Zeitschrift: Tracés : bulletin technique de la Suisse romande
Herausgeber: Société suisse des ingénieurs et des architectes
Band: 128 (2002)
Heft: 07

Artikel: Thérapies géniques: le nouveau défi
Autor: Delic, Florence
DOI: https://doi.org/10.5169/seals-80270

Nutzungsbedingungen
Die ETH-Bibliothek ist die Anbieterin der digitalisierten Zeitschriften auf E-Periodica. Sie besitzt keine Urheberrechte an den Zeitschriften und ist nicht verantwortlich für deren Inhalte. Die Rechte liegen in der Regel bei den Herausgebern beziehungsweise den externen Rechteinhabern. Das Veröffentlichen von Bildern in Print- und Online-Publikationen sowie auf Social Media-Kanälen oder Webseiten ist nur mit vorheriger Genehmigung der Rechteinhaber erlaubt. Mehr erfahren

Conditions d'utilisation
L'ETH Library est le fournisseur des revues numérisées. Elle ne détient aucun droit d'auteur sur les revues et n'est pas responsable de leur contenu. En règle générale, les droits sont détenus par les éditeurs ou les détenteurs de droits externes. La reproduction d'images dans des publications imprimées ou en ligne ainsi que sur des canaux de médias sociaux ou des sites web n'est autorisée qu'avec l'accord préalable des détenteurs des droits. En savoir plus

Terms of use
The ETH Library is the provider of the digitised journals. It does not own any copyrights to the journals and is not responsible for their content. The rights usually lie with the publishers or the external rights holders. Publishing images in print and online publications, as well as on social media channels or websites, is only permitted with the prior consent of the rights holders. Find out more

Download PDF: 05.08.2025

ETH-Bibliothek Zürich, E-Periodica, https://www.e-periodica.ch

Florence Delie, Ph.D., Ecole de pharmacie,
Laboratoire de galénique et biopharmacie
30, quai Ernest-Ansermet
1211 Genève 4

Thérapies géniques: le nouveau défi

GALÉNIQUE

La thérapie génique est une approche pharmacologique originale s'attaquant au fondement même de la maladie. Le défi n'est plus de savoir comment obtenir des molécules plus actives, mais de parvenir à amener ces médicaments potentiels vers leur site d'action. Si les vecteurs synthétiques n'ont peut être pas l'efficacité de transfection des virus, leur sécurité et leur caractère versatile n'en font pas moins des moyens très prometteurs pour favoriser une meilleure vectorisation de l'ADN. La clé du succès réside vraisemblablement dans le développement de vecteurs hybrides alliant l'innocuité des polymères et l'efficacité des mécanismes viraux.

L'ADN comme base thérapeutique

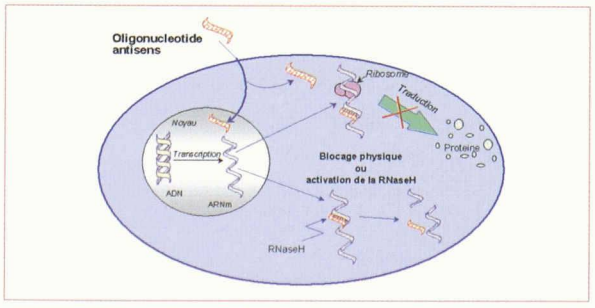
En tant qu'approche thérapeutique révolutionnaire, la thérapie génique utilise l'élément fondamental de la cellule, l'acide désoxyribonucléique (ADN) constituant de nos gènes, comme principe pharmacologique. L'apport d'un gène exogène permet de faire s'exprimer une protéine par la cellule cible. Ainsi, il est possible de remplacer un gène manquant ou défectueux (par exemple, les facteurs de coagulation absents, en cause dans l'hémophilie, ou la protéine non fonctionnelle dans le cas de la mucoviscidose). On peut aussi administrer des gènes pour qu'ils produisent une protéine déployant des activités thérapeutiques comme des facteurs anti-inflammatoires ou une protéine antigène qui induira une réponse vaccinale. Une autre approche utilise des fragments d'acides nucléiques, appelés oligonucléotides, qui vont spécifiquement empêcher l'expression d'une protéine (fig. 1). Cette approche est appelée thérapie antisens; elle est plus particulièrement appliquée pour contrôler le développement de tumeurs ou d'infections virales.

