

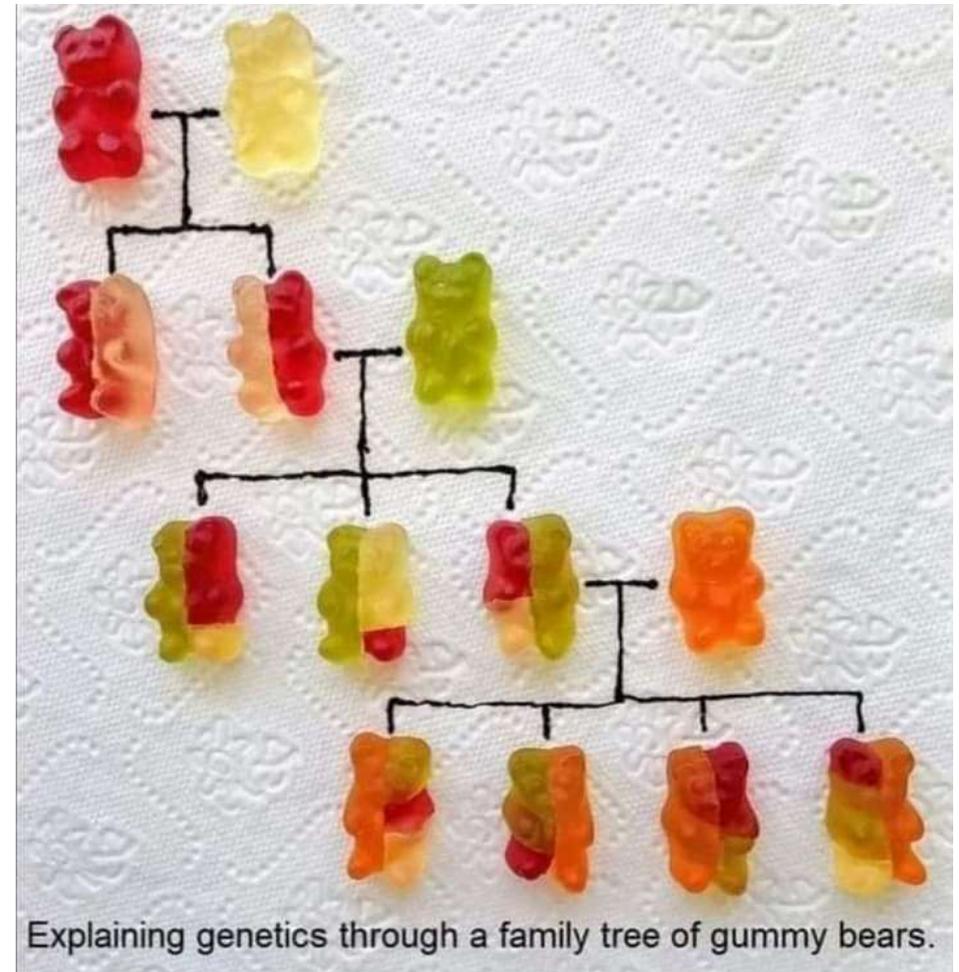
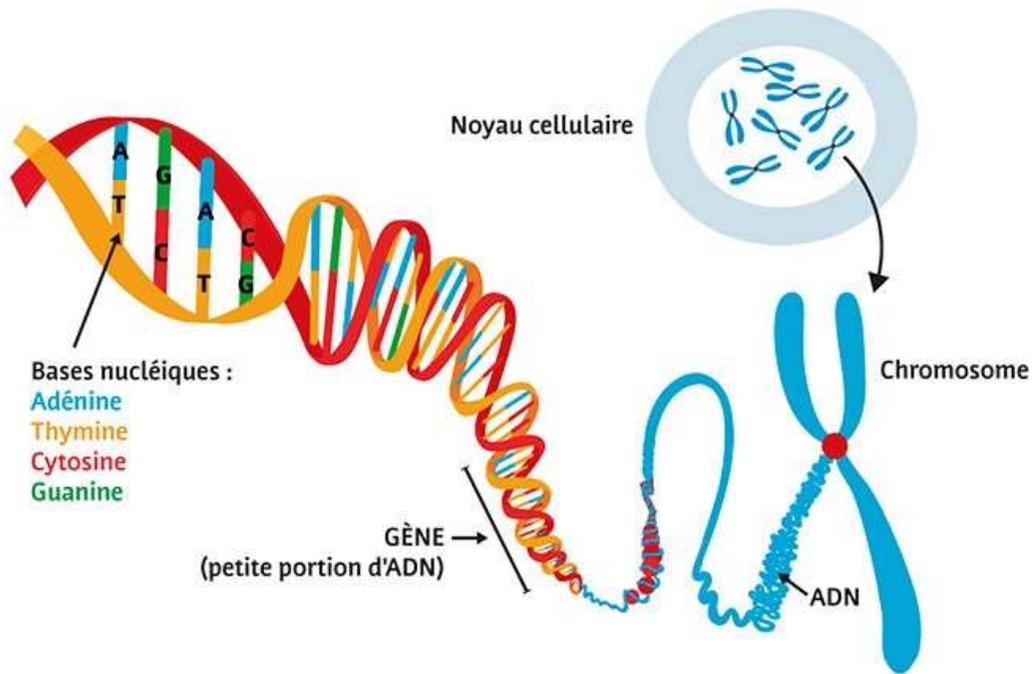
Les Méthodes de Thérapie Génique : Défis et Perspectives

