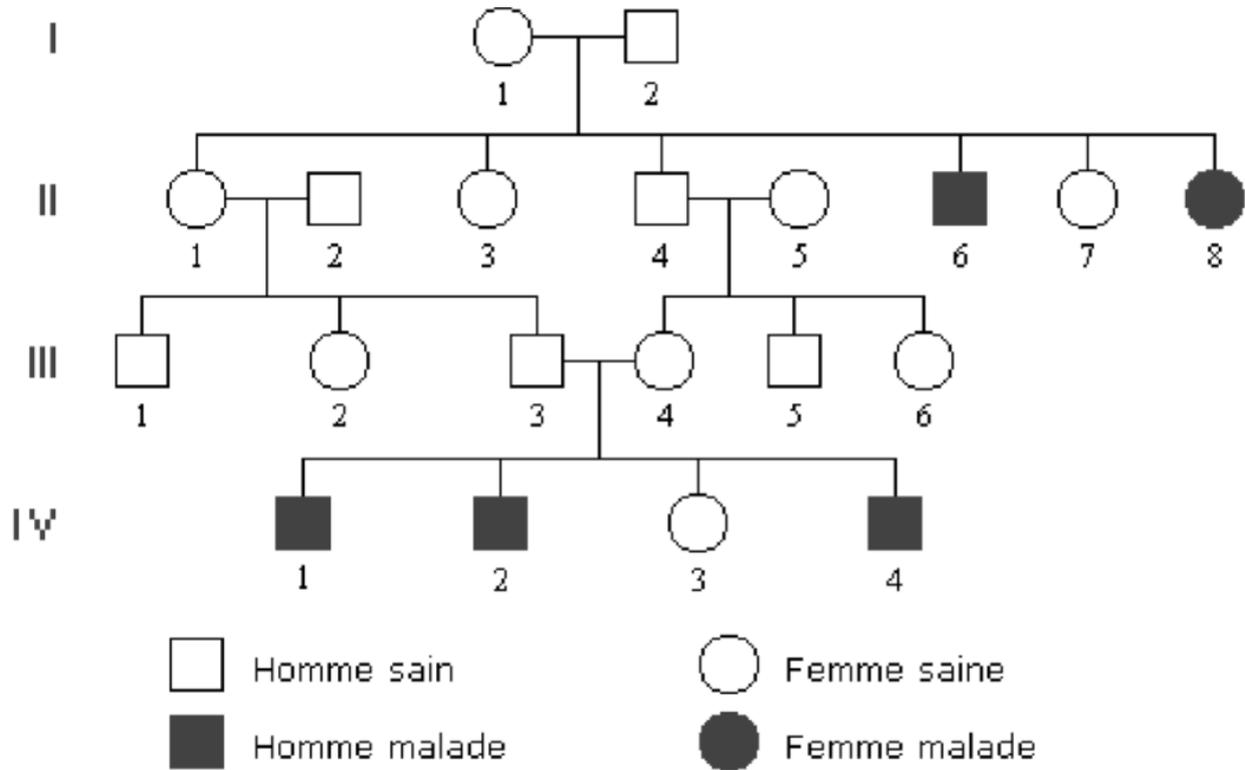


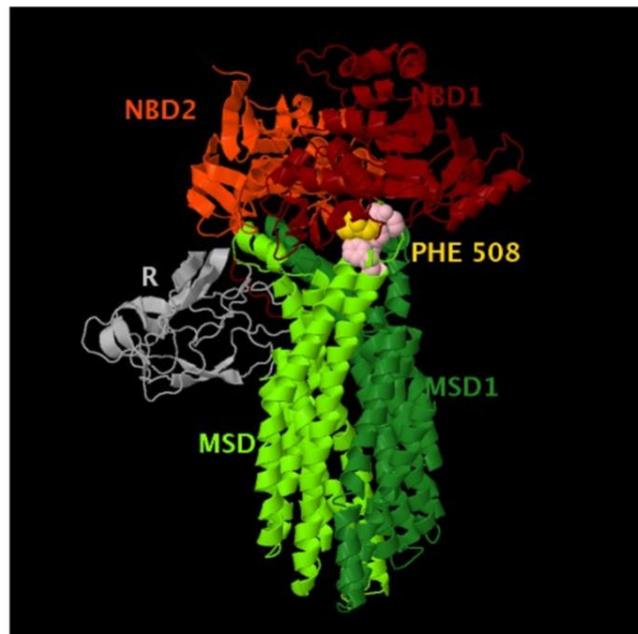
Patrimoine génétique et maladie

La mucoviscidose



Arbre généalogique d'une famille atteinte par la mucoviscidose

La protéine CFTR (1480 acides aminés) est **un canal chlore** situé au pôle apical des cellules épithéliales. Cette protéine contrôle les flux d'entrée et de sortie des ions chlorures dans les cellules.



La thérapie génique

Principe de la thérapie génique

La mucoviscidose est une maladie monogénique, c'est à dire causée par la défaillance d'un seul gène. La thérapie génique somatique consiste à introduire, grâce à un vecteur, le gène CFTR fonctionnel dans des cellules de l'épithélium des voies respiratoires dans le but de corriger les manifestations respiratoires de la mucoviscidose. Le vecteur transporte le gène CFTR fonctionnel jusqu'à la cellule cible dans laquelle le gène est transféré et contenant le gène défaillant. Le gène fonctionnel migre alors vers le noyau puis il est traduit en protéine CFTR. Cette dernière est enfin transportée jusqu'à la membrane plasmique où elle fonctionne comme un canal chlore.

Vecteurs utilisés en thérapie génique

On peut envisager d'utiliser de l'ADN nu mais on améliore la pénétration du gène dans les cellules en le plaçant dans un vecteur capable de pénétrer à l'intérieur des cellules du patient. Il peut s'agir soit d'un virus non pathogène dont on a supprimé l'information génétique virale, soit d'un liposome.

Les virus sont formés d'une enveloppe protéique contenant de l'acide nucléique. Ils ne possèdent aucun métabolisme propre et doivent obligatoirement pénétrer dans des cellules spécifiques et y libérer leur information génétique. Ils sont très efficaces mais présentent l'inconvénient de déclencher chez l'hôte des réactions immunitaires qui tendent à les détruire. Les liposomes sont des vésicules artificielles formées par d'une bicouche lipidique. Leur structure étant très proche de celle de la membrane plasmique ils peuvent fusionner avec elle et libérer leur contenu à l'intérieur de la cellule. Ils ont l'avantage de ne pas présenter de risque infectieux et de n'entraîner qu'une faible immunogénicité, mais ils ont l'inconvénient d'être moins efficaces que les vecteurs viraux.

Les deux voies de la thérapie génique

On peut soit directement injecter le matériel génétique fonctionnel (voie in vivo) soit le multiplier d'abord en laboratoire dans des cellules de l'organisme (voie ex vivo). Dans le cas de la mucoviscidose, la voie in vivo est privilégiée car il est difficile de manipuler l'épithélium pulmonaire ex vivo. On utilise un vecteur directement administré dans les voies aériennes des patients par aérosol, on parle alors d'injection in situ.

Aucune des stratégies de thérapie génique n'a encore permis de transférer de manière permanente le gène CFTR fonctionnel dans les cellules épithéliales des voies respiratoires, l'expression du gène transféré reste transitoire. En effet les cellules épithéliales se renouvellent rapidement. Quand les cellules génétiquement modifiées meurent, elles sont remplacées par des cellules qui ne possèdent pas le gène fonctionnel. Cette méthode est encore du domaine de la recherche scientifique.

