

Microcapsules implantables pour la thérapie génique de l'hémophilie A



1^{ière} année de subvention

Dr. Gonzalo Hortelano

McMaster University, Hamilton, Ontario

Nous souhaitons étudier la faisabilité d'une technique de transplantation cellulaire pour corriger l'hémophilie A sévère chez des souris. Bien que les produits de facteur VIII (FVIII) actuels soient sécuritaires, les patients doivent toute leur vie s'administrer régulièrement des perfusions de FVIII et un traitement tout aussi sécuritaire, plus économique et moins fastidieux est souhaitable.

La thérapie génique est une solution de rechange, les stratégies de ce type utilisent des virus comme véhicules pour introduire le gène du FVIII, mais elles sont associées à des réactions immunitaires indésirables. Il est également possible de recourir à des cellules transplantées qui fabriquent le FVIII, mais dont le fonctionnement n'est que temporaire. Nous proposons la transplantation de cellules non autologues (ne provenant pas du patient) obtenues par génie génétique qui fabriqueraient le FVIII de manière continue. Pour prévenir leur rejet, on insère les cellules transplantées dans des microcapsules (de moins de 1 mm de diamètre) avant de les transplanter. Ces microcapsules permettent la libre circulation du FVIII, mais elles sont à l'épreuve des cellules immunitaires, ce qui protège les cellules qu'elles renferment.

Nous avons découvert que les souris à qui on avait transplanté des microcapsules renfermant des cellules musculaires conçues par génie génétique pour sécréter du facteur IX (FIX), maintenaient des taux élevés de FIX dans le sang pendant au moins 120 jours sans déclencher de réactions immunitaires à l'endroit du facteur IX. Plus important encore, chez des souris atteintes d'hémophilie B sévère, ce traitement a permis de corriger la maladie. S'il était possible d'obtenir les mêmes résultats chez l'être humain, cela éliminerait pour ainsi dire l'hémophilie sévère et modérée. C'est dans ce but que nous entendons appliquer la même stratégie à l'hémophilie A.

Pour débiter, nous créerons des cellules musculaires capables de fabriquer du FVIII et nous déterminerons quelle quantité de FVIII elles peuvent sécréter. Ensuite, nous incorporerons les cellules productrices de FVIII dans des microcapsules qui seront transplantées à des souris afin de calculer la quantité de FVIII qui circule dans le sang et pendant combien de temps. Toute réponse immunitaire élaborée contre le FVIII sera étudiée. En dernier lieu, la correction de la maladie chez des souris atteintes d'hémophilie A sera analysée.

Le traitement par transplantation pourrait réduire, voire éliminer, le recours aux perfusions régulières de FVIII. À noter, les microcapsules peuvent être retirées, ce qui augmente l'innocuité du traitement.