Dre Maude ROLLAND

Département de pathologie et d'immunologie

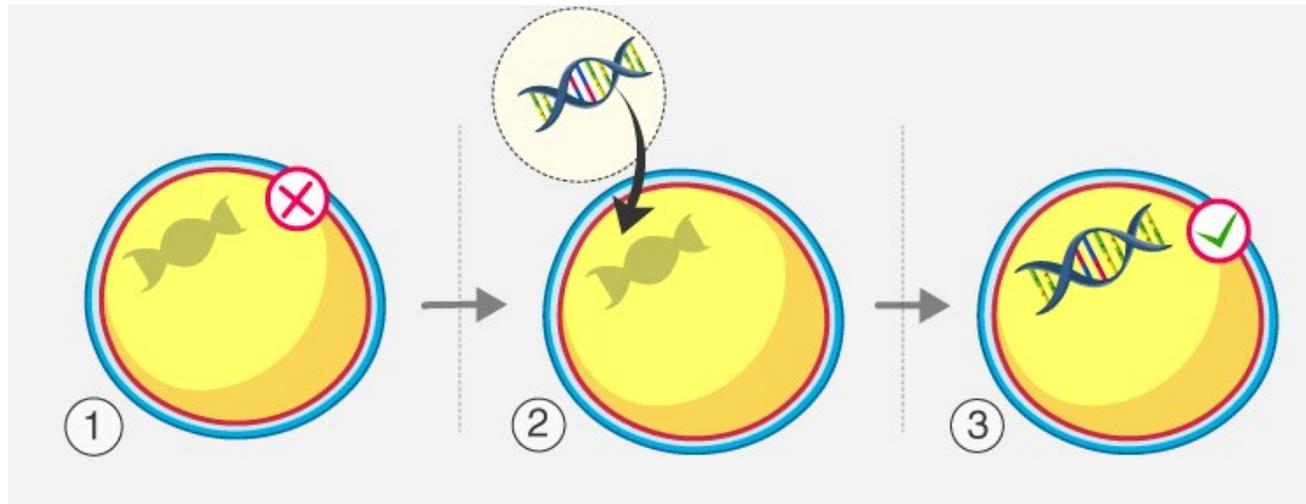
Faculté de médecine UNIGE

La génétique



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.



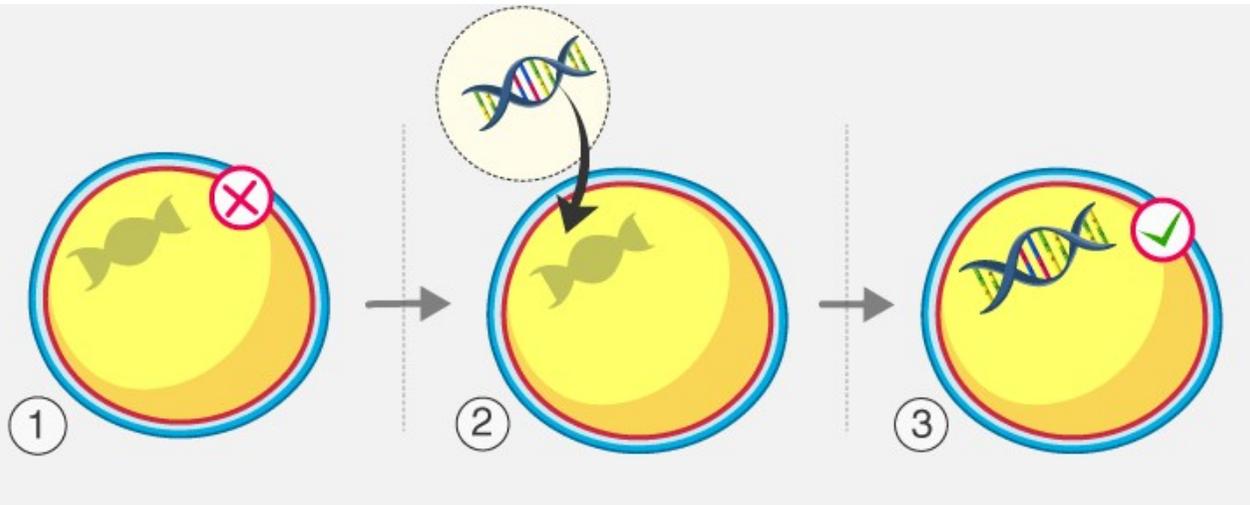
1 Cellule avec le gène non-fonctionnel

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.



1
Cellule avec le gène non-fonctionnel

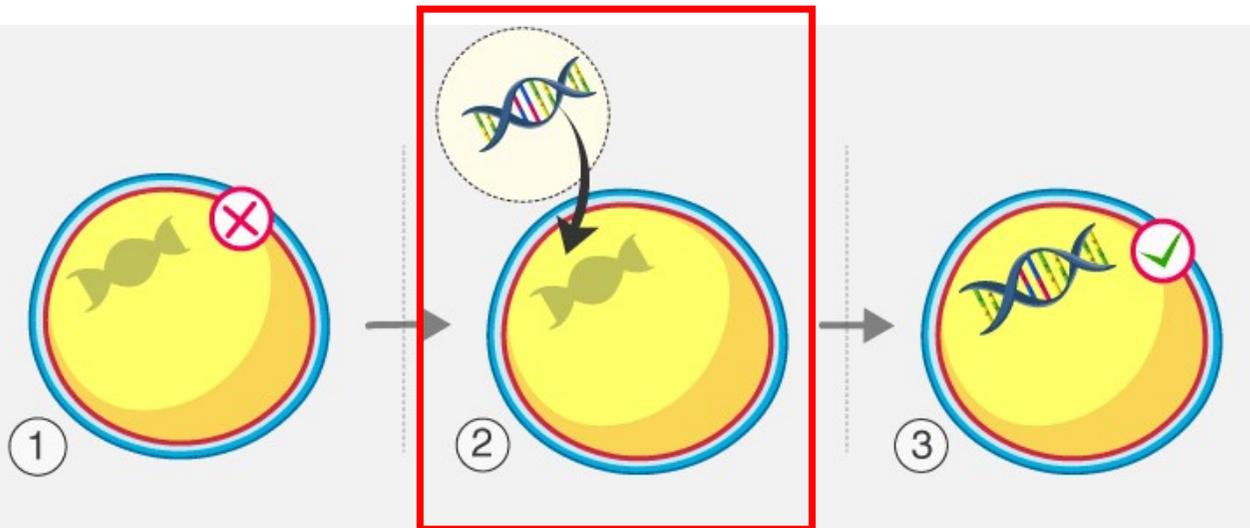
2
Ajout d'ADN contenant le gène fonctionnel

3
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

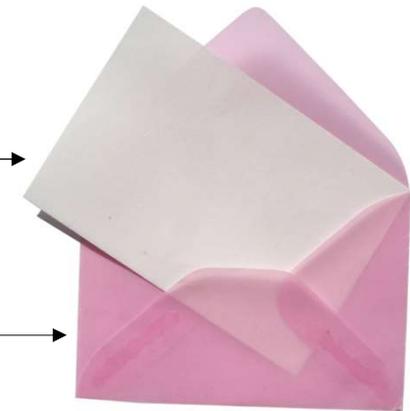
2
Ajout d'ADN contenant le gène fonctionnel

