

I Rappel de génétique

- 1) - le DNA
 - 1 triplet de bases → 1 acide aminé
 - structure double hélice
 - spirulation → chromosomes + histone
- 2) Expression
 - DNA → RNA messenger → ribosome → protéines
- 3) Modulation
 - régulation de la traduction
 - épigénétique
 - modifications post-traductionnelles

II - Maladies Géniques

- 1- Exemples
- 2- classement:
 - génétiques
 - neuro musculaires
 - métaboliques
 - osseuses
- 3- Mécanismes
 - modification, délétion, duplication de gènes
 - anomalies épigénétiques, post-transcriptionnelles

III - Thérapies géniques : Principes

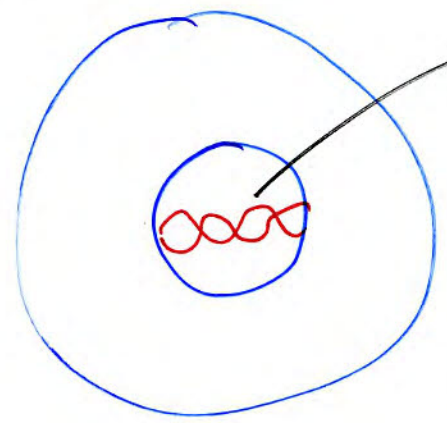
- 1- principe général
- 2- vecteurs
- 3- voies d'administration

IV - Résultats

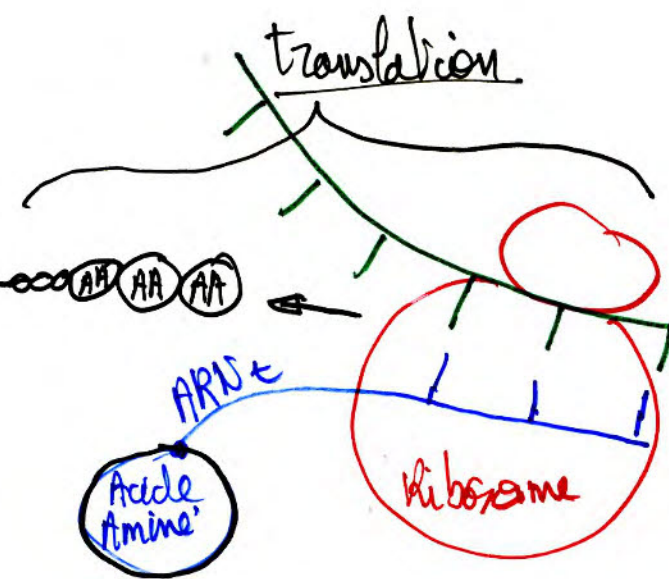
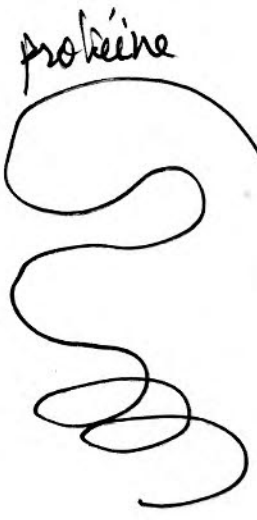
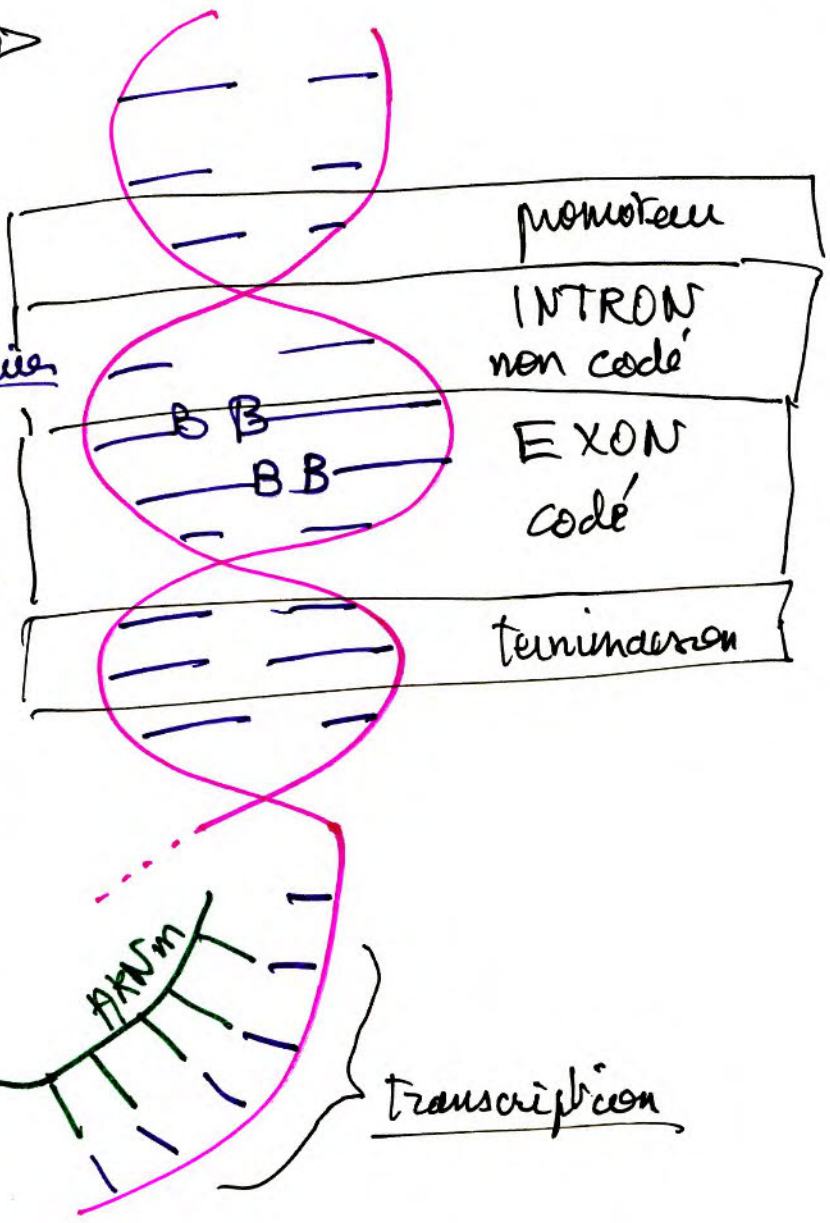
- 1- bilan
- 2- problèmes
- 3- de présent
- 4- incompatibilités: exemple de l'angiogenèse.



