



Guide sur la
**Thérapie génique et autres nouveaux
traitements pour la leucodystrophie**

Une brochure pour les patients et les familles



IMPORTANT

Ce livret a été conçu à des fins éducatives. Il ne remplace pas l'avis médical ou les conseils donnés par un professionnel de la santé et ne se substitue pas à des soins médicaux. Contactez un professionnel de la santé qualifié si vous avez des questions concernant vos soins de santé.

© Geneviève Bernard 2023. Ce document est protégé par les droits d'auteur.
La reproduction partielle ou totale sans permission écrite est strictement interdite.

Remerciements

Auteurs et chefs de projet

Mackenzie A Michell-Robinson, Ph.D.
Karen M Brown, MPH
Geneviève Bernard, M.D., M.Sc., FRCPC

Coauteurs

Marie-Lou Saint-Jean, B.Sc.
Alexandra Chapleau, B.Sc.
Helia Toutouchi, B.Sc.
Stefanie Perrier, Ph.D.

Illustrateurs

Han Han Li
Matt Evans

Réviseurs

Pouneh Amir Yazdani, M.D. Laura Lentini, M.Sc.
Lama Darbelli, Ph.D. Sara Matovic, M.Sc.
Alexa Derksen, M.Sc. Kelly-Ann Thibault
Simon Fournier, M.Sc. Luan Tran, M.Sc.
Neeti Jain, M.Sc.

Remerciements particuliers

Nous sommes reconnaissants envers Kayla Muirhead, M.Sc. LCGC, Laura Adang, M.D. Ph.D., et Adeline Vanderver, M.D. pour leurs recommandations au cours du processus de révision. Nous sommes également reconnaissants aux familles et aux amis qui nous ont fait part de leurs commentaires lors de l'élaboration de ces documents.

Cette recherche a été menée grâce, en partie, au soutien financier du Fonds d'excellence en recherche Apogée Canada, décerné à l'initiative Cerveau en santé, vie en santé à l'Université McGill.



CERVEAU EN SANTÉ
VIE EN SANTÉ

Table des matières

1. Introduction

p. 1

Comment lire cette brochure

Qu'est-ce que l'ADN ?

Que sont les gènes ?

Qu'est-ce que la variation génétique ?

Que sont les protéines ?

Comment les protéines sont-elles fabriquées ?

Résumé des gènes et des protéines

Comment l'ADN est-il stocké dans notre corps ?

Comment les traits se transmettent-ils dans les familles ?

Que sont les modèles de transmission héréditaire ?

Terminologie de l'hérédité

Comment les variations génétiques provoquent-elles des maladies ?

Qu'est-ce que le séquençage génétique ?

Qu'est-ce que la thérapie génique ?

Autres thérapies

Traitement par oligonucléotides antisens (ASO)

Thérapie de remplacement enzymatique (ERT)

Résumé - Leucodystrophie, génétique et thérapie génique

2. Thérapie génique ex vivo

p.20

Quel est l'objectif de la thérapie génique ?

Administration de la thérapie génique - in vivo et ex vivo

Mécanismes de thérapie génique ex vivo - correction de gènes et ajout de gènes

Quel type de cellules est nécessaire pour une thérapie ex vivo ?

Que sont les cellules souches ?

Pourquoi les cellules souches sont-elles utilisées en thérapie génique ?

Comment fonctionnent l'ajout et la correction de gènes ?

Comment les gènes sont-ils introduits à l'intérieur des cellules ?

Pourquoi les virus sont-ils utilisés pour l'ajout de gènes ?

Que signifie la thérapie génique ex vivo pour le patient ?

Quels sont les avantages de la thérapie génique ex vivo ?

Quelles sont les limites de la thérapie génique ex vivo ?

Résumé de la thérapie génique ex vivo

3. Thérapie génique in vivo

p.30

Comment introduire des gènes d'ADN dans les cellules ?

Quelle est la procédure pour la thérapie génique in vivo ?

Quels sont les avantages de la thérapie génique in vivo ?

Quels sont les désavantages de la thérapie génique in vivo ?

Résumé de la thérapie génique in vivo

4. Traitement par oligonucléotides antisens (ASO)

p.36

Que sont les ASO ?

Comment administre-t-on le traitement par ASO ?

Quels sont les avantages du traitement par ASO ?

Quels sont les désavantages du traitement par ASO ?

Résumé du traitement par ASO

5. Thérapie de remplacement enzymatique (ERT)

p.39

Qu'est-ce qu'une enzyme ?

Que sont les lysosomes ?

Que se passe-t-il lorsqu'une enzyme lysosomale est défectueuse ?

Qu'est-ce que la thérapie de remplacement enzymatique ?

Comment est-elle administrée ?

Quels sont les avantages de la thérapie de remplacement enzymatique ?

Quels sont les inconvénients de la thérapie de remplacement enzymatique ?

Résumé de la thérapie de remplacement enzymatique

Glossaire

p.47

Références

p.52

Notes

Introduction

L'objectif de cette brochure est de vous aider à comprendre la condition médicale de votre enfant. Elle vous permettra également de vous familiariser avec la thérapie génique et avec d'autres thérapies innovatrices.

La **leucodystrophie*** est le nom d'un groupe de maladies qui affectent la **myéline**. La myéline est une couche qui protège vos cellules nerveuses tout comme un revêtement en plastique protège les fils électriques. C'est également une **maladie génétique**, ce qui signifie qu'elle peut être transmise de génération en génération.

***** Il existe plusieurs types de leucodystrophies, mais nous utilisons le terme « leucodystrophie » pour simplifier.

Ce premier chapitre passe en revue ce que vous devez savoir pour mieux comprendre ce qu'est une leucodystrophie.

Comment lire cette brochure

Il y a beaucoup d'informations dans cette brochure. **N'hésitez pas à lire seulement que ce qui est important pour vous.** Tout au long de cette brochure, vous remarquerez que certains mots sont en gras. Il s'agit de termes médicaux ou de messages clés. Nous avons également inclus des images pour aider à expliquer les concepts importants.

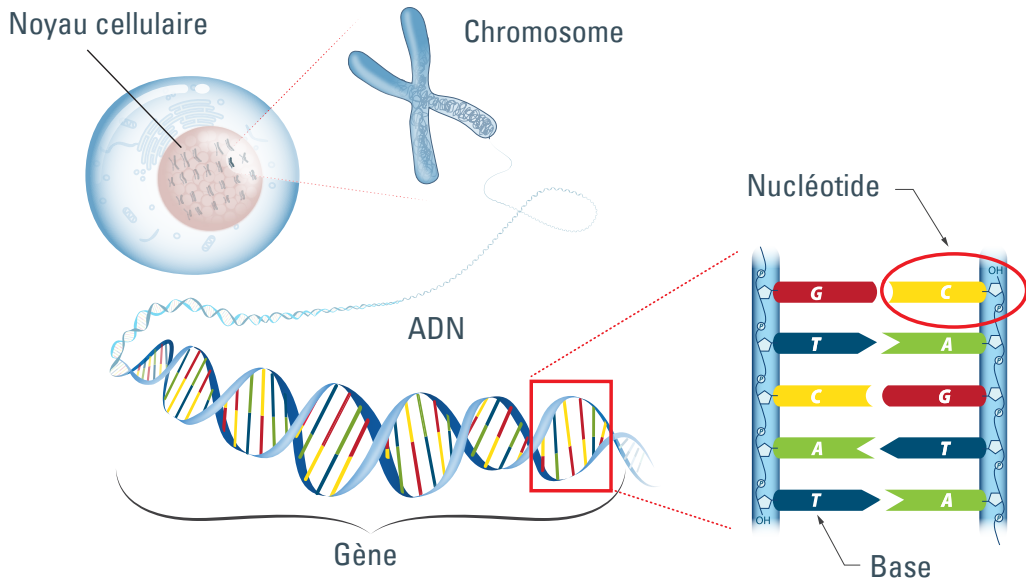
Enfin, chaque chapitre se termine par un résumé qui vous aidera à vous souvenir des détails les plus importants.

S'il y a quelque chose que vous ne comprenez pas, nous vous prions de nous poser vos questions. Nous sommes là pour vous aider à prendre soin de votre enfant et pour vous aider à obtenir les informations qu'il vous faut pour prendre des décisions. Cette brochure ne remplace pas un avis médical.

Qu'est-ce que l'ADN ?

Pour répondre à cette question, nous devons d'abord présenter la cellule.

Les **cellules** sont les plus petites unités de notre corps : elles ont des fonctions spécialisées. Nos cellules contiennent la majorité de notre ADN.



L'ADN contient les instructions qui déterminent ce que chaque cellule sera et ce qu'elle fera. C'est également ce qui rend chaque cellule unique.

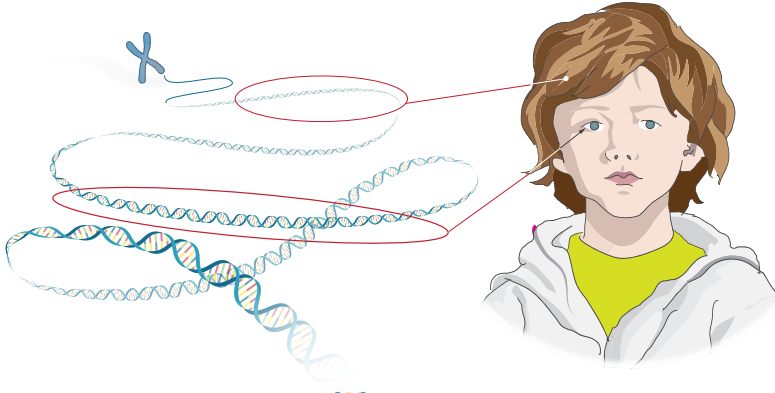
L'ADN est constitué de 4 molécules différentes appelées bases (ou nucléotides). Les bases sont l'adénine, la thymine, la guanine et la cytosine, mais elles sont également nommées par leur première lettre respective : A, T, G et C. Elles sont organisées en chaîne et interagissent deux par deux.

Chaque combinaison de A, T, G et C dans une chaîne d'ADN est appelée une séquence.

Que sont les gènes ?

Les gènes sont de courtes sections d'ADN. Les gènes sont comme des instructions intégrées pour accomplir une tâche. Les **gènes « disent » aux cellules ce qu'elles doivent faire** et le corps lit ces instructions pour savoir quoi faire et comment le faire. Par exemple, les gènes peuvent « dire » à votre corps de rendre vos yeux bleus de faire friser vos cheveux ou de vous donner des fossettes.

Ensemble, nos **gènes** constituent notre **matériel génétique**. Un autre nom donné au matériel génétique est **génom**.



Qu'est-ce que la variation génétique ?

Votre matériel génétique est presque à 100 % le même que celui de toute autre personne. Par contre, il n'est pas exactement le même. Les petites différences (variations) génétiques entre les personnes sont ce qui rend chaque personne unique.

La variation génétique est une partie normale de la biologie. Elle affecte tout ce qui nous définit : la couleur de nos yeux, notre taille et notre santé.

Or, certaines variations génétiques peuvent également causer des problèmes. Les maladies génétiques surviennent parce qu'une ou plusieurs variantes d'un gène provoquent une maladie.

Les médecins et les scientifiques appellent parfois ces **variantes génétiques** des « variantes causant la maladie » ou des « variantes pathogènes ». Vous avez peut-être aussi entendu le terme « mutations » pour décrire les variantes causant la maladie. Dans cette brochure, nous utiliserons le terme « variante » pour parler d'une « variante causant la maladie ».

Que sont les protéines ?

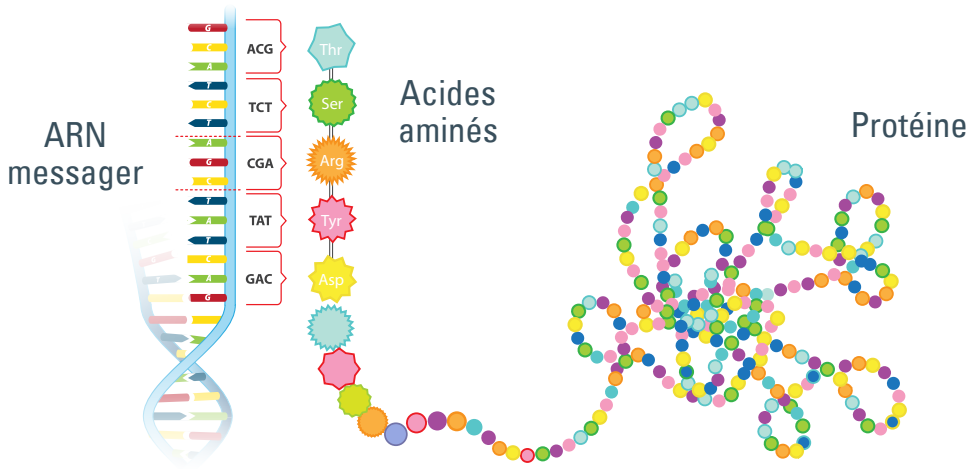
Une catégorie particulière de gènes dit à la cellule comment créer des protéines. Les **protéines** ont des fonctions telles que la **réparation des cellules**, la **fabrication d'hormones** et la **réaction aux substances étrangères**. Mais si une protéine a un défaut, elle peut causer un problème.

Comment les protéines sont-elles fabriquées ?

Pour fabriquer une protéine :

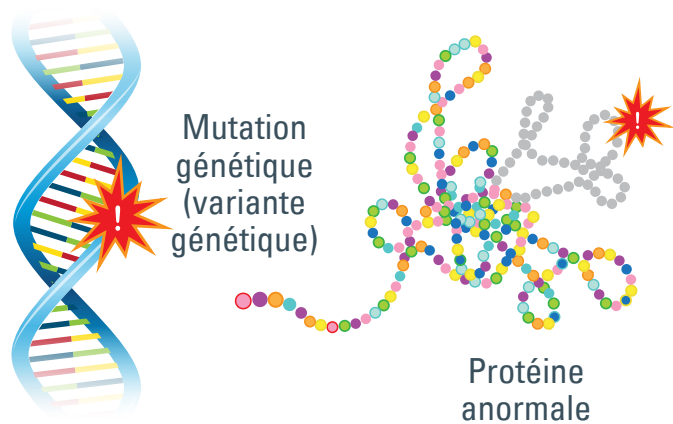
- **La cellule** fabrique une copie du **gène qui se trouve dans l'ADN**, appelée **ARN messenger** (un type de molécule).
- Ensuite, la cellule trouve dans l'ARN messenger les instructions pour fabriquer une **protéine**.
- La cellule utilise des **ribosomes** pour décoder (lire) les instructions de l'ARN. Elle utilise ensuite ces instructions pour enchaîner des acides aminés les uns après les autres. La protéine est cette chaîne **d'acides aminés**.