3
La cellule fonctionne normalement

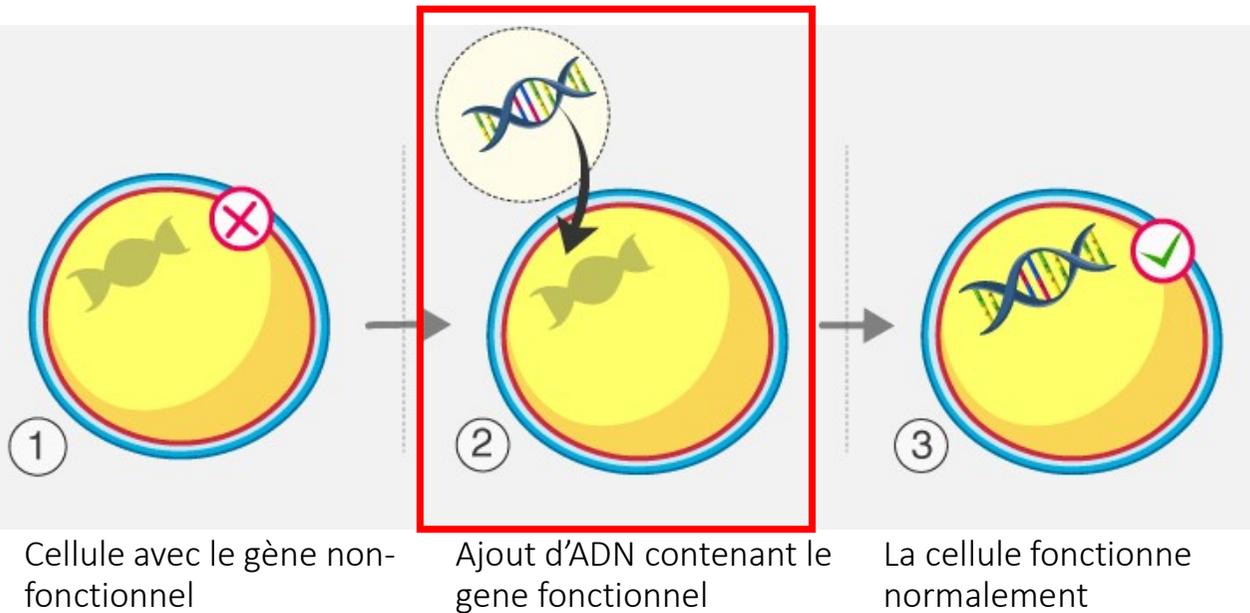
Les vecteurs sont des véhicules conçus pour fournir du matériel génétique directement dans une cellule

