

# GUÉRIR L'HÉMOPHILIE EN APPORTANT LE GÈNE NORMAL

## L'ENJEU

Ne plus avoir besoin de traitements réguliers tout au long de sa vie.

## LES AXES DE RECHERCHE

La thérapie génique est la voie de recherche la plus appropriée pour guérir l'hémophile. Il s'agit d'introduire, par une seule injection, une copie saine du gène, « gène-médicament », dans les cellules du patient pour qu'elles fabriquent la protéine manquante, de façon continue dans le temps. Toute la difficulté de cette approche est d'arriver à faire pénétrer le gène-médicament dans les cellules ou les tissus d'un individu.

## STRATÉGIE EMPLOYÉE

Le gène-médicament va être inséré dans un vecteur pour être transporté jusqu'à la cellule réceptrice. Les vecteurs sont des virus modifiés génétiquement, sécurisés. Les vecteurs actuellement les plus utilisés sont des AAV (Adeno-Associated Virus) et les lentivirus. Chacun a ses avantages et ses inconvénients.

## LE DEGRÉ D'AVANCEMENT DE LA RECHERCHE

Les premiers traitements par thérapie génique des maladies du système immunitaire (les « bébés bulles »), datent des années 1990, avec un vecteur rétroviral de première génération. Si ces traitements ont démontré leur efficacité, ils ont aussi engendré dans certains cas la survenue de leucémies. Dans les 10 années

suivantes, l'intérêt de la communauté scientifique pour la thérapie génique a alors diminué, entraînant une chute du nombre d'essais cliniques et du nombre de patients inclus. Mais la recherche a continué et ces dernières années ont vu apparaître une génération de vecteurs plus sûrs, des preuves de concepts réussies et les premiers résultats sont prometteurs. Maintenant les grands laboratoires pharmaceutiques commencent à investir dans ces nouvelles thérapies. Une première preuve de l'efficacité de la thérapie génique pour traiter l'hémophilie B a été publiée dès 2011. À ce jour, une dizaine de malades ont été traités par cette méthode, avec un taux d'expression du FIX d'environ 5%, transformant ces hémophiles sévères en hémophiles modérés. Avec pour certains un recul de 5 ans, la moitié d'entre eux ont pu arrêter leurs injections, les autres ayant pu les espacer.

Très récemment, une équipe américaine a présenté l'obtention d'un taux d'expression de FIX de 25 à 30% chez 4 patients. Un premier essai de thérapie génique de l'hémophilie A vient d'être réalisé sur 9 patients mais avec des résultats qui devront être confirmés.

## QUELS LABORATOIRES TRAVAILLENT SUR CE PROJET ?

Plusieurs groupes (académiques ou privés) travaillent sur cette thématique, et parmi eux, les équipes de Spark Therapeutics, freeline Therapeutics, Dimension Therapeutics, Uniqure, Biomarin.

**Les chercheurs ont besoin de votre soutien pour faire avancer ce projet**

## POUR EXEMPLE

L'équipe du Dr Federico Mingozzi à l'Institut Génethon et l'unité Inserm 951 est un des groupes en France qui travaille sur la recherche en thérapie génique pour les troubles de la coagulation. Cette équipe se compose d'environ 15 membres, y compris chercheurs, étudiants et techniciens avec différentes compétences.

Un des projets développés dans cette équipe est d'étudier et moduler la réponse immunitaire de l'organisme contre les vecteurs AAV utilisés en thérapie génique afin d'augmenter l'efficacité du traitement. Grâce à un projet démarré en 2015, cette équipe travaille sur l'élaboration de stratégies sûres et efficaces pour limiter la réponse immunitaire contre l'AAV en utilisant des nanoparticules bien tolérées par l'organisme. Ces études aideront à améliorer les approches de



thérapie génique actuelles, et aussi à développer des approches alternatives afin de permettre de traiter le plus grand nombre de patients de manière spécifique et sécurisée.