- La protéine devient fonctionnelle lorsque la chaîne d'acides aminés s'enroule et prend sa forme tridimensionnelle (3D).
- La séquence des acides aminés et la forme de la protéine sont importantes. Ils déterminent comment la protéine fonctionne.



Si une erreur se produit dans les gènes de l'ADN (une variante génétique), celle-ci peut entraîner une erreur dans la séquence ou dans la forme d'une protéine.

Dans ce cas, **la protéine peut ne pas fonctionner correctement.** La plupart des cas de leucodystrophie sont dus à des variantes génétiques qui affectent le fonctionnement des protéines.



Résumé des gènes et des protéines

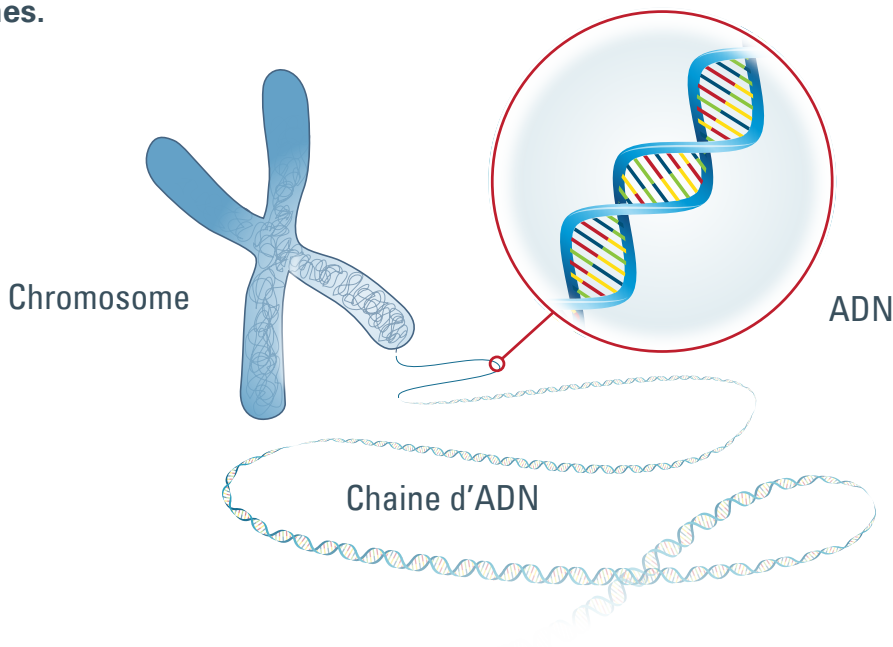
Nos cellules contiennent les instructions génétiques nécessaires pour effectuer les tâches requises pour le maintien de la vie.

Pour ce faire, **la cellule utilise ses gènes pour fabriquer des protéines** : des molécules composées d'acides aminés. Ces protéines accomplissent certaines des tâches les plus simples, mais aussi les plus essentielles de notre corps. Elles peuvent réaliser des fonctions encore plus complexes dans le corps (au sein de ce qu'on appelle des **voies**). Donc, les gènes et leurs protéines peuvent affecter notre santé.

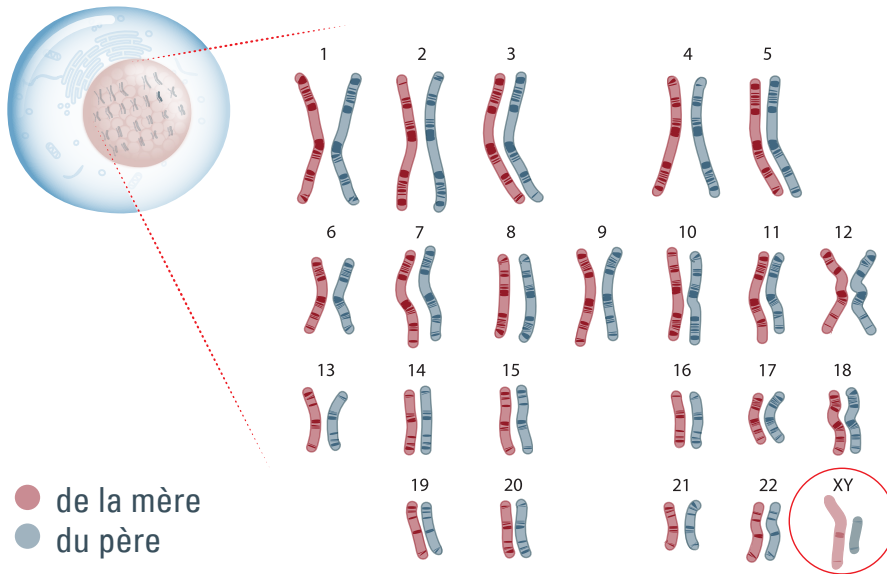
Comment l'ADN est-il stocké dans notre corps ?

Il y a tellement **d'ADN** dans notre corps qu'il faut le stocker de manière très compacte. C'est là que les chromosomes entrent en jeu.

Un chromosome est une longue chaîne d'ADN enroulée sur elle-même comme une échelle torsadée. **Chaque chaîne d'ADN contient vos gènes.**



Les cellules du corps humain possèdent en général 2 copies de chaque chromosome. L'une vient de la mère biologique et l'autre du père biologique.

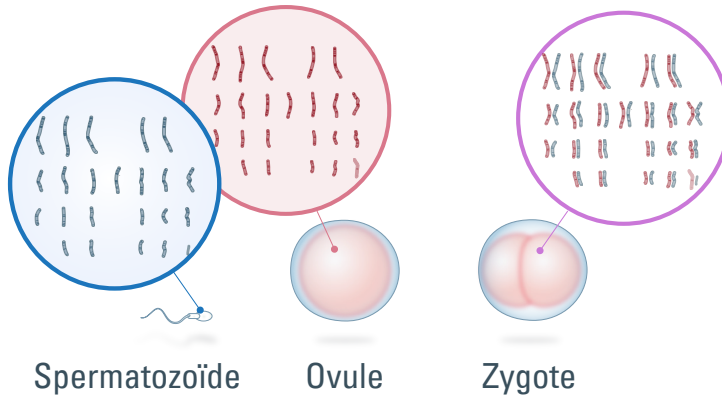


Comment les traits se transmettent-ils dans les familles ?

Les chromosomes portent les gènes : les instructions de l'ADN pour le fonctionnement des cellules. Ainsi, les **enfants héritent des traits de leur famille lorsque les chromosomes passent des parents aux enfants** lors de la reproduction. Cette transmission des caractéristiques à travers nos gènes est ce qui rend l'hérédité possible.

Les **spermatozoïdes** (de l'homme) et les **ovules** (de la femme) possèdent une copie de chacun des 23 chromosomes. Lorsqu'un spermatozoïde et un ovule s'unissent lors de la fécondation, ils forment une cellule spécialisée appelée zygote.

Ce **zygote** possède 2 copies de chaque chromosome : l'une provenant de la mère, l'autre du père. C'est pourquoi nous héritons la moitié de nos gènes de notre mère biologique et l'autre moitié de notre père biologique.



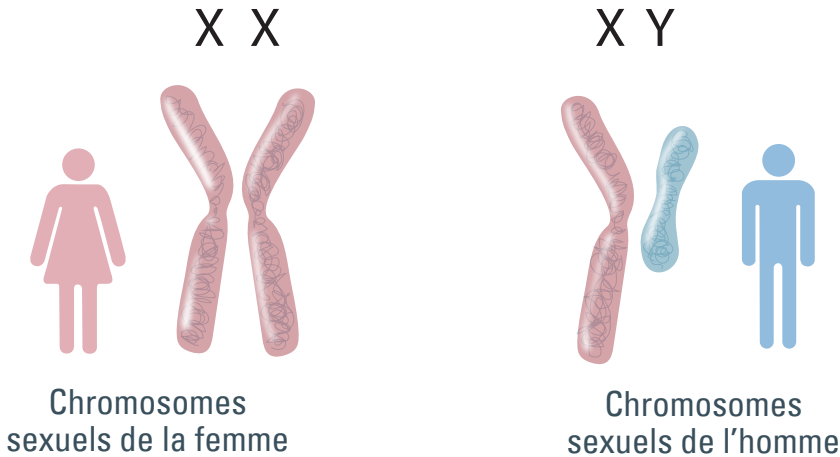
Que sont les modèles de transmission héréditaire ?

Un modèle de transmission héréditaire est la façon dont un trait est transmis de génération en génération. Les scientifiques sont capables de retracer l'apparition d'une caractéristique (par exemple, la couleur des yeux) chez les membres d'une famille au fil des générations. C'est ce qu'on appelle la «**cartographie**». En étudiant ces modèles, les scientifiques peuvent comprendre quel gène est responsable d'un trait ou d'une maladie.

Pour comprendre les modèles de transmission héréditaire, rappelez-vous ces 4 points à propos des chromosomes :

1. Les chromosomes sont constitués d'ADN. Les gènes sont de courtes sections de l'ADN.
2. Chaque cellule humaine possède des paires de chromosomes : l'un provient du spermatozoïde, l'autre de l'ovule.

3. Cela signifie que **nous avons 2 copies de chaque gène** (à l'exception des gènes des chromosomes sexuels pour les garçons).
4. Dans le cas des chromosomes sexuels, les hommes ont **un X et un Y**. Les femmes ont **2 chromosomes X**.



Terminologie de l'hérédité

Notre corps possède également des gènes dont dépendent d'importantes voies cellulaires. Dans ces gènes, une variante (erreur) peut entraîner une maladie.

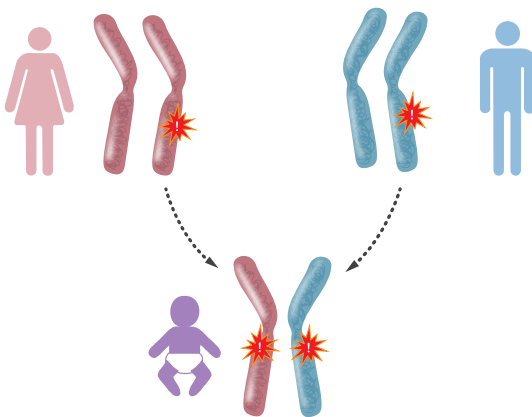
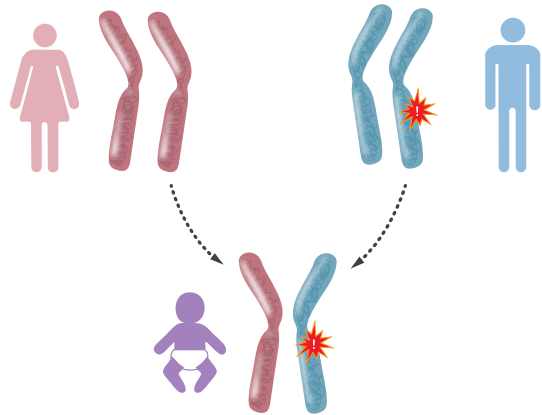
Qu'il s'agisse d'un gène sain ou d'une variante génétique, **les enfants reçoivent 2 copies de chaque gène - une de leur mère biologique et une de leur père biologique**. Ensuite, nous décrivons les différentes façons dont les gènes peuvent s'assembler.

Autosomique

La maladie est causée par un gène qui se trouve sur un autosome (c'est-à-dire sur un chromosome qui n'est pas un chromosome sexuel).

Dominante

Il suffit d'avoir 1 copie d'un gène qui contient une variante pour hériter d'une maladie génétique dominante. L'hérédité autosomique dominante (AD) se produit avec une seule variante dans le gène - une du père ou une de la mère. Dans ce cas, au moins un des parents est atteint de la maladie parce qu'il possède la copie variante.



Récessive

Il faut avoir 2 copies d'un gène qui contient une variante pour hériter d'une maladie génétique récessive. Dans l'hérédité autosomique récessive (AR), une variante proviendra du père et une autre de la mère. Comme les deux parents possèdent également un gène normal, leur santé n'est généralement pas affectée. La plupart du temps, ils ne savent pas qu'ils ont un gène avec une variante.

Liée au chromosome X

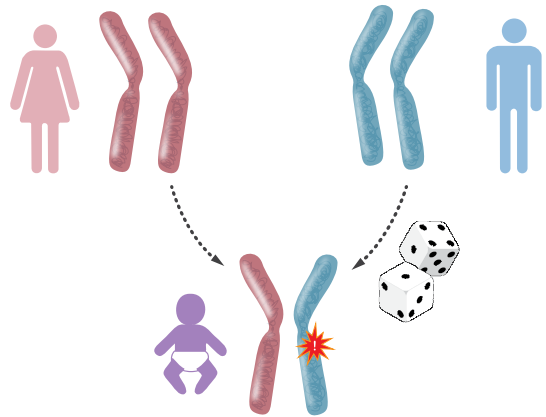
La maladie est causée par un gène situé sur le chromosome X, ce qui la rend « liée » à ce dernier. L'hérédité récessive liée à l'X (XL) se produit lorsqu'un enfant hérite d'une maladie dont la variante du gène se trouve sur le chromosome X. C'est pourquoi on l'appelle « liée » à l'X.

Hérédité mitochondriale

La maladie est causée par des gènes situés dans la mitochondrie (et non sur les chromosomes). Ces maladies ont un mode de transmission unique : les maladies mitochondriales sont transmises par la mère.

Variations de novo

(de novo = nouvelle) - Ces variations se produisent au hasard. Dans ce cas, les parents n'ont pas de variante du gène et ne sont pas atteints de la maladie. Une variation se produit généralement dans le spermatozoïde ou dans l'ovule avant la reproduction ou tôt au cours de celle-ci. Un enfant atteint peut transmettre la variante à ses enfants puisque la variante génétique fait désormais partie de son matériel génétique.



