

La thérapie génique - *Hélène Puccio, Massimo Pandolfo*

Rencontre annuelle AFAF- Avril 2019



Le principe : Introduction de matériel génétique sain dans une cellule pour corriger les effets du gène défectueux. Les virus adéno-associés (AAV) sont utilisés afin d'introduire le gène dans les cellules ; ce sont des virus désactivés avec le gène médicament.

La thérapie génique

Avantages

- La TG peut traiter une maladie génétique
- Pourrait ralentir, stopper ou faire reculer la maladie
- Devrait guérir pendant longtemps - on espère la vie entière
- Un seul traitement- pas de traitement répété

Inconvénients

- Risque de réaction immunitaire
- Irréversible - on ne peut pas l'arrêter s'il y a un problème
- Pas d'interrupteur ON/OFF
- Très cher à développer et à fabriquer
- Une deuxième administration, si la première ne marche pas, n'est pas possible pour l'instant

Les difficultés en Thérapie Génique

1- Dose thérapeutique

- Dose suffisamment haute pour atteindre tous les tissus/cellules
- Augmenter les capacités de fabrication

- Haute dose : profil de sécurité
- Améliorer l'administration pour toucher tous les tissus concernés

2- Effet à long terme?

3- Améliorer la recherche clinique, les essais thérapeutiques et le recrutement

- Petite cohorte
- Trouver les critères cliniques pour mesurer la réussite de l'administration et l'effet clinique

4- Trouver la feuille de route pour le développement : aller d'un petit labo académique à un environnement industriel

5- Coût très élevé

Thérapie génique : particularités des essais cliniques

- Pas de volontaires sains
- Première phase avec très peu de patients (2 à 4)
- Inclusion plus lente avec plus d'évaluations et surveillance très importante
- Dosage de départ estimée déjà suffisante pour avoir un effet thérapeutique potentiel, doses plus élevées testées ensuite
- Il est possible que les patients inclus dans un essai de TG ne puissent plus participer à un autre essai de TG
- Les essais initiaux sont susceptibles d'être suivis d'essais avec un plus grand nombre de patients, si et seulement si la TG fait la preuve de son efficacité en toute sûreté, mais des essais plus petits que les essais avec d'autres traitements.

Est-ce que l'AF est un bon candidat pour la thérapie génique ?

Oui

- L'AF est une maladie monogénique
- La FXN suffisamment petite pour tenir dans les vecteurs AAV
- Les patients ont tous un peu de FXN dans leur corps
- Donc moins de risque de réponse immunitaire, à priori
- Pas besoin de traiter tous les tissus à priori - neurones (et pas tous) et muscle cardiaque

Non

- Risque de réaction immunitaire contre le virus
- La frataxine doit aller dans la mitochondrie
- La frataxine n'est pas sécrétée par les cellules - chaque cellule doit être corrigée
- Certains tissus sont difficiles à atteindre

Preuves de concept dans l'AF

- Aspect cardiaque chez la souris 2013-2014
- Aspect neurologique chez la souris 2017-2018



- **Développement préclinique en 2018-2019 :**
 - **Biotech Privées :** Voyager-Adverum- Agilis (PTC)-Bamboo (Pfizer)
 - **recherche Académique :** IGBMC-Univ Canada-Univ Floride
 - Etudes chez le gros animal pour évaluer la faisabilité de l'approche par thérapie génique - recherches sur le mode d'administration du vecteur contenant le gène médicament, et la toxicité.
 - **Questions sur le développement préclinique**
 - L'expression du gène introduit dans les cellules ciblées doit être suffisante mais pas excessive ; il faut éviter un excès d'expression du gène dans certaines organes (surtout le foie).
 - L'expression du gène introduit doit durer dans le temps et rester stable.
 - Il faut prévenir les **réponses immunitaires** qui pourraient compromettre la réussite du traitement (voir expérience avec l'hémophilie).

Et des questions majeures encore à résoudre avant un essai clinique...

- Quelle quantité de frataxine ? Peut-on l'administrer dans tous les tissus nécessaires ? Quel sera le mode d'administration ?
 - Les vecteurs actuels sont-ils suffisants pour atteindre tous les tissus ?
 - Quel pourcentage de neurones, cellules cardiaques doit-on corriger pour avoir un effet bénéfique ?
- Est-ce que trop de frataxine est dangereux ?
 - À court terme, à long terme ?
- Comment optimiser le gène ou le vecteur pour réduire les risques ?
- Comment produire le vecteur médicament en grande quantité ?

- Quel type d'immunosuppression doit-on utiliser pour augmenter les doses ou permettre la re-administration ?
- Comment évaluer la distribution et l'effet thérapeutique (ou non) chez les patients ?

Conclusion

Hélène Puccio : « en 2019 : 14 biotech et laboratoires pharmaceutiques travaillent sur la TG »

Massimo Pandolfo : « Il est important de bien répondre aux questions avant de lancer les essais. Il y a accélération générale du domaine de la recherche. J'ai été co-découvreur du gène avec Michel Koenig en 1994, j'ai passé toute ma vie professionnelle à travailler sur l'AF, je ne veux pas prendre ma retraite sans avoir trouvé de thérapie ! ».