

FAQ

Thérapie génique et mucoviscidose

Qu'est-ce qu'est la thérapie génique ?

La thérapie génique consiste en l'insertion d'un gène non muté (« gène-médicament », isolé à partir de cellules d'individus sains) dans les cellules d'un organisme pour corriger un défaut d'origine génétique. Lorsque le gène-médicament est introduit dans le noyau de la cellule, celle-ci peut produire la protéine qui était absente ou défectueuse et dont la fonction déficiente est rétablie. Le principe est séduisant, mais les défis sont multiples : le gène doit dépasser plusieurs barrières avant de s'intégrer dans le noyau de la cellule cible et il faut qu'il puisse s'exprimer correctement et en quantité suffisante, pour obtenir une activité stable.

Quand les recherches en thérapie génique pour la mucoviscidose ont-elles débuté ?

Dès que le gène CFTR (*Cystic Fibrosis Transmembrane conductance Regulator*), dont la mutation est responsable de la mucoviscidose, a pu être identifié en 1989, l'espoir de la thérapie génique est né. Puisque les défauts de CFTR affectent principalement le système respiratoire, les chercheurs ont visé la mise au point d'une technique efficace et bien tolérée pour introduire un gène-médicament dans les cellules du tissu pulmonaire des personnes malades. En France, les premiers essais chez l'homme ont débuté en 1994. Malheureusement, plusieurs difficultés ont retardé le développement de cette piste de recherche, et notamment la mise au point d'un vecteur efficace et bien toléré.

Qu'est-ce qu'un vecteur ?

Pour introduire le gène-médicament au sein de la cellule, il faut trouver le bon moyen de transport, le bon "véhicule", que les spécialistes nomment vecteur. Il en existe plusieurs sortes : chimiques (molécules de synthèse relativement simples), organiques (éléments

synthétiques plus complexes) et biologiques (issus de virus). Leur fabrication est parfois très laborieuse et il faut souvent du temps pour parvenir à obtenir le bon vecteur qui traitera efficacement les cellules malades, en introduisant le gène médicament. Une fois fabriqués, les vecteurs sont introduits dans les cellules malades par différentes voies d'administration. La plupart du temps, les vecteurs sont confrontés à nos défenses immunitaires qui vont les détruire et des solutions doivent alors être développées pour contourner ces défenses.

Quels sont les vecteurs testés dans le cadre de la mucoviscidose ?

Les chercheurs qui travaillent sur la mucoviscidose ont tout d'abord testé des vecteurs viraux, candidats à priori prometteurs, au vu de leurs capacités à pénétrer les cellules. Ce type de vecteurs est construit à partir des éléments génétiques de virus, dépourvus de leurs propriétés pathogènes, c'est-à-dire qu'ils ne peuvent pas être nuisibles à la santé comme le serait le virus lui-même. Malheureusement, les vecteurs viraux se sont révélés difficiles à utiliser dans le cadre de la mucoviscidose, en raison des réactions inflammatoires qu'ils provoquaient. D'autres vecteurs ont donc été testés, comme celui utilisé dans l'essai de phase 2b porté par les chercheurs britanniques. Il s'agit dans ce cas d'un liposome, appelé GL67A, vésicule de synthèse dont la membrane est constituée d'une double couche de lipides (gras). Le liposome a été combiné avec un plasmide, morceau d'ADN de forme circulaire, appelé pGM169, exprimant le gène CFTR et administré sous forme d'aérosol.

Quels sont les travaux le plus avancés dans la mise au point de la thérapie génique pour la mucoviscidose ?

Une étude de phase 2b, menée par un consortium britannique dirigés par le Pr. Eric Alton de l'Imperial College de Londres (*The UK Cystic Fibrosis Gene Therapy Consortium* : plusieurs équipes basées dans trois prestigieuses universités, à Edimbourg, Londres et Oxford), a débuté en 2012 et s'est terminée en juin 2014. Les résultats ont été publiés en juillet 2015 dans la revue scientifique *Lancet Respiratory Medicine*.

