

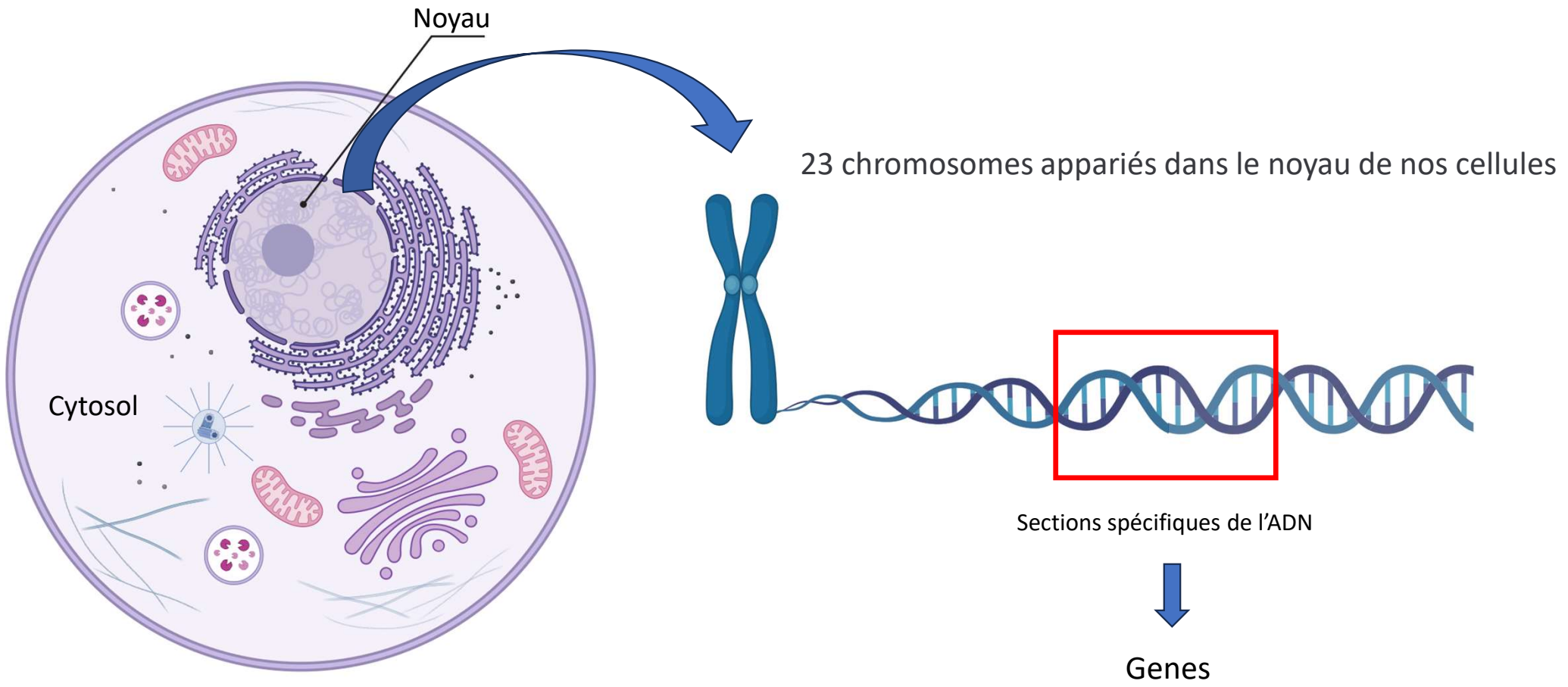
Thérapie génique : de quoi s'agit-il, comment fonctionne-t-il et comment peut-on l'appliquer

19 septembre 2023
Dr. Federica Pilotto

Outlook

- Qu'est-ce qu'un gène ?
- Différents types de mutations
- Comment fonctionne la thérapie génique?
- Comment la thérapie génique est-elle administrée?
- Principales stratégies de thérapie génique
 1. Antisense oligonucleotides (ASOs)
 2. À médiation virale
 3. Édition du génome (CRISPR-Cas9)
- Défis et risques
- Quelques exemples de maladies neurodégénératives

