



## LES FICHES PRATIQUES de l'Alliance



### MÉDICAMENTS DE THÉRAPIE INNOVANTE : THÉRAPIE GÉNIQUE ET THÉRAPIE CELLULAIRE

**Il existe principalement 2 catégories de médicaments de thérapie innovante :**

- La thérapie génique, qui consiste à introduire un gène fonctionnel dans l'organisme ou à réparer un gène défectueux.
- La thérapie cellulaire, qui consiste à injecter une cellule ou un patch cellulaire pour réparer les organes et restaurer une fonction.

# LA THÉRAPIE GÉNIQUE

## > Des « gènes médicaments »

Au cœur de nos cellules, se trouve notre génome : il est composé d'environ 25 000 gènes, hérités de nos parents. Ces gènes situés sur les chromosomes sont constitués d'ADN et commandent la fabrication de protéines, molécules qui interviennent dans toutes les fonctions de notre organisme. S'il y a un défaut de cet ADN (une mutation), alors le gène peut être absent ou ne pas fonctionner normalement. La protéine n'est alors plus fabriquée ou présente des défauts, ce qui va entraîner une pathologie : c'est la maladie génétique.

L'idée de la thérapie génique est simple : elle consiste à remplacer ou à réparer l'ADN endommagé.

Il existe **3 stratégies principales** de thérapie génique :

### 1. Suppléer un gène « malade »

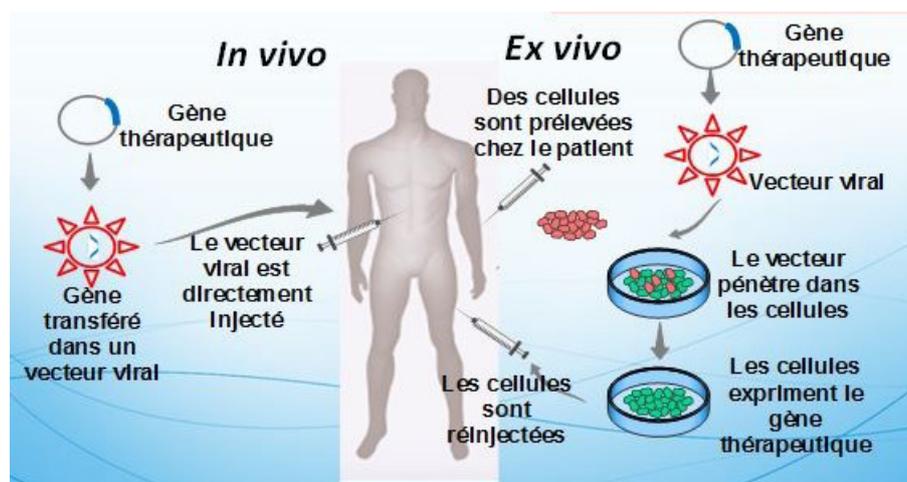
Cette première stratégie, la plus courante à ce jour, consiste à importer dans les cellules du malade une version normale, fonctionnelle du gène défaillant. Ce gène fonctionnel ou « **gène médicament** » s'exprime alors dans la cellule et permet de produire à nouveau la protéine dont la déficience était la source de la maladie.

Pour réussir l'opération, trois conditions doivent être remplies :

- Connaître le gène responsable de la maladie, soit la fonction de ce gène, afin de pouvoir « réparer » la cellule ;
- Permettre au gène médicament d'atteindre et d'entrer dans la cellule à l'aide d'un transporteur (« vecteur »), le plus souvent un virus (virus adéno-associé) que l'on a modifié pour le rendre inoffensif pour le malade ;
- Associer le gène à un « promoteur », une petite séquence d'ADN qui permet son fonctionnement une fois au sein de la cellule.

Cette opération peut être réalisée :

- **in vivo**, en injectant directement dans l'organisme du patient des gènes médicaments qui corrigeront l'anomalie génétique,
- ou **ex vivo**, en prélevant des cellules chez le malade et en les modifiant génétiquement en laboratoire avant de les réinjecter au malade.



## 2. Eliminer ou réparer un gène altéré directement dans la cellule

Cette technique, appelée **édition génomique**, permet de réparer des mutations génétiques de façon ciblée. Il est ainsi possible d'inactiver un gène, de corriger une mutation particulière ou d'insérer un nouveau gène.

