



# Inserm

Institut national  
de la santé et de la recherche médicale

Paris, le 29 juillet 2004

## Information presse

---

### **Avancée novatrice en thérapie génique : la sélection in vivo de cellules souches génétiquement modifiées.**

Des chercheurs de l'équipe Inserm 217 « Transfert de gènes à visée thérapeutique dans les cellules souches » de Bordeaux, dirigée par Hubert de Verneuil ont utilisé un système ingénieux de thérapie génique. Le transfert de gènes chez des souris malades, couplé à un processus de sélection positive des cellules génétiquement modifiées, a permis de restaurer les fonctions déficientes chez des souris atteintes d'une maladie hématologique.

Leurs travaux publiés en ligne aujourd'hui sur le site de la revue *Gene Therapy* montrent qu'il est possible de traiter une maladie génétique par une thérapie génique associée à une sélection positive. Ces travaux ont bénéficié du soutien financier de l'AFM (Association Française contre les Myopathies) grâce aux dons du Téléthon.

L'équipe de Hubert de Verneuil, travaille sur un modèle de souris atteintes d'une maladie génétique rare entraînant une forte photosensibilité et l'apparition de lésions cutanées. Afin de réparer son déficit, les chercheurs ont testé une méthode thérapeutique pour transférer le gène d'une enzyme ubiquitaire, à l'origine de la maladie.

Les techniques de thérapie génique utilisées par les chercheurs reposent sur l'introduction de matériel génétique dans l'ADN de cellules capables de se reproduire à l'identique (les cellules souches). Les cellules souches hématopoïétiques de la moelle osseuse, utilisées pour transférer les gènes, sont à l'origine de toutes les cellules sanguines (globules rouges et blancs, plaquettes, etc.).

Cette technique requiert, au préalable la destruction totale des cellules endogènes malades, myéloablation. Cette dernière présente des inconvénients majeurs, en particulier des complications infectieuses quelquefois mortelles. En cas de myéloablation partielle, les risques de complication disparaissent, mais les cellules endogènes malades persistent de façon majoritaire.

Le transfert du gène de l'enzyme déficiente dans les cellules souches hématopoïétiques se fait en deux étapes : dans un premier temps, des cellules souches de moelle osseuse sont prélevées chez des souris malades et le ou les gènes d'intérêt sont ensuite introduits ex vivo dans les cellules qui sont transplantées chez l'animal.

### **Une technique ingénieuse**

Les chercheurs de l'Inserm ont démontré pour la première fois, dans un modèle animal de maladie génétique, l'efficacité d'un système de sélection –précédemment développé par SL Gerson, co-auteur américain de l'article. Ce système de sélection positive des cellules souches génétiquement modifiées, appelé MGMT, permet de remédier à la disparition ou à l'insuffisance des cellules contenant le gène thérapeutique.

Pour parvenir à ce résultat, les auteurs ont introduit une version modifiée du gène de la MGMT chez les souris malades en même temps que le gène de l'enzyme déficiente. Il suffit ensuite de traiter ces souris par des drogues alkylantes (BCNU) pour entraîner la mise en

place efficace du système de sélection. Les cellules malades sont détruites par les drogues alkylantes alors que les cellules génétiquement modifiées vont survivre et s'amplifier grâce à la présence du gène modifié de la MGMT. Chez les souris ayant subi ce traitement, on observe une correction de la pathologie et la réapparition de l'activité enzymatique dans les cellules de moelle osseuse. Les souris retrouvent un phénotype\* sain et, exposées à la lumière, ne présentent plus de lésions cutanées.

Seule ombre au tableau, le traitement par injection de drogues est très toxique pour l'organisme. L'équipe est donc à la recherche d'un système équivalent moins toxique afin d'envisager une application pour de nombreuses maladies du sang. La maladie de Günther, la thalassémie ainsi que la drépanocytose sont autant de pathologies qui pourraient bénéficier de cette thérapie génique.

\*Ensemble des caractères apparents d'un individu, dus essentiellement aux facteurs héréditaires.

## > Pour en savoir plus

- **Source**

***“Hematopoietic stem cell gene therapy of murine protoporphyria by methylguanine-DNA-methyltransferase-mediated in vivo drug selection”***

E Richard<sup>1</sup>, E Robert<sup>1</sup>, M Cario-André<sup>1</sup>, C GED<sup>1</sup>, F Géronimi<sup>1</sup>, SL Gerson<sup>2</sup>, H De Verneuil<sup>1</sup>, F Moreau-Gaudry<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Equipe Inserm 217 « Transfert de gènes à visée thérapeutique dans les cellules souches »  
Bordeaux, France

<sup>2</sup>Case Western University School of Medicine, Cleveland, OH, USA.

**Gene therapy advanced online publication 29 July 2004**

- **Contact chercheur**

### **Hubert de Verneuil**

Equipe Inserm 217 « Transfert de gènes à visée thérapeutique dans les cellules souches »

Université Victor Segalen

**Bordeaux, France**

**tél. 05.57.57.13.70**

Mél. [verneuil@u-bordeaux2.fr](mailto:verneuil@u-bordeaux2.fr)

### **François Moreau Gaudry**

Equipe Inserm 217 « Transfert de gènes à visée thérapeutique dans les cellules souches »

Université Victor Segalen

**Bordeaux, France**

**tél. 05.57.57.16.02**

Mél. [francois.moreau-gaudry@u-bordeaux2.fr](mailto:francois.moreau-gaudry@u-bordeaux2.fr)