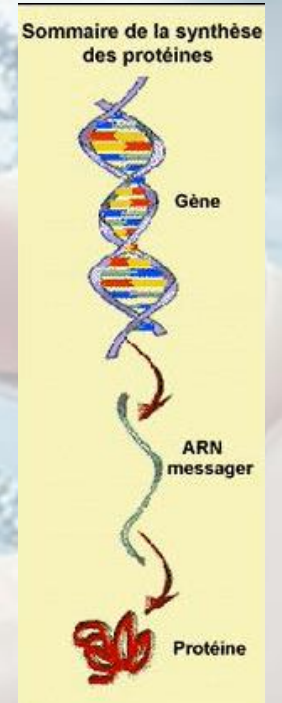


A hand holding surgical forceps is shown cutting through a DNA double helix structure. The background is filled with numerous other DNA double helix structures, creating a sense of depth and complexity. The lighting is bright, highlighting the metallic sheen of the forceps and the intricate details of the DNA strands.

2. Thérapies géniques

Introduction

- ❑ Certaines maladies sont provoquées par des gènes défectueux qui produisent des **protéines défectueuses** qui:
 - ❖ Ne fonctionne pas
 - ❖ fonctionne mal
 - ❖ comporte de manière trop agressive
- ❑ Ces gènes défectueux sont appelés **gènes défectueux oncogènes**.
- ❑ exemple: pour traiter le diabète, on administre de l'insuline au lieu de réparer les gènes défectueux dans les cellules pancréatiques qui les empêchent en fait de produire seules une quantité adéquate d'insuline.)))



Historique

- ❑ La **thérapie génique** a été initialement conçue comme une approche thérapeutique destinée aux **maladies monogéniques** (i. e. liée à la dysfonction d'un seul gène), délivrant aux cellules un gène « **sain** » capable de suppléer le gène « **malade** ».
- ❑ Au cours des deux dernières décennies, l'évolution rapide des connaissances et des technologies a permis de démultiplier les stratégies possibles et d'élargir leur utilisation à de très nombreuses indications, dont certains cancers.

Définition

- ❑ La thérapie **génique** consiste à administrer une **séquence nucléotidique thérapeutique** (généralement assimilée à un **gène**) qui code pour un produit conférant une propriété particulière aux cellules et/ou à leur descendance (généralement une protéine dont le rôle sera de restaurer une fonction déficiente chez le receveur)
- ❑ Introduction d'une forme fonctionnelle d'un gène muté chez le patient ou de conférer une nouvelle propriété à la cellule (production de cytokines, destruction de cellules tumorales, vaccination contre des antigènes tumoraux ou microbiens).

Différentes stratégies de thérapie génique

1. Suppléer un gène « malade »

- ❑ Cette stratégie consiste à **importer la copie d'un gène fonctionnel** dans une **cellule cible**, pour qu'elle s'y exprime et aboutisse à la production de la protéine qui fait défaut. Le gène est acheminé grâce à **un vecteur**.
- ❑ Il s'agit de la première stratégie développée en thérapie génique, pour traiter les maladies monogéniques. Le gène thérapeutique importé ne modifie pas le gène malade : il vient simplement s'ajouter au patrimoine génétique des cellules pour compenser la fonction déficiente.

In vivo

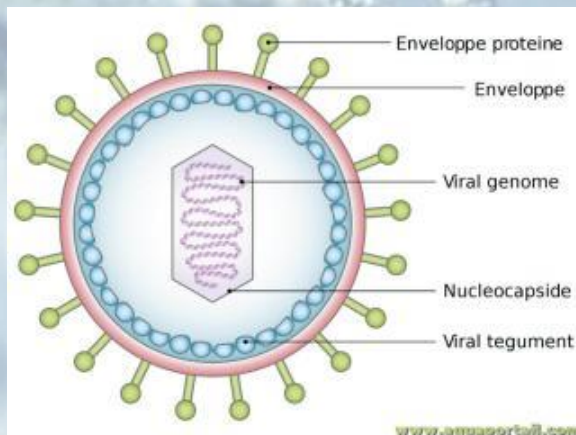
Directement dans l'organisme le patient

ex vivo

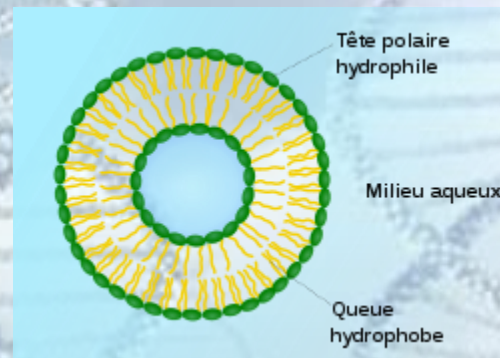
Afin de modifier génétiquement les cellules en laboratoire avant de les réinjecter au malade

Vecteurs

- ❑ **Vecteurs viraux:** sont les plus utilisés. Ils ont la capacité d'éviter d'être détruits par le système immunitaire humain et d'insérer leur propre matériel génétique dans des cellules humaines.
- ❑ **Vecteurs non viraux:** ADN nu , Liposome