Les molécules thérapeutiques dérivées des acides nucléiques se caractérisent par une grande sélectivité puisqu'elles permettent de remplacer un gène manquant ou d'inhiber spécifiquement l'expression d'une protéine responsable d'une maladie. Cependant, plusieurs limitations empêchent leur développement en tant que médicament. Tout d'abord, elles sont très sensibles à des enzymes présentes aux niveaux sanguin et cellulaire, les nucléases, qui détruisent l'ADN qu'elles rencontrent. Ensuite, ces produits ont un très faible taux d'internalisation cellulaire; en d'autres termes, ils ne sont pas capables de traverser les membranes qui entourent les cellules, alors que leurs cibles thérapeutiques se trouvent précisément à l'intérieur (voir fig. 1). Pour ces raisons, il n'est pas possible d'obtenir une thérapie efficace en administrant la molécule active telle quelle, comme on le fait avec d'autres entités thérapeutiques classiques. Il est donc nécessaire de vectoriser ces substances, c'est-à-dire de leur fournir un «véhicule» qui leur permette d'atteindre leur cible de manière sûre et efficace.

La recherche de vecteurs fiables

La faculté de transférer de l'ADN à l'intérieur des cellules est une des priorités majeures de la biotechnologie à l'heure actuelle. La stabilité des ADN synthétiques et notamment des oligonucléotides a été grandement améliorée grâce à des

1



2

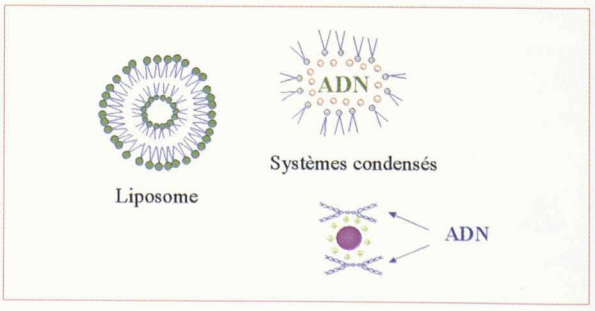


Fig. 1: Mode d'action des oligonucléotides antisens

Fig. 2: Représentations schématiques de vecteurs inertes: liposomes et systèmes condensés

Fig. 3: Représentations schématiques de vecteurs inertes: systèmes particulaires

modifications chimiques offrant une plus grande résistance vis-à-vis des nucléases; par contre, les taux de transfection (internalisation cellulaire et expression de la protéine) demeurent très faibles et ne pourront être augmentés qu'en utilisant un vecteur approprié opérant.

Différents types de vecteurs existent, dont les virus modifiés qui comptent parmi les plus efficaces. Les virus sont en effet naturellement équipés de tous les outils leur permettant de pénétrer dans les cellules et de s'y reproduire en profitant de la machinerie cellulaire de leur hôte, processus sans lequel ils ne pourraient survivre. Comme moyen de faire pénétrer l'ADN exogène au sein des cellules malades, les chercheurs ont donc éliminé les éléments pathogènes des virus pour exploiter leurs capacités de développement.

Ces vecteurs d'origine virale ne sont toutefois pas non plus dénués d'inconvénients: d'une part, ils peuvent induire des réactions immunitaires graves empêchant leur utilisation à long terme, d'autre part, malgré l'élimination des éléments pathogènes de leur structure, une réversion vers un virus dangereux ne peut être écartée. Il est donc indispensable de se tourner vers des technologies indépendantes des virus, que l'on appelle des vecteurs non viraux, ou synthétiques, ou inertes.

