

Thérapie génique et peau

U.-R. HENGGE, W. BARDENHEUER, R. DOROUDI, A. MIRMOHAMMADSADEGH

La thérapie génique est un nouveau champ de biotechnologie qui vise à traiter des pathologies en utilisant l'ADN. Comme la peau est l'organe le plus facilement accessible du corps humain, elle représente une cible idéale pour le transfert thérapeutique de gènes [1]. La peau peut être utilisée dans plusieurs scénarios (fig. 1).

En général, il existe deux voies pour introduire du matériel génétique dans les cellules et les tissus : *in vivo* or *ex vivo* (fig. 2a).

Etant donné les différentes caractéristiques des vecteurs, des maladies candidates, et des approches techniques, il est important de définir les conditions adaptées (par exemple, taille et localisation de l'expression) pour que la thérapie génique cutanée soit efficace. Les récents succès et les défis de la thérapie génique cutanée sont résumés dans le tableau 1 et seront discutés dans les chapitres suivants.

Vecteurs non viraux

La peau représente une cible idéale pour le transfert génique thérapeutique direct qui peut se faire par voie topique ou injectable de façon simple et peu invasive (fig. 2a, 2b). La thérapie génique *in vivo* consiste en un transfert direct d'une construction génique thérapeutique dans la peau des patients. Les injections intra dermiques directes [2, 3], le bombardement de particules [4] et la technologie liposomale [5] ne permettent que des traitements localisés. Ainsi, l'injection d'ADN *in vivo* peut être adaptée à certaines situations, toutefois quand le phénotype sévère ne concerne que de petites surfaces. L'application par voie topique [6-8] est particulièrement séduisante pour le traitement de grandes surfaces, cependant son efficacité est limitée et l'expression des gènes transférés est seulement transitoire. D'un autre côté, les approches *ex vivo* utilisent des cellules et des tissus en culture soumis à des manipulations génétiques. Bien que les systèmes viraux puissent représenter le(s) système(s) de « délivrance génique » de choix pour des indications spécifiques dans un futur proche, il y a un besoin considérable de systèmes alternatifs qui puissent être produits et appliqués aisément, comme les substances de faible poids moléculaire ou les protéines. Il est

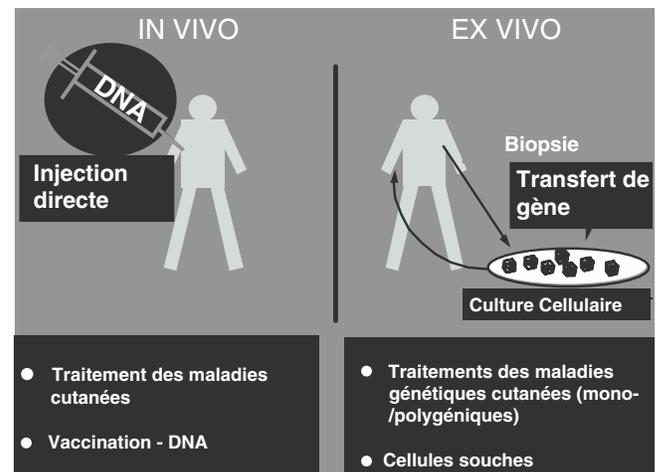


Fig. 1. Scénarios dans la thérapie génique cutanée. La peau comme bioréacteur. La peau comme un évacuateur métabolique. La peau comme un organe de vaccination. Traitement cutané.

également urgent d'améliorer les faibles taux de transfert génique, ce qui n'a pas encore pu être obtenu à ce jour avec des systèmes de transfert non viraux. Pour des applications *in vivo*, les ADN plasmidiques doivent satisfaire plusieurs conditions qui permettent la transcription dans le noyau et la traduction dans le cytoplasme. Quelques unes de ces conditions sont communes aux systèmes de délivrance géniques viraux et non viraux comme la liaison à la surface de la cellule, la pénétration de la cellule (par fusion et/ou endocytose), le relargage de(s) l'endosome(s), le transfert à la membrane nucléaire, la pénétration du noyau, l'expression du gène d'intérêt encodé *via* les mécanismes de transcription cellulaires spécifiques.

Les méthodes de délivrance non virale des acides nucléiques à la peau reposent sur des applications épi cutanées et intracutanées d'ADN plasmidiques. Le ou les acides nucléiques peuvent être appliqués par :

- méthodes physiques comme :
 - injection directe dans la peau [2, 9-11] ;
 - électroporation [12] ;
 - bombardement de particules [13] ;
 - magnétofection ;
- techniques (bio)chimiques comme :
 - la précipitation classique de l'acide nucléique [14] ;
 - la complexation avec des lipides (= lipoplexes) [15], avec des polymères polycationiques (= polyplexes) [16, 17], avec des

Département de Dermatologie, Université Heinrich-Heine, Duesseldorf, Allemagne.