Virus modifié

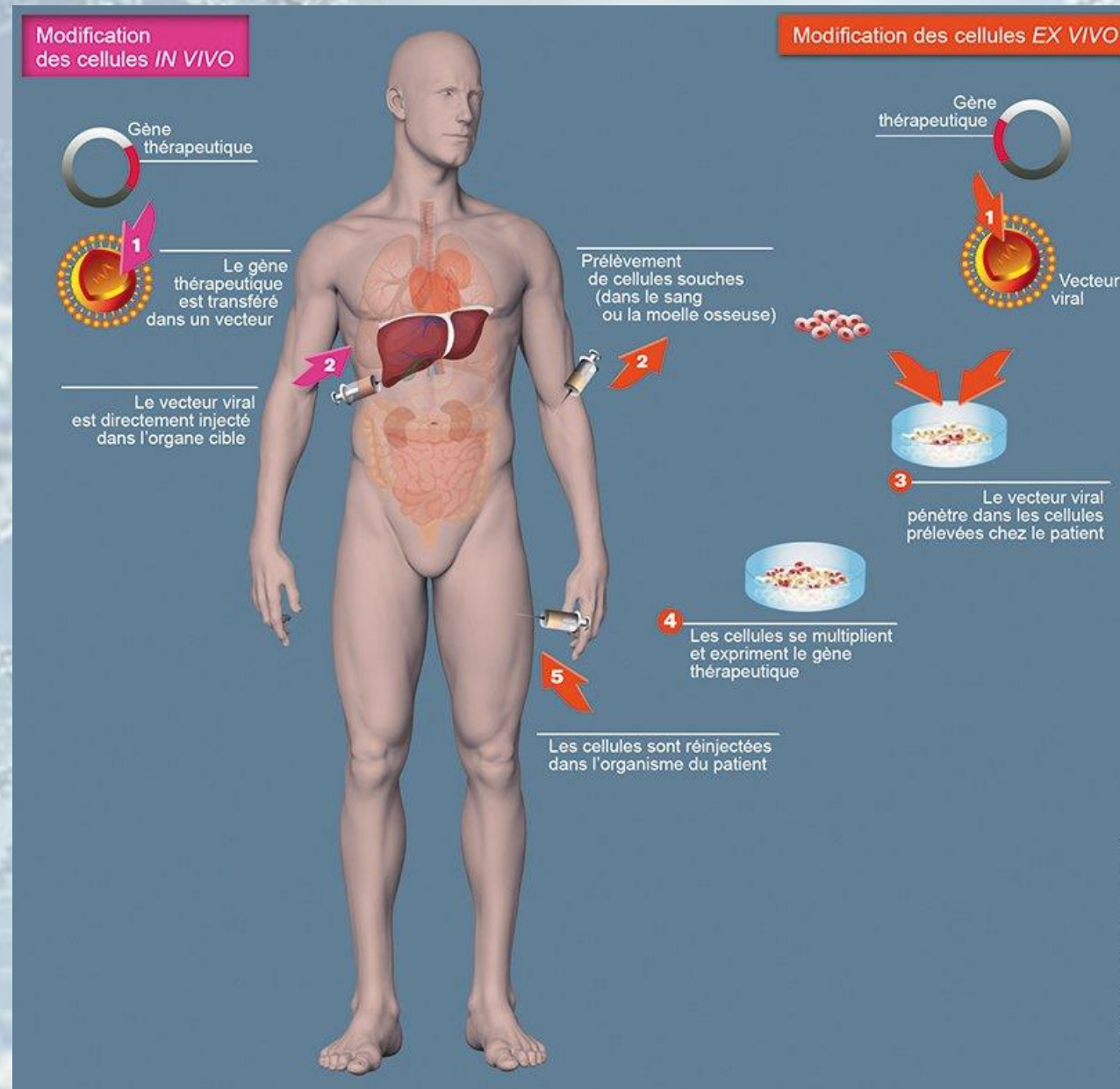


Liposome



ADN nu

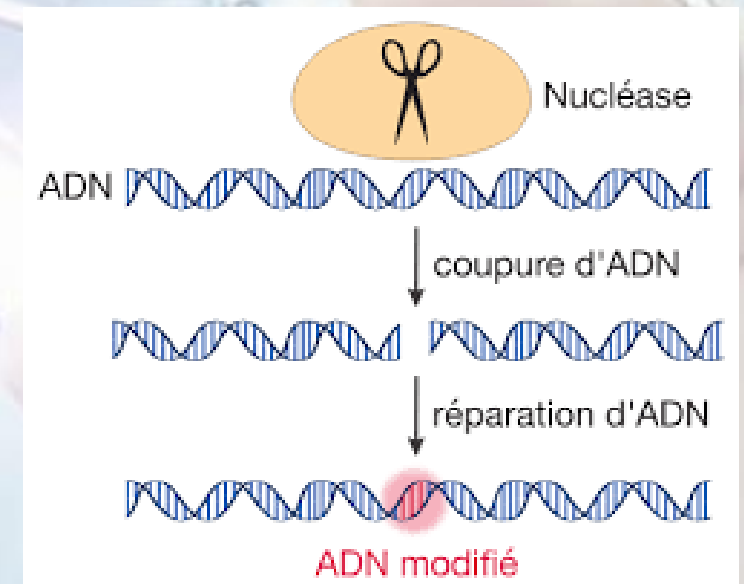
2. Thérapies géniques



Différentes stratégies de thérapie génique

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

- ❑ Cette stratégie, appelée **édition génomique**, permet de réparer des mutations génétiques de façon ciblée. Elle nécessite d'importer plusieurs outils dans la cellule :
 - ❖ des **enzymes spécifiques (nucléases)** qui vont couper le génome là où c'est nécessaire
 - ❖ un **segment d'ADN** qui sert à la réparation du génome et permettra de retrouver un gène fonctionnel



Différentes stratégies de thérapie génique

2. Modifier l'ARN pour obtenir une protéine fonctionnelle

- ❑ Cette technique consiste à faire produire par la cellule une version modifiée de la protéine qui lui fait défaut.
- ❑ Cela nécessite l'injection de petits oligonucléotides anti-sens qui se fixent sur l'ARN messenger transcrit à partir du gène muté et en modifient l'épissage, une étape importante avant sa traduction en protéine.