Idéalement, ces vecteurs doivent à la fois augmenter le temps durant lequel la molécule est présente dans l'organisme - en limitant son élimination et en la protégeant de l'attaque enzymatique - et favoriser son entrée dans la cellule cible tout en ne présentant pas de toxicité pour l'organisme.

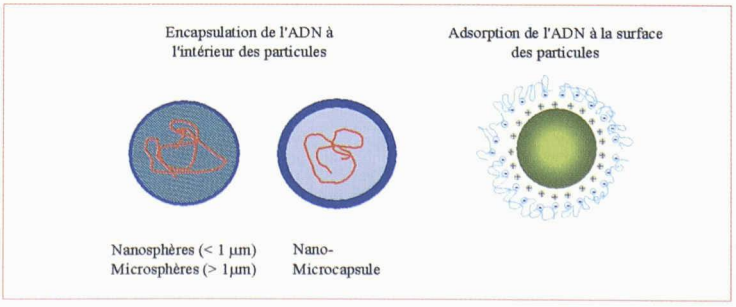
Les trois familles de candidats en lice

On distingue trois classes majeures de vecteurs synthétiques: les vecteurs lipidiques, les systèmes condensés et les particules polymériques (fig. 2 et 3).

Parmi les vecteurs lipidiques, le chef de file est le liposome. Les liposomes sont des vésicules composées de lipides, qui présentent une cavité interne de nature hydrophile au sein de laquelle il est facile d'incorporer des molécules ayant une affinité pour l'eau comme les acides nucléiques. Cependant, et bien qu'ils puissent transporter un grand nombre de molécules d'ADN, les liposomes restent des structures assez instables, particulièrement dans les milieux biologiques, ce qui en limite l'application - même si ce sont à ce jour les seuls vecteurs inertes qui aient été utilisés en clinique dans le cadre de la thérapie génique. Cela étant, plusieurs modifications peuvent être apportées aux liposomes pour les rendre plus efficaces. Par exemple, l'utilisation préférentielle de lipides riches en charges positives (lipides cationiques) permet d'augmenter le taux d'incorporation des acides nucléiques dans les vésicules. Quant à la présence de certains peptides dans la membrane vésiculaire, elle peut améliorer le taux de libération intracellulaire du contenu liposomal.

Une autre approche est de former des complexes entre une entité chargée positivement et une molécule chargée négativement, l'acide nucléique. Parmi les molécules couramment étudiées il y a les lipides cationiques, des peptides (poly-L-lysine, sulfate de protamine), des polycations, des polymères cationiques. Pour l'heure, la principale limitation à l'utilisation des systèmes condensés reste leur toxicité liée à la nature cationique des vecteurs. Ceux-ci peuvent en effet provoquer des lyses cellulaires (rupture de la paroi de la cellule), de même qu'ils peuvent interagir avec des systèmes de défense naturelle provoquant ainsi des réactions inflammatoires non contrôlées.

Enfin, les systèmes particulaires dont l'armature de base est formée d'un polymère biodégradable représentent une approche très intéressante. Ces vecteurs présentés à la figure 3 offrent l'avantage d'une structure physique solide, donc très résistante, quel que soit le milieu environnant (présence d'enzymes, de protéines, variation de pH). Différents polymères peuvent être employés, mais les plus utilisés sont les polyesters de type poly(lactique) et poly(lactique-co-glycolique). Approuvés par la FDA (*Food and Drug Administration*), ceux-ci sont en effet d'usage courant comme fils de suture biorésorbables. En présence d'eau, ces polymères se dégradent en acides lactique et glycolique non toxiques, qui sont ensuite éliminés par des voies naturelles. Par ailleurs, les différentes méthodes disponibles pour fabriquer des particules à partir de ces polymères sont suffisamment contrôlables pour obtenir une taille variant entre 100 microns et 100 nanomètres. Les particules les plus grosses seront utilisées comme réservoirs pour libérer l'ADN à un endroit précis et sont envisagées pour une application vaccinale. Les petites particules ont, quant à elles, la faculté de pénétrer dans les cellules et sont à priori plutôt destinées à la thérapie antisens.



3