

Deborah Bartholdi, Berne

## Stratégies thérapeutiques en génétique

Fanny Dallèves, Berne

La génétique est un domaine en pleine expansion. Chaque année, des centaines de gènes sont découverts, principalement grâce au développement considérable, durant ces dernières années, des nouvelles technologies de séquençage à haut débit (Whole Exome Sequencing (WES), Whole Genome Sequencing (WGS)).

Bien que des avancées énormes aient été réalisées dans le domaine du diagnostic génétique, les possibilités de traitement restent encore très limitées pour la majorité des maladies génétiques, dont la prise en charge demeure principalement symptomatique.

Différentes stratégies de thérapie génique ont été développées en fonction de la pathologie, du type de mutation ainsi que du mécanisme pathogénique. L'intervenante énumère les multiples stratégies développées et les illustre au moyen d'exemples:

- Remplacer un gène muté par une copie saine du gène.
- Réparer un gène muté par la technique de «gene editing» (p. ex. syndrome de Li-Fraumeni)
- Inactiver un gène muté (p. ex. chorée de Huntington).
- Introduire un nouveau gène dans le corps, afin d'aider à combattre une maladie (p. ex. dystrophie de Duchenne/Becker).
- Rendre les cellules malades plus «visibles» par le système immunitaire (p. ex. VIH, cancer).
- Modifier l'expression d'un gène, par exemple en influençant l'épissage (p. ex. amyotrophie spinale).

La thérapie génique nécessite un transfert de matériel génétique au patient. Selon la modalité de transfert adoptée, on distingue:

- La thérapie génique *in vivo*, qui consiste à insérer les gènes à transférer dans un vecteur (viral ou non-viral) avant de les injecter directement dans le corps du patient.
- La thérapie génique *ex vivo*, qui consiste à transférer *in vitro* le gène thérapeutique dans des cellules préalablement prélevées sur le patient et cultivées en laboratoire,

avant de réinsérer ces dernières dans le corps du patient.

Afin de pouvoir être transféré au patient, le matériel génétique doit être intégré dans un vecteur, dont il existe deux types:

- Les vecteurs non-viraux, basés sur des méthodes physicochimiques. Le matériel génétique à transférer est associé à des composants chimiques (p. ex. lipides ou polymères) permettant d'améliorer sa stabilité et donc l'efficacité de la livraison.
- Les vecteurs viraux, qui se révèlent être beaucoup plus efficaces que les vecteurs non-viraux, car ils tirent parti de la «nature infectieuse» intrinsèque des virus à partir desquels ils sont développés. Le génome du virus utilisé comme vecteur est toutefois modifié au préalable afin de le rendre incapable de se répliquer, ce qui diminue les risques de complications (infection, toxicité). Plusieurs types de vecteurs viraux ont été développés, chaque type ayant des propriétés (p. ex. spécificité pour un type de cellules donné), des avantages et des inconvénients qui lui sont propres.

L'intervenante développe quelques exemples concrets d'application de thérapie génique dans la pratique et rappelle que de très nombreux essais cliniques sont en cours dans le domaine de la thérapie génique, dont plus de 65% concernent la thérapie génique des cancers.

Malgré la multitude des essais cliniques en cours et l'espoir généré par le développement des thérapies géniques, ces dernières se heurtent encore à de nombreux risques potentiels qui en ralentissent l'application dans la pratique:

- L'introduction d'un vecteur étranger peut déclencher une réaction du système immunitaire potentiellement fatale.
- Le vecteur viral transféré, bien que modifié, peut retrouver sa capacité infectieuse d'origine et causer une maladie.
- La difficulté de cibler spécifiquement un type cellulaire souhaité, comporte le risque d'endommager des cellules saines.

- Le risque de causer une tumeur dans le cas où le nouveau gène est inséré à proximité d'un oncogène (mutagénèse insertionnelle).

Dans la dernière partie de son intervention, la D. Bartholdi nous présente une découverte capitale dans le domaine de la thérapie génique, à savoir, la technologie de «genome editing» par le système CRISPR/Cas9 (Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeat – associated nuclease 9).

Le système CRISPR-Cas9 est constitué de deux composants:

- Une enzyme Cas9 (nucléase) capable de couper un double brin d'ADN comme une paire de ciseaux moléculaires.
- Une petite molécule d'ARN qui agit comme un guide en dirigeant les ciseaux vers une séquence spécifique d'ADN où la coupure sera effectuée.

Cette technique qui permet de réparer un allèle muté en excisant une mutation à une localisation précise, permet toutes sortes de manipulations du génome. Tout comme les stratégies de thérapie génique précédemment développées, elle connaît également des limitations techniques et comporte des risques (p. ex. survenue de nouvelles mutations dans le cas où la nucléase effectue la coupure au mauvais endroit du génome).

Pour conclure, D. Bartholdi nous invite à nous interroger sur les nombreuses questions éthiques posées par la thérapie génique et sur les risques de dérives liés à ces technologies, qui nécessitent un cadre légal strictement défini, avant la mise en place dans la pratique clinique.

### Correspondance

[fanny.dalleves@insel.ch](mailto:fanny.dalleves@insel.ch)