* Il existe des cas particuliers où l'un des parents peut être « **mosaïque** » (un mélange) pour la variante. Dans ce cas, certaines de leurs cellules présentent la variante génétique tandis que d'autres sont saines. Dans ces situations, les tests génétiques peuvent ne pas découvrir la variante génétique chez le parent, mais le parent peut toujours transmettre la maladie à ses enfants.

Maintenant que nous savons comment les gènes sont hérités, nous pouvons aborder les maladies génétiques.

Comment les variations génétiques provoquent-elles des maladies ?

Dans la dernière section, nous avons vu comment les gènes codent pour (contiennent des instructions pour) les protéines. Les cellules utilisent des protéines pour réaliser des fonctions complexes en suivant des étapes, c'est ce qu'on appelle des « voies ».

Des problèmes peuvent survenir si :

- Il y a une erreur dans le gène d'une protéine essentielle (il a les mauvaises instructions)
- **La variante du gène crée une protéine dysfonctionnelle ou moins de protéine**
- Il y a un dérèglement de la voie
- Le corps ne peut pas contrebalancer la voie défectueuse

Les maladies génétiques surviennent lorsqu'une variation dans le gène cause des problèmes.

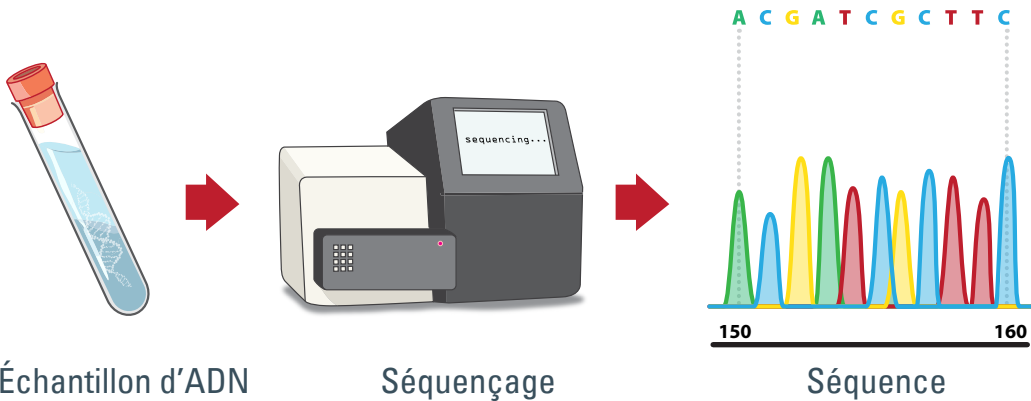
Qu'est-ce que le séquençage génétique ?

Le séquençage génétique est un moyen de découvrir l'ordre des bases (les A, les T, les G et les C) dans une partie de votre ADN.

Comme les gènes de tout le monde sont similaires, **les scientifiques peuvent identifier un gène spécifique en comparant votre séquence génétique unique à d'autres qui ont déjà été séquencées.**

Une personne atteinte d'une maladie génétique possède au moins un gène qui n'est pas le même que celui d'une personne saine. Les scientifiques vont essayer de trouver la différence.

De cette façon, les chercheurs et les cliniciens peuvent identifier les variantes génétiques pouvant provoquer des maladies.



Quand un médecin demande de séquencer vos gènes, voici ce qui se passe :

1. Certaines de vos cellules sont prélevées (par exemple, une analyse de sang, un prélèvement dans la joue)
2. Une partie de votre ADN est retirée des cellules
3. Un ordinateur « lit » la séquence d'ADN
4. La séquence est analysée et comparée à une séquence d'ADN de référence

Qu'est-ce que la thérapie génique ?

L'une des façons de traiter une maladie génétique est de remplacer le gène défectueux ou de corriger la variante à l'origine de la maladie. **La thérapie génique est un moyen d'y parvenir. La thérapie génique corrige les dysfonctionnements cellulaires en ciblant les gènes.**

Il existe différents types de thérapie génique basés sur :

- L'administration (comment le « gène thérapeutique (sain) » est transporté ou distribué dans les cellules)
- Le mécanisme (comment cela fonctionne dans les cellules)

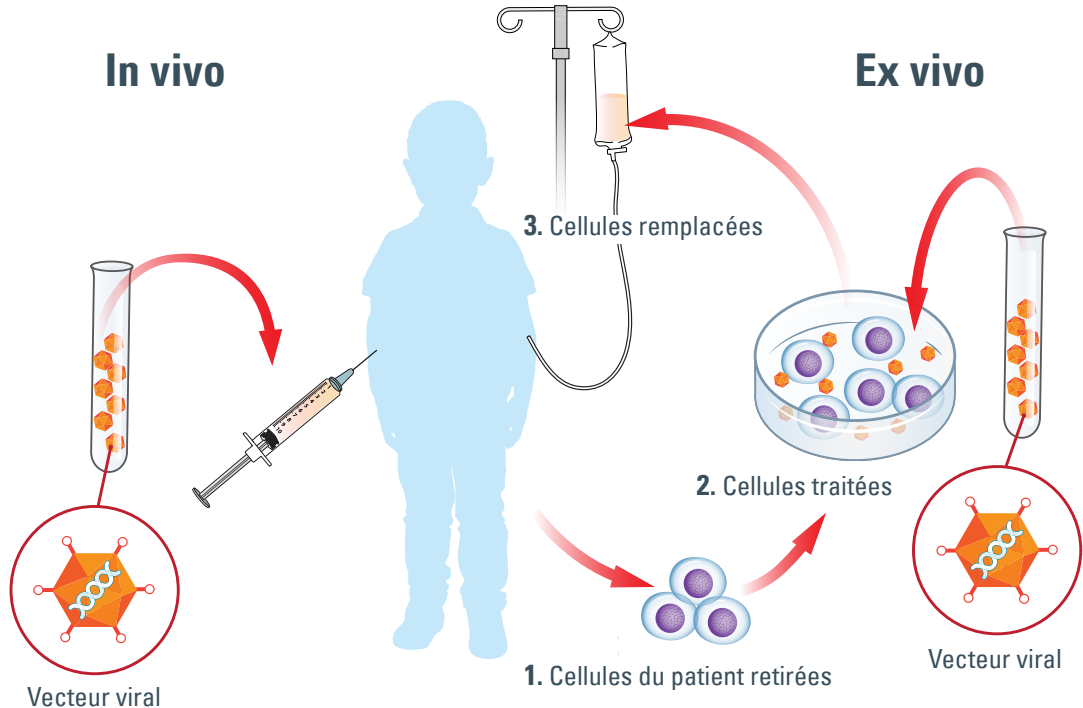
Administration

Dans la plupart des types de thérapie génique, **un morceau de matériel génétique artificiel est introduit dans une cellule cible**. L'instrument qui permet d'introduire le matériel génétique est appelé vecteur. L'administration peut être **in vivo** (dans le corps) ou **ex vivo** (hors du corps).

La thérapie génique in vivo est utilisée lorsqu'il est difficile de travailler avec les cellules cibles (par exemple, le cerveau, la moelle épinière, les muscles).

Dans **la thérapie génique ex vivo**, les cellules peuvent être

- Retirées du corps (par exemple, les cellules sanguines ou immunitaires),
- Traitées, et
- Remplacées dans le corps.

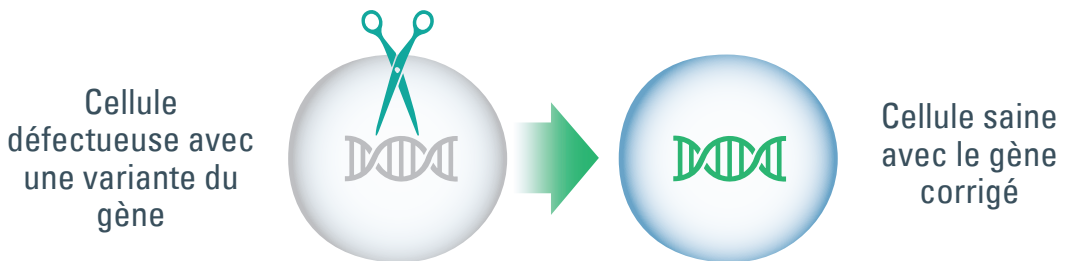


Mécanismes

Il existe 2 principaux mécanismes de thérapie génique.

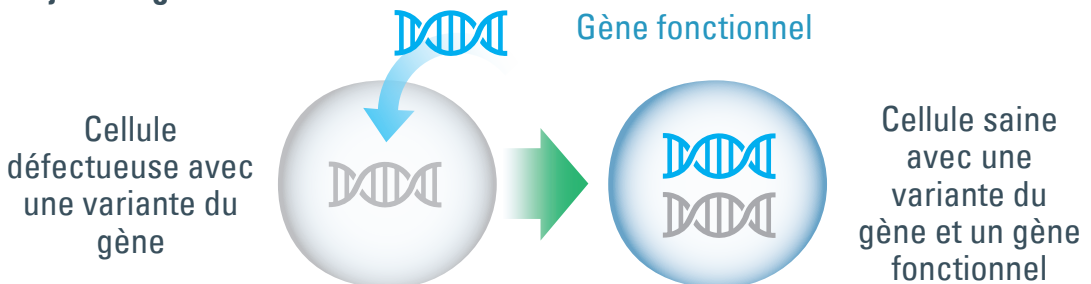
La correction de gènes revient presque à « réécrire » les « instructions ». Cette méthode permet **d'insérer du matériel génétique artificiel dans les cellules pour « corriger » la variante du gène**. Les modifications corrigent la variante dans la séquence du gène, la rendant identique à celle d'une personne qui n'est pas atteinte de la maladie.

La correction de gènes



L'ajout de gènes est différent. Cette thérapie permet **d'insérer une copie complète (ou plusieurs copies) d'un gène sain** dans les cellules que l'on souhaite cibler. Dans l'ajout de gènes, l'idée est d'encourager les cellules à produire une protéine qui fonctionne correctement. Dans certains cas, le gène ajouté peut devenir partie intégrante du matériel génétique du patient. Dans d'autres cas, il ne le devient pas.

L'ajout de gènes

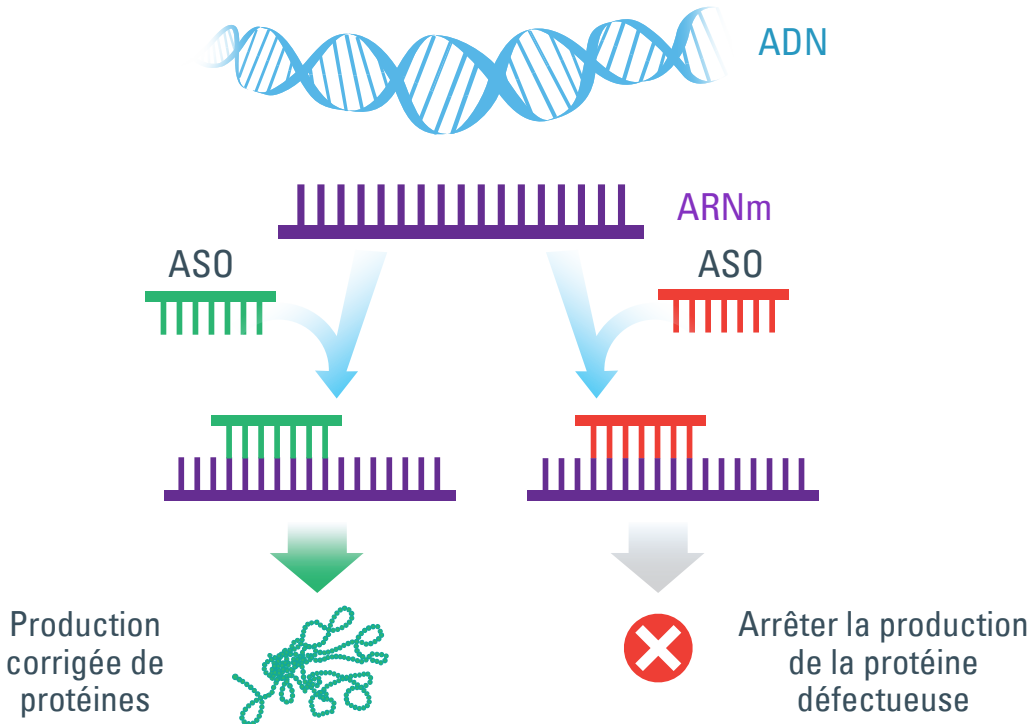


Autres thérapies

Les 2 prochaines thérapies peuvent ou pourront aider à traiter certaines maladies génétiques comme la leucodystrophie - aujourd'hui ou dans le futur. Elles ont leur propre catégorie, car elles ne sont pas des thérapies géniques (elles ne ciblent pas directement les gènes). Elles ciblent plutôt l'ARN ou les enzymes (un type de protéine).

