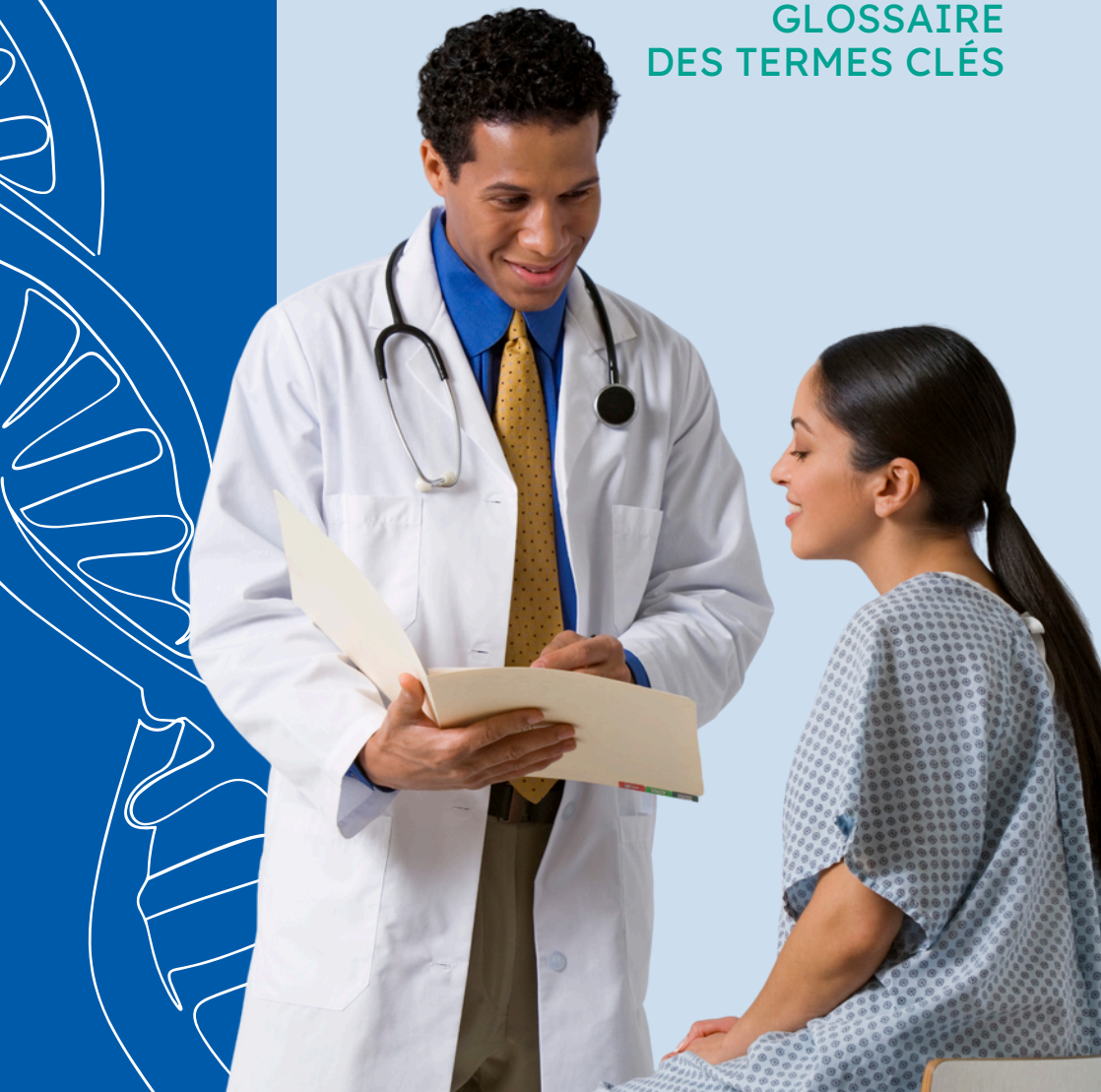
Filière MUCO CFTR

PLATEFORME NATIONALE DE RECHERCHE CLINIQUE EN MUCOVISCIDOSE

VAINCRE LA MUCOVISCIDOSE

THÉRAPIE GÉNIQUE POUR LES PATIENTS ATTEINTS DE MUCOVISCIDOSE

GLOSSAIRE DES TERMES CLÉS



Dans les pays anglo-saxons, le terme “genetic therapy” (thérapie génétique en français) est utilisé pour désigner des techniques qui corrigent l’ADN* ou l’ARN* ou qui apportent une copie d’un gène sans mutation.