Rappel de Génétique



bases complémentaires
 Adénine ↔ Thyminine
 Guanine ↔ Cytosine
 (3 bases → 1 acide aminé)



transcription

Hormones

Récepteurs

Facteur de Transcription

+/- 1 gène

ENZYMES

Histones

Epigénétique (régulation transcriptionnelle)

Méthyl

DNA

Intron

EXON 1

i

Ex. 2

i

Ex 3

Transcription

plasticité de l'expression des Gènes

RNA m

mot. 1 ou mot. 1 + mot. 2

translation

Prot. 2 ou Prot. 1 + Prot. 3

protéines

modifications post-transcriptionnelles :

- phosphorylation
- méthylation
- acétylation
- hydrolyse
- repliement
- spiratisation
- ponts S-S
- ⋮

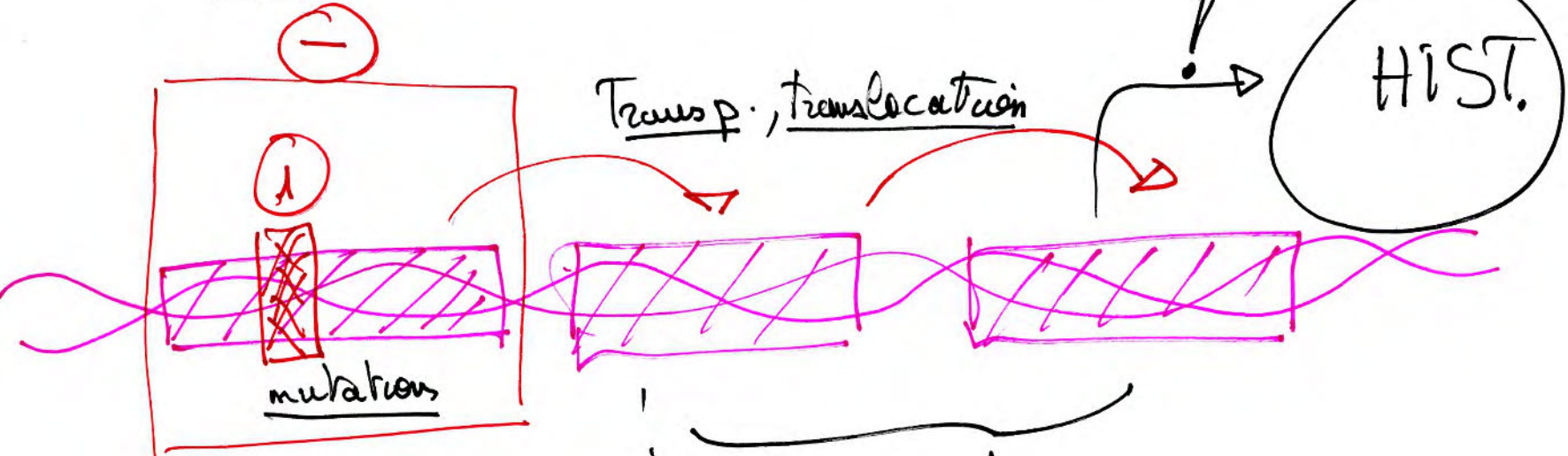
Exemples de Maladies Génétiques

Maladies	Protéines	Organes
myopathie de Duchenne	dystrophine	muscles striés
mucopolysaccharose	canal chlore	pneumons
syndrome de Brugada	Canal sodium	cœur
Neurofibromatose	Neurofibromine	gaines nerveuses
Hémophilie	Facteur VIII coagul.	Sang
Albinisme	Mélanine	peau, yeux cheveux

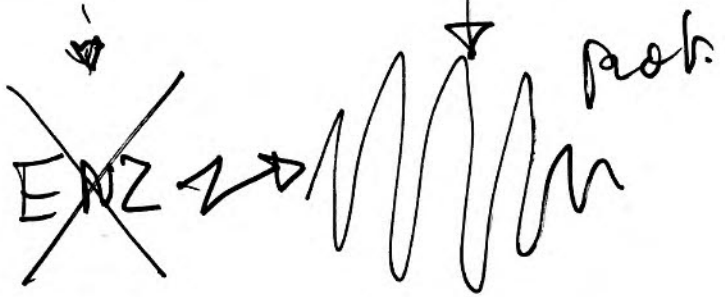
A 7000 , +5/semaine!

Causes des Anomalies génétiques

deletion



protéomes

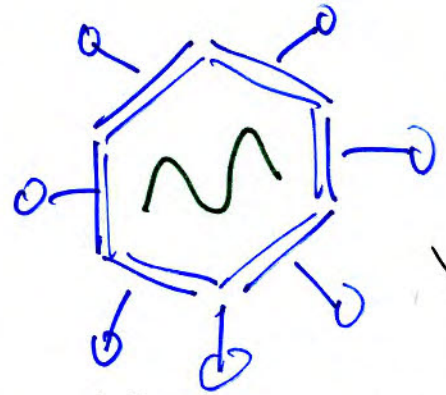


ENZ = prot
! ?