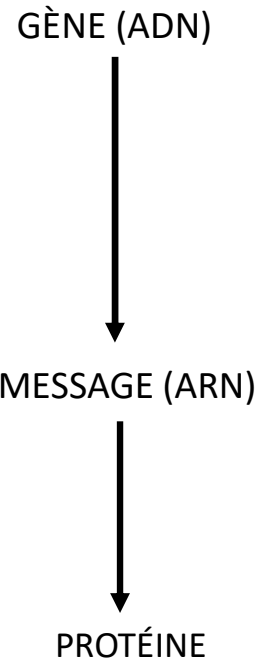
Qu'est-ce qu'un gène ?



Qu'est-ce qu'un gène ?

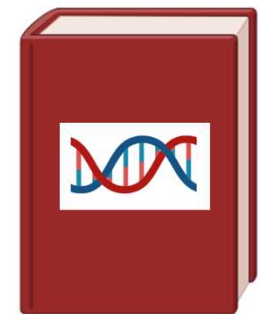


- L'ADN contient toutes les informations nécessaires pour construire et maintenir un organisme
- Il y a environ 25 000 gènes dans chaque cellule humaine
- L'ARN transporte ces informations en dehors du noyau
- Chaque gène est responsable de la production d'une protéine fonctionnelle



1 exemplaire du père

1 copie de la mère



Troubles héréditaires dominants **Troubles héréditaires récessifs**
Mutation d'une copie d'un gène Mutation des deux copies d'un gène