Le terme “gene therapy” (thérapie génique en français) désigne le fait d’apporter une nouvelle copie d’un gène dans la cellule.

En France, nous utilisons de façon plus large le terme thérapie génique dès qu’il s’agit de thérapie impactant le matériel génétique.

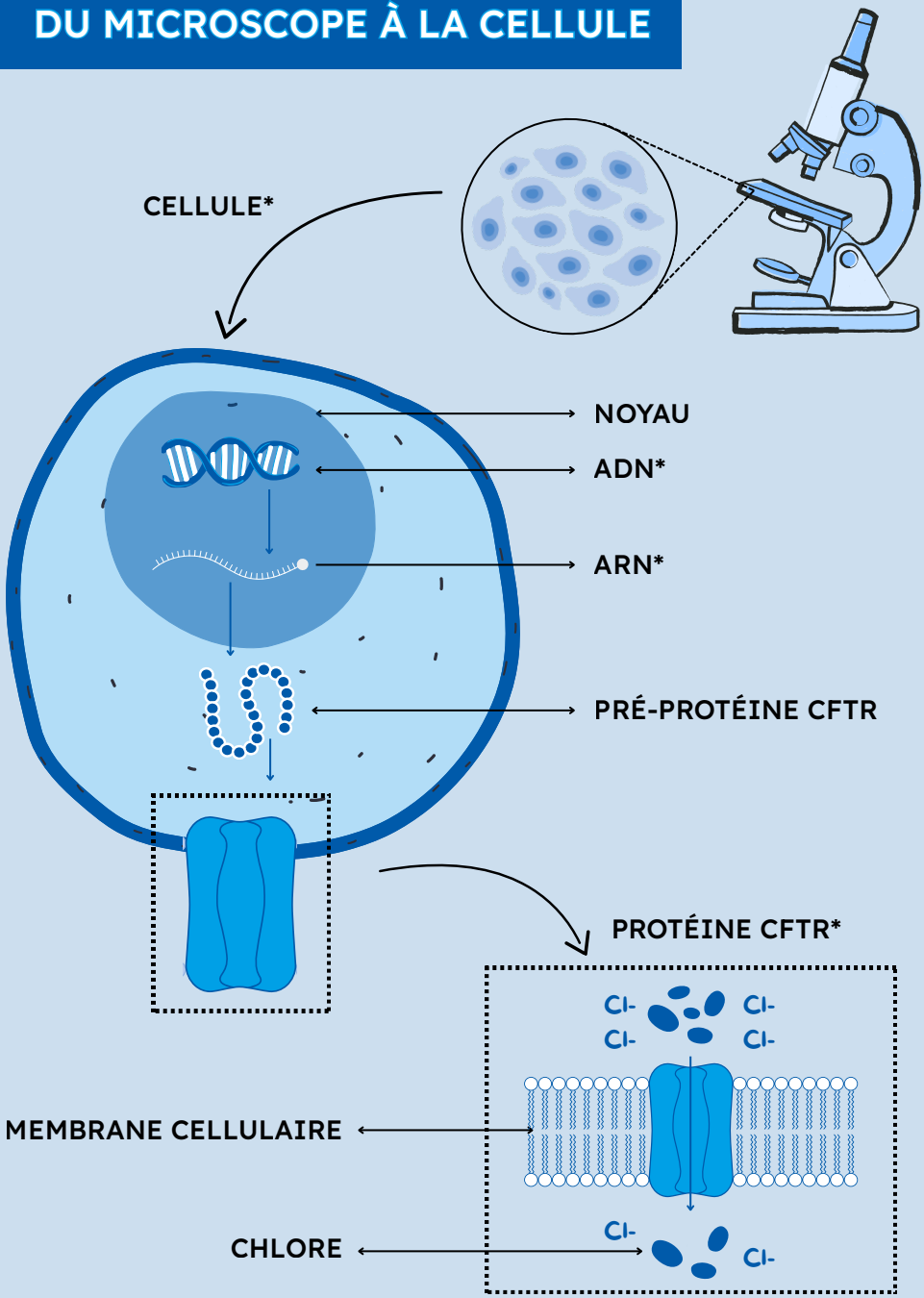
Dans ce glossaire, vous trouverez une définition distincte de chacun des deux termes. Toutefois, en France, le terme thérapie génique est couramment employé pour désigner l’un comme l’autre.

