

Paris, le 13 août 2020

Information presse

Un nouvel outil d'édition du génome au service des maladies héréditaires rares



Les chercheurs ont développé un outil pour modifier le génome de cellules souches et rétablir la production de protéines thérapeutiques chez les malades. © Adobe Stock

Trouver des traitements adaptés pour les patients atteints de maladies héréditaires, comme l'hémophilie et la plupart des maladies métaboliques, constitue souvent un défi pour les chercheurs. L'édition ciblée du génome, via la technique CRISPR-Cas9 notamment, ouvre depuis quelques années des pistes intéressantes. Des chercheurs de l'Inserm, de l'Université d'Evry, de l'Université Paris-Saclay et du Génethon ont mis au point une nouvelle plateforme pour modifier le génome des cellules souches hématopoïétiques, à l'origine des cellules du sang. L'utilisation de ces outils pourrait apporter de nouvelles solutions thérapeutiques à de nombreux patients atteints de maladies génétiques rares. Les résultats de ces travaux sont publiés dans la revue [Nature Communications](#).

Différentes maladies héréditaires, comme l'hémophilie ou la plupart des maladies métaboliques, sont caractérisées par l'absence de certaines protéines dans l'organisme. L'hémophilie en particulier est causée par un déficit des facteurs de coagulation. En cas de blessure, la coagulation du sang est empêchée, aboutissant dans certains cas à des hémorragies graves. Dans le cas des maladies métaboliques, la cause est un déficit d'enzymes métaboliques, qui entrave la dégradation des certains substrats et entraîne la défaillance d'organes vitaux, jusqu'au décès.

Si des traitements de substitution existent, ils peuvent s'avérer contraignants pour les patients et particulièrement coûteux. De plus, comme il s'agit de faire entrer dans l'organisme des protéines qui lui sont étrangères, ces traitements peuvent être neutralisés par le système immunitaire.

Pour explorer de nouvelles solutions thérapeutiques, une équipe du laboratoire « Approches génétiques intégrées de découvertes thérapeutiques pour les maladies rares » (Inserm/Université d'Evry/Université Paris-Saclay), dirigée par Mario Amendola, chercheur Inserm à Génomique, s'est intéressée à deux maladies héréditaires rares : l'hémophilie B et une maladie métabolique appelée maladie de Wolman.

La première concerne environ un garçon sur 25 000 et est causée par un déficit d'une protéine de la coagulation appelée facteur F IX. La seconde touche un enfant sur 100.000 naissances et est causée par un déficit de la lipase acide LAL.

Rétablir la production de protéines thérapeutiques

Les chercheurs ont développé une nouvelle plateforme d'édition du génome visant à rétablir la sécrétion de ces protéines. Décrit pour la première fois dans le *journal Nature Communications*, cet outil unique repose sur l'édition du génome de cellules souches hématopoïétiques. Ces cellules souches sont à l'origine des différentes cellules du sang, et se différencient notamment pour former les globules rouges.

Pour arriver à ce résultat, les chercheurs ont d'abord identifié et caractérisé une région du génome des cellules souches hématopoïétiques pouvant être modifiée de manière sûre. À l'aide du ciseau génétique « CRISPR-Cas 9 », les chercheurs y ont inséré des séquences d'ADN isolées, de manière à ce que seuls les globules rouges qui en sont dérivés puissent exprimer ensuite systématiquement une grande quantité du facteur F IX ou LAL, et ce de manière systématique.

« Cette étude vise à décrire pour la première fois une technique pour modifier le génome des cellules souches hématopoïétiques, pour que les globules rouges qui sont très abondants dans l'organisme, sécrètent ensuite les protéines thérapeutiques bénéfiques, sans risque pour les malades et sans rejet par le système immunitaire puisqu'elles sont produites par leurs cellules », précise Mario Amendola.

Ces travaux ouvrent donc des pistes thérapeutiques intéressantes pour de nombreux malades ; mais la plateforme devra désormais être testée dans un cadre clinique. *« La technologie est prometteuse, et applicable à de nombreuses maladies, mais pour en faire une solution thérapeutique à part entière, il est essentiel de poursuivre ces travaux fondamentaux pour les mener jusqu'à l'hôpital, auprès des patients »,* conclut Mario Amendola.

Sources

Ex vivo editing of human hematopoietic stem cells for erythroid expression of therapeutic proteins

Giulia Pavani¹⁻², Marine Laurent¹⁻², Anna Fabiano¹⁻², Erika Cantelli¹⁻², Aboud Sakka¹⁻², Guillaume Corre¹⁻², Peter J. Lenting³, Jean-Paul Concordet⁴, Magali Touelle¹, Annarita Miccio⁵, Mario Amendola¹⁻²*

1 Genethon, 91000, Evry, France

2 Université Paris-Saclay, Univ Evry, Inserm, Genethon, Integrare research unit UMR_S951, 91000, Evry, France

3 Laboratory of Hemostasis-Inflammation-Thrombosis, UMR_S1176, Inserm, Univ. Paris-Sud, Université Paris-Saclay, 94276, Le Kremlin-Bicêtre, France.

4 National Museum of Natural History, UMR_1154 Inserm, UMR_7196 CNRS, Univ Sorbonne, Paris, France.

5 Université de Paris, Imagine Institute, Laboratory of chromatin and gene regulation during development, INSERM UMR 1163, F-75015, Paris, France

*Corresponding author: mamendola@genethon.fr

Nature Communications, juillet 2020

DOI : <https://doi.org/10.1038/s41467-020-17552-3>

Contact chercheur

Mario Amendola, PhD
CR1

UMR_951 « Approches génétiques intégrées de découvertes thérapeutiques pour les maladies rares »

Tel : +33 (0)1 69 47 10 24

E-mail : mamendola@genethon.fr

Contact presse

presse@inserm.fr

▣ Accéder à la [salle de presse de l'Inserm](#)