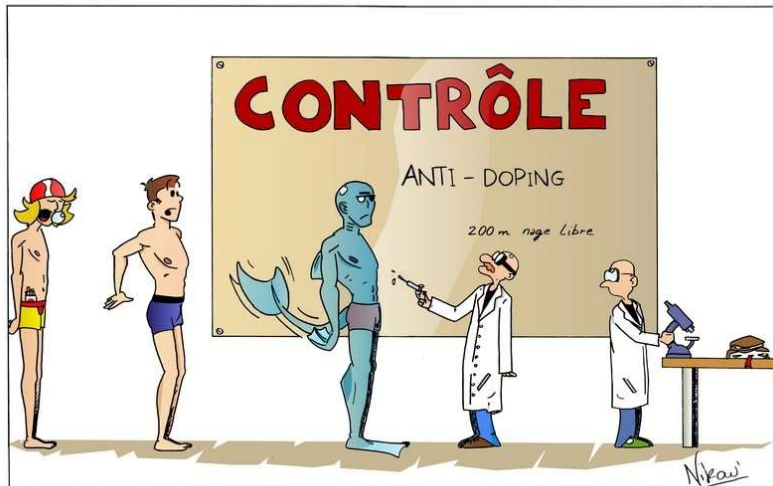
SPORT • JEUX OLYMPIQUES DE PARIS 2024

## Paris 2024 : le dopage génétique, une nouvelle forme de triche sous surveillance

Les acteurs de la lutte antidopage assurent que le recours à la thérapie génique par les athlètes n'est pas à exclure. Pour les Jeux, le laboratoire antidopage français a été autorisé à procéder à des analyses pour rechercher ce type d'abus.

# Limites et risques de la thérapie génique

## Risques



SPORT • JEUX OLYMPIQUES DE PARIS 2024

## Paris 2024 : le dopage génétique, une nouvelle forme de triche sous surveillance

Les acteurs de la lutte antidopage assurent que le recours à la thérapie génique par les athlètes n'est pas à exclure. Pour les Jeux, le laboratoire antidopage français a été autorisé à procéder à des analyses pour rechercher ce type d'abus.

En 2018, l'annonce de bébés génétiquement modifiés provoque un tollé international

# Conclusions

## Accès à l'innovation:

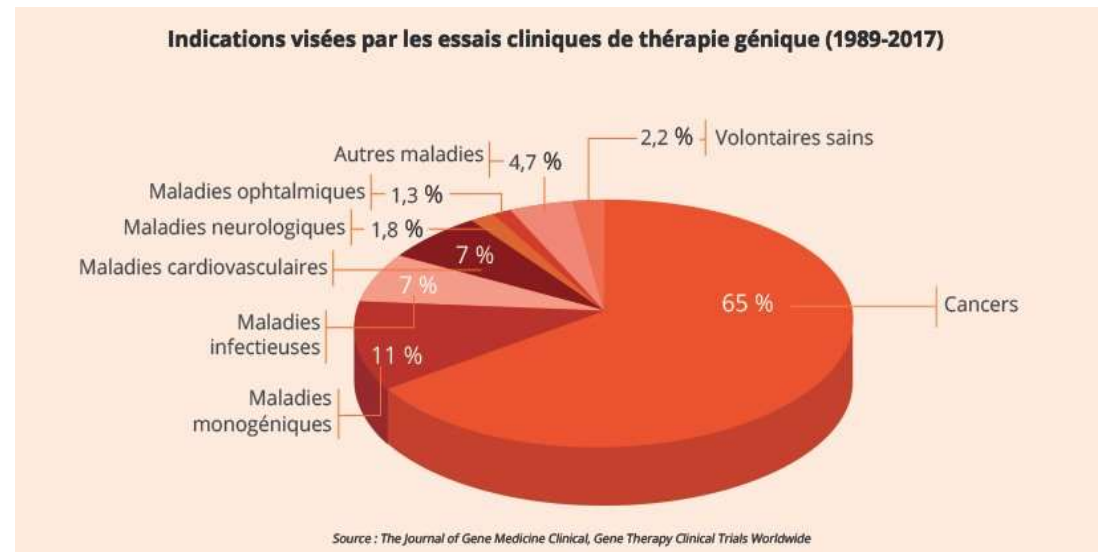
Les technologies industrielles permettant de produire à grande échelle font encore défaut. Les traitements demeurent donc pour le moment onéreux.

## Outil facile d'utilisation:

Le CRISPR-Cas9, pour éliminer ou réparer un gène directement dans la cellule, ouvre de nouvelles perspectives pour la thérapie génique

## Nouvelles possibilités d'applications:

Dans les maladies fréquentes comme le cancer, les maladies neurodégénératives ou infectieuses



# Les Méthodes de Thérapie Génique : Défis et Perspectives

**Dre Maude ROLLAND**

Département de pathologie et d'immunologie

Faculté de médecine UNIGE