NOUS CONTACTER

Pour en savoir plus sur la thérapie génique, rendez-vous sur le site vaincrelamuco.org

ou via l’adresse mail pnrc@vaincrelamuco.org

DU MICROSCOPE À LA CELLULE

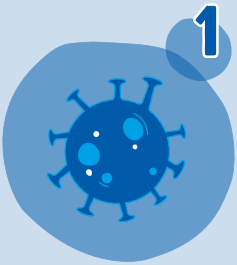


*Définitions disponibles dans les pages suivantes.

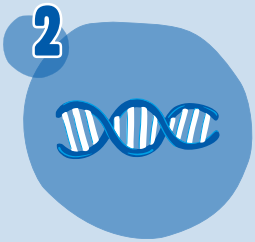
LE PRINCIPE DE LA THÉRAPIE GÉNIQUE

VOIE 1

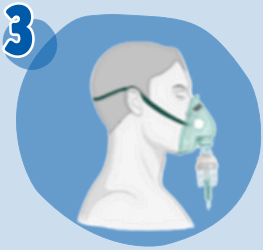
Dans le cas de la mucoviscidose, les traitements expérimentaux sont administrés par voir inhalée, sous forme d'aérosols



Création d'un vecteur* : utilisation d'un virus inoffensif ou d'un vecteur non viral (composé de protéines ou de lipides).



Introduction de copies du gène* CFTR dans le vecteur

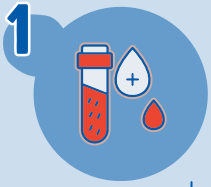


Administration du vecteur contenant une copie du gène CFTR (la voie d'administration peut varier selon les traitements). La copie devra pénétrer elle-même dans les cellules et parfois jusqu'au noyau.

LE PRINCIPE DE LA THÉRAPIE GÉNIQUE

VOIE 2

1

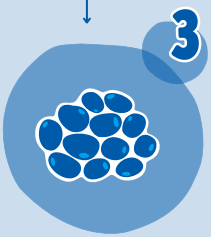


Prélèvement des cellules souches* dans la moelle osseuse ou dans le sang du patient.

2

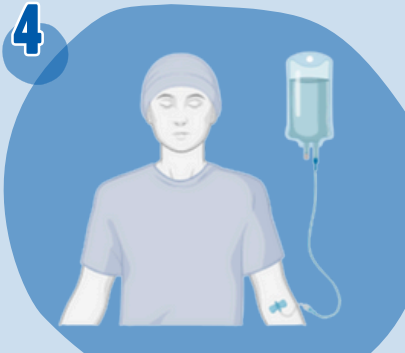
Fabrication d'un vecteur* et introduction du gène* sain dans ce vecteur.

3



Les cellules du patient sont cultivées en présence de ce vecteur. Introduction du gène sain dans les cellules du patient.