Différents types de mutations



Faute d'orthographe

Différents types de mutations



Répétition

Différents types de mutations



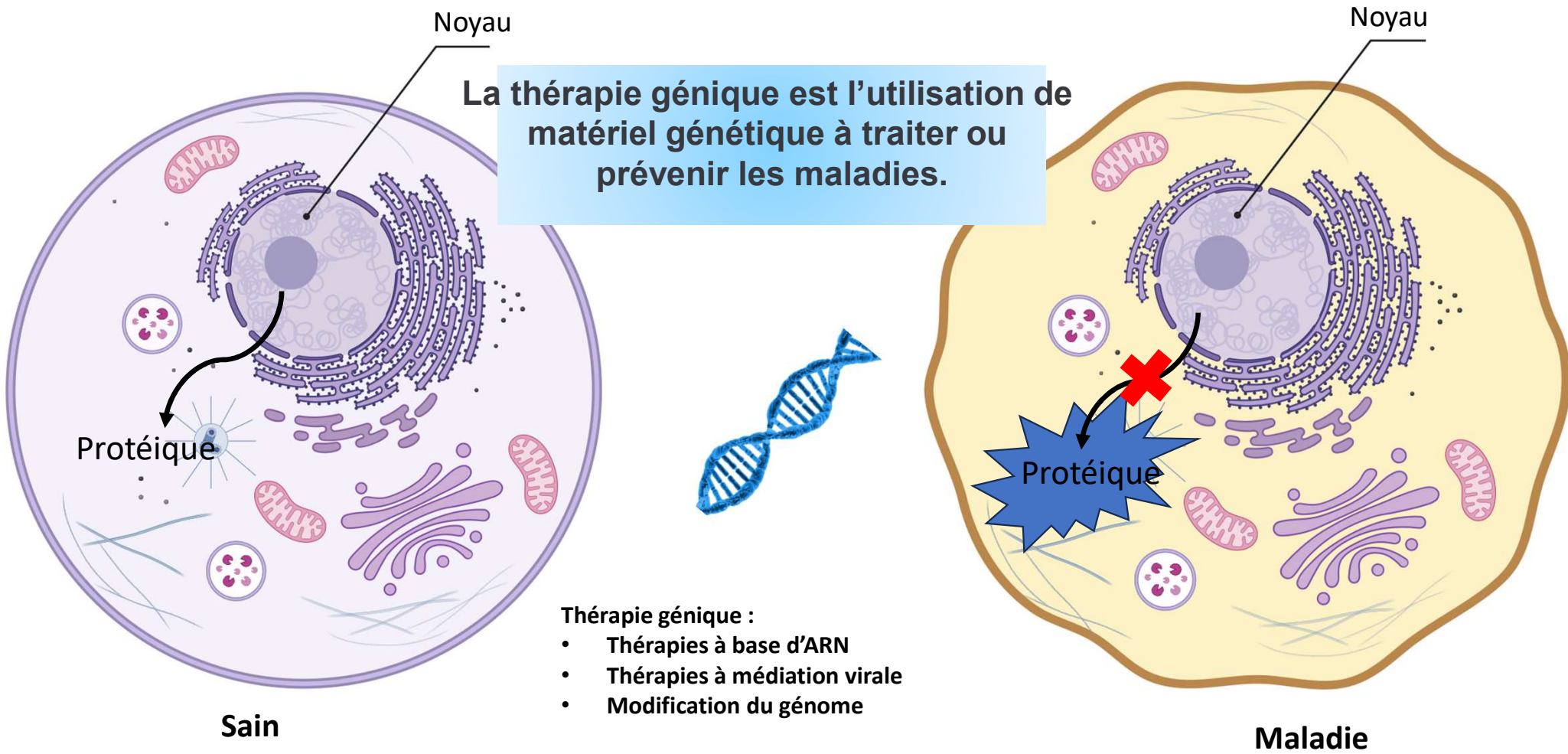
Suppression

Différents types de mutations

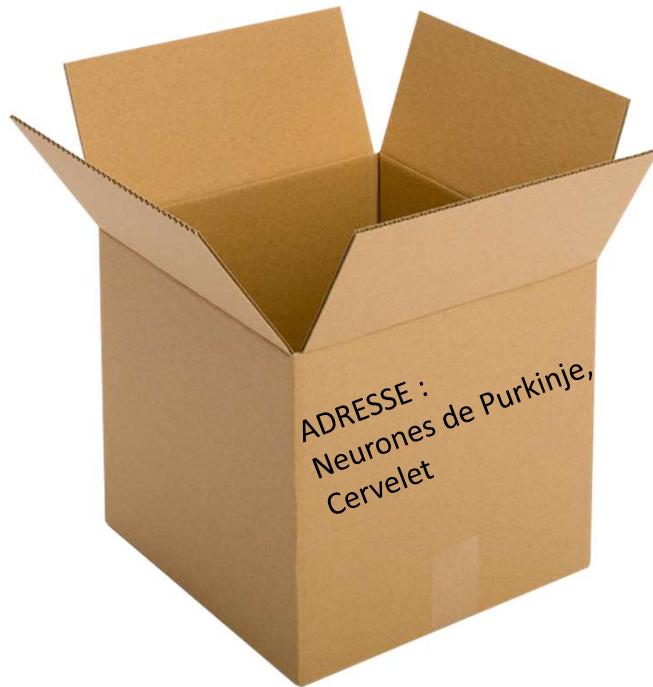


Dédoublément

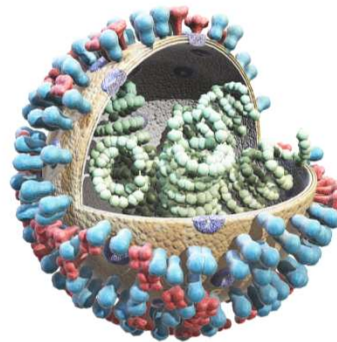
Gènes et thérapie génique



Comment la thérapie génique est-elle administrée?