Tirés à part : U.-R. HENGGE, Department of Dermatology, Heinrich-Heine-University, Moorenstrasse 5, 40225 Duesseldorf, Allemagne.
E-mail : ulrich.hengge@uni-duesseldorf.de

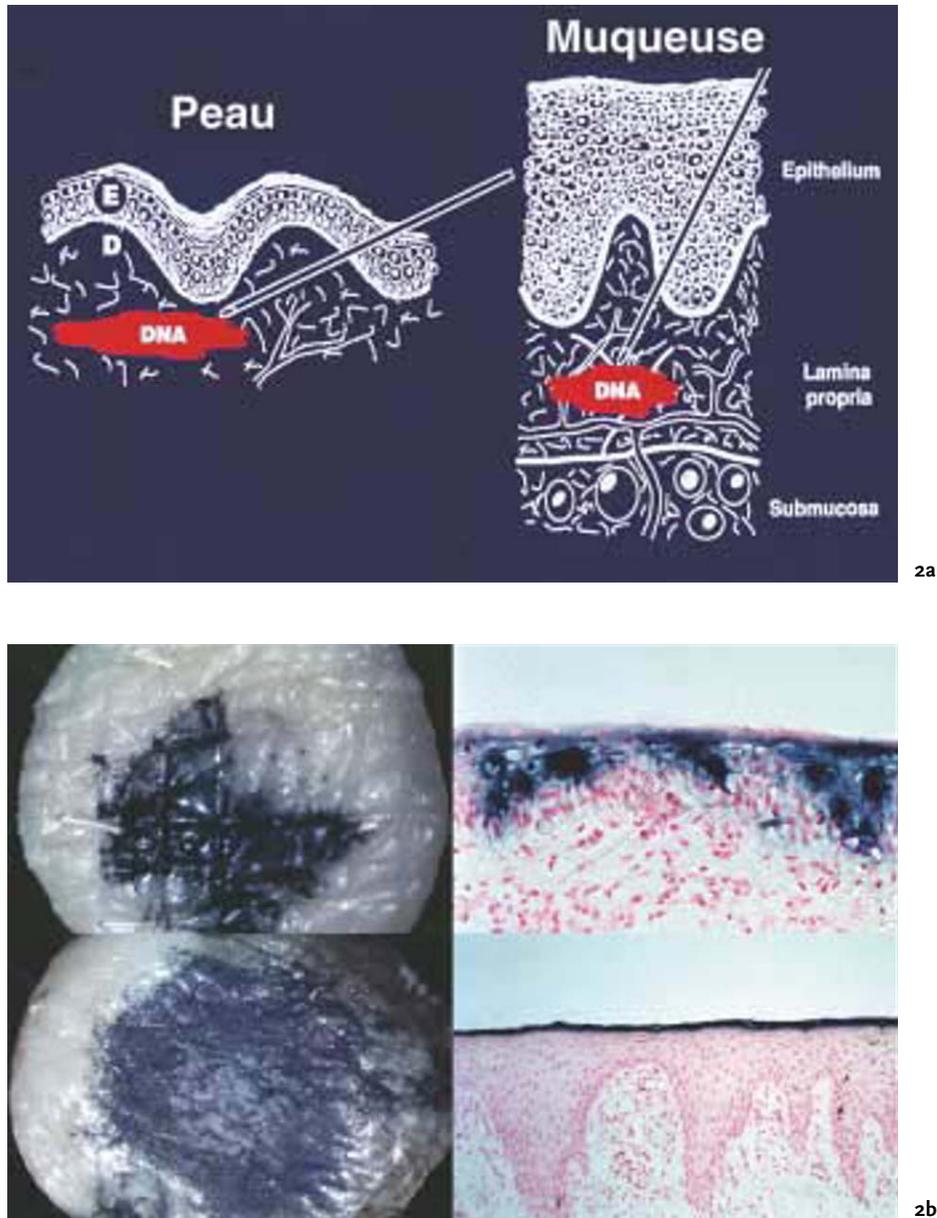


Fig. 2. Transfert de gène *in vivo* et *ex vivo*. Le principe du transfert de gène (a) et un exemple de l'injection directe d'ADN plasmidique exprimant le gène marqueur de la β -galactosidase dans le derme superficiel sont montées ici (b).

Vue d'une biopsie de 6 mm de peau de porc. Le marquage a été réalisé 2 heures après l'injection. Toutes les cellules bleues représentent des cellules transfectées dans l'épiderme (figure supérieure) et dans la muqueuse (figure inférieure). Étant donné le *turn over* rapide dans les tissus muqueux, les cellules transfectées peuvent uniquement être trouvées dans la couche la plus haute.

ligands peptidiques pour des endocytoses médiées par récepteur [18].

Les systèmes de délivrance non viraux, en particulier l'ADN nu et les systèmes de vecteurs biochimiques, peuvent être appliqués à l'épiderme en laissant la barrière cutanée intacte, par exemple par application épicutanée (« crème génique »), aussi bien qu'en pénétrant la barrière cutanée, c'est-à-dire par injection intracutanée ou sous cutanée (fig. 2b).

Les ADN plasmidiques nus ne présentent pas les nombreuses limitations qui caractérisent les vecteurs viraux comme l'induction de réponses immunes adverses, la fermeture

du promoteur, et la mutagenèse insertionnelle. D'un autre côté, l'expression est généralement transitoire, de l'ordre de quelques jours dans la peau, et jusqu'à un an dans le muscle squelettique. Un travail récent a partiellement élucidé le mécanisme de capture et de trafic intra cellulaire des ADN nus [11]. Toutefois, sur ce point il reste à élucider pourquoi les kératinocytes (et de nombreuses autres cellules) captent l'ADN et le traduisent en protéine correspondante.

Dans le même temps, des ADN plasmidiques ont directement été injectés dans de nombreux autres tissus comme la thyroïde [19], les cellules synoviales [20] et l'estomac [21]. De plus, il a été montré que la délivrance intratrachéale d'un

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/9224029>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/9224029>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)