4



Administration des cellules modifiées au patient par injection ou toutes autres voies possibles.

GLOSSAIRE

ADN ou ACIDE DESOXYRIBONUCLEIQUE

Molécule présente dans le noyau des cellules qui est le support de l'information génétique, instruction indispensable pour fabriquer les protéines nécessaires au fonctionnement de notre corps. L'ensemble de ces instructions est appelé le génome. Le génome humain comprend environ 20 000 gènes.

ARN ou ACIDE RIBONUCLEIQUE

Molécule qui existe sous plusieurs formes, dont la plus connue est l'ARN messager (ARNm) qui joue un rôle crucial dans la fabrication des protéines. Il représente une copie des instructions génétiques, issues de l'ADN. La machinerie cellulaire doit « lire » ces instructions pour pouvoir fabriquer une protéine spécifique.

CHROMOSOME

Structure filamenteuse située dans le noyau des cellules et composée d'ADN et de protéines. Il porte l'information génétique. Chez l'Homme, l'ensemble du matériel génétique est réparti sur 46 chromosomes (23 paires). Dans le cas de la mucoviscidose, le chromosome 7 contient le gène CFTR.

CELLULE

Unité de base de tout organisme vivant. Il en existe de plusieurs formes et avec différentes fonctions (cellules de l'épithélium, cellules sanguines...) et assemblées toutes ensemble, elles composent les tissus et organes du corps humain. Les cellules contiennent notamment un noyau qui renferme l'ensemble des chromosomes.

GLOSSAIRE

CELLULE SOUCHE

Ce sont des cellules capables de s'auto-renouveler, de se multiplier à l'infini et de se différencier en tous types de cellules. Si le gène CFTR peut être corrigé au niveau de l'ADN des cellules souches, les instructions génétiques correctes pour fabriquer la protéine CFTR seront acquises pour toutes les nouvelles cellules.

EPISSAGE

Mécanisme qui retire certaines parties de l'ARN et soude les segments d'ARN nécessaires à la production de protéines. Dans la mucoviscidose, certaines mutations du gène CFTR altèrent ce processus, empêchant ainsi la production d'une protéine CFTR normale.

GÈNE

Fragment spécifique d'ADN qui contient des instructions pour fabriquer une protéine. Chaque personne hérite de deux copies de chaque gène, une copie de chaque parent biologique. La mucoviscidose est causée par la présence d'une mutation sur chacune des copies du gène CFTR, ce qui altère la fabrication de la protéine du même nom.

GENE EDITING OU ÉDITION DU GÉNOME

Méthode qui consiste à couper une partie spécifique de l'ADN (portant une mutation cible), et de remplacer cette partie par une autre non porteuse de la mutation. CRISPR-Cas9 est un des outils permettant l'édition du génome mais d'autres outils sont en cours de développement.

GLOSSAIRE

GÉNOTYPE DE LA MUCOVISCIDOSE

Les deux mutations du gène CFTR représentent le « génotype CFTR » du patient. Le génotype le plus fréquent en mucoviscidose est la présence de deux mutation « F508del », ces patients sont dits homozygotes F508del. Une personne porteuse de deux mutations différentes est dite hétérozygote composite.

GUÉRISON

Une guérison de la mucoviscidose correspondrait à corriger définitivement l'ADN des cellules souches ou traiter toutes les cellules atteintes pour éliminer la maladie.

MODULATEURS DE CFTR

Les modulateurs de CFTR sont des médicaments qui corrigent la protéine CFTR défectueuse et la rendent fonctionnelle sans pour autant guérir le patient. Les modulateurs ne sont pas une forme de thérapie génique car leurs effets s'arrêtent si le traitement n'est plus administré. Ces traitements ne sont efficaces que s'il existe une production de la protéine CFTR. Ils sont donc inefficaces chez les patients porteurs de certaines mutations (ou de certains génotypes) qui empêchent cette production. Les modulateurs sont disponibles sous forme de comprimés ou de granulés (selon l'âge) à avaler.