②

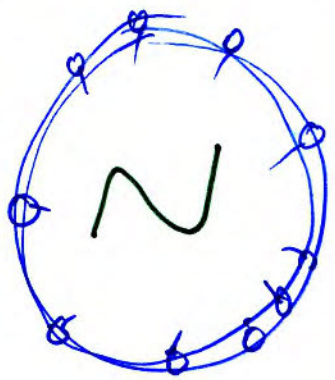
Vecteurs

① Virus



inact. {

- Adénovirus (ADN)
- Rétrovirus (ARN)
- Herpesvirus

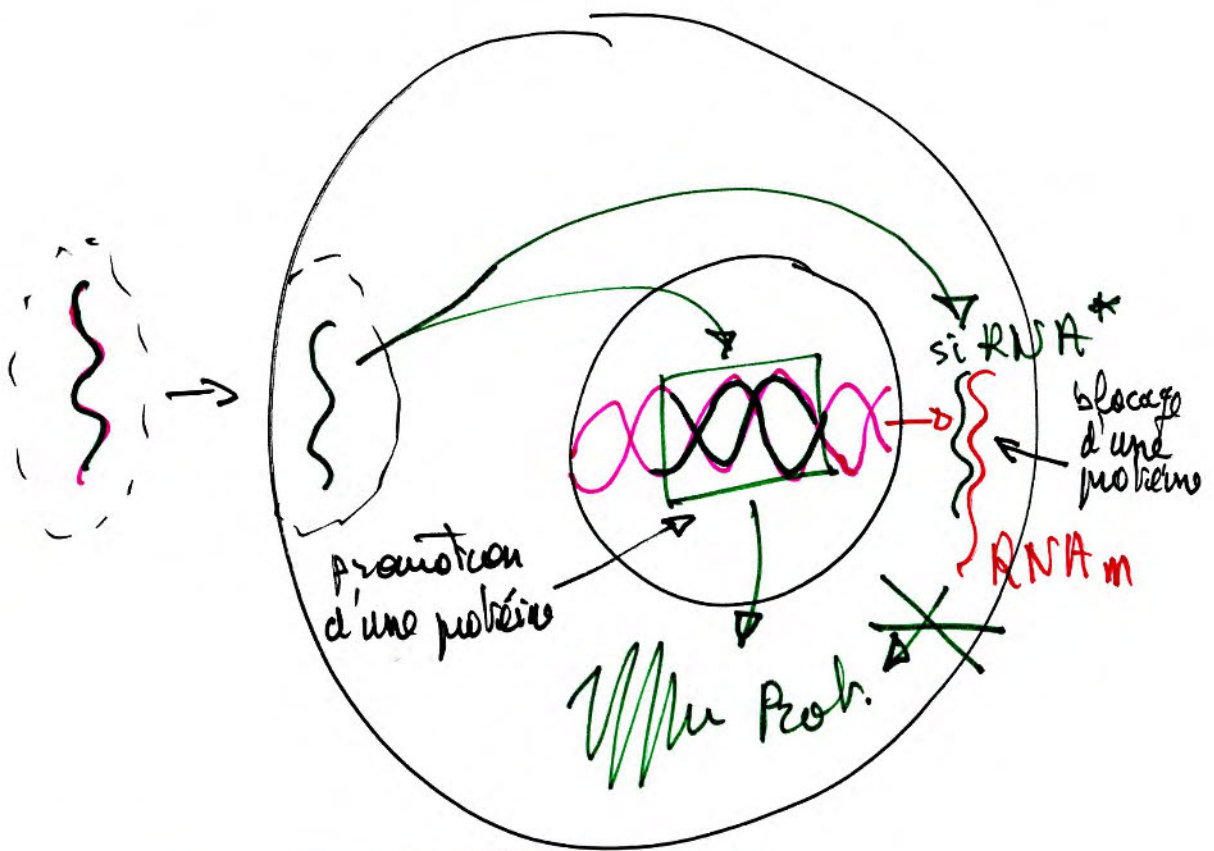


② - liposomes
- nanostructures.