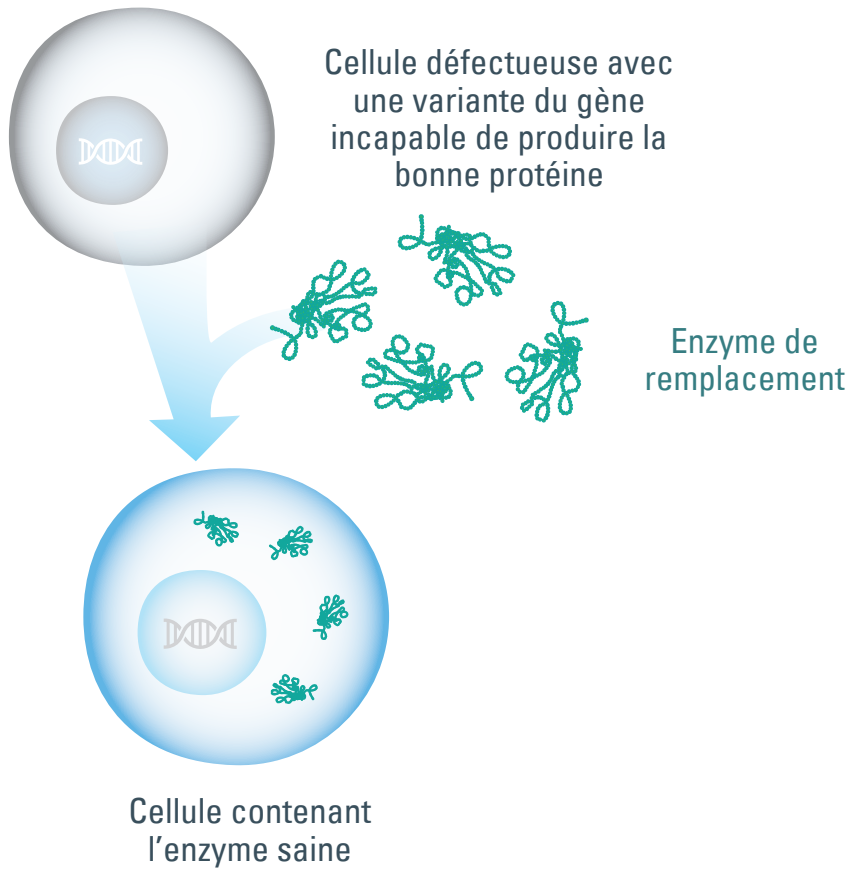
Traitement par oligonucléotides antisens (ASO)

Le traitement par oligonucléotides antisens (ASO) cible l'ARN messager d'un gène qui contient une variante. Selon le type d'ASO, il peut aider à réduire la quantité d'une protéine défectueuse ou à corriger certains types de problèmes de production de protéines.



Thérapie de remplacement enzymatique (ERT)

La **thérapie de remplacement enzymatique** cible les troubles génétiques causés par les **enzymes** (un type de protéine). Dans ces cas, une enzyme ne fonctionne pas correctement en raison d'une variante de l'ADN. **La ERT fournit une enzyme de remplacement saine** aux cellules qui sont affectées. La nouvelle enzyme permet aux cellules de fonctionner correctement. Comme l'ASO, la ERT n'est pas une thérapie génique. Elle est cependant un autre moyen de traiter les maladies génétiques.



Résumé - Leucodystrophie, génétique et thérapie génique

- Les **gènes sont comme des instructions intégrées** pour notre corps. **Un ensemble de gènes produit des protéines** et ces protéines ont des fonctions différentes.
- Au sein des voies (des séries d'étapes), les **protéines peuvent accomplir des tâches complexes** telles que la réparation des cellules, la fabrication d'hormones ou le transport de nutriments.
- **Les maladies génétiques comme la leucodystrophie** surviennent à cause d'une ou de plusieurs variations dans un gène. Ces gènes avec des variantes affectent des voies cellulaires essentielles.
 - **En raison de la variante, le gène ne contient pas les instructions appropriées pour fabriquer une ou plusieurs protéines.**
 - Sans les instructions appropriées, les cellules ne peuvent pas fabriquer correctement les protéines.
 - **Lorsque les protéines ne sont pas fabriquées correctement,** elles sont soit nuisibles, soit incapables de remplir leur fonction. Si leur fonction est importante, **elles peuvent provoquer une maladie.**
- La thérapie génique peut être un moyen de traiter la maladie de votre enfant maintenant ou dans le futur.
- La **thérapie génique** traite les maladies génétiques en ciblant les variantes des gènes. **En général, elle peut soit réparer le gène, soit le remplacer, soit ajouter des copies saines du gène.**

D'autres thérapies traitent la maladie en ciblant l'ARN ou les enzymes (une catégorie de protéines). Les chapitres suivants expliqueront ces différents types de thérapies et la manière dont elles sont administrées.

La thérapie génique, les ASO ou la ERT peuvent être disponibles pour certains types de leucodystrophies, mais pas tous. Consultez votre médecin pour savoir quels traitements sont disponibles ou font l'objet d'**essais cliniques*** pour la maladie de votre enfant.



***** Les essais cliniques sont un moyen de tester de nouveaux traitements. Les essais peuvent donner accès à des traitements nouveaux ou améliorés. Avant de vous inscrire ou d'inscrire un de vos proches à un essai, il est important de parler avec un médecin afin de bien comprendre l'étude.

2. Thérapie génique ex vivo

Les variations de l'ADN peuvent provoquer des maladies génétiques.

Lorsqu'une variante du gène ne possède pas les « instructions » pour fabriquer la bonne protéine, la voie protéique est affectée. Lorsqu'une voie importante ne fonctionne pas correctement, la cellule ne peut pas effectuer son travail.

Quel est l'objectif de la thérapie génique ?

Au chapitre 1, nous avons appris que la **thérapie génique** est un moyen de traiter les maladies génétiques. Elle arrête ou ralentit les dommages causés par une variante dans un gène important.

Elle fait ceci en ciblant le gène pour corriger sa séquence d'ADN ou en ajoutant des copies saines du gène (celles qui ont les bonnes instructions). L'objectif de la thérapie génique est de corriger le dysfonctionnement des voies cellulaires causé par la variante.

Comment savoir quel gène est affecté ? Tout d'abord, votre médecin va séquencer l'ADN de votre enfant.

La question suivante est **comment administrer** la thérapie génique.

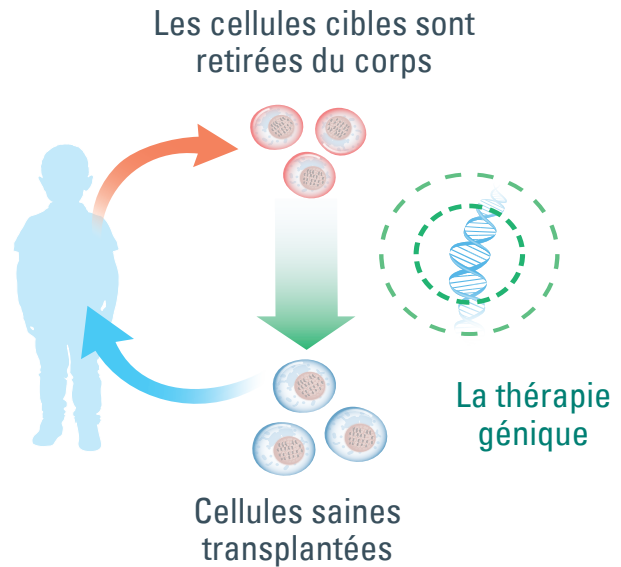
Administration de la thérapie génique - in vivo et ex vivo

La thérapie génique peut corriger des variantes génétiques ou ajouter des copies du gène sain dans les cellules cibles :

- Dans le corps (in vivo)
ou
- En dehors du corps (ex vivo)

Ce chapitre porte sur la thérapie génique ex vivo.

Dans la thérapie génique ex vivo, les cellules cibles sont retirées du corps, traitées, et retransplantées.



Mécanismes de thérapie génique ex vivo - correction de gènes et ajout de gènes

Dans la thérapie ex vivo, il existe 2 façons de corriger l'information génétique de la cellule cible :

- Le **gène** à l'origine de la maladie est **réparé** (c'est la correction du gène) ou
- Une copie (ou plusieurs copies) du gène fonctionnant correctement est (sont) **ajoutée(s)** (c'est l'ajout de gènes)

Si la thérapie réussit, **la cellule reçoit le gène sain, la protéine fonctionne correctement et la ou les voies cellulaires affectées fonctionnent correctement.** En réparant cette voie, il peut être possible de modifier l'évolution de la maladie. En d'autres termes, les dommages survenus avant le traitement peuvent persister, mais l'espoir est qu'il n'y aura plus de nouveaux dommages ou que ceux-ci se produiront plus lentement.

Quel type de cellules est nécessaire pour une thérapie ex vivo ?

La thérapie génique ex vivo utilise des cellules souches. Elles sont souvent prélevées dans la moelle osseuse. Une fois les cellules traitées, elles sont ensuite retransplantées dans l'organisme.

Que sont les cellules souches ?

La plupart des cellules de notre corps jouent un rôle spécifique. Par exemple, les cellules nerveuses envoient et reçoivent des informations dans le cerveau, tandis que les globules rouges transportent l'oxygène dans tout le corps.

Les cellules telles que les cellules nerveuses sont spécialisées ou « différenciées ». **Dans le corps, les cellules différenciées jouent un rôle spécifique qui ne change pas.**

Les cellules souches sont particulières. Elles sont **indifférenciées** (non spécialisées), car **elles peuvent fabriquer plus d'un type de cellule.** Par exemple, les cellules souches de la moelle osseuse peuvent produire de nombreux types de cellules sanguines. De plus, les cellules souches entretiennent notre corps en générant de nouvelles cellules pour remplacer celles qui sont vieilles.

Pourquoi les cellules souches sont-elles utilisées en thérapie génique ?

Les cellules souches sont utiles pour la thérapie génique, car, en théorie, elles **peuvent devenir presque n'importe quel type de cellule.**

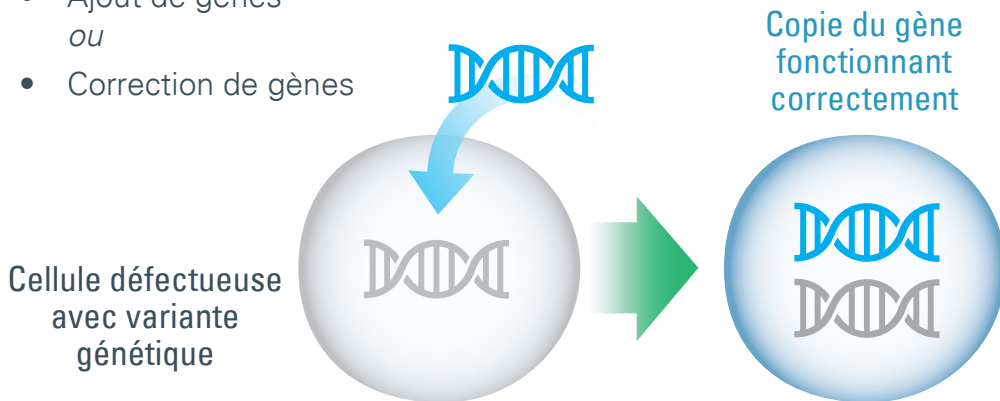
Toutefois, en pratique, les cellules souches thérapeutiques ne peuvent pas remplacer tous les types de cellules. Elles ne remplacent que les types de cellules qui occupent la partie du corps d'où elles proviennent. En général, on ne peut prélever des cellules souches qu'à partir de quelques endroits; la moelle osseuse est la source la plus courante. La thérapie génique ex vivo n'est donc utile que pour certaines maladies génétiques.

L'utilisation de cellules souches peut contribuer à augmenter le nombre de cellules traitées dans le corps et à les maintenir pendant longtemps. Dans la thérapie ex vivo, le gène sain utilise un vecteur viral pour pénétrer dans la cellule.

Comment fonctionnent l'ajout et la correction de gènes?

Il existe au moins 2 mécanismes différents pour la thérapie génique ex vivo. La plupart du temps, les cellules sont modifiées génétiquement par :

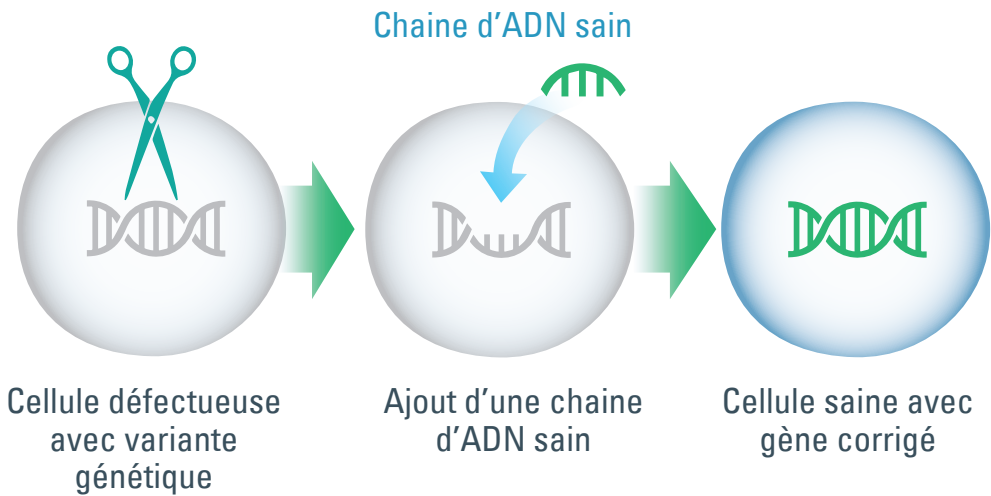
- Ajout de gènes
ou
- Correction de gènes



Dans l'ajout de gènes, une copie du gène fonctionnant correctement est introduite dans la cellule cible (ou plusieurs copies fonctionnelles sont introduites).

Dans la plupart des cas, le gène est introduit dans les zones non codantes du génome cellulaire (matériel génétique). Les zones non codantes ne contiennent pas d'instructions pour des protéines. Donc, en les insérant à cet endroit, on réduit les risques de dérèglement des fonctions cellulaires. Par contre, il est toujours possible d'avoir des «**effets hors cible**». Par exemple, si le gène sain est inséré au mauvais endroit, cela **peut perturber la fonction cellulaire**.

Dans l'ajout de gènes ex vivo, l'objectif est de ne pas perturber la fonction cellulaire.



Dans la **correction de gènes, le gène défectueux est réparé**. Il y a plusieurs avantages à réparer le gène affecté de cette manière. Par exemple, elle évite d'introduire du matériel génétique supplémentaire dans le génome. Or, il est toujours possible d'avoir des effets hors cible. Par exemple, si la correction est effectuée au mauvais endroit, cela peut perturber la fonction cellulaire.

En résumé, dans la thérapie génique ex vivo, l'objectif est de corriger la fonction du gène sans perturber les autres fonctions cellulaires.

Comment les gènes sont-ils introduits à l'intérieur des cellules ?