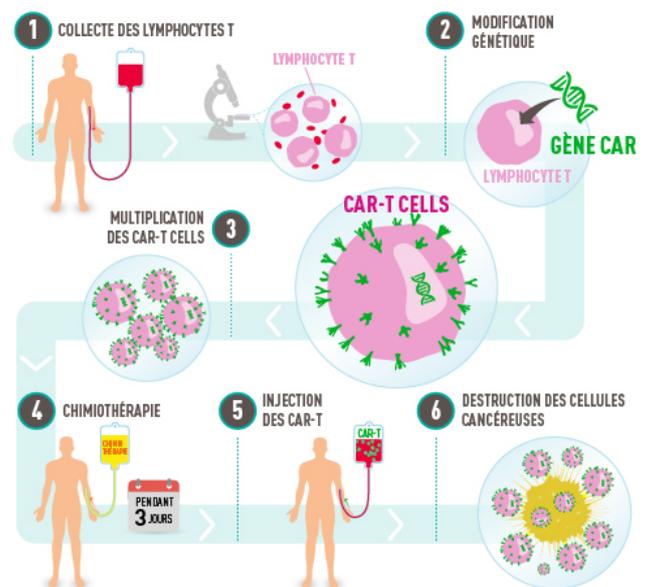
Cette technique de génie génétique nécessite d'importer plusieurs outils dans la cellule :

- des enzymes spécifiques (nucléases), appelées « **ciseaux moléculaires** » qui vont couper le génome là où c'est nécessaire. Les plus utilisés sont les CRISPR-Cas9, qui ont révolutionné l'approche car ils sont faciles à programmer et à utiliser en laboratoire ;
- un segment d'ADN qui sert à la réparation du génome et permettra de retrouver un gène fonctionnel.

## 3. Produire des cellules thérapeutiques par thérapie génique : les cellules CAR-T

Pour certaines pathologies complexes, il n'y a pas un gène unique à réparer ou à remplacer. Mais il est possible de concevoir des stratégies indirectes : en associant thérapie cellulaire et thérapie génique, on peut obtenir des cellules qui possèdent de nouvelles propriétés thérapeutiques permettant de combattre la maladie.

C'est le cas, par exemple, de l'immunothérapie du cancer avec les « **CAR-T cells** » : des lymphocytes T de patients atteints de leucémies B sont prélevés et génétiquement modifiés pour les armer d'un récepteur chimérique (CAR). Ce récepteur reconnaît l'antigène CD19 présents sur les cellules cancéreuses, ce qui permet de les éliminer une fois les CAR-T réinjectés au patient.



## > Les applications de la thérapie génique

La thérapie génique est un domaine en plein essor, notamment dans le champ du cancer et des maladies rares. De très nombreux essais cliniques prometteurs sont en cours dans le domaine du cancer, des myopathies, de l'hématologie (hémophilie, béta-thalassémie, drépanocytose, syndrome de Wiskott Aldrich), de l'ophtalmologie, de la mucoviscidose et des maladies neurodégénératives.

Sept thérapies géniques sont approuvées en Europe, parmi lesquelles on peut citer pour les maladies rares, **Luxturna** (amaurose congénitale de Leber) ou **Zolgensma** (amypotrophie spinale infantile).

# LA THÉRAPIE CELLULAIRE : DES CELLULES POUR RÉGÉNÉRER LES ORGANES

La thérapie cellulaire consiste à greffer des cellules pour réparer ou régénérer un organe ou un tissu endommagé.

L'objectif est de soigner durablement le patient grâce à une injection unique de cellules thérapeutiques. Ces cellules sont obtenues à partir de **cellules souches pluripotentes** (pouvant donner tous types de cellules) ou **multipotentes** (pouvant donner un nombre limité de types de cellules) provenant du patient lui-même ou d'un donneur. De nombreuses approches de thérapie cellulaire sont en cours de développement. Quelques-unes sont en outre déjà validées.

Plusieurs sortes de cellules souches sont utilisées pour obtenir des cellules différenciées et fonctionnelles adaptées à la thérapie cellulaire. Ces différents types de cellules partagent deux propriétés : celle de s'auto-renouveler indéfiniment, offrant un stock illimité de matériel, et celle de pouvoir donner naissance à plusieurs types cellulaires.