①

Modifications génétiques

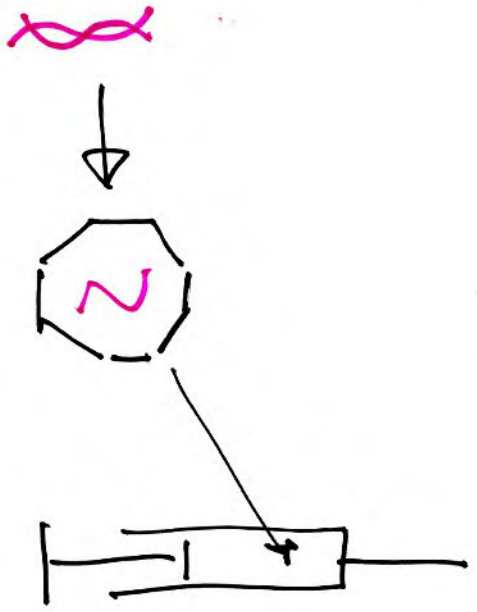
* small interfering RNA



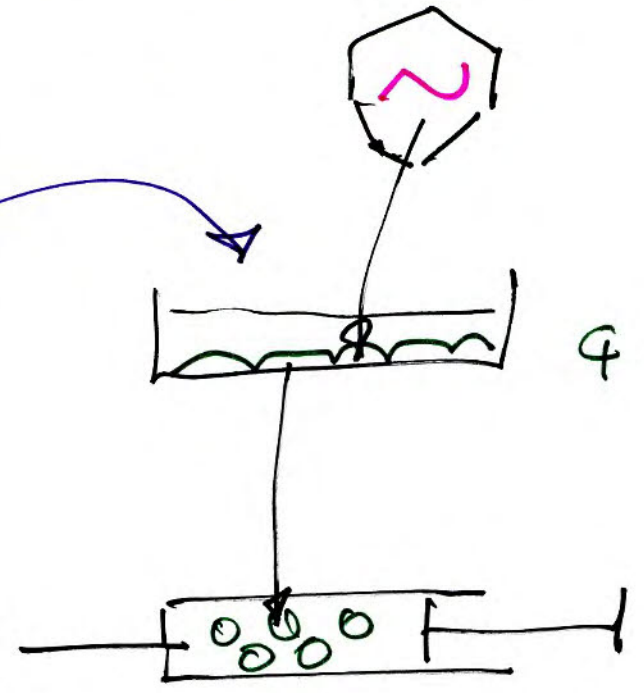
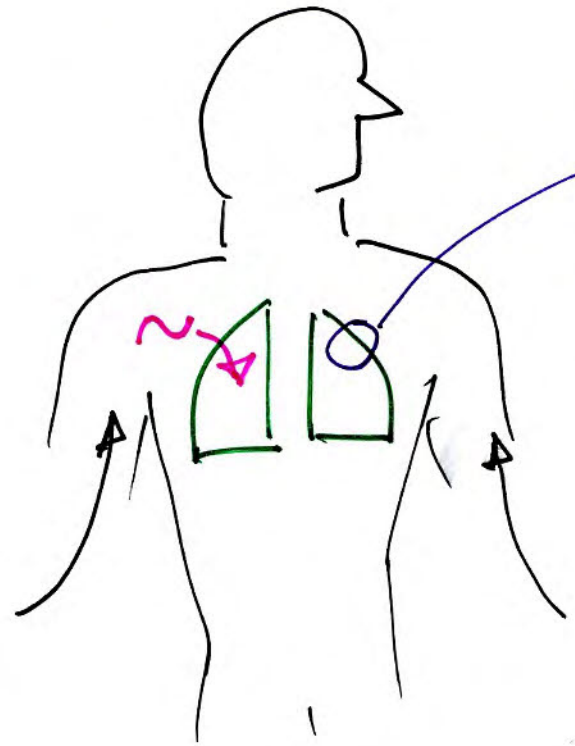
Principes des Thérapies Génétiques

③

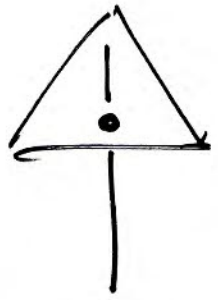
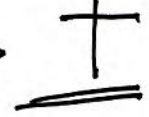

Voies d'introduction de vecteurs



Injection directe
"in vivo"



culture à l'ext. ϕ
"Ex vivo"

- 700 essais, 4000 p. → 
- 1990 → ADNizees → 
- an 2000, 10 immunodéficience sévère →  → leucémie

?