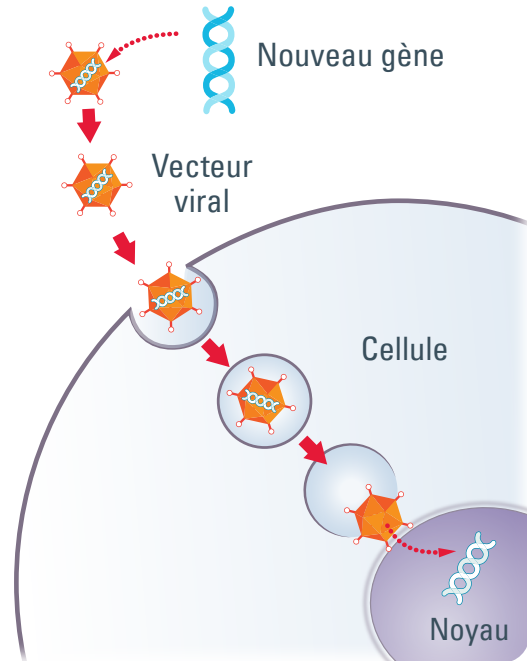
L'ajout de gènes dans les cellules n'est pas aussi simple qu'on pourrait le croire. Pour mieux comprendre ce qui est en jeu, regardons à nouveau la cellule.

Les cellules ont une membrane. **Cette membrane contrôle ce qui entre et sort de la cellule.**

Pour que la thérapie génique ex vivo fonctionne, le gène modifié doit traverser cette membrane et pénétrer dans les cellules tout en demeurant intact.

La question est comment faire entrer le gène dans la cellule et dans le noyau de la cellule, où sont situés les chromosomes?

Les scientifiques résolvent ce problème en utilisant des **virus**.



Les virus non pathogènes transportent l'ADN de remplacement sain ou les gènes modifiés à travers la membrane vers l'intérieur des cellules.

On les appelle des vecteurs viraux. Les **vecteurs viraux** sont comme des camions de transport : **ils livrent des gènes corrigés dans les cellules.** Les gènes corrigés peuvent produire les bonnes protéines, réparer la voie et traiter la maladie.

Pourquoi les virus sont-ils utilisés pour l'ajout de gènes ?

Les virus peuvent sembler être un moyen bizarre de guérir les maladies génétiques. Mais tout ça a du sens lorsqu'on comprend ce qu'ils font.

Les virus que l'on trouve dans la nature sont des organismes non vivants. Ce sont des morceaux d'ADN ou d'ARN. Un virus ne peut produire d'autres virus qu'en infectant une cellule hôte. **Les virus sont donc devenus très doués pour pénétrer dans les cellules hôtes.** C'est pourquoi les virus, comme les rhumes, peuvent rapidement infecter une personne et se propager ensuite à d'autres personnes.

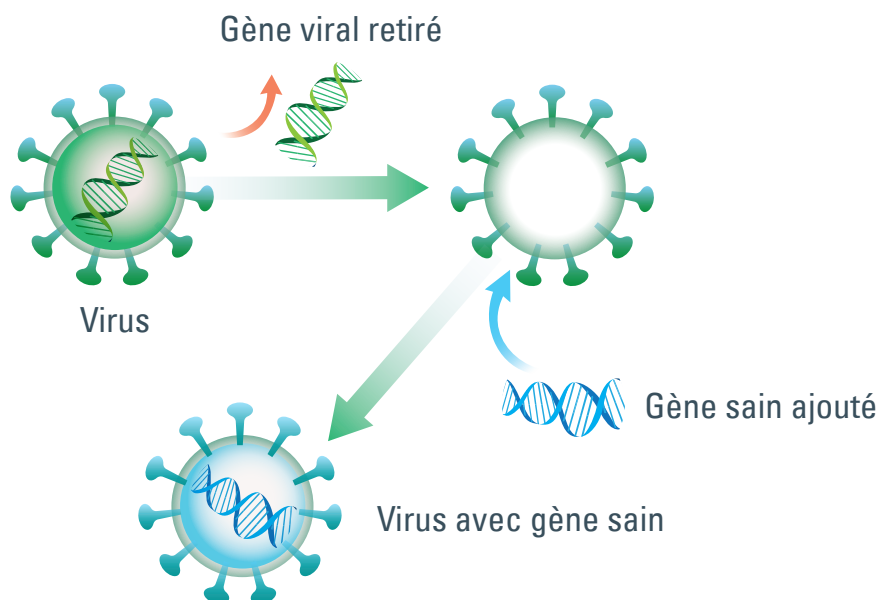
Les scientifiques tirent parti de cette capacité naturelle des virus à pénétrer dans les cellules. Tout d'abord, le virus est rendu plus sécuritaire en éliminant tous les gènes viraux qui sont responsables de la maladie induite par le virus. Ensuite, ils insèrent le gène sain (thérapeutique) dans le virus.

Les virus modifiés sont sécuritaires, car ils ne contiennent aucun gène viral. Au contraire, ils ne contiennent que le gène sain et peuvent être utilisés pour traiter les cellules.

Pour résumer, les virus utilisés pour la thérapie génique :

- Ne contiennent pas de gènes viraux (ils sont retirés)
- Insèrent un gène qui fonctionne correctement à l'intérieur de cellules du même type que celles qu'ils infectent habituellement
- Ne provoquent pas d'infection virale.

Les **vecteurs viraux** conçus sont le moyen le plus courant de livrer le gène sain (thérapeutique) pour la thérapie génique **ex vivo**.



Que signifie la thérapie génique ex vivo pour le patient ?

La thérapie génique **ex vivo** implique généralement de **rester à l'hôpital pour quelques étapes du traitement**. La première consiste à **retirer les cellules** qui doivent être génétiquement modifiées. Selon le type de cellule, votre enfant pourrait avoir besoin d'une anesthésie générale.

Ensuite, votre enfant doit **se préparer à recevoir les cellules modifiées**. Cette préparation est un **« traitement de conditionnement »**. Il ressemble à la chimiothérapie. Si votre enfant a besoin de ce traitement, il recevra des doses de médicaments par voie intraveineuse pendant plusieurs jours. Cette étape est importante, car elle **diminue la réponse immunitaire du corps (immunosuppression)** pendant une courte période. Cet affaiblissement de la réponse immunitaire améliore les chances du corps d'accepter les cellules corrigées après la transplantation. Une forte réponse immunitaire pourrait rejeter les cellules modifiées.

NOTE - Le système immunitaire

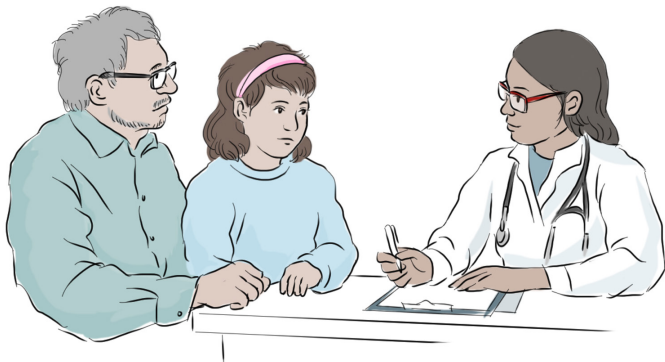
Lorsque des cellules sont modifiées puis introduites dans le corps, le système immunitaire de votre enfant peut les considérer comme des « envahisseurs ». Notre travail consiste à tromper le corps pour qu'il accepte les cellules modifiées comme faisant partie du corps de votre enfant. C'est ce à quoi sert la phase de conditionnement.

La dernière étape consiste à transplanter les cellules génétiquement modifiées dans le corps de votre enfant. Ce processus est relativement simple si les cellules sont réintroduites dans le sang (**par voie intraveineuse**). Toutefois, cette étape peut être plus difficile. Cela dépend de l'endroit où se trouvent les cellules cibles et du type de maladie.

Nous vous encourageons à parler avec votre médecin pour en savoir plus sur cette procédure et pour savoir si elle s'applique à votre enfant.

Quels sont les avantages de la thérapie génique ex vivo ?

L'un des avantages des thérapies géniques est qu'**elles ciblent le problème principal, à savoir le gène affecté**. Ainsi, si le gène est réparé ou remplacé, les voies protéiques peuvent fonctionner correctement et traiter la maladie. Il existe également un autre avantage important. **Les patients utilisent leurs propres cellules**, de sorte qu'ils ne doivent généralement pas être immunosupprimés pendant longtemps.



Quelles sont les limites de la thérapie génique ex vivo ?

Le traitement de conditionnement peut entraîner des **effets indésirables**. La transplantation des cellules traitées peut également entraîner des effets secondaires.

La procédure pour retirer les cellules du corps peut impliquer une **intervention chirurgicale**.

La thérapie ex vivo ne corrige pas le gène dysfonctionnel dans toutes les cellules du corps, mais uniquement dans les cellules traitées.

Elle est plus **efficace lorsqu'elle est utilisée au début de la maladie**, car nous ne pouvons pas toujours réparer les dommages que la maladie a déjà causés.

Résumé de la thérapie génique ex vivo

- **La thérapie génique ex vivo traite les maladies génétiques en réparant les variantes des gènes (correction) ou en ajoutant des gènes sains pour produire des protéines qui fonctionnent correctement.**
- Les protéines fonctionnelles peuvent réparer les voies cellulaires qui sont à l'origine de la maladie.
- La thérapie génique ex vivo comprend des effets secondaires et des risques.
- Parlez au médecin de votre enfant pour en savoir plus sur la thérapie génique ex vivo. Demandez s'il s'agit d'une option pour la maladie de votre enfant. Les thérapies géniques ex vivo peuvent être disponibles pour certaines leucodystrophies, mais pas toutes.

3. Thérapie génique in vivo

Les thérapies **ex vivo** et **in vivo** sont 2 façons de traiter les maladies génétiques. Elles introduisent des gènes fonctionnels dans les cellules cibles pour réparer les voies protéiques.

La thérapie génique **ex vivo** permet **de retirer les cellules**, de les traiter et de les retransplanter dans l'organisme.

La thérapie génique **in vivo traite les gènes pendant que les cellules sont dans le corps**. Elle est utilisée pour les cellules qui sont difficiles à prélever, comme les cellules du cerveau.

Ce chapitre porte sur la thérapie génique in vivo :

- Correction de gènes
- Ajout de gènes

Nous nous concentrerons sur l'ajout de gènes, car il s'agit du type le plus courant de thérapie génique in vivo.

Comment introduire des gènes d'ADN dans les cellules ?

La thérapie in vivo utilise généralement des vecteurs viraux. Un vecteur est un organisme (dans ce cas, un virus) qui peut **infecter un autre organisme**.

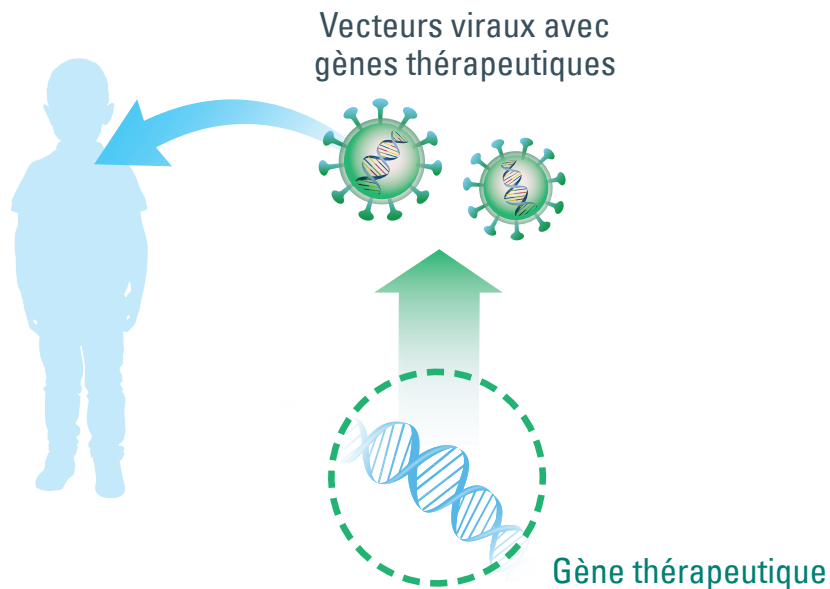
Les virus utilisés pour la thérapie génique in vivo doivent être sécuritaires et efficaces. Le **virus adénoassocié (AAV)** est le virus plus couramment utilisé pour la thérapie génique in vivo. Il est important de noter que l'AAV est un petit virus à ADN qui ne cause pas de maladie. **L'AAV est modifié** de façon à ce qu'il contienne le **gène sain sans les gènes viraux**.

Ainsi, lorsque les AAV pénètrent dans les cellules, ils ne provoquent pas d'infection, car ils ne contiennent pas d'ADN viral dangereux.

Quelle est la procédure pour la thérapie génique in vivo ?

Pour que la thérapie génique in vivo fonctionne, **le gène thérapeutique doit être livré aux cellules atteintes**. Elles doivent être ciblées de façon aussi précise que possible. Le meilleur site d'injection et la meilleure voie d'administration dépendront du type de cellules à traiter.

Les **principales voies d'administration** sont la voie intraveineuse, la voie intraventriculaire et la voie intrathécale.

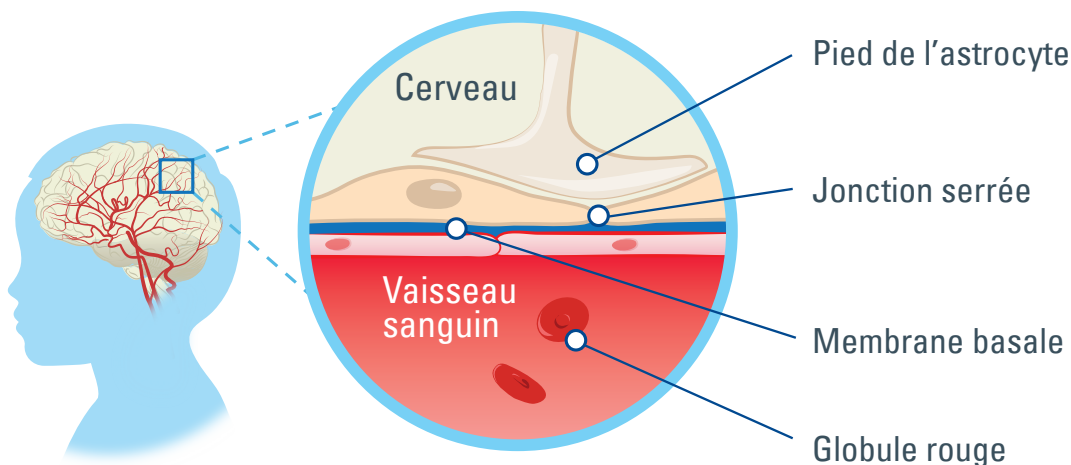


Injection intraveineuse

Intraveineux signifie l'administration de fluides par les veines. Comme la thérapie passe par le sang, elle est considérée comme moins invasive que d'autres méthodes (par exemple, par le cerveau). L'inconvénient est que l'injection intraveineuse peut ne pas atteindre certaines parties du corps, notamment le cerveau, en raison de la **barrière hémato-encéphalique (BHE)**.