## Les cellules souches pluripotentes

Les cellules souches pluripotentes peuvent donner tous les types de cellules de l'organisme. Il peut s'agir de :

- **cellules souches embryonnaires** prélevées sur des embryons de 5 à 7 jours
- **cellules souches pluripotentes induites** (IPS pour Induced Pluripotent Stem cells) prélevées chez des adultes et reprogrammées en cellules pluripotentes par génie génétique.

Les chercheurs savent aujourd'hui obtenir la différenciation des cellules pluripotentes en plusieurs types cellulaires, comme des cellules de la rétine ou de la peau.

## Les cellules souches multipotentes

La thérapie cellulaire peut également être réalisée avec des cellules souches multipotentes qui peuvent se différencier en un nombre limité de types cellulaires.

Les plus utilisées sont les cellules souches mésenchymateuses, présentes dans tout l'organisme au sein du tissu adipeux, de la moelle osseuse, des tissus de soutien des organes, mais également au sein des os, des cartilages, des muscles... Ces cellules souches sont particulièrement faciles à prélever dans le tissu adipeux ou la moelle osseuse. Elles peuvent donner naissance à des cellules cartilagineuses (chondrocytes), osseuses (ostéoblastes), graisseuses (adipocytes), cardiaques (cardiomyocytes) ou à des fibres musculaires (myocytes).

D'autres cellules multipotentes peuvent être utilisées en thérapie cellulaire, comme les cellules souches cutanées. Ces dernières sont utilisées depuis les années 80 pour reconstituer les différentes couches de l'épiderme et greffer les grands brûlés. Les cellules souches de l'œil permettent, quant à elles, de réparer des lésions de la cornée.

Enfin, les cellules souches hématopoïétiques issues de la moelle osseuse sont à l'origine de toutes les cellules du sang : en cas de cancer hématologique, elles permettent de reconstituer un stock de cellules sanguines saines chez le patient, après avoir détruit ses propres cellules malades par chimiothérapie.

Le sang de cordon ombilical contient des cellules souches hématopoïétiques naïves sur le plan immunitaire, et donc très bien tolérées en cas de greffe. Le sang de cordon est utilisé pour traiter des hémopathies malignes comme les leucémies ou des lymphomes, ou encore des maladies génétiques comme l'anémie de Fanconi.

## Le problème de la compatibilité donneur-receveur

Le prélèvement des cellules souches utilisées en thérapie cellulaire peut être réalisé sur le patient lui-même. Il est alors dit **autologue** et les cellules thérapeutiques seront parfaitement tolérées par le patient sur le plan immunitaire. L'utilisation de cellules autologues est possible lorsqu'on a recours à des cellules souches multipotentes ou à des cellules IPS.

Lorsque les cellules souches thérapeutiques sont prélevées chez une autre personne que le patient, elles sont dites **allogènes**. Leur utilisation peut poser des problèmes de tolérance immunitaire : les cellules du donneur peuvent être reconnues par le système immunitaire du patient comme des éléments étrangers et être éliminées. Des rejets de greffe peuvent donc théoriquement avoir lieu. En cas de greffe de moelle, par exemple, le patient receveur doit suivre un traitement immunosuppresseur pour éviter ce rejet.

## > Les enjeux futurs de la thérapie cellulaire

Les indications de la thérapie cellulaire sont innombrables et les promesses sont réelles dans de nombreux domaines. On peut ainsi citer :

- L'utilisation de cellules souches cutanées pour reconstituer des feuilles d'épiderme en laboratoire et les greffer chez des grands brûlés.
- L'administration de cellules souches hématopoïétiques (greffe de moelle osseuse) utilisée dans le traitement des cancers du sang.
- L'utilisation de cellules souches embryonnaires humaines différenciées pour lutter contre la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) et contre la dystrophie maculaire de Stargardt.
- L'utilisation de cellules souches embryonnaires humaines différenciées en kératinocytes dans le traitement des ulcères cutanés associés à la drépanocytose.
- En cardiologie, la greffe de cellules cardiaques dérivées de cellules souches embryonnaires humaines.
- Pour le diabète de type 1, l'utilisation de cellules de pancréas productrices d'insuline obtenues à partir de cellules souches embryonnaires.
- Des essais cliniques dans le domaine de la rhumatologie (arthrose), des maladies neurodégénératives (maladies de Parkinson ou d'Alzheimer) ou des dégénérescences musculaires (myopathies), et dans le futur la possibilité de produire des cellules sanguines, y compris des plaquettes, en quantité illimitée pour couvrir les besoins en sang des hôpitaux.