Dossier

Thérapie génique : utopie ou réalité ?

Les vecteurs, des « véhicules » pour arriver au cœur des cellules malades

Pour introduire un gène-médicament dans les cellules, les chercheurs disposent de nombreux véhicules particuliers appelés vecteurs. Encore faut-il que ceux-ci soient sûrs et efficaces chez l'homme. Or, c'est bien là où le bât blesse aujourd'hui.

Pour transporter un gène-médicament, le véhicule idéal serait un vecteur qui arriverait à franchir la paroi des cellules, puis celle de leur noyau, le tout en passant incognito auprès du système immunitaire et en ciblant suffisamment de cellules, mais uniquement celles qui ont besoin d'être soignées. Le hic est qu'un tel ensemble de qualités ne court pas les paillasses des laboratoires. Pourtant, les chercheurs disposent d'un véritable arsenal de vecteurs : rétrovirus, alphavirus, AAV, plasmide… Tous ont des points forts, mais chacun a aussi ses faiblesses.
Dans la grande famille des virus, qui infectent naturellement les cellules, les rétrovirus présentent l'avantage d'amener le gène-médicament jusque dans l'ADN des cellules musculaires, des cellules souches et des neurones. En revanche, leur production est délicate. Ces virus, dont celui responsable du Sida fait partie, sont potentiellement dangereux. Il s'agit donc pour les chercheurs de les rendre parfaitement inoffensifs, notamment en empêchant que leur matériel génétique puisse se combiner avec celui de leur cellule hôte pour redonner naissance à un virus sauvage. Enfin, le gène-médicament se glissant dans l'ADN de la cellule, il peut entraîner l'activation de gènes voisins indésirables, même si ce risque pourrait être revu à la baisse. Malgré ces bémols, les rétrovirus ont été utilisés dans presque un quart des essais cliniques menés jusqu'à aujourd'hui [(1)].
Moins délicats à manipuler, les adénovirus et leurs dérivés, les AAV (pour *Adeno associated virus*), sont efficaces pour les cellules musculaires, cardiaques et les neurones. Ils permettent la production de la protéine par le gène thérapeutique en quantité élevée et de manière durable. Ainsi, les AAV ont été retenus pour de nombreux essais dans des maladies neuromusculaires. Cependant, leur point faible est la sensibilité du

© 2006 - AFM – Association Française contre les Myopathies
source : www.afm-france.org
Auteur : F. Dupuy-Maury / VLM n°124

système immunitaire à leur égard qui limite, de fait, les injections répétées.
Afin d'éviter problèmes immunologiques et de sécurité, les chercheurs peuvent compter sur des vecteurs non-viraux, comme les plasmides, notamment pour les cellules musculaires et de la peau. Ces brins d'ADN nu sont invisibles du système immunitaire et donc administrables plusieurs fois. Revers de la médaille, ils sont moins efficaces que les virus. Force est de constater que le vecteur idéal n'est pas encore disponible. Il s'agit donc aujourd'hui pour les chercheurs d'améliorer les vecteurs existants, voire de développer de nouvelles ruses pour diffuser au mieux les gènes-médicaments.

(1) *The journal of gene medecine,* 2006, *John Wiley and sons Ltd*

Des bulles pour transporter les gènes

Une équipe de chercheurs du *Baylor university medical center* de Dallas (Etats-Unis) a piégé le gène de l'insuline dans des micro-bulles de gaz un peu particulières [(1)]. Le tout a été injecté à des rats. *« Une fois que les bulles ont atteint leur cible* [le pancréas, ndlr.]*, elles ont été crevées grâce à des ultrasons libérant ainsi les gènes de l'insuline dans le pancréas, »* indiquent les auteurs de l'étude. Les chercheurs ont alors constaté une augmentation des taux d'insuline et une baisse de ceux du sucre dans le sang. Cette technique appelée UTMD, pour *Ultrasound targeted microbubles destruction*, pourrait à l'avenir permettre de transporter d'autres gènes. Elle illustre également la variété de pistes plausibles pour transférer les gènes.

(1) *Proceedings of National Academy of Sciences* (PNAS), 30 mai 2006, vol. 103 n°22, pp. 8469-8474

© 2006 - AFM – Association Française contre les Myopathies
source : www.afm-france.org
Auteur : F. Dupuy-Maury / VLM n°124