Gène thérapeutique

Vecteur

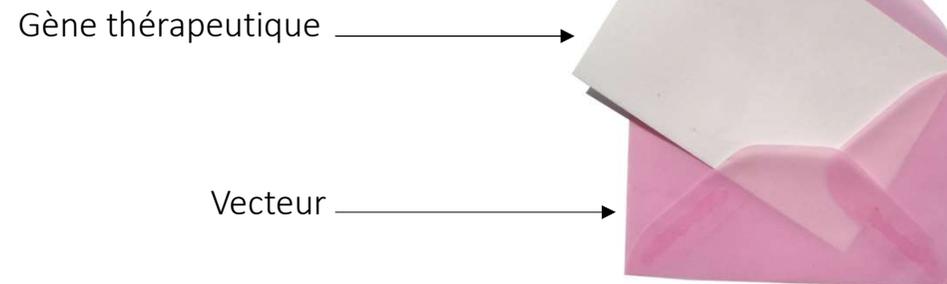


Les méthodes de thérapie génique



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

- Les vecteurs viraux
- Les vecteurs non-viraux

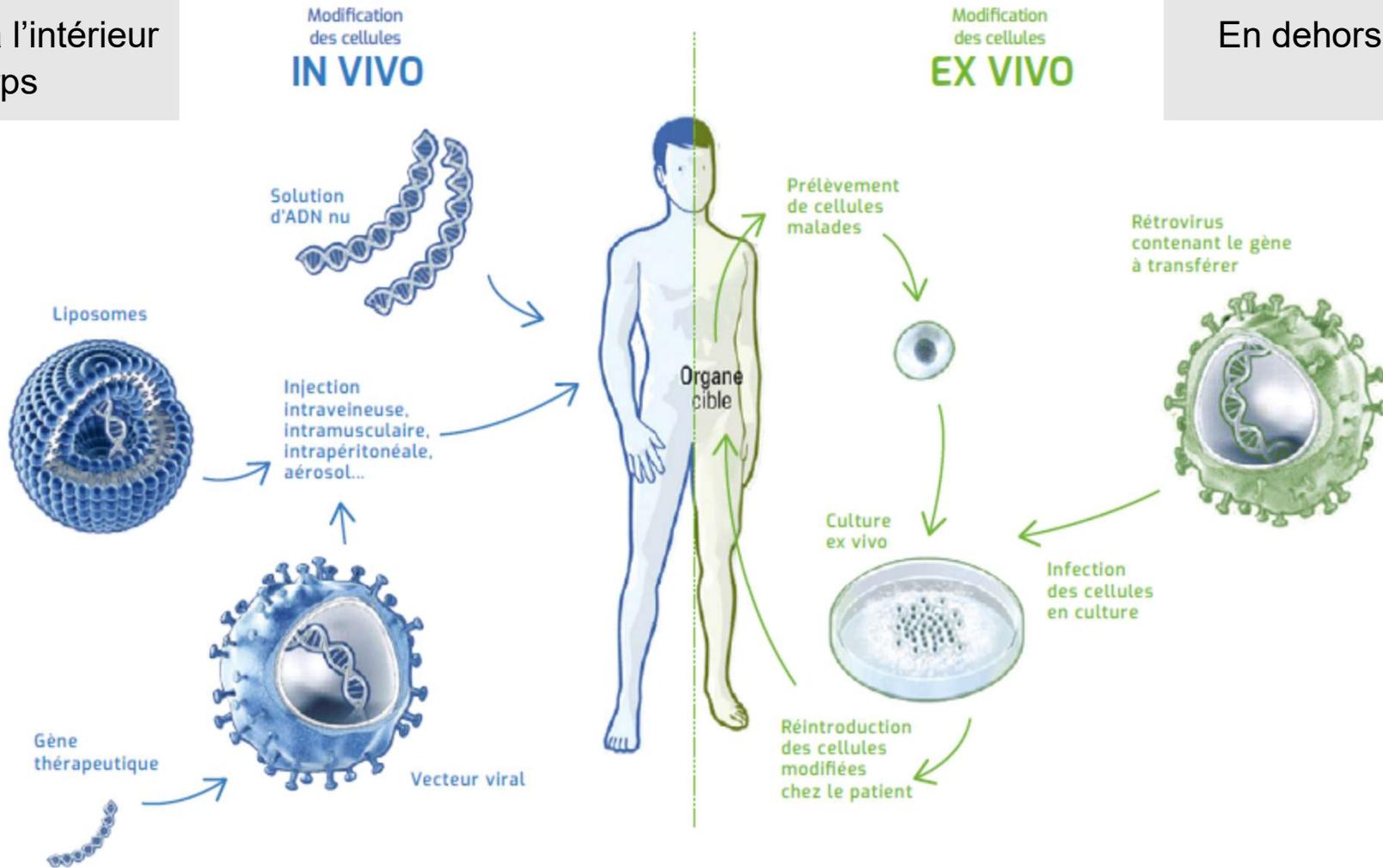


Thérapie génique *in vivo* versus *ex vivo*

- Les deux voies de la thérapie génique

Directement à l'intérieur
du corps

En dehors du corps



Les vecteurs viraux

Vecteur viral ≠ virus

Les vecteurs viraux

Vecteur viral \neq virus



Les vecteurs viraux

Vecteur viral \neq virus

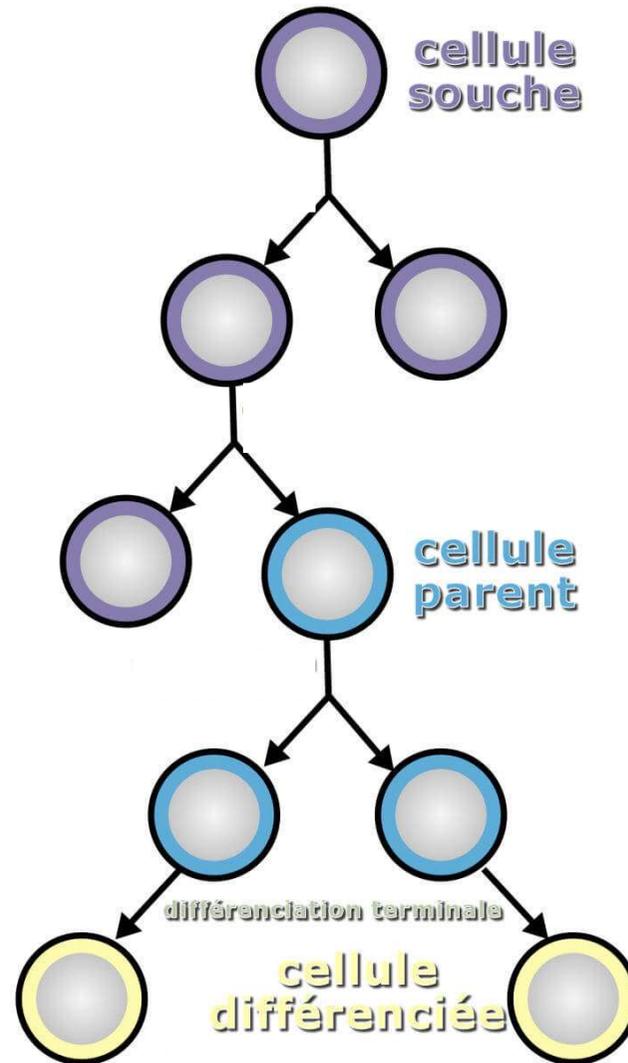


\neq



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

Vecteurs intégratifs et non intégratifs

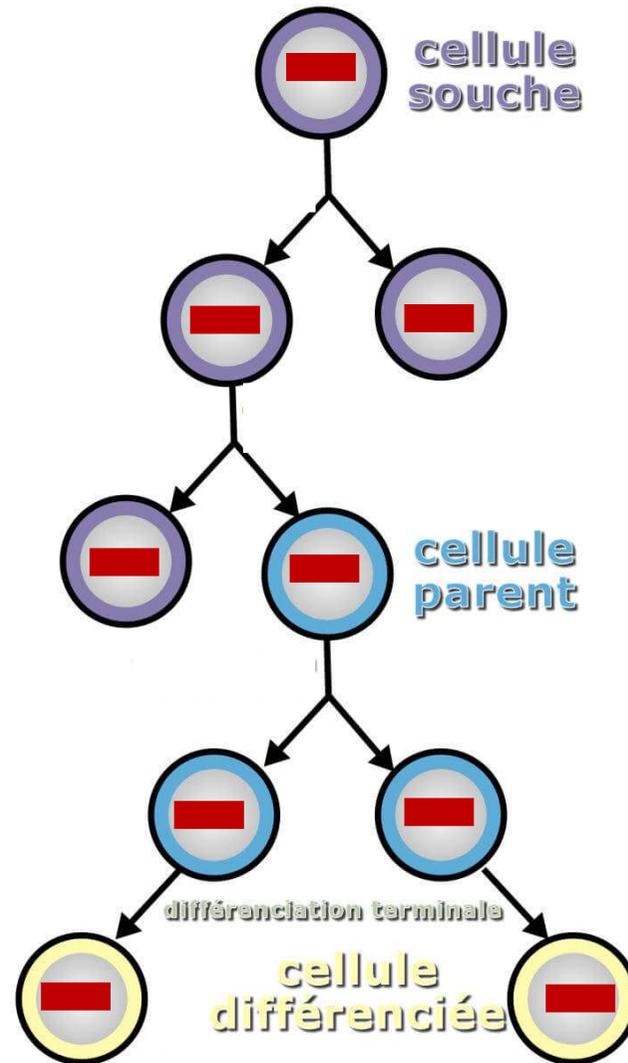


Vecteurs intégratifs