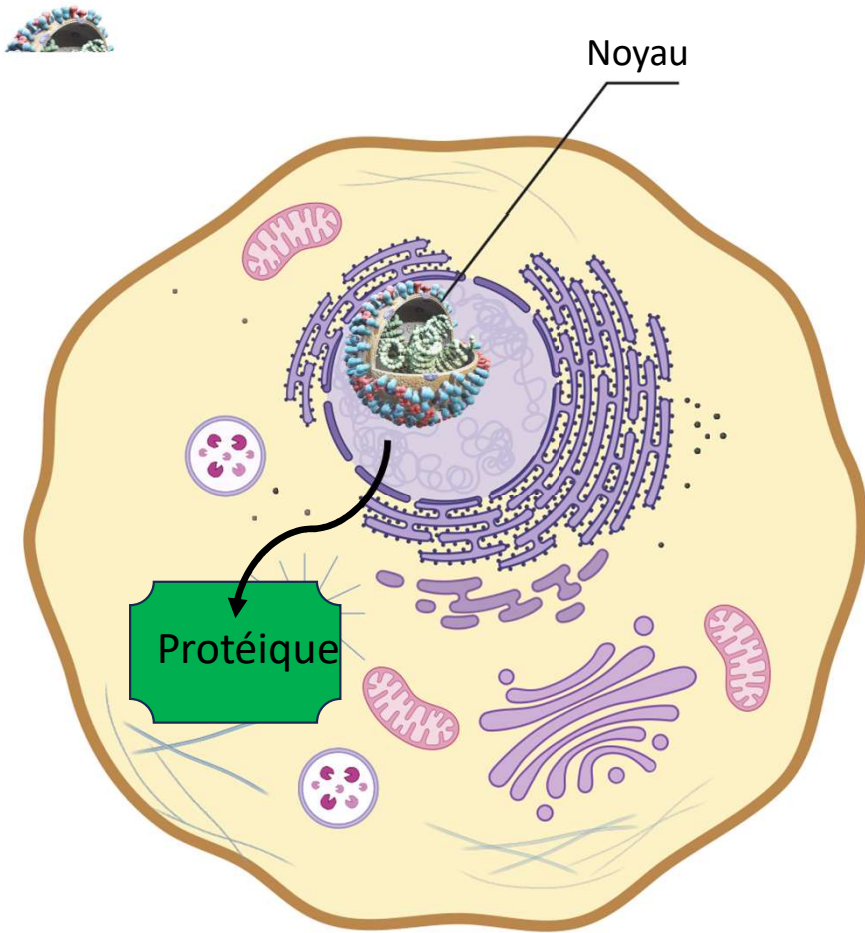


Le matériel génétique est livré par un **vecteur**.



Par exemple : **Virus**

Comment fonctionne la thérapie génique?



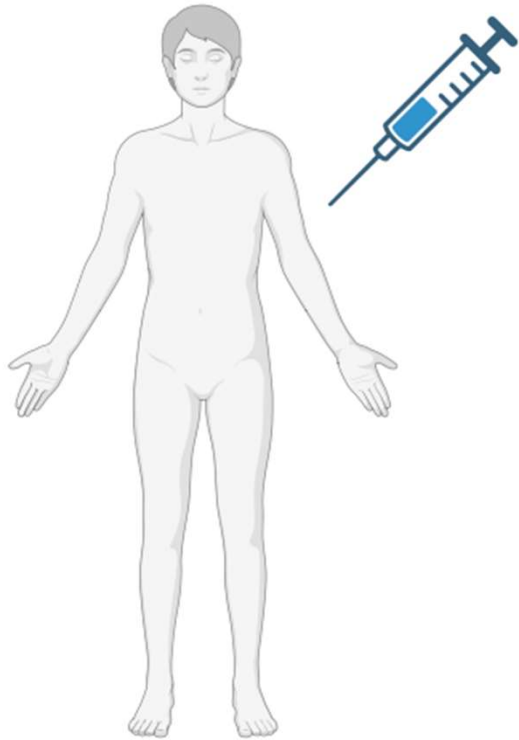
Le matériel génétique a des instructions pour changer comment une protéine spécifique est produite par la cellule.

- Réduit les protéines pathogènes
- Augmente la production de protéines fonctionnelles
- Produit des protéines nouvelles et/ou modifiées

