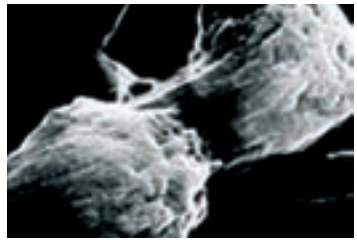
Une nouvelle génération de vecteurs de thérapie génique : les lentivirus non intégratifs

> **Les vecteurs** lentiviraux, issus des virus VIH (virus de l'immunodéficience humaine), sont capables de transduire des cellules quiescentