INSTITUT PASTEUR

Inserm

Institut national
de la santé et de la recherche médicale

Paris, le 29 novembre 2005

DOSSIER DE PRESSE

A l'occasion de l'Euroconférence « Thérapie génique et cellulaire » Paris, jeudi 1er- vendredi 2 décembre 2005…

Cellules souches, thérapie cellulaire et génique, résultats cliniques et avancées biologiques et technologiques; tels sont quelques-uns des grands thèmes discutés lors des deux journées de l'Euroconférence « Thérapie génique et cellulaire » organisée par l'Inserm et l'Institut Pasteur. Des progrès ont été réalisés récemment dans la compréhension du développement des cellules souches embryonnaires humaines. De même, les processus moléculaires impliqués dans la différenciation de ces cellules au sein de tous les tissus de l'organisme, sont l'objet de nombreux travaux. Face à ces développements, la confrontation régulière entre nouvelles connaissances sur le développement physiologique d'un organe et les pathologies humaines éventuellement associées, s'avère nécessaire.
C'est l'objet de la rencontre internationale de haut niveau qui a lieu dans le cadre de cette Euroconférence, organisée à Paris les 1er et 2 décembre prochains.

Cellules souches et thérapie

L'utilisation de la cellule souche hématopoïétique (CSH) adulte à visée thérapeutique a connu des progrès significatifs au cours des trente dernières années ; progrès quant au nombre de pathologies différentes qui peuvent bénéficier de son utilisation (maladies héréditaires, maladies acquises bénignes ou tumorales), progrès quant au nombre de patients traités : 45 000 patients par an dans le monde reçoivent un traitement basé sur l'utilisation des C.S.H., progrès enfin portant sur les sources différentes de ces cellules et les résultats cliniques.
Par ailleurs, la sélection, l'expansion et l'introduction d'un gène médicament dans ces cellules ex-vivo avant leur injection, récemment pratiquées par plusieurs équipes dans le monde, laissent entrevoir de nouvelles avancées thérapeutiques possibles. Aujourd'hui, l'expertise acquise dans l'utilisation de ces techniques a permis de démontrer que la thérapie génique peut être utilisée pour corriger le phénotype d'une maladie héréditaire.
Cette preuve de principe reste à ce jour limitée à trois pathologies du système lympho-hématopoïétique qui sont deux formes différentes de déficit immunitaire primitif (SCID) et une pathologie des granulocytes (CGD).
Une trentaine de patients ont été traités par cette approche en Europe avec un bénéfice clinique certain pour la majeure partie d'entre eux, cependant une toxicité a été enregistrée dans le protocole de thérapie génique pour la forme liée au chromosome X de Déficit Immunitaire Combiné Sévère (SCID-XI).

Thérapie génique : résultats et difficultés

L'ensemble des données biologiques recueillies à partir de l'étude des cellules corrigées des différents patients suivis, souligne l'avantage sélectif conféré à ces cellules

hématopoïétiques corrigées. Cet avantage sélectif peut venir du transgène (le gène introduit pour « corriger » la pathologie) et donc de la physiopathologie de la maladie. D'autres pistes ont suggéré que les propriétés biologiques de l'intégration provirale pouvaient également jouer un rôle.
En effet, les rétrovirus utilisés, – ces « véhicules » qui guident le gène, et aident à son intégration au génome –, s'intègrent uniquement dans des gènes qui sont en phase active de transcription (ce processus qui aboutit, à partir d'un gène à une protéine, via une « transcription » en ARN).
Ainsi, il apparaît que les intégrations dans les gènes impliqués dans la survie et la prolifération des progéniteurs hématopoïétiques – les cellules à l'origine de l'ensemble des cellules sanguines (hématies ou globules rouges, lymphocytes et autres cellules du système immunitaire, plaquettes) – sont hautement sélectionnées au cours du temps car elles confèrent à la cellule un avantage par rapport aux cellules n'ayant pas ces intégrations.
Ces intégrations, à côté des gènes impliqués dans la survie et la prolifération des cellules hématopoïétiques, propres aux rétrovirus, expliquent probablement l'effet clinique bénéfique observé récemment dans une pathologie de la fonction bactéricide des granulocytes où le transgène véhiculé n'est pas responsable par lui-même de l'avantage sélectif.

De nouveaux rétrovirus défectifs, dérivés du HIV, ont été mis au point et seront évalués en 2006. Ces nouveaux vecteurs semblent réunir les critères d'une plus grande sécurité biologique par rapport au rétrovirus de type C (les rétrovirus utilisés dans le cas des 3 essais cliniques en cours : ADA, SCID-X1 et CGD) en attendant la mise au point d'une véritable « chirurgie du génome ».

Chirurgie génomique : une nouvelle ère ?

Une approche thérapeutique nouvelle est envisageable aujourd'hui, ayant recours à des biotechnologies en ingénierie des génomes de plus en plus fines. Il est possible aujourd'hui de déterminer le profil génétique d'un patient ce qui permet d'établir le type de déficience qu'il comporte. Des cellules du patient sont prélevées et mises en culture. Ces cellules subissent une chirurgie génomique ciblée corrigeant la déficience ou le dérèglement du programme génétique. Une vérification de la précision et de la qualité de la réparation est effectuée sur ces cellules post-intervention. Cette vérification permet de s'assurer que le reste du génome n'a pas subi d'altération autre par rapport au génome avant l'intervention. Le processus vise à redonner à un génome défectueux ainsi réparé une nouvelle capacité à régénérer un tissu fonctionnel. Ces cellules peuvent ensuite être réimplantées chez le patient pour reconstituer l'organe déficient.

Les stratégies de réparation des lésions par la thérapie génique permettent également d'apporter un facteur correctif dans des maladies dégénératives. La greffe de cellules souches neurales chez des patients atteints de maladies neurodégénératives telles que la maladie de Parkinson, nécessite l'utilisation associée de vecteurs capables d'induire l'expression de gènes étrangers dans le système nerveux central. Ces vecteurs sont devenus disponibles. Cette approche suppose que le système nerveux central possède une plasticité suffisante pour incorporer des cellules nouvelles dans l'architecture existante. Il est possible que des cellules neurales progénitrices aient cette capacité, soit spontanément, soit après reprogrammation génétique.

Cellules souches : mieux les connaître pour mieux les utiliser en thérapie

En parallèle, et pour essayer d'améliorer l'efficacité de la thérapie génique, les progrès visant à élucider les mécanismes moléculaires qui contrôlent la réplication «conservative » de la cellule souche hématopoïétique et sa différentiation sont suivis par la médecine régénérative avec beaucoup d'intérêt.
Dans cette optique, trois catégories de gènes focalisent l'intérêt des recherches menées actuellement. Les facteurs de transcription, ces gènes capables d'activer la transcription d'autres gènes (HOXB4), constituent la première catégorie. Les gènes qui contrôlent la

production de molécules « signaux » dans la cellule, de type cytokines hématopoïétiques, mais également les protéines de la famille WNT et les récepteurs de la famille Notch – impliquées dans l'auto-renouvellement des cellules souches–, forment la deuxième. Le troisième groupe de gènes d'intérêt réunissant des gènes qui régulent le cycle cellulaire.
Des évidences biologiques existent montrant que la modulation de ces différentes familles de gènes peuvent induire l'expansion des cellules souches hématopoïétiques. Ce qui permettrait d'accroître l'efficacité de leur correction par transduction virale et dans le cas du sang du cordon pourrait augmenter le taux de prise du greffon.

Pour en savoir plus

→ Programme complet des deux journées accessible à l'adresse à :
http://www.inserm.fr/fr/actualites/agenda/index.jsp?action=view&id=623

Contacts presse :
Séverine Ciancia
Inserm
Tél : 01 44 23 60 86
Mél: presse@tolbiac.inserm.fr

Nadine Peyrolo
Institut Pasteur
Tél: 01 45 68 81 46
Mél : presse@pasteur.fr