Maladie

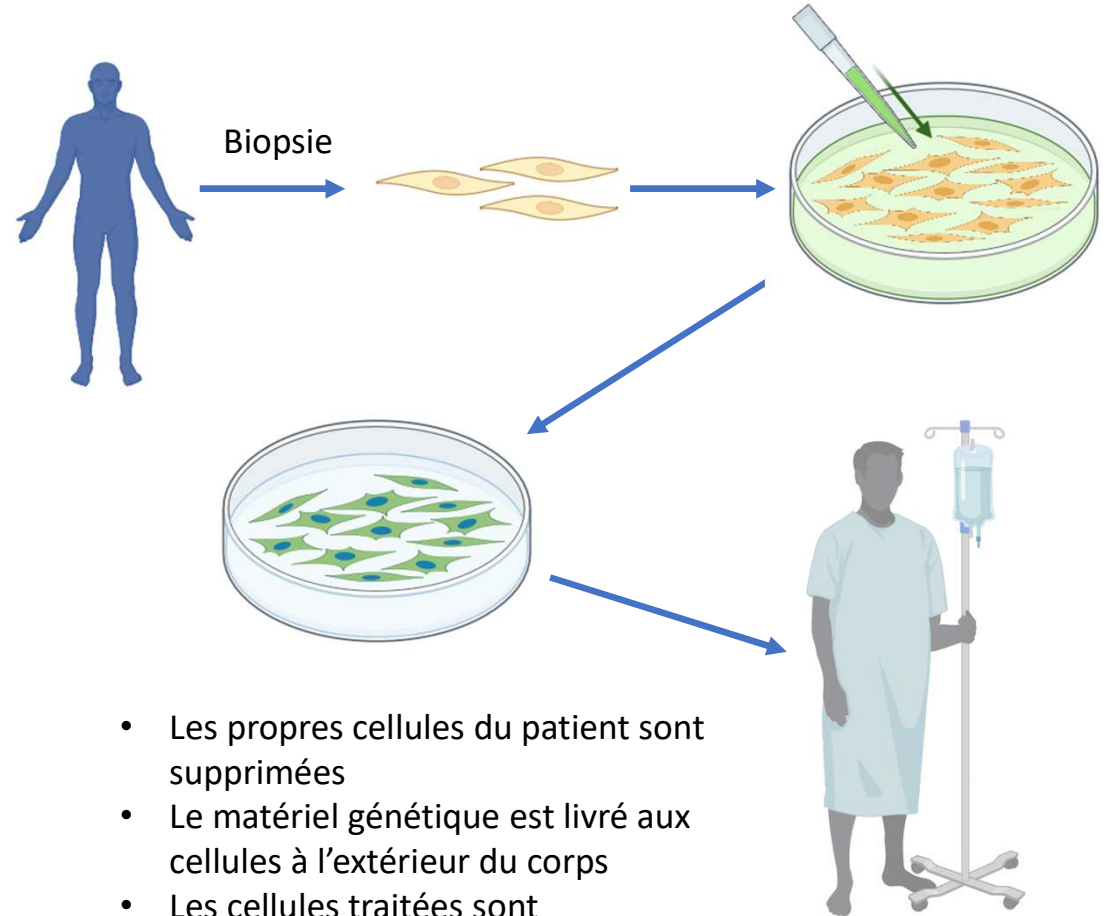
Comment la thérapie génique est-elle administrée?