Comment s'est déroulée l'étude de phase 2b, portée par le consortium britannique ?

La technique consiste à faire inhaler au patient des molécules d'ADN afin d'amener une copie non altérée du gène jusqu'aux cellules pulmonaires. Ont été inclus dans cette étude 136 patients atteints de mucoviscidose âgés de plus de 12 ans, dont une moitié a reçu la thérapie génique et l'autre une inhalation placebo. Après un an de traitement, les patients du groupe sous thérapie génétique avaient une fonction respiratoire supérieure de 3,7% à ceux ayant reçu un placebo. L'augmentation atteignait même 6,4% chez les patients ayant la fonction respiratoire la plus dégradée. La fonction respiratoire était mesurée par le VEMS (volume d'air expulsé durant la première seconde d'une expiration rapide et forcée).

Quelle est la portée des résultats de l'étude de phase 2b ?

Les chercheurs estiment que « les résultats significatifs, quoique modestes sont encourageants ». Ils soulignent que "la stabilisation de la maladie respiratoire est en elle-même un objectif valable" (puisque l'histoire naturelle de la maladie conduit à une dégradation de la fonction respiratoire au cours du temps chez la majorité des malades). Les réponses à l'inhalation ont été "*hétérogènes*", c'est-à-dire que des patients traités bénéficiaient d'une amélioration de leur fonction respiratoire, et d'autres non.

Quelles sont les prochaines étapes ?

Les résultats obtenus à ce jour devront être confirmés par de nouvelles études à mener sur un nombre plus important de patients (phase 3). Celles-ci vont utiliser des vecteurs plus performants, avec différentes doses et différentes fréquences d'administration. De plus, les chercheurs ont évoqué la possibilité de tester la combinaison de la thérapie génique à l'administration de médicaments correcteurs de CFTR (thérapie de la protéine).

Est-ce que la thérapie génique va concerner tous les malades ?

L'atout principal de la thérapie génique est certainement celui de concerner potentiellement tous les malades, indépendamment des mutations qui les affectent. Toutefois, à la

différence de la thérapie de la protéine, qui agit sur tous les organes, puisque les médicaments diffusent à travers le sang, la thérapie génique n'aura qu'un effet ciblé, en l'occurrence sur les cellules des poumons, dans lesquelles le gène médicament administré par aérosol a des chances d'être intégré. D'où l'intérêt d'une éventuelle combinaison de thérapies différentes.

Est-ce que Vaincre la Mucoviscidose soutien la recherche en thérapie génique ?

La thérapie génique fait partie des thématiques de recherche soutenue par Vaincre la Mucoviscidose dans le cadre de son appel à projets scientifiques annuel. En 2014, l'association a sélectionné 4 projets de recherche fondamentale portant notamment sur le développement de nouveaux vecteurs pour le transfert du gène CFTR dans les cellules du tissu pulmonaire, en engageant un montant de plus de 90 000 €. En 2015, 3 projets pourront commencer ou se poursuivre sur cette même thématique, avec l'aide de l'association, pour un montant total de 95 000 €. Un partenariat est en place depuis plusieurs années avec l'association AFM-Téléthon pour le co-financement de projets sur la thérapie génique et la génétique. La liste complète des projets soutenus dans le cadre de l'appel à projets annuel est disponible sur notre site :

<http://www.vaincrelamuco.org/face-la-mucoviscidose/la-recherche/projets-finances/les-projets-de-recherche>

Pour en savoir plus :

La thérapie génique présentée par l'Institut des Biothérapies : <http://www.institut-biotherapies.fr/biotherapies/la-therapie-genique/>

L'article en anglais qui présente les résultats de l'étude de phase 2b : <http://www.thelancet.com/pb/assets/raw/Lancet/pdfs/S2213260015002453.pdf>