■ Gène modifié

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

Cibles: cellules souches

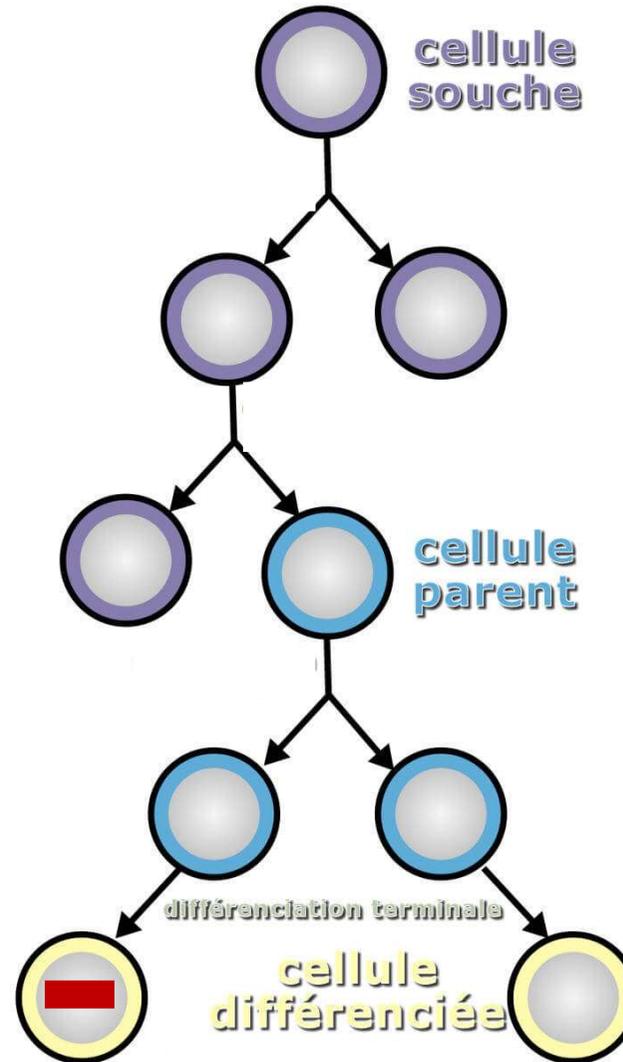


Vecteurs non intégratifs

■ Gène modifié

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

Cibles: cellules différenciées

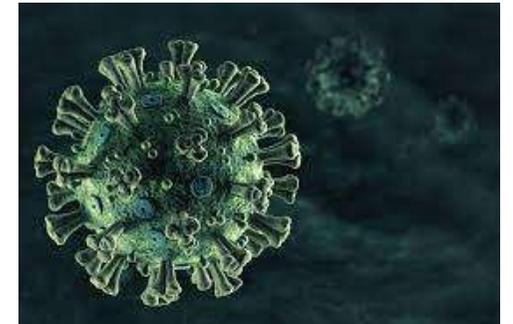


Les vecteurs viraux

Vecteurs retroviraux / lentivecteurs

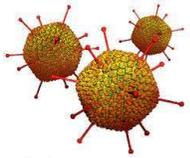
S'intègrent de façon permanente dans l'ADN

Intégration aléatoire



Mutation ADA-SCID dit
"bébé bulle"

Les vecteurs viraux



Adenovecteurs

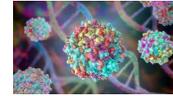
Non intégratifs

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



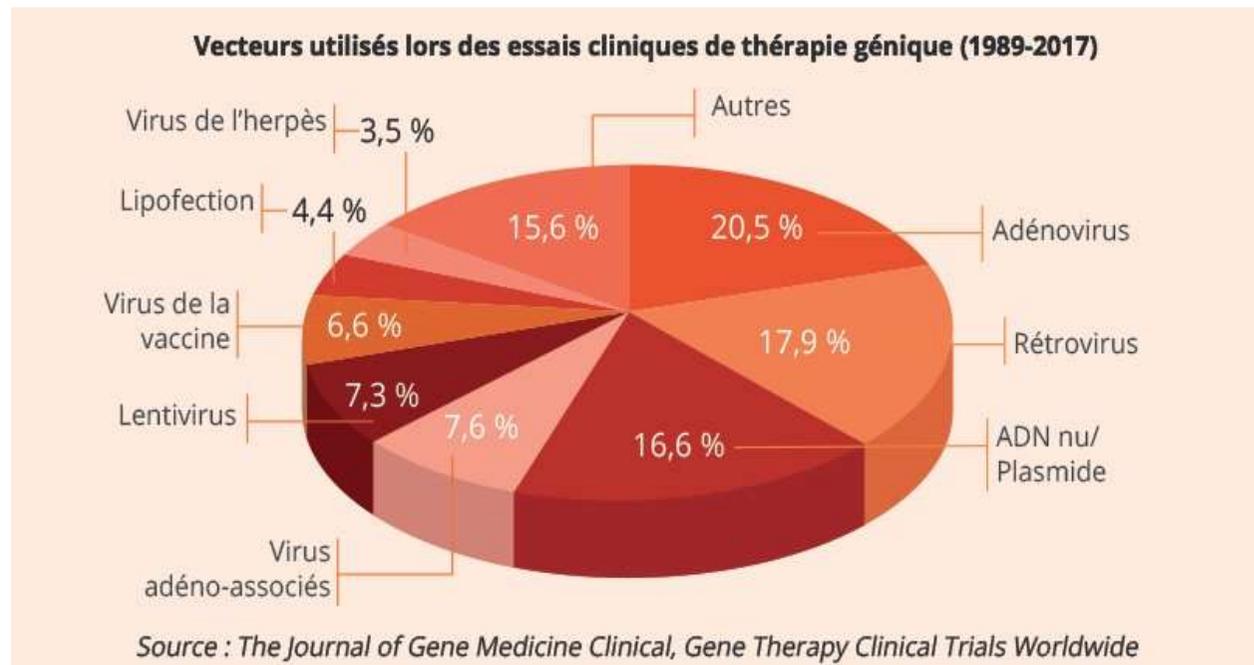
amyotrophie spinale
Zolgensma (2020)