MUTATION

Modification de l'ADN dans un gène altérant les instructions et en conséquent la production et/ou la fonction d'une protéine. Concernant la mucoviscidose, les mutations touchant le gène CFTR entraînent soit un dysfonctionnement de la protéine CFTR soit l'absence totale de celle-ci. Elles sont regroupées en différentes classes ou groupes selon l'impact qu'elles ont sur la fabrication/fonction de la protéine.

GLOSSAIRE

OLIGONUCLÉOTIDES ANTI-SENS (ASO)

"Patch génétique" ayant pour but de réparer un ARN mal épissé (voir épissage). C'est un fragment d'ADN/ARN, généralement synthétisé en laboratoire, qui se fixe spécifiquement à l'ARNm messager. Ce « patch » masque alors la mutation présente sur l'ARNm et ainsi la cellule fabrique une protéine normale.

PROTÉINE CFTR

La protéine CFTR (cystic fibrosis transmembrane conductance regulator) est un canal qui laisse passer le chlore de l'intérieur vers l'extérieur de la cellule. Les mutations du gène CFTR induisent une absence ou un dysfonctionnement de la protéine. Le mauvais fonctionnement ou l'absence de la protéine CFTR est responsable des symptômes liés à la mucoviscidose.

THÉRAPIE GÉNIQUE

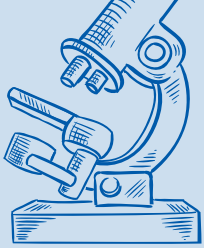
Traitement délivrant une nouvelle copie correcte du gène CFTR (ADN ou ARN) aux cellules via deux stratégies différentes :

- La thérapie génique intégrative : une copie du gène sain est intégré au génome de la personne.

- La thérapie génique non-intégrative : la copie du gène sain est apportée à la cellule et agit de manière temporaire, nécessitant des ré-administrations.

Dans ces deux approches, la mutation du gène CFTR reste présente dans l'ADN de la personne. Toutefois, les cellules disposent désormais d'une version correcte du gène, qu'elles peuvent utiliser pour produire une protéine CFTR fonctionnelle.

GLOSSAIRE



THÉRAPIE PAR ARN MESSAGER (ARNm)

Consiste à fournir aux cellules un ARNm sans mutation. Les cellules utilisent ces nouvelles instructions pour produire une protéine fonctionnelle. L'ARNm se dégrade rapidement, nécessitant une ré-administration régulière du traitement pour maintenir son efficacité. Cette thérapie n'affecte pas l'ADN des patients traités.

VARIANT

Version possible d'un gène qui peut présenter une ou plusieurs mutations. Les variants sont généralement classés selon leur effet sur la fabrication/fonction de la protéine CFTR. Certaines thérapeutiques ne fonctionnent que pour certains variants spécifiques.

VECTEUR

"Véhicule" indispensable pour permettre de délivrer les thérapies géniques dans les cellules. Les virus rendus inoffensifs sont souvent utilisés comme vecteurs. Leur propre matériel génétique est remplacé par celui de la thérapie génique. Une fois leur mission accomplie, ces virus sont éliminés par l'organisme. Des vecteurs non-viraux existent aussi (protéique, lipidique ...).

A l'initiative de la plateforme nationale de recherche clinique en mucoviscidose (PNRC), ce glossaire est le fruit d'un travail conjoint entre le pôle recherche de Vaincre la Mucoviscidose, la Filière MUCO-CFTR et les référents de la PNRC.

PNRC:
rechercheclinIquemuco.fr

Filière Muco-CFTR :
muco-cftr.fr

Vaincre la Mucoviscidose :
vaincrelamuco.org

PLATEFORME NATIONALE DE
RECHERCHE CLINIQUE EN MUCOVISCIDOSE

Filière
MUCO | CFTR

VAINCRE
LA MUCOVISCIDOSE