Bilan des Essais Cliniques

Etat Présent des thérapies Géniques

10

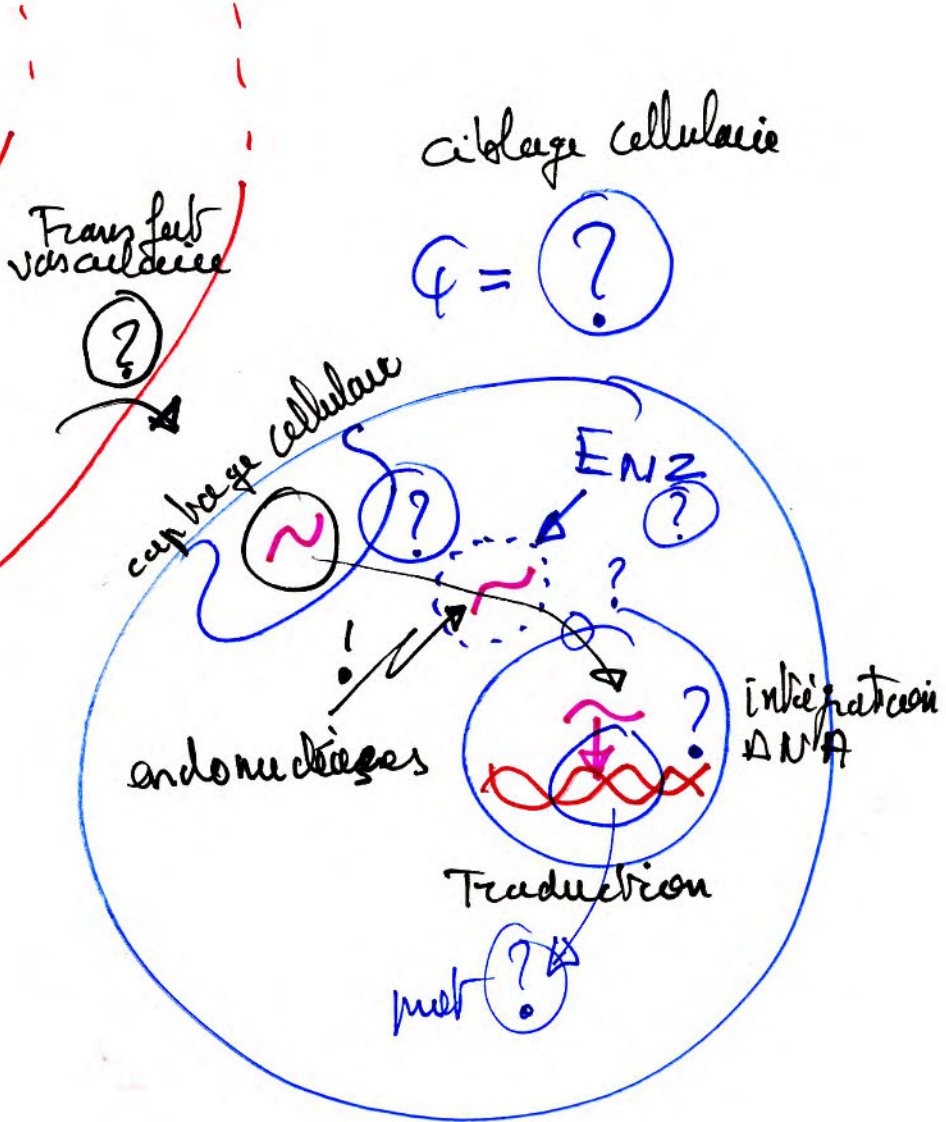
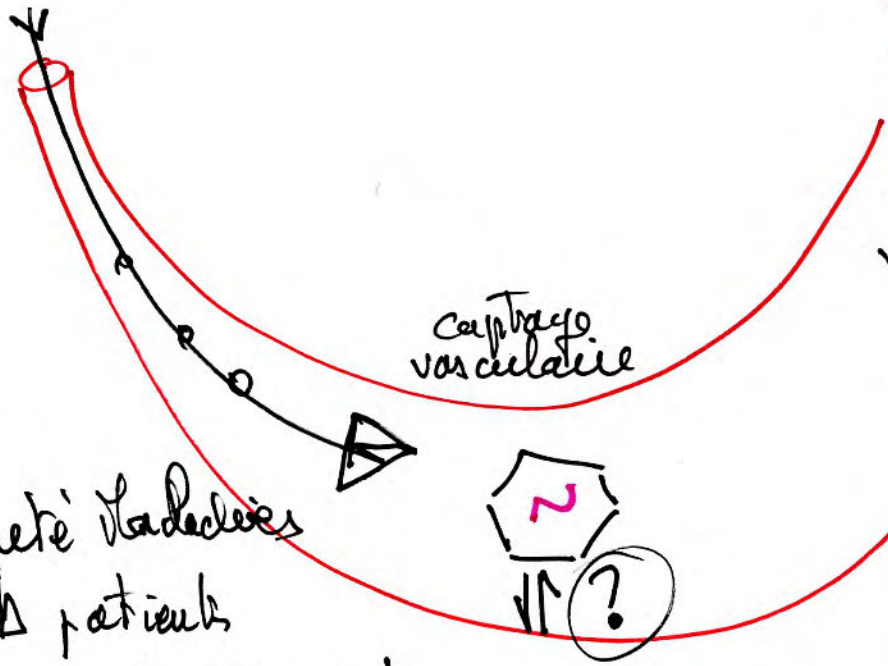
Maladies