La barrière hémato-encéphalique

La barrière hémato-encéphalique protège le cerveau. Il s'agit d'une fine couche qui contrôle ce qui peut la traverser et permet d'empêcher l'entrée de substances nocives, y compris la plupart des virus. Malheureusement, la BHE empêche également l'entrée de certains médicaments et à certains traitements utiles.



Administration intraventriculaire

Le liquide céphalo-rachidien (LCR) est un liquide qui entoure le cerveau et la moelle épinière et qui remplit les espaces à l'intérieur du cerveau (les ventricules). Le LCR est toujours en mouvement, il peut donc être un moyen utile d'administrer les médicaments qui doivent atteindre le cerveau.

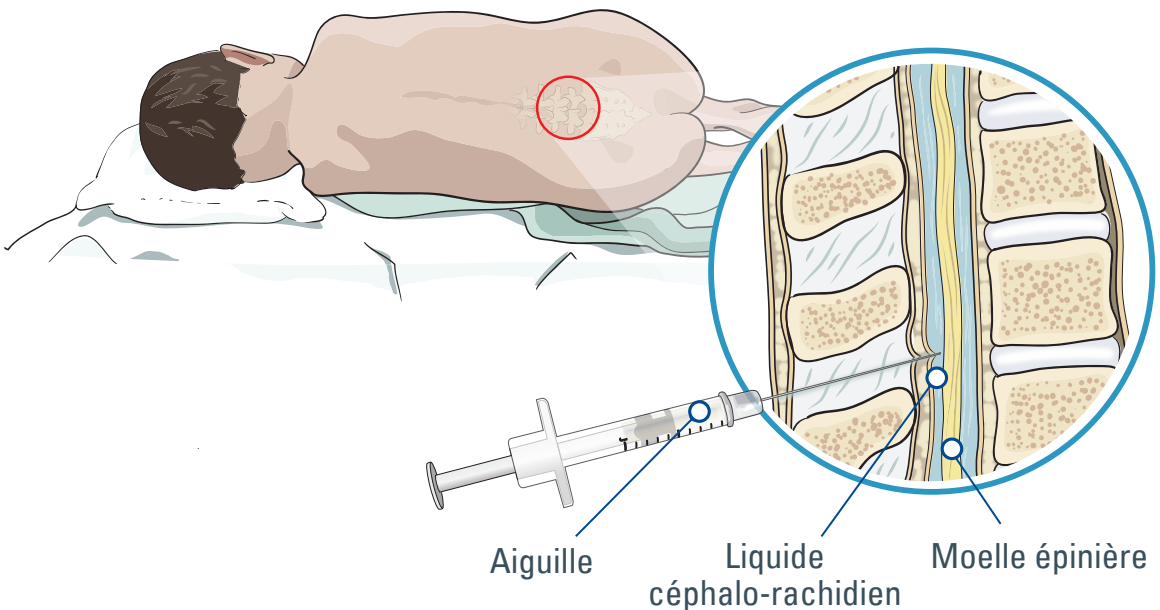
Voici les étapes de l'injection intraventriculaire :

- Le médicament est mis dans une seringue.
- Les médecins choisissent le site à cibler et font un petit trou dans le crâne.
- Ils insèrent l'aiguille dans le cerveau pour atteindre le LCR dans les ventricules.

Le traitement atteint le cerveau et la moelle épinière, car le liquide céphalo-rachidien se déplace autour d'eux. Il s'agit d'une voie d'administration **invasive**, car elle implique l'ouverture du crâne et l'injection à l'intérieur du cerveau.

Administration intrathécale

Les injections intrathécales permettent d'administrer le traitement dans le liquide céphalo-rachidien (LCR). Cette méthode permet au traitement de contourner la barrière hémato-encéphalique, **afin que le traitement puisse atteindre le cerveau.** Les injections sont similaires à l'épidurale pratiquée chez les femmes enceintes lors de l'accouchement. Pour réaliser l'injection, un médecin insère une aiguille dans le bas du dos, entre les vertèbres de la colonne vertébrale.



Quels sont les avantages de la thérapie génique in vivo ?

La thérapie génique in vivo **cible les cellules du corps qui ne peuvent pas être prélevées** ou qui sont difficiles à atteindre (par exemple, le cerveau). Elle peut également **traiter plusieurs types de cellules** en même temps.

Quels sont les désavantages de la thérapie génique in vivo ?

La thérapie génique in vivo doit livrer le gène corrigé au plus grand nombre possible de cellules cibles sans affecter les cellules non ciblées. Parfois, cela implique d'utiliser des méthodes qui peuvent causer des complications (par exemple, l'administration dans le cerveau).

La thérapie génique in vivo est plus efficace lorsqu'elle est utilisée le plus tôt possible dans l'évolution de la maladie. Un traitement précoce peut ralentir ou arrêter les effets nuisibles de la variante du gène. Il ne peut toutefois pas toujours inverser les effets antérieurs.

Une forme de thérapie in vivo utilise des **vecteurs viraux**. Cette thérapie utilise un virus modifié pour introduire des gènes sains dans les cellules. Cependant, elle comprend **parfois des effets secondaires, par exemple des problèmes de réponse immunitaire**. Le risque d'effets hors cible avec les vecteurs AAV est faible, mais il n'est pas nul. Pour cette raison, votre enfant sera étroitement surveillé pendant et après le traitement. Les enfants qui présentent des complications peuvent avoir besoin d'un traitement. En outre, leur thérapie peut ne pas fonctionner aussi bien.

Résumé de la thérapie génique in vivo

- **La thérapie génique in vivo est un moyen de traiter les maladies génétiques, notamment les maladies affectant le cerveau.**
- En ciblant les maladies à leur source, ce traitement peut ralentir, voire arrêter la maladie.
- Il existe des effets secondaires et des risques liés à la thérapie génique in vivo.

Parlez au médecin de votre enfant pour en savoir plus sur la thérapie génique in vivo. Demandez s'il s'agit d'une option pour la maladie de votre enfant. Les thérapies géniques in vivo peuvent être disponibles pour certaines leucodystrophies, mais pas toutes.

4. Traitement par oligonucléotides antisens (ASO)

Rappelez-vous que les **maladies génétiques sont causées par des variations de l'ADN qui codent pour des protéines essentielles.**

Puisque l'ARN est une copie de l'ADN original, c'est la copie d'ARN qui permet de créer la protéine. Les variations de l'ADN peuvent entraîner la fabrication de protéines défectueuses :

- La variante de l'ADN est copiée en ARN
- L'ARN est copié en protéine
- La protéine est défectueuse
- Les protéines défectueuses perturbent les voies cellulaires
- Les voies défectueuses provoquent des maladies

Les thérapies géniques que nous avons décrites aux chapitres 2 et 3 ciblent l'ADN pour corriger une variante du gène.

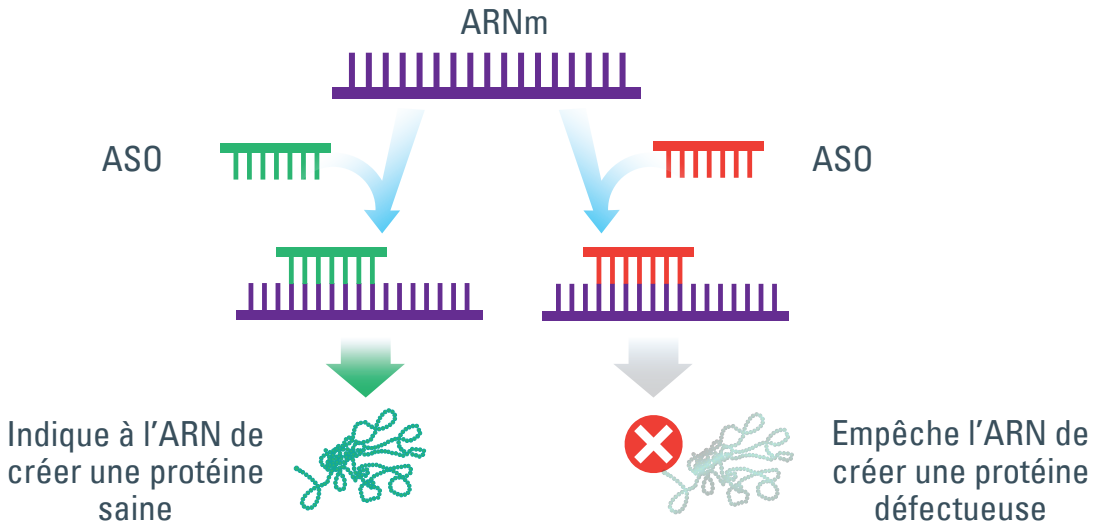
Le traitement par ASO est différent. **Le traitement par ASO cible l'ARN au lieu de l'ADN.**

Décrivons d'abord ce que sont les ASO.

Que sont les ASO ?

Les ASO sont de courtes séquences de nucléotides. Les bases dont ils sont composés sont similaires à celles de l'ADN, mais pas exactement les mêmes. Elles sont l'adénine (A), la cytosine (C), la guanine (G) et l'uracile (U). Elles s'attachent à l'ARN en formant des paires, d'une manière spécifique, dans une organisation similaire à celle de l'ADN.

Le traitement par ASO modifie l'ARN avant qu'il ne produise une protéine. Les scientifiques peuvent concevoir des molécules d'ASO qui se fixent sur l'ARN. Dans certains cas, cette fixation limite la traduction, ce qui diminue la production de **protéines défectueuses**. Dans d'autres cas, le traitement modifie la façon dont la protéine est fabriquée.



Comment administre-t-on le traitement par ASO ?

La méthode la plus courante pour les traitements par ASO est in vivo. Les ASO pénètrent dans les cellules cibles par le système circulatoire ou le système nerveux central.

Administration par le système circulatoire :

- Injection intraveineuse

Administration dans le système nerveux central

- Administration intraventriculaire
- Administration intrathécale

Quels sont les avantages de la thérapie par ASO ?

Les ASO ne modifient pas le matériel génétique. Ils n'ont pas non plus besoin de vecteurs viraux. Cela signifie qu'il y a **moins de risques de réactions immunitaires ou d'effets hors cible** qui se produisent parfois lorsqu'on cible directement l'ADN. Les ASO sont donc considérés comme un traitement plus sécuritaire que l'ajout ou la correction de gènes. Les traitements par ASO agissent souvent plus longtemps que la plupart des médicaments, ce qui réduit le nombre de visites à l'hôpital.

Quels sont les désavantages de la thérapie par ASO ?

Comme les **traitements par ASO agissent de façon temporaire**, on doit les répéter pour qu'elles continuent à agir sur la maladie. Le traitement par ASO peut être nécessaire à long terme, voire à vie. Ils peuvent également **utiliser des voies d'administration invasives** lorsqu'ils ciblent la moelle épinière ou le cerveau. **De plus, il peut y avoir des effets secondaires ou des complications** liés à la voie d'administration.

Résumé du traitement par ASO

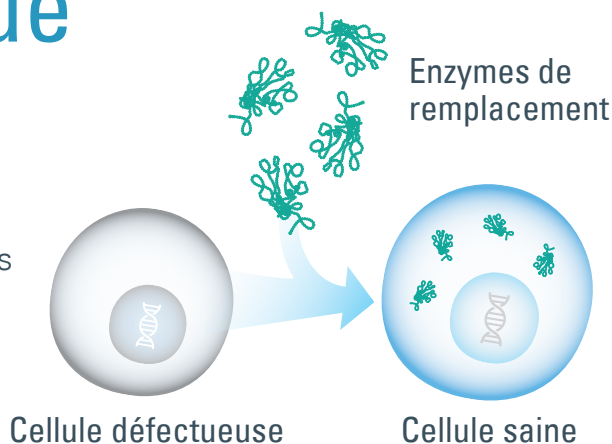
- **Les traitements par ASO sont un moyen de traiter les maladies génétiques en ciblant l'ARN au lieu de l'ADN.**
- Les traitements par ASO se font généralement in vivo.
- Ils peuvent utiliser des voies invasives pour administrer les traitements (par exemple, via le système nerveux central).
- Les traitements par ASO peuvent agir plus longtemps que les traitements médicamenteux traditionnels, mais ils sont tout de même temporaires. Il faut les répéter pour qu'ils fonctionnent. Ils sont nécessaires à long terme.

- Il existe des effets secondaires et des risques associés aux traitements par ASO.

Parlez au médecin de votre enfant pour en savoir plus sur le traitement par ASO. Demandez si c'est une option pour la maladie de votre enfant. Les traitements par ASO peuvent être disponibles pour certaines leucodystrophies, mais pas toutes.

5. Thérapie de remplacement enzymatique

La thérapie de remplacement enzymatique (ERT) est la dernière thérapie que nous allons présenter dans cette brochure. Comme nous l'avons appris précédemment, le but de la thérapie génique est de réparer les protéines essentielles qui sont défectueuses.



Tout d'abord, examinons de plus près une enzyme.

Qu'est-ce qu'une enzyme ?

Les enzymes sont un type de protéines que nos cellules fabriquent. Comme toutes les protéines, elles sont codées (programmées) par notre ADN.

