



Des virus et des gènes : des thérapies en vue

Avec l'aide de virus de mieux en mieux maîtrisés, la thérapie génique donne des résultats prometteurs dans le traitement de la cécité. En plus des essais cliniques en cours pour remplacer les gènes défectueux, d'autres stratégies se mettent en place pour préserver les fonctions des cellules de la rétine.

Si la thérapie génique est devenue une option sérieuse dans le traitement de la cécité, c'est en partie grâce au virus adéno-associé (AAV). Non pathogène, peu immunogène (👉) et doté d'un petit ADN simple brin, il fait partie des vecteurs privilégiés pour transporter des gènes sains jusqu'aux cellules défaillantes de la rétine, dans le but de restaurer ou de préserver une vision altérée par des mutations génétiques.

Les risques liés à l'utilisation de virus ont aussi été réduits. « Désormais, avec des AAV modifiés, le gène transporté peut s'exprimer dans la cellule visée, sans être incorporé à son génome, ce qui évite de perturber les fonctions cellulaires, explique Deniz Dalkara (👉), à l'Institut de la vision, à Paris. Nous avons aussi sélectionné les variants du virus adéno-associé les plus appropriés pour le traitement de l'œil, ceux capables de pénétrer profondément dans la rétine et de cibler spécifiquement les cellules photoréceptrices (👉) (ou photorécepteurs). » Les virus AAV ont déjà été utilisés avec succès chez l'homme, notamment dans le traitement de l'amaurose congénitale de Leber, une forme sévère de dégénérescence de la rétine, qui aboutit à une cécité totale à 30 ou 40 ans. Menés en 2008 chez les adultes, puis, en 2012 sur des enfants atteints de cette maladie génétique, des essais cliniques américains et britanniques ont rapporté des résultats plus que satisfaisants. Après l'injection, dans l'œil, de virus transportant le gène sain faisant défaut, aucun effet indésirable n'a été observé et certains enfants ont pu retrouver une vision suffisante pour marcher sans aide.

Entre stratégies et essais

Actuellement, cette thérapie génique par remplacement de gènes défectueux est testée sur des patients à l'Institut de la vision pour traiter la neuropathie optique de Leber, un dysfonctionnement du nerf optique. Deux autres

essais cliniques y ont été lancés contre la maladie de Stargardt, qui se traduit par une perte d'acuité visuelle, et le syndrome d'Usher, une rétinopathie pigmentaire associée à une surdité. « Les résultats devraient être connus d'ici un an ou deux », selon José-Alain Sahel (👉), directeur de cet Institut.

En marge de ces traitements, se développent d'autres stratégies, qui ne se focalisent plus sur un gène précis en vue de le remplacer, mais qui visent à atténuer les effets des maladies affectant l'œil. L'idée est d'intervenir, via l'expression d'un gène, sur les mécanismes permettant de retarder la dégénérescence des photorécepteurs ou de restaurer une sensibilité à la lumière. C'est le cas de la neuroprotection, qui suscite beaucoup d'espoir, notamment dans le traitement de la rétinopathie pigmentaire. Cette maladie, d'origine génétique, touche près de 1,5 million de personnes dans le monde. Elle se caractérise par une perte progressive des bâtonnets, ces cellules photoréceptrices responsables de la vision nocturne, puis par la dégénérescence secondaire des cônes responsables de la perception des couleurs et de l'acuité visuelle, ce qui provoque à terme la cécité.

De la neuroprotection...

Avec son équipe de l'Institut de la vision, Thierry Lévillard (👉) travaille depuis plusieurs années, en collaboration avec José-Alain Sahel, sur les mécanismes impliqués dans cette dégénérescence. « Nos travaux ont permis d'identifier récemment une protéine, baptisée RdCVF, qui se révèle essentielle au maintien de l'activité des cônes. Or, elle est produite par les cellules en bâtonnets. Si celles-ci disparaissent, les cônes cessent de fonctionner », explique le chercheur.