neuropathie optique héréditaire de Leber

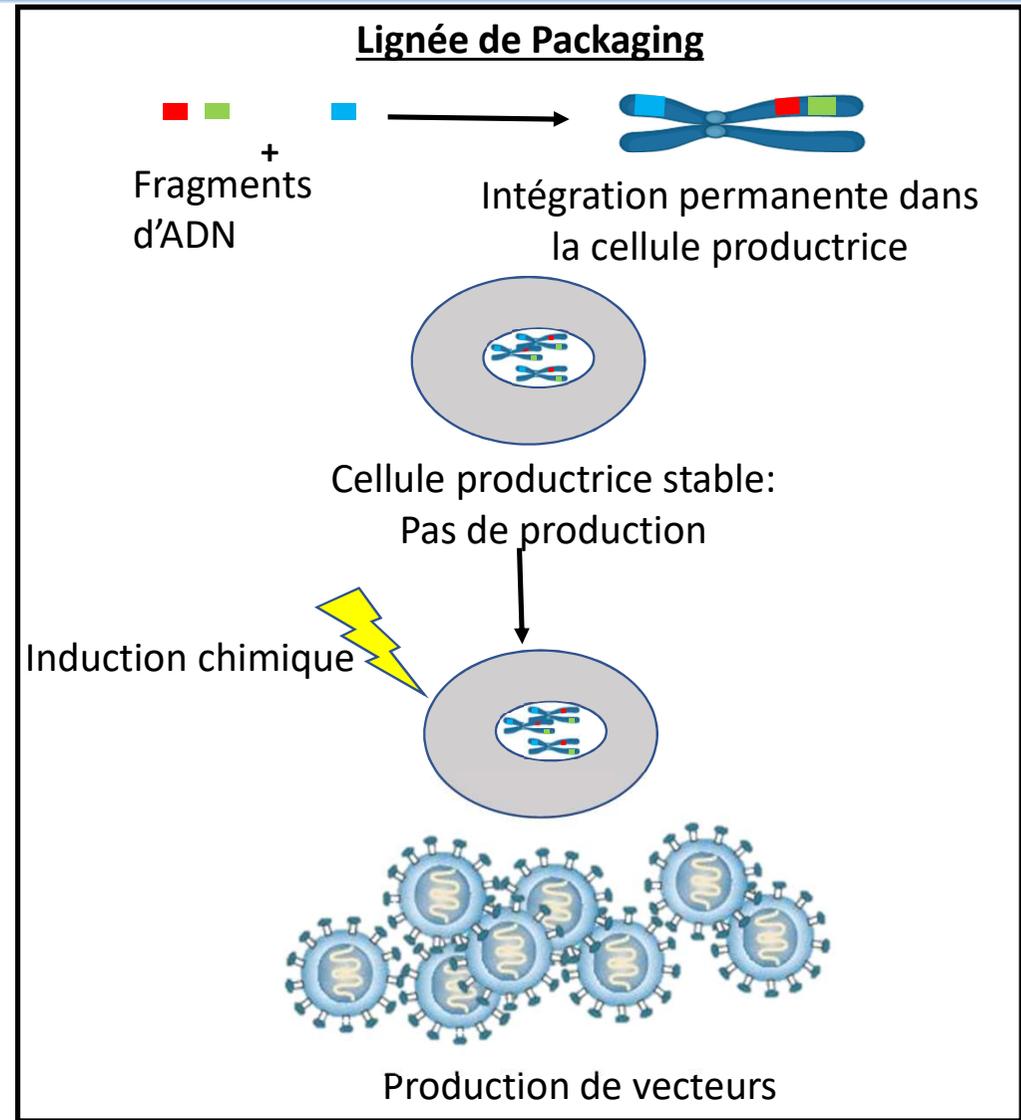
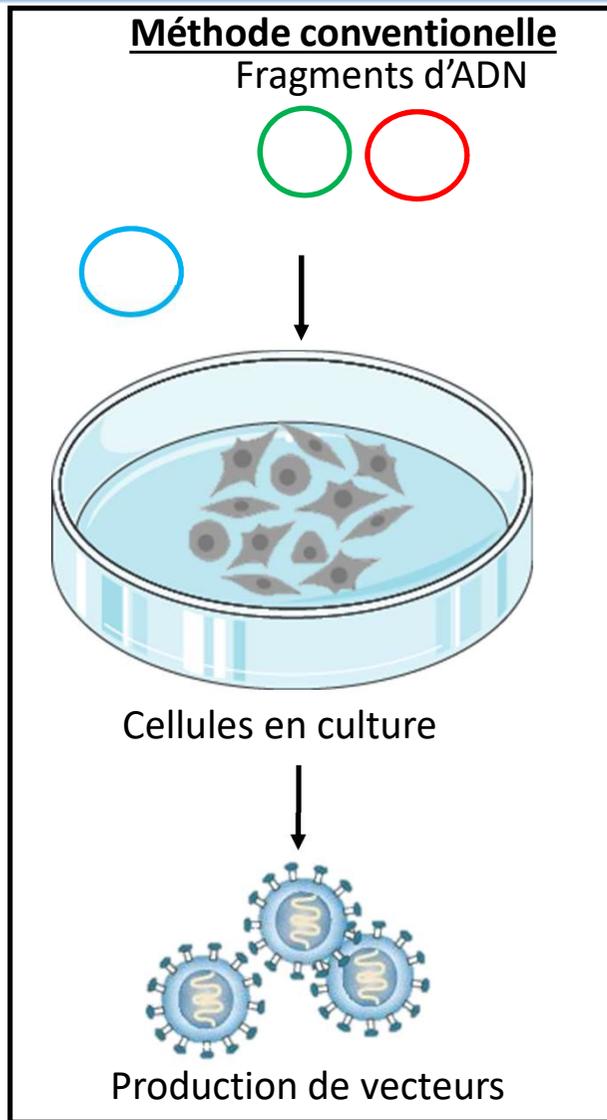
LUMEVOQ