Produits - Essai

Remarques

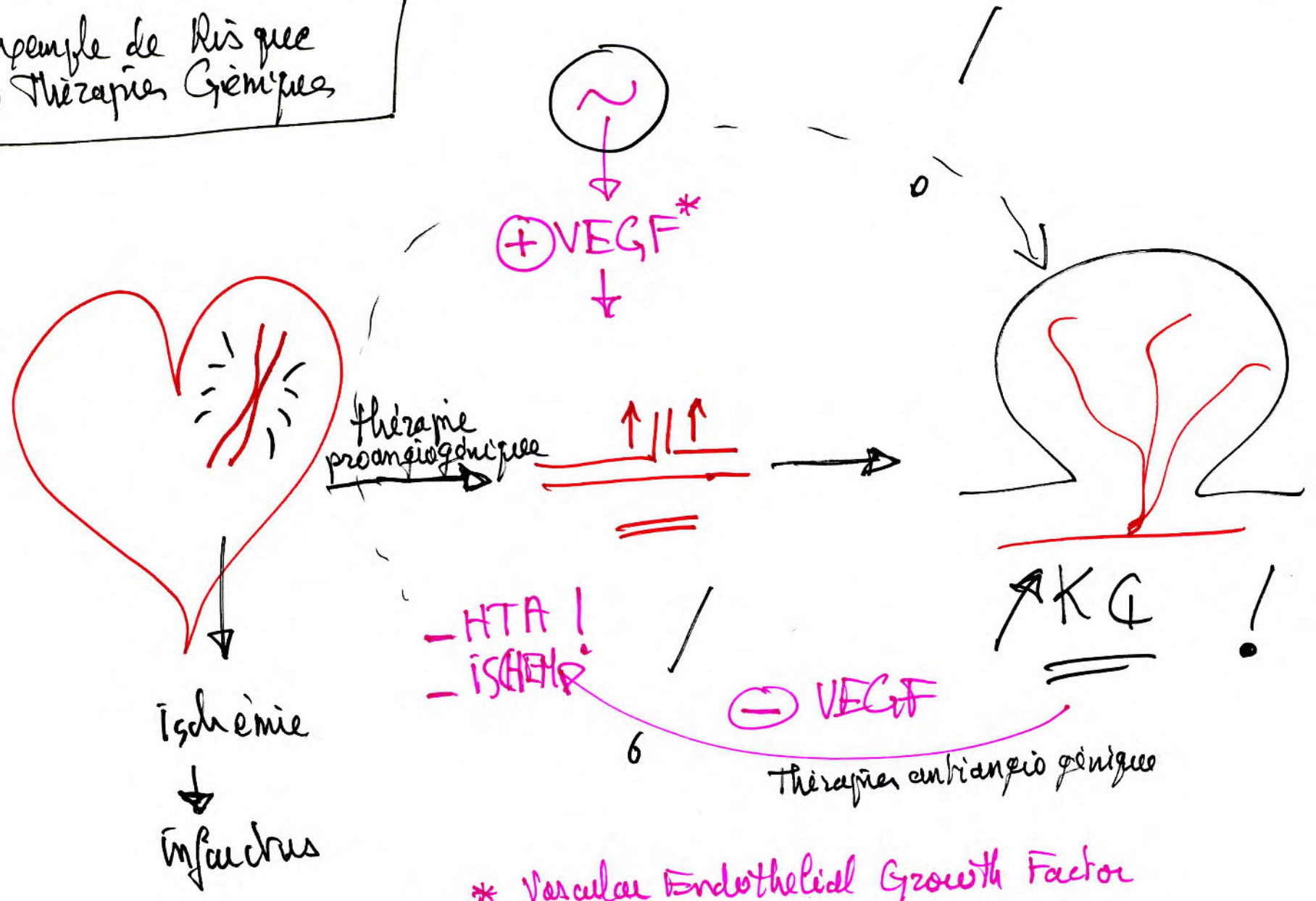
- | | | |
|---|-----------------------------------|-----------------------------------|
| • déficit lipoprotéine lipase | GLYBERA
(Adenovirus) | 1,25 M€ / patient ! |
| • Leucémie | 12 patients, 4 rémissions | 20 000 \$ / patient |
| • Mal. de Canavan
(neurodégénération) | ↓ aspartacylase | 28 patients, +/- > 0 |
| • Granulomatose septique
(lié à σ) | ↓ NADPH Oxydase
(neutrophiles) | Essais (Genetron) |
| • Myopathie de Duchenne | si RNA
(saut d'Exon) | 2 patients : + 35 m
de marche. |

Les difficultés des Thérapies Géniques



- Rareté Maladies
- NB patients
- ADMINISTR.!
- FINANCES
- ...

Exemple de Risque des Thérapies Géniques



* Vascular Endothelial Growth Factor