Le principe donc de la thérapie génique par neuroprotection ? Insérer le gène codant pour RdCVF dans les cellules en contact avec les cônes pour préserver leur activité. En utilisant, là encore, le virus AAV. « Il n'est plus question de réparer l'un des quelque 200 gènes impliqués dans la dégénérescence des bâtonnets lors d'une rétinopathie, mais de faire produire le RdCVF manquant par d'autres cellules qui entourent les cônes. L'activité de ces derniers étant conservée, l'évolution de la maladie est ralentie », précise Thierry Lévillard. La thérapie est pour le moment expérimentée chez l'animal, mais devrait l'être chez l'homme d'ici deux ans au centre d'investigation clinique des Quinze-Vingts, à Paris.

👉 Immunogène

Qui induit une réaction immunitaire.

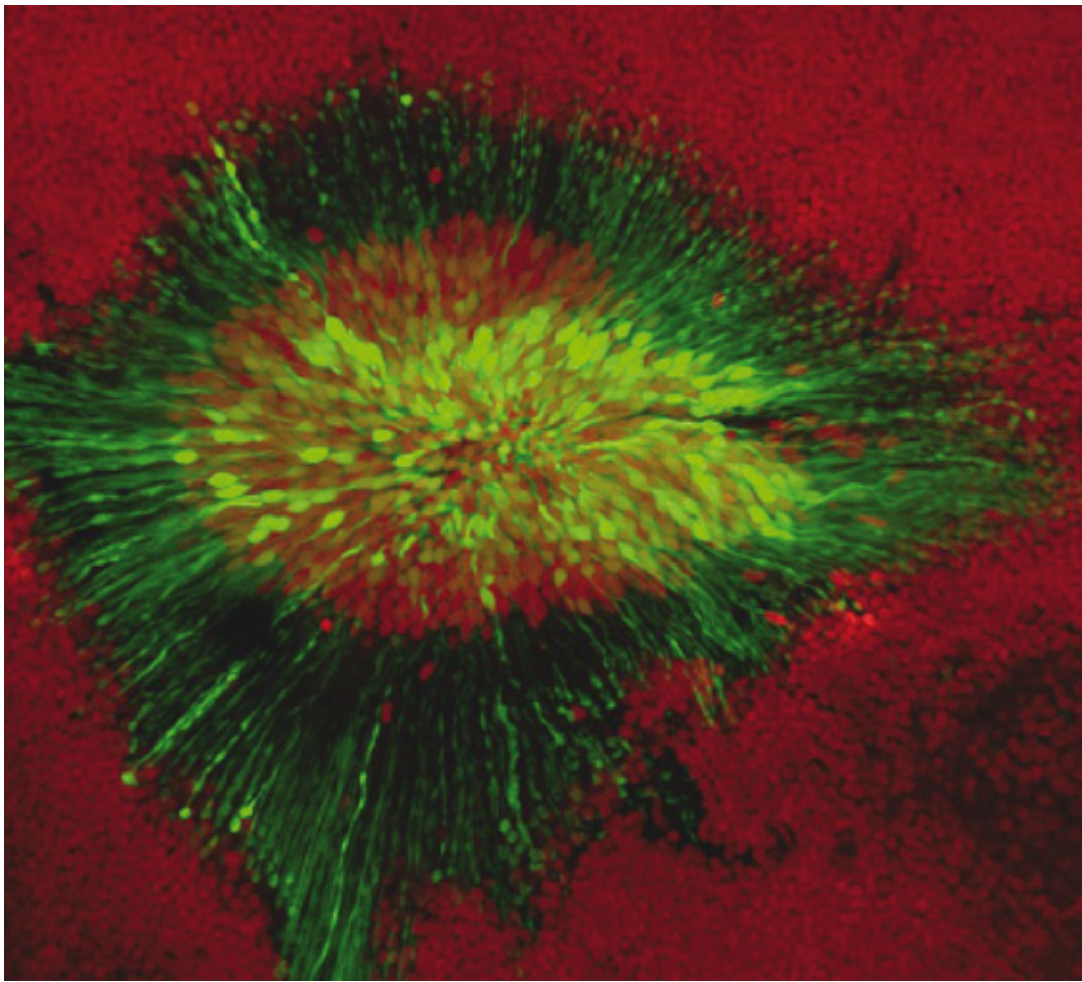
👉 Cellule photoréceptrice

Neurone sensoriel de la rétine qui transforme le signal électromagnétique de la lumière en signal bio-électrique - ou influx nerveux - envoyé vers le cerveau.