Les vecteurs viraux représentent 75% des essais cliniques



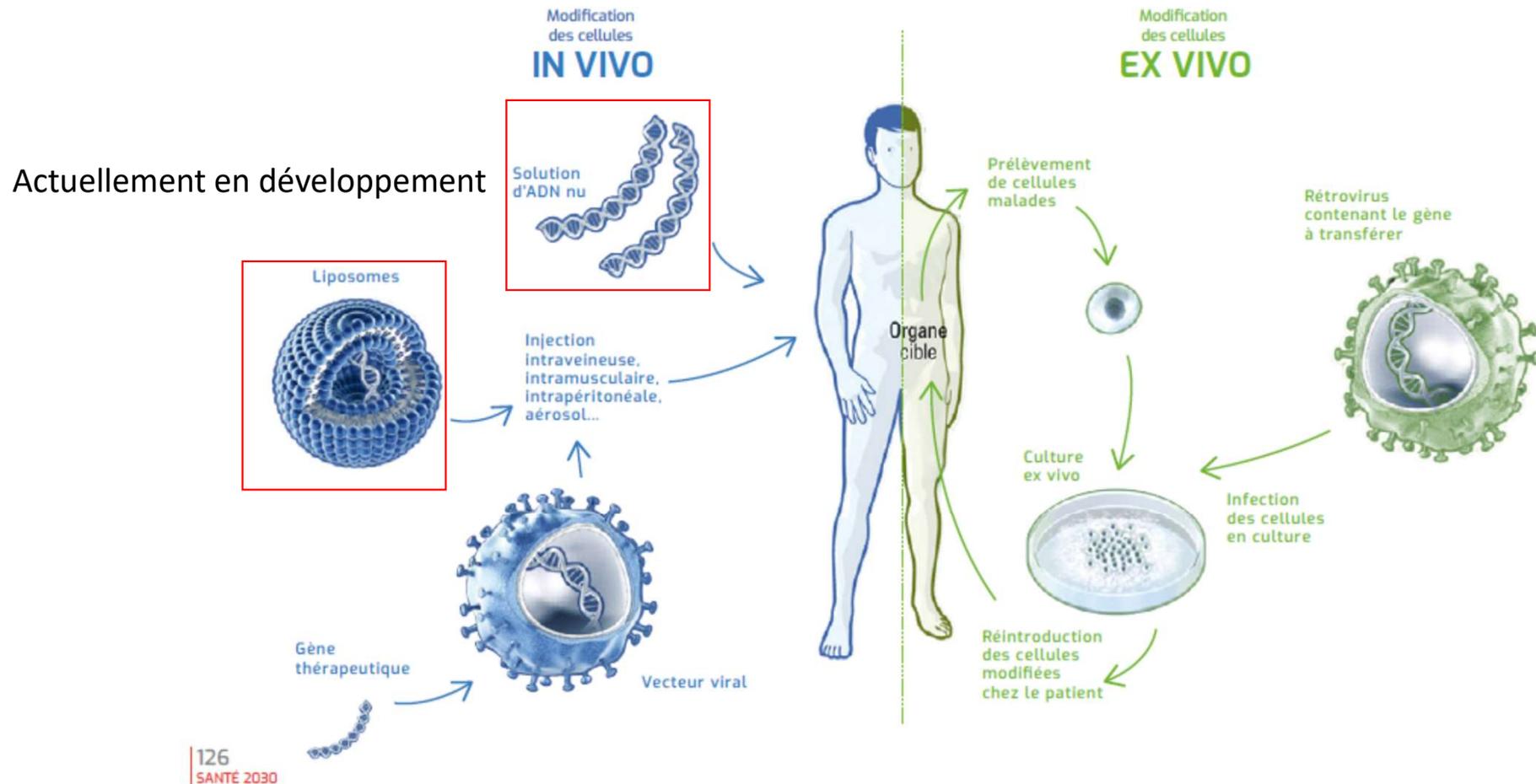
Les vecteurs AAV et lentiviraux ont largement remplacé les premiers vecteurs adénoviraux et gamma-rétroviraux

Démocratiser la production de vecteurs viraux

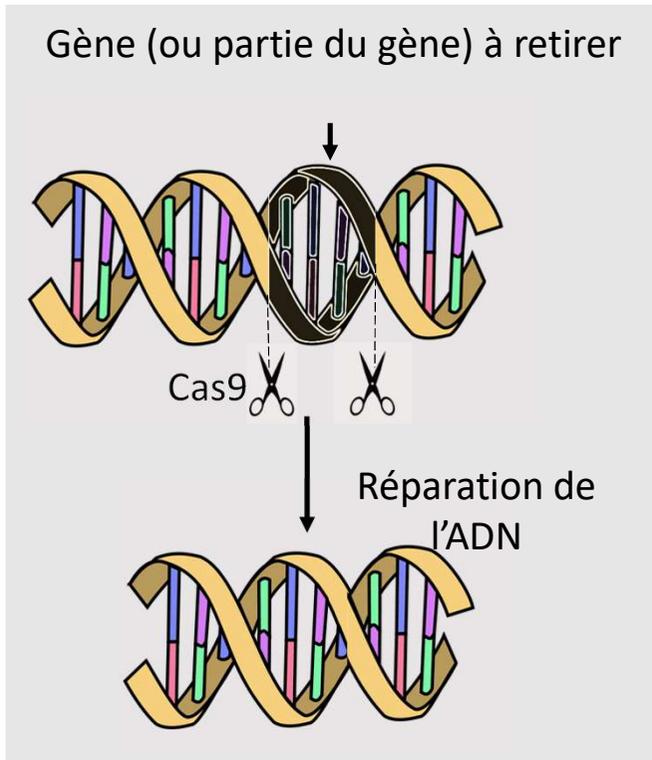


Les vecteurs non-viraux

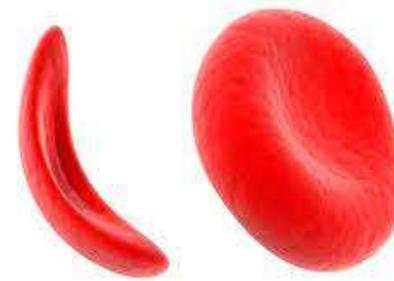
- Les deux voies de la thérapie génique



Un nouvel outil génétique: le CRISPR-Cas9



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

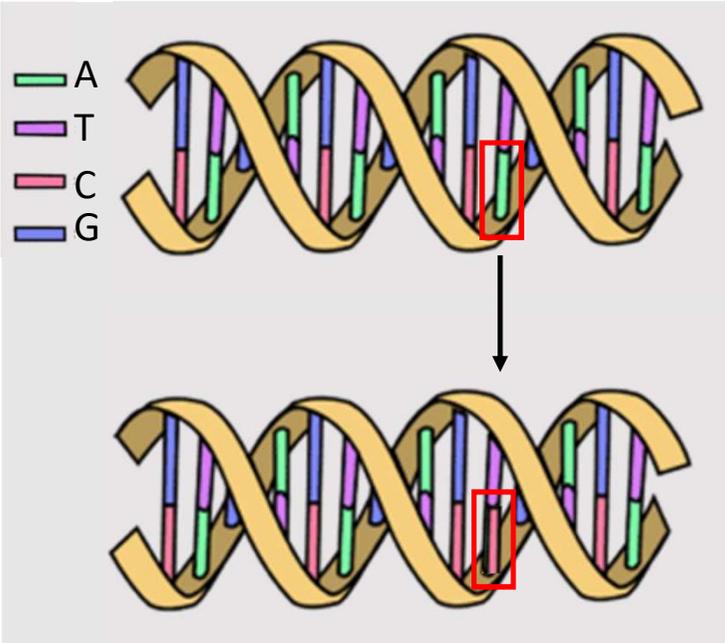


Drépanocytose



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

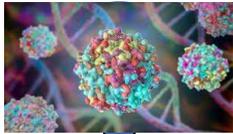
Au stade preuve de concept chez la souris (Progeria)