In-vivo



Le matériel génétique est livré directement chez un patient

Ex-vivo

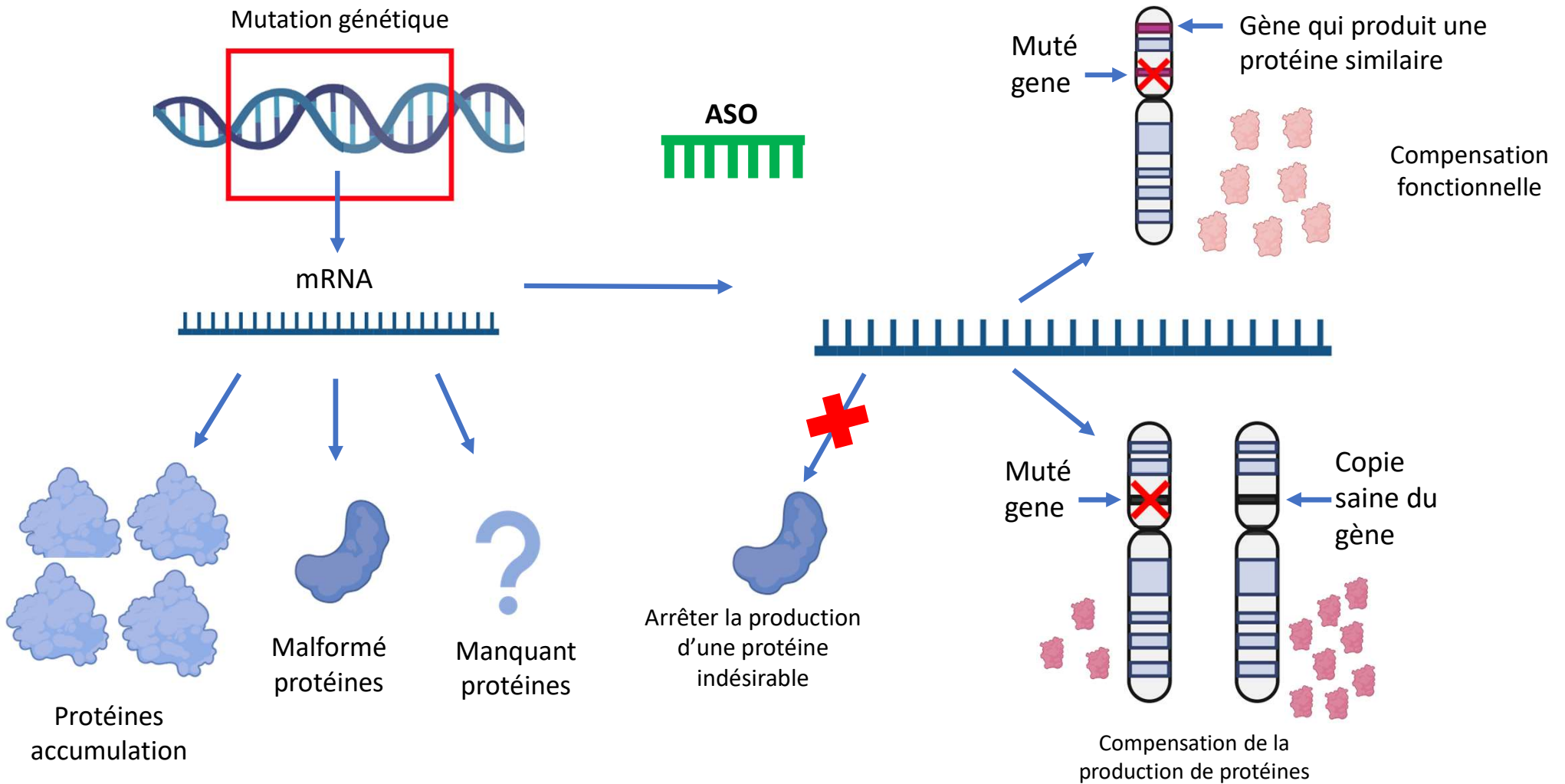


- Les propres cellules du patient sont supprimées
- Le matériel génétique est livré aux cellules à l'extérieur du corps
- Les cellules traitées sont retournées au patient

Principales stratégies de thérapie génique

1. **thérapies à base d'ARN; p. ex., oligonucléotides antisens (OLS)**
2. **Thérapies à médiation virale**
3. **Édition du génome (CRISPR-Cas9)**

Antisense oligonucleotides (ASOs)



Quelques exemples de maladies neurodégénératives

Table 2. Clinical trials of antisense oligonucleotides in toxic gain-of-function neurodegenerative diseases.