👉 Deniz Dalkara, José-Alain Sahel, Thierry Lévillard : unité 968 Inserm/CNRS - Université Pierre-et-Marie-Curie

📖 A. Maguire et al. *The New England Journal of Medicine*, 22 mai 2008 : 358 : 2240-48

📖 S. G. Jacobson et al. *Archives of ophthalmology*, janvier 2012 : 130 (1) : 9-24



© ELISABETH DUBUS

Rétine de primate non humain après le transfert d'un gène de protéine fluorescente par un virus adéno-associé (AAV). On distingue les cellules photoréceptrices à cônes (en vert) ayant intégré le gène.

... à l'optogénétique

Autre stratégie innovante et très prometteuse : l'optogénétique. La technique consiste cette fois à insérer un gène dans les cellules défailtantes de la rétine pour les rendre sensibles à la lumière. Le gène en question code pour l'halorhodopsine, une protéine photosensible qui provient de la bactérie *Natronomonas pharaonis*, originaire des lacs salés d'Égypte et du Kenya.

Une fois exprimée à l'intérieur des cellules visées, la protéine s'insère dans la membrane cellulaire. Et, sous l'effet de la lumière, elle va hyperpolariser [?] les cônes dormants, générant ainsi des signaux électriques nécessaires à la vision. Lorsqu'elle est exprimée dans les cônes, l'halorhodopsine remplace la *cone-opsin*, le pigment qui rend ces cellules naturellement sensibles à la lumière. Mais l'intérêt de la thérapie par optogénétique réside aussi dans la possibilité d'insérer le gène de la protéine photosensible dans d'autres cellules de la rétine, qui ne sont pas disposés, par nature, à réagir à un influx lumineux. « Les cellules ganglionnaires [?], situées à la surface de la rétine et donc plus faciles à atteindre, peuvent ainsi être transformées en cellules photosensibles. Les cellules bipolaires [?], dans la couche

intermédiaire, sont aussi visées », explique Deniz Dalkara, qui teste actuellement plusieurs types de virus AAV. La chercheuse explore donc divers niveaux d'administration, dans l'objectif de pouvoir répondre cliniquement aux nombreuses défaillances génétiques à l'origine d'une perte de la sensibilité de la rétine à la lumière.

Évaluée sur la souris et la rétine humaine *post-mortem*, cette thérapie a pour le moment mis en évidence une certaine récupération de la vision. Il faudra toutefois attendre les essais cliniques sur l'homme, d'ici deux ans, pour connaître exactement le niveau de récupération et la qualité de la perception. Dans ce cas, comme le fait remarquer Deniz Dalkara, « la vision ne devrait être que monochromatique, avec une sensibilité stimulée par des lunettes émettant en lumière jaune, car l'halorhodopsine réagit uniquement à ce spectre lumineux ». Pour obtenir une vision trichromatique, caractéristique de l'espèce humaine et des primates en général, il faudrait en réalité insérer les gènes de trois protéines de sensibilité différente. Une perspective qui n'est pas dans les priorités des chercheurs, mais qui donne une idée du potentiel de l'optogénétique. ■

Vincent Richeux

Hyperpolariser

Diminuer le potentiel d'action de la membrane d'une cellule, jusqu'à un niveau inférieur à la normale (potentiel de repos), synonyme d'une activatibilité moindre.

Cellules ganglionnaires

Neurones de la rétine qui reçoivent l'information visuelle provenant des photorécepteurs et passant par les cellules bipolaires, pour les transmettre au cerveau, via notamment le nerf optique.

Cellules bipolaires

Neurones de la rétine qui reçoivent les signaux électriques des photorécepteurs et les transmettent aux cellules ganglionnaires.