La thérapie génique contre les infections

Infections virales

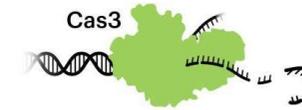
Vecteur dirigé contre le VIH



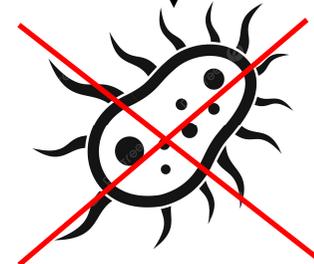
2022

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



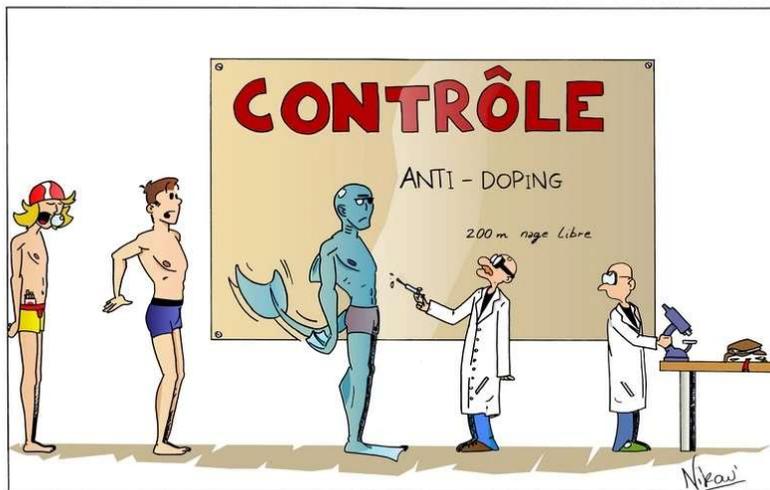
Complexité et coût de la médecine personnalisée



Bénéfices/risques du traitement pour le patient

Limites et risques de la thérapie génique

Risques



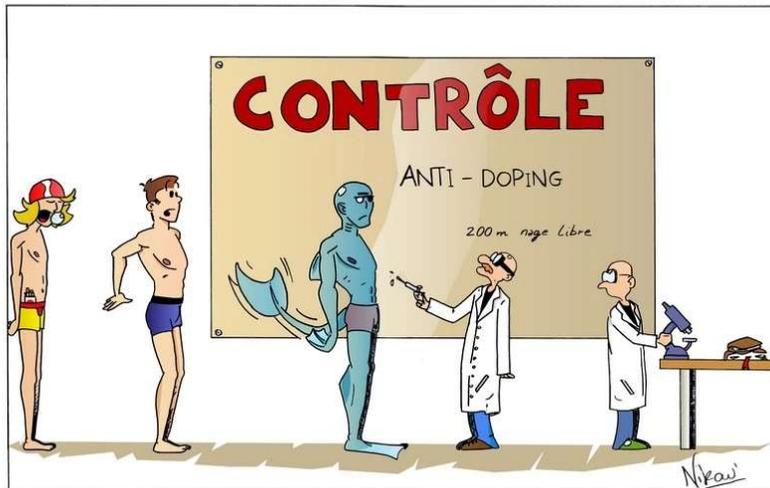
SPORT • JEUX OLYMPIQUES DE PARIS 2024

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:

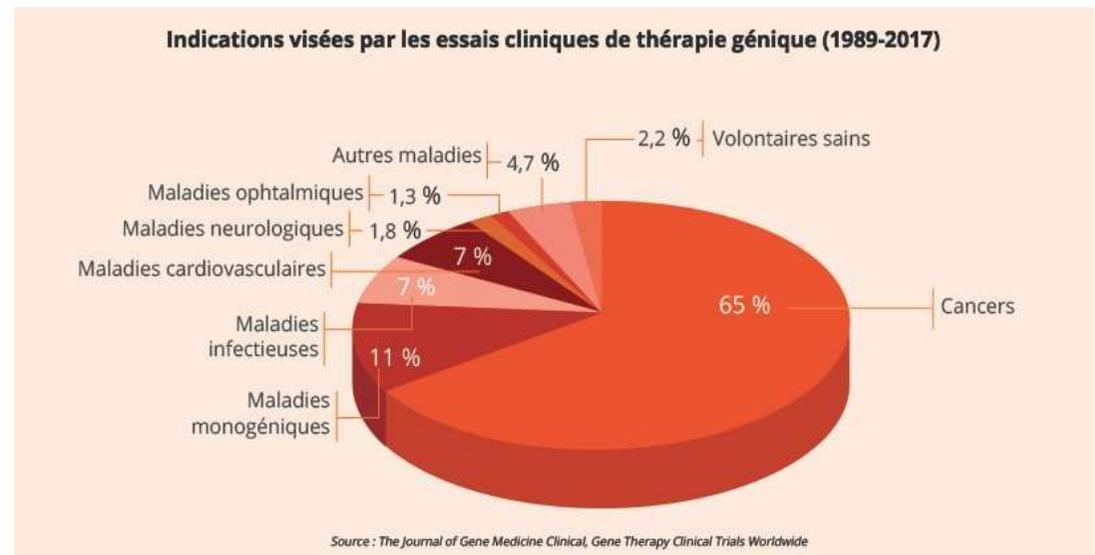
Les technologies industrielles permettant de produire à grande échelle font encore défaut. Les traitements demeurent donc pour le moment onéreux.

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