

Congrès de l'ESGCT : les chercheurs de Généthon partagent des avancées significatives en thérapie génique

20 octobre 2021

Le 28^e Congrès International de l'European Society for Gene and Cell Therapy, qui réunit de nombreux experts internationaux, met en lumière, du 19 au 22 octobre, les travaux de nombreux chercheurs de Généthon. A travers 6 présentations orales et 10 e-posters, les chercheurs partagent leurs avancées significatives dans le domaine de la thérapie génique, qu'il s'agisse de mise au point de technologies innovantes ou d'avancées thérapeutiques grâce à des candidats-médicaments conçus dans ses laboratoires.

ESGCT : au programme mercredi 20 octobre

Session dédiée à l'édition du génome

Aboud Sakkal, doctorant, présente des travaux portant sur la correction d'un dysfonctionnement génétique grâce à une nouvelle approche. En effet, les chercheurs profitent d'un mécanisme de réparation de l'ADN non classique qui permet d'insérer, grâce à la technologie CRISPR combinée à un lentivirus modifié, un morceau d'ADN relativement grand. Cette nouvelle approche donne la possibilité de cibler tous les types cellulaires, y compris les cellules dites « stables » qui ne se régénèrent pas ou peu comme les cellules musculaires et nerveuses. Cette approche a été testée sur des lignées cellulaires afin de traiter l'hémophilie B, un déficit immunitaire (X-SCID) ainsi que sur des cellules hématopoïétiques. Les résultats *in vitro* démontrent une réelle efficacité, à confirmer chez les modèles animaux.

Session consacrée aux maladies du muscle

Isabelle Richard, responsable de l'équipe [Dystrophies musculaires progressives](#) de Généthon et directrice de recherche CNRS, démontre l'efficacité de la thérapie génique dans un modèle animal de la

calpainopathie, l'une des formes les plus fréquentes de myopathies des ceintures.

Fanny Collaud, chercheuse dans l'équipe **Équipe Immunologie et maladies du foie**, présente la stratégie de thérapie génique adoptée pour combattre l'accumulation de glycogène dans les muscles dans deux formes de glycoséoses, les maladies de Pompe et de Cori. Plutôt que de faire s'exprimer l'enzyme manquante (GAA pour la maladie de Pompe et GDE pour la maladie de Cori), les chercheurs se sont attaqués à la source en régulant, avec un AAV combiné à un microARN, l'expression de l'enzyme responsable de la synthèse du glycogène (GYS1) dans les muscles. Les premiers résultats de l'étude sur des souris modèles des deux maladies ont mis en évidence une régulation efficace et spécifique de l'expression de GYS1 et une forte diminution de l'accumulation de glycogène dans le muscle squelettique.

Au programme jeudi 21 octobre

Mario Amendola, responsable de l'équipe **Gene Editing**, sera le **chairman de la session de 15h15 dédiée à l'édition du génome**.

Spécialiste du sujet, Mario et son équipe s'intéressent au développement de techniques d'édition du génome, ainsi qu'aux approches de thérapie génique, pour traiter les maladies génétiques rares *in vivo* et *ex vivo*.

Au programme vendredi 22 octobre

Maladies métaboliques et du foie

Le Dr Lorenzo D'Antiga (Azienda Ospedaliera Papa Giovanni XXIII, Bergame, Italie), l'un des investigateurs de l'essai clinique de thérapie génique mené par Généthon dans le syndrome de Crigler-Najjar, une maladie rare du foie, partagera les résultats observés chez les trois derniers patients traités.

Louisa Jauze, chargée d'études dans **Équipe Immunologie et maladies du foie**, présentera les résultats de travaux menés pour le développement d'un traitement de la maladie de Von Gierke

(glycogénose de type 1A) par thérapie génique. Cette maladie, qui touche essentiellement le foie et les reins et provoque des hypoglycémies sévères et l'apparition de tumeurs, est liée au défaut d'expression (faible ou totalement absente) de l'enzyme glucose-6-phosphatase, empêchant ainsi la dégradation du glycogène en glucose, indispensable au bon fonctionnement de l'organisme. Les chercheurs ont corrigé, avec un vecteur AAV, ce dysfonctionnement chez des souris modèles de la maladie. Après plusieurs mois, ils ont observé la disparition des signes d'hypoglycémie, la correction du phénotype hépatique et la prévention des tumeurs. Les équipes travaillent désormais à optimiser les produits pour plus d'efficacité dans la perspective d'un passage en phase clinique.

Immunologie et AAV – Giuseppe Ronzitti, chercheur

Inserm, responsable de l'équipe [Immunologie et maladies du](#)

foie présentera deux études sur la réponse immunitaire liée aux AAV. Dans le cadre d'une collaboration avec le réseau Cure CN, Giuseppe Ronzitti et son équipe ont réussi à inhiber, chez des modèles animaux, la réponse immunitaire due aux anticorps contre l'AAV, présents dans le cadre d'une immunité naturelle ou consécutive à une thérapie génique, grâce à l'enzyme IdeS. La première étude, qui consistait à injecter l'enzyme IdeS chez des sujets immunisés avant l'injection du vecteur de thérapie génique du même sérotype, a démontré que les IdeS ont permis de neutraliser l'action des anticorps. La seconde étude visait, quant à elle, à tester cette approche dans la perspective d'une éventuelle réinjection de traitement de thérapie génique. Les chercheurs ont donc administré une première dose de vecteur AAV, puis une seconde, précédée de l'injection d'IdeS. Les observations ont permis de constater que les IdeS, en réduisant le taux d'anticorps circulants, permettait la ré-administration du vecteur. Une avancée significative et prometteuse qui améliorera l'efficacité de la thérapie génique et élargira le nombre de malades y ayant accès.