ADN (gène) ⇔ ARNm ⇔ Enzyme (protéine)

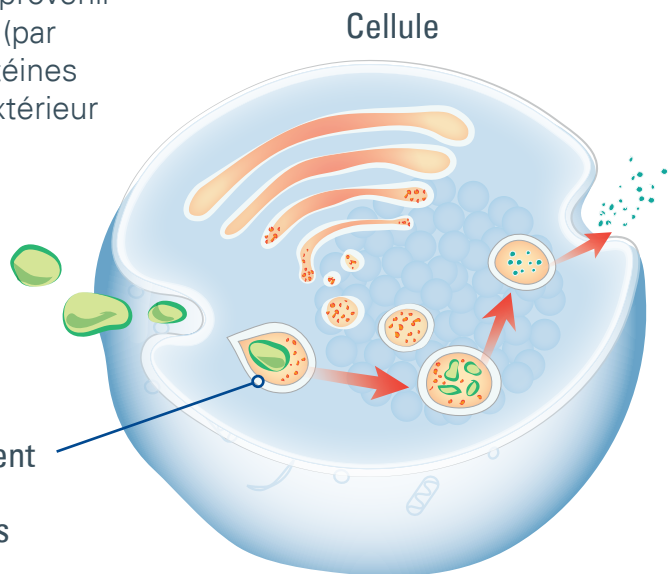
Les **enzymes accélèrent les réactions chimiques dans nos cellules**, parfois jusqu'à des millions de fois ! Il existe de nombreux types d'enzymes différents. Certaines digèrent les aliments, d'autres aident à envoyer des signaux nerveux ou à transcrire l'ADN. Sans enzymes, nos cellules ne fonctionneraient pas correctement - elles pourraient même ne pas survivre !

Les enzymes sont partout dans les cellules, y compris dans les **lysosomes**.

Que sont les lysosomes ?

Les lysosomes sont de minuscules structures à l'intérieur d'une cellule qui ne font qu'une seule chose : ils digèrent. Ils utilisent les enzymes qu'ils contiennent pour décomposer toutes sortes de substances, notamment les sucres, les lipides, les protéines, l'ADN et l'ARN. Ces substances peuvent provenir de l'intérieur de la cellule (par exemple, des vieilles protéines et des déchets) ou de l'extérieur (comme les nutriments provenant des aliments que nous mangeons).

Les lysosomes utilisent des enzymes pour digérer les particules



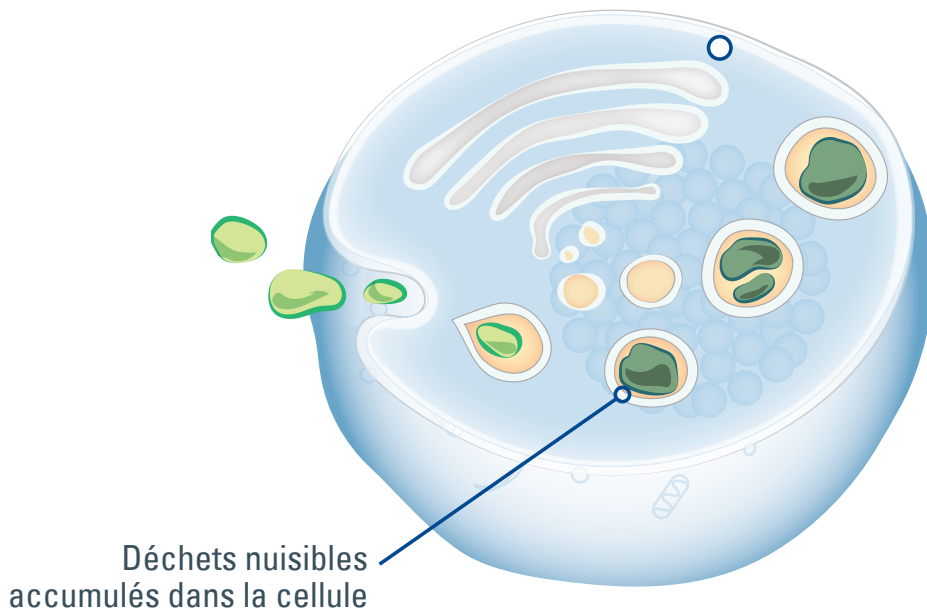
Le saviez-vous ?

Il y a au moins 50 types d'enzymes différents dans chaque lysosome !

Que se passe-t-il lorsqu'une enzyme lysosomale est défectueuse ?

Examinons d'abord comment une enzyme peut devenir défectueuse. Rappelez-vous que les variantes de l'ADN peuvent perturber la fonction des protéines (y compris les enzymes). **Lorsque les enzymes lysosomales ne fonctionnent pas correctement, elles ne peuvent pas digérer certains composés.**

Lorsque cela se produit, **les déchets sont stockés** dans nos cellules. Un excès de **déchets stockés peut nuire à nos cellules et à nos organes.** C'est ce qui se passe dans les maladies lysosomales, ou ML.



Qu'est-ce que la thérapie de remplacement enzymatique ?

La thérapie de remplacement enzymatique (**ERT**) **remplace une enzyme défectueuse par une enzyme qui fonctionne correctement**. De cette façon, l'enzyme peut faire son travail et les déchets ne sont donc pas accumulés dans les cellules.

L'idée de la thérapie de remplacement enzymatique est simple

- Délivrer l'enzyme dans le corps
- Les cellules absorbent l'enzyme
- Les enzymes arrivent là où elles doivent se rendre (par exemple, dans les lysosomes)

La thérapie de remplacement enzymatique

- Aide à **réduire les déchets** qui s'accumulent
- Permet à l'enzyme saine de faire plus que ce que l'enzyme défectueuse peut faire
- **Atténue certains des symptômes** de la maladie

La thérapie de remplacement enzymatique existe depuis plus de 15 ans. Elle est maintenant bien établie dans le traitement de certaines ML.

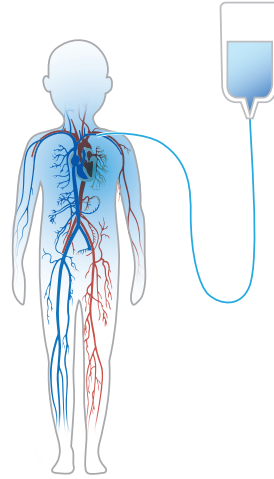
Il y a 2 façons principales de faire une thérapie de remplacement enzymatique (ERT). La ERT peut être administrée **par voies intraveineuse (dans les veines) ou intrathécale (dans le liquide céphalo-rachidien)**.

Les enzymes **n'ont qu'une courte durée d'action** dans le corps et doivent donc être administrées régulièrement aux patients (par exemple, 1 fois par semaine ou 2 fois par mois). Les traitements se font généralement à l'hôpital, mais ils peuvent aussi se faire à la maison. Votre médecin examinera ces 2 approches pour déterminer ce qui convient le mieux à votre enfant.

Comment est-elle administrée ?

Administration par voie intraveineuse

Avec la méthode **intraveineuse**, le traitement est **injecté dans le système sanguin**. Le sang circule dans tous les organes du corps, ce qui permet au traitement de se distribuer partout dans le corps. Il s'agit d'une méthode moins invasive. Chaque séance de thérapie dure entre 3 et 4 heures.



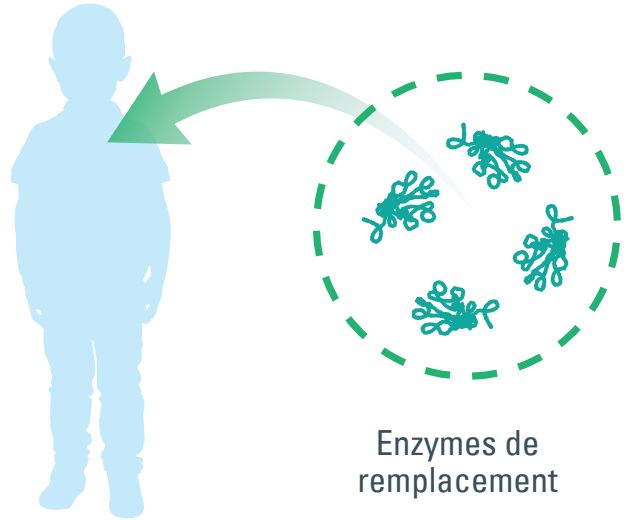
L'inconvénient est que **cette méthode ne fonctionne pas toujours bien sur le cerveau en raison de la barrière hémato-encéphalique (BHE)**. Rappelez-vous que la barrière hémato-encéphalique protège le cerveau. Malheureusement, la BHE empêche également l'entrée de certains médicaments et de certains traitements. Ainsi, les injections intraveineuses peuvent être moins efficaces que les thérapies qui ciblent directement le cerveau.

Administration intrathécale

Les injections intrathécales permettent d'administrer le traitement dans le liquide céphalo-rachidien (LCR) en passant par le canal rachidien. Cette méthode permet de contourner la barrière hémato-encéphalique, **de sorte que le traitement puisse atteindre le cerveau**. Les injections sont similaires à l'épidurale pratiquée chez les femmes enceintes lors de l'accouchement. Pour réaliser l'injection, un médecin insère une aiguille dans le bas du dos, entre les vertèbres de la colonne vertébrale. Ils peuvent utiliser un réservoir sous la peau, ce qui leur évite de devoir répéter les injections (ponctions lombaires). À cause de la façon dont le LCR circule, ce type d'injection **ne distribue pas toujours les thérapies aux régions profondes du cerveau**. Cela dépend de la thérapie utilisée.

Quels sont les avantages de la thérapie de remplacement enzymatique ?

La thérapie de remplacement enzymatique (ERT) **cible** la source du problème : **l'enzyme**. D'autres traitements peuvent se concentrer uniquement sur les symptômes. La ERT peut ralentir la maladie ou l'empêcher de s'aggraver. De plus, en général, les patients **prennent moins de médicaments** pour leurs symptômes.



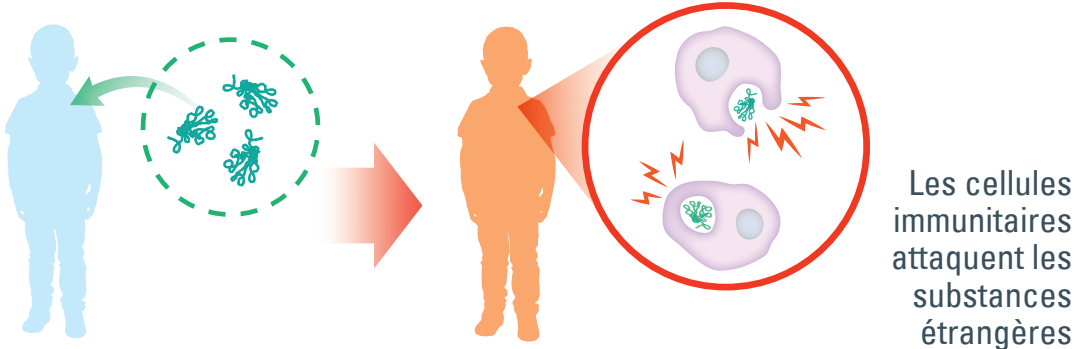
Quels sont les inconvénients de la thérapie de remplacement enzymatique?

La barrière hémato-encéphalique (BHE)

Il existe 2 façons d'administrer les enzymes : par le sang ou par le **SNC** (le cerveau et la moelle épinière). Les injections intraveineuses (par le sang) ne sont pas aussi efficaces sur le cerveau. **Les enzymes ne peuvent pas passer facilement du sang au cerveau à cause de la BHE**. Cela est regrettable pour les troubles impliquant le SNC, comme certaines maladies lysosomales. Les médecins peuvent donc administrer le médicament dans le LCR par une voie non intraveineuse.

Réactions immunitaires

La thérapie de remplacement enzymatique peut également causer des réactions immunitaires nuisibles. Ces réactions sont la façon dont le corps se défend contre les **substances étrangères** (ce qui ne provient pas du corps de votre enfant ou qui a été modifié). **Lorsque le corps détecte quelque chose d'étranger** (comme une nouvelle enzyme), **il déclenche une réponse immunitaire pour s'en débarrasser**. Les réactions immunitaires peuvent être légères et inconfortables. Par contre, elles peuvent aussi être graves, voire dangereuses. En raison de cette possibilité, votre médecin doit surveiller les traitements.



Traitement à long terme

Les maladies génétiques peuvent causer des dommages qui s'accumulent avec le temps. Ainsi, plus tôt les traitements sont amorcés, plus ils sont efficaces. De plus, les **enzymes doivent être remplacées constamment**, donc il s'agit d'un traitement en continu. La ERT peut impliquer de se rendre souvent à l'hôpital si le traitement ne peut pas être administré à la maison.

Enfin, la ERT permet de réduire l'accumulation de substances, de fabriquer des produits enzymatiques plus sains et d'améliorer les symptômes, mais **la ERT ne guérit pas la maladie**. Elle ne répare pas les enzymes affectées, ce qui signifie que **la ERT est un traitement à vie**.

Résumé de la thérapie du remplacement enzymatique

La ERT

- Il a été prouvé que la ERT traite certaines maladies lysosomales.
- **Elle remplace les enzymes défectueuses.**
- Elle permet l'injection de nouvelles enzymes dans le système circulatoire ou dans le liquide céphalo-rachidien.
- Elle peut réduire les symptômes liés à l'accumulation de substances toxiques.

Les inconvénients de la thérapie de remplacement enzymatique

- La nécessité éventuelle d'utiliser des voies d'administration invasives pour contourner la barrière hémato-encéphalique.
- Les traitements sont à vie.
- Des réponses immunitaires nuisibles contre l'enzyme thérapeutique (celle qui fonctionne correctement) peuvent survenir.
- Il existe des effets secondaires et des risques associés au traitement par ERT.

Parlez au médecin de votre enfant pour en savoir plus sur la ERT.

Demandez s'il s'agit d'une option pour la maladie de votre enfant. La ERT peut constituer un choix de traitement pour certaines leucodystrophies, mais pas toutes.

Glossaire

Les thérapies :

- **La thérapie de remplacement enzymatique (ERT)** cible les maladies génétiques causés par des variantes sur des gènes codant pour des enzymes. Elle fournit une enzyme de remplacement saine aux cellules.
- **La thérapie génique** corrige les dysfonctionnements cellulaires en ciblant la variante du gène. Elle peut réparer le gène ou le remplacer.
- **La thérapie génique ex vivo** traite (correction de gènes) ou remplace (ajout de gènes) les gènes à l'extérieur du corps.
- **La thérapie génique in vivo** traite les gènes pendant que les cellules sont dans le corps. Elle est utilisée pour les cellules qui sont difficiles à prélever, comme les cellules du cerveau.
- **Le traitement par oligonucléotides antisens (ASO)** réduit la quantité de la protéine défectueuse ou corrige les problèmes de production de la protéine.