| Disease 1 Target | Cellular Function | ASO | Phase | ASO Type/Modifications | Ref./Clinical Trial |
|------------------------|---|---|------------------------------|--|---|
| HD-HTT | Brain development, involved in vesicle trafficking and recycling, cell division, | Tominersen, IONIS-HTT _{Rx} | Phase III halted (03/21) | Non-allele-specific, PS 2'-MOE | [2,84,108] NCT03842969 |
| HD-HTT | ciliogenesis, autophagy, development [107] | WVE-003 (WVE-120101 & 120102: suspended) | Phase I/II | Allele-specific, PS stereopure | [2,72,109] NCT05032196 |
| ALS/FTD-FUS | DNA/RNA metabolism [110] | Jacifusen/ION36 | Phase III | Mutation-specific (p.P525L), PS 2'-MOE | [111–113] NCT04768972 |
| ALS-SOD1 | Antioxidant [114] | Tofersen/IONIS-SOD1 _{Rx} (BIIB067) | Phase III | Non-allele-specific, PS 2'-MOE | [115,116] NCT02623699 NCT03070119 |
| ALS/FTD-C9ORF72 | Repeat in noncoding region [117] | IONIS-C9 _{Rx} (BIIB078) | Phase I discontinued (03/22) | Non-allele specific, PS 2'-MOE | NCT03626012 NCT04288856 |
| ALS/FTD-C9ORF72 | | WVE004 | Phase I/II | Allele-specific (Targeting V1 and V3 transcript), PS PG stereopure | [118,119] NCT04931862 |
| ALS/SCA2-ATXN2 | RNA metabolism [120] | ION541 (BIIB105) | Phase I/II | PS 2'-MOE | [83,121] NCT04494256 |
| AD/FTD-MAPT (TAU) | Stabilizing & promotion of microtubule assembly [122] | IONIS-MAPT _{Rx} (BIIB080) | Phase II | PS 2'-MOE | [123] |
| SCA3-ATXN3 | Deubiquitinase [120] | ION260 (BIIB132) Suspendu | Phase I | Non-allele-specific, PS 2'-MOE | [100,121] NCT05160558 |
| PD-LRRK2 | Kinase involved in lysosomal processes, autophagy, mitophagy, vesicle trafficking [124] | ION859 (BIIB094) | Phase I/II | PS 2'-MOE | [125] NCT03976349 |
| PD-SNCA | Presynaptic protein, involved in SNARE complex assembly [126] | ION464 (BIIB101) | Phase II | PS 2'-MOE | [127] NCT04165486 |
| Alexander disease-GFAP | Intermediate filament [128] | Zilganersen, ION373 | Phase II | Non-allele-specific, PS 2'-MOE | [129] NCT04849741 CAS2305355-56-8 |

Quelques exemples de maladies neurodégénératives

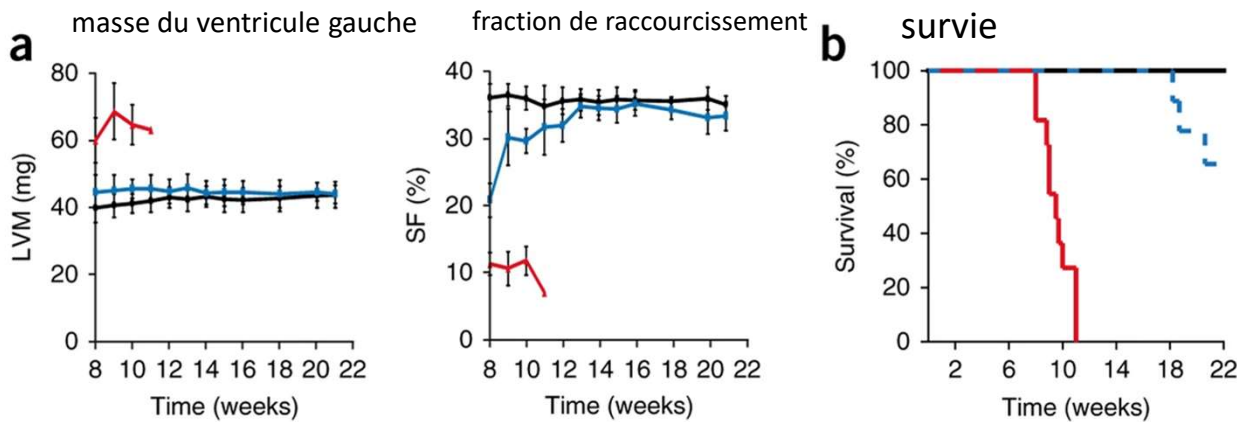


Thérapie génique pour traiter le
Cardiomyopathie de l'ataxie de Friedreich

Normal



Hypertrophique



Perdomini M et al., *Nat Med* 2014; 20:542

Maintenant en phase 1/2 d'essai clinique (sécurité et efficacité) AAVrh.10hFN (LX2006)

Merci de votre attention