Les éléments clés de la cellule :

- **Acides aminés** : la plus petite unité dont sont faites les protéines.
- **ADN** : ce dont sont faits les gènes. L'ADN est constitué de 4 nucléotides (molécules) : A, T, C, G.
- **ARN** : fabriqué à partir de l'ADN par transcription, il a des propriétés différentes dans la cellule (par exemple, il peut quitter le noyau).
- **ASO (oligonucléotides antisens)** : courtes séquences de nucléotides (bases A, C, G et U qui se fixent à l'ARN par paires, comme dans l'ADN).
- **Chromosomes** : une chaîne d'ADN qui stocke le matériel génétique qui nous rend uniques.

- **Enzyme** : un type de protéine qui accélère les réactions chimiques.
- **Exons** : zone codante des gènes (sections de l'ADN qui codent pour les protéines).
- **Gènes** : comme des instructions intégrées pour accomplir une tâche. Les gènes « disent » aux cellules ce qu'elles doivent faire.
- **Génome** : ensemble de tout votre matériel génétique dans le noyau.
- **Introns** : zones non codantes des gènes.
- **Lysosomes** : petites structures à l'intérieur d'une cellule qui digèrent les déchets pouvant s'accumuler dans une cellule.
- **Membrane** : couche qui contrôle ce qui entre et ce qui sort de la cellule.
- **ML** : maladie lysosomale.
- **Noyau** : comme une mallette qui contient le matériel génétique.
- **Protéines** : une combinaison d'acides aminés ayant des fonctions spécifiques dans la réparation des cellules, la fabrication d'hormones, les réponses immunologiques, le transport des nutriments, etc.
- **Ribosomes** : les usines de fabrication de protéines de la cellule.

Fabrication des protéines (processus et éléments impliqués)

- **Acides aminés** : composantes de base des protéines.
- **Ribosomes** : les usines de fabrication de protéines de la cellule.
- **Traduction** : fabrication de protéines à partir des instructions contenues dans l'ARN.
- **Transcription** : copie de l'ADN en ARN.
- **Voie cellulaire** : série d'actions dans une cellule qui conduisent à un résultat ou un événement (lorsqu'une voie cellulaire est perturbée, la cellule ne peut pas effectuer une tâche qu'elle est normalement supposée accomplir).

Termes en lien avec l'hérédité

- **Héréditaire** : transmis de génération en génération.
- **Hérédité dominante** : en général, il suffit qu'un seul parent soit « porteur » de la variante du gène pour que l'enfant soit atteint de la maladie.
- **Hérédité mitochondriale** : maladies causées par des variations dans les gènes de l'ADN des mitochondries.
- **Hérédité récessive** : en général, les deux parents doivent « porter » la variante du gène pour que l'enfant soit atteint de la maladie.
- **Hérédité récessive liée au chromosome X (XL)** : la maladie est transmise à un enfant de sexe masculin par la mère ; le gène affecté se trouve sur le chromosome X.
- **L'expression des gènes** : dans une cellule ou un tissu, l'expression d'un gène est la quantité d'ARN ou de protéine que produit le gène. Lorsqu'un gène est exprimé, on peut voir des caractéristiques ou des effets liés au gène.
- **Maladie génétique** : maladie causée par une ou plusieurs variantes de gènes dans l'ADN.
- **Modèle de transmission héréditaire** : manière dont une caractéristique est transmise de génération en génération.
- **Trait** : caractéristique spécifique comme la couleur des yeux, la taille, etc.
- **Variante causant la maladie ou variante pathogène** : une variante de gène qui est nuisible (peut être connue sous le nom de mutation).
- **Variante génétique** : une erreur dans les instructions du gène.
- **Variations de novo** : variations aléatoires (qui ont lieu par hasard).

Mécanismes d'administration et termes

- **Ajout de gènes** : Une ou plusieurs copies fonctionnelles d'un gène sont introduites dans les cellules cibles.
- **Barrière hémato-encéphalique** : fine couche qui contrôle ce qui pénètre dans le cerveau pour le protéger.
- **Correction de gènes** : la variante du gène (gène muté) est corrigée en y apportant des modifications.
- **Effets hors cible** : effets inattendus d'un traitement qui perturbent d'autres fonctions cellulaires.
- **Ex vivo (en dehors du corps)** : traite (correction de gènes) ou remplace (ajout de gènes) les gènes à l'extérieur du corps.
- **In vivo (dans le corps)** : utilisée lorsque les cellules sont difficiles à prélever, comme dans le cas des cellules du cerveau. L'ajout de gènes et le traitement par ASO sont les plus courants, mais il est aussi possible d'utiliser la correction de gènes.
- **Intrathécal** : traitement administré dans le liquide céphalo-rachidien (LCR) à l'aide une ponction lombaire.
- **Intravasculaire** : directement dans la circulation sanguine.
- **Intraventriculaire** : directement dans le LCR des ventricules du cerveau.
- **LCR (liquide céphalo-rachidien)** : liquide qui entoure le cerveau et la moelle épinière.
- **SNC** : système nerveux central, composé de votre cerveau et de votre moelle épinière.

Termes relatifs à la thérapie génique

- **Capsides virales** : elles sont utilisées pour introduire des gènes thérapeutiques directement dans le corps.
- **Cellules différenciées** : dans le corps, ces cellules jouent un rôle spécifique qui ne change pas.

- **Cellules indifférenciées** : cellules qui ne sont pas spécialisées et qui peuvent donc donner naissance à plus d'un type de cellule (par exemple, une cellule progénitrice est une cellule indifférenciée).
- **Cellules souches** : cellules indifférenciées qui peuvent devenir presque n'importe quel type de cellule.
- **Séquence génétique** : ordre des bases qui fournissent des instructions (qui codent) pour les protéines.
- **Vecteur** : un organisme qui peut infecter un autre organisme. Les virus peuvent être des vecteurs.
- **Vecteurs viraux** : virus dont les gènes pathogènes ont été remplacés par des gènes thérapeutiques. Les vecteurs viraux livrent les gènes corrigés dans le cadre de la thérapie génique ex vivo et in vivo.
- **Virus** : organismes non vivants qui infectent (s'introduisent dans) les cellules hôtes et provoquent généralement des maladies, comme le rhume.
- **Virus adénoassocié (AAV)** petit virus ADN, le plus couramment utilisé dans la thérapie génique in vivo.

La thérapie génique et le traitement de conditionnement

- **Chronique** : de longue durée.
- **Immunosuppression** : diminue temporairement la réponse du système immunitaire du corps.
- **Progressif (lorsqu'on parle de maladie)** : s'aggrave avec le temps.
- **Réactions immunitaires** : la façon dont l'organisme se défend.
- **Substances étrangères** : substances qui ne proviennent pas de votre propre corps ou qui ont été modifiées avant d'être remises dans votre corps.
- **Thérapeutique** : qui guérit, améliore une condition médicale.
- **Traitement de conditionnement** : médicaments administrés par voie intraveineuse qui diminuent la réponse immunitaire en préparation de la réception des cellules modifiées, comme dans la chimiothérapie.

Références

Les informations contenues dans cette brochure sont basées sur les connaissances en matière de soins cliniques et de recherche des auteurs et sur les références ci-dessous.

Chapitre 1

1. Alberts B, Johnson A, Lewis J, et al. *Molecular Biology of the Cell*. 4th edition. New York: Garland Science; 2002. From DNA to RNA. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK26887/>
2. Bennett C. F. (2019). Therapeutic Antisense Oligonucleotides Are Coming of Age. *Annual review of medicine*, 70, 307–321. <https://doi.org/10.1146/annurev-med-041217-010829>
3. Concolino, D., Deodato, F., & Parini, R. (2018). Enzyme replacement therapy: efficacy and limitations. *Italian Journal of Pediatrics*, 44(S2). <https://doi.org/10.1186/s13052-018-0562-1>
4. Griffiths, A. J. F., Doebley, J. F., Peichel, C. L., & Wassarman, D. A. (2020). *Introduction to genetic analysis* (Twelfth edition. ed.). New York, NY: W.H. Freeman & Company/Macmillan Learning.
5. Naldini L. (2015). Gene therapy returns to centre stage. *Nature*, 526(7573), 351–360. <https://doi.org/10.1038/nature15818>
6. Wang, D., Tai, P.W. L., & Gao, G. (2019). Adeno-associated virus vector as a platform for gene therapy delivery. *Nature reviews. Drug discovery*, 18(5), 358–378. <https://doi.org/10.1038/s41573-019-0012-9>

Chapitre 2

1. Gowing, G., Svendsen, S., & Svendsen, C. N. (2017). Ex vivo gene therapy for the treatment of neurological disorders. *Functional Neural Transplantation IV - Translation to Clinical Application, Part A Progress in Brain Research*, 99–132. <https://doi.org/10.1016/bs.pbr.2016.11.003>

2. Biffi, A., Montini, E., Lorioli, L., Cesani, M., Fumagalli, F., Plati, T., ... Naldini, L. (2013). Lentiviral Hematopoietic Stem Cell Gene Therapy Benefits Metachromatic Leukodystrophy. *Science*, 341(6148), 1233158–1233158. <https://doi.org/10.1126/science.1233158>
3. Gonçalves, G., & Paiva, R. (2017). Gene therapy: advances, challenges and perspectives. *Einstein (Sao Paulo, Brazil)*, 15(3), 369–375. <https://doi.org/10.1590/S1679-45082017RB4024>
4. Rosenberg, J. B., Kaminsky, S. M., Aubourg, P., Crystal, R. G., & Sondhi, D. (2016). Gene therapy for metachromatic leukodystrophy. *Journal of neuroscience research*, 94(11), 1169–1179. <https://doi.org/10.1002/jnr.23792>
5. Zakrzewski, W., Dobrzyński, M., Szymonowicz, M. et al. Stem cells: past, present, and future. *Stem Cell Research & Therapy* volume 10, 68 (2019). <https://doi.org/10.1186/s13287-019-1165-5>
6. Lundstrom K. (2018). *Viral Vectors in Gene Therapy. Diseases (Basel, Switzerland)*, 6(2), 42. <https://doi.org/10.3390/diseases6020042>
7. Lodish H, Berk A, Zipursky SL, et al. *Molecular Cell Biology*. 4th edition. New York: W. H. Freeman; 2000. Section 6.3, Viruses: Structure, Function, and Uses.

Chapitre 3

1. Fraldi, A., Serafini, M., Sorrentino, N. C., Gentner, B., Aiuti, A., & Bernardo, M. E. (2018). Gene therapy for mucopolysaccharidoses: in vivo and ex vivo approaches. *Italian journal of pediatrics*, 44(Suppl 2), 130. <https://doi.org/10.1186/s13052-018-0565-y>
2. Gonçalves, G., & Paiva, R. (2017). Gene therapy: advances, challenges and perspectives. *Einstein (Sao Paulo, Brazil)*, 15(3), 369–375. <https://doi.org/10.1590/S1679-45082017RB4024>

3. Rosenberg, J. B., Kaminsky, S. M., Aubourg, P., Crystal, R. G., & Sondhi, D. (2016). Gene therapy for metachromatic leukodystrophy. *Journal of neuroscience research*, 94(11), 1169–1179. <https://doi.org/10.1002/jnr.23792>
4. Lundstrom K. (2018). *Viral Vectors in Gene Therapy. Diseases* (Basel, Switzerland), 6(2), 42. <https://doi.org/10.3390/diseases6020042>
5. Lodish H, Berk A, Zipursky SL, et al. *Molecular Cell Biology*. 4th edition. New York: W. H. Freeman; 2000. Section 6.3, Viruses: Structure, Function, and Uses.

Chapitre 4

1. Rinaldi and Wood, 2018 - Antisense oligonucleotides: the next frontier for treatment of neurological disorders. *Nature Reviews Neurology*.
Cooper, G. M. (2000). *The Cell: A Molecular Approach*. 2nd edition. Sinauer Associates, Inc.

Chapitre 5

1. Cooper, G. M. (2000). *The Cell: A Molecular Approach*. 2nd edition. Sinauer Associates, Inc.
2. Sun, A. (2018). Lysosomal storage disease overview. *Annals of Translational Medicine*, 6(24). <https://doi.org/10.21037/atm.2018.11.39>
3. Concolino, D., Deodato, F., & Parini, R. (2018). Enzyme replacement therapy: efficacy and limitations. *Italian Journal of Pediatrics*, 44(S2). <https://doi.org/10.1186/s13052-018-0562-1>
4. Bosch, A. & Heard, J. M. (2003) *Gene therapy for mucopolysaccharidosis*, Academic. International review of neurobiology. Amsterdam.

5. Kobayashi, H. (2018). Recent trends in mucopolysaccharidosis research. *Journal of Human Genetics*, 64(2), 127–137.
<https://doi.org/10.1038/s10038-018-0534-8>
6. Lübke, T., Lobel, P., & Sleat, D. E. (2009). Proteomics of the lysosome. *Biochimica et biophysica acta*, 1793(4), 625–635.
<https://doi.org/10.1016/j.bbamcr.2008.09.018>
7. Robinson P. K. (2015). Enzymes: principles and biotechnological applications. *Essays in biochemistry*, 59, 1–41.
<https://doi.org/10.1042/bse0590001>
8. Rosenberg, J. B., Kaminsky, S. M., Aubourg, P., Crystal, R. G., & Sondhi, D. (2016). Gene therapy for metachromatic leukodystrophy. *Journal of neuroscience research*, 94(11), 1169–1179.
<https://doi.org/10.1002/jnr.23792>
9. van Rappard, D. F., Boelens, J. J., & Wolf, N. I. (2015). Metachromatic leukodystrophy: Disease spectrum and approaches for treatment. *Best practice & research. Clinical endocrinology & metabolism*, 29(2), 261–273. <https://doi.org/10.1016/j.beem.2014.10.001>

A series of 20 horizontal dotted lines spanning the width of the page, providing a guide for handwriting practice.

Hôpital de Montréal
pour enfants
Centre universitaire
de santé McGill



Montreal Children's
Hospital
McGill University
Health Centre



MyejiNeuroGene
LAB

Centre universitaire
de santé McGill
Institut de recherche



McGill University
Health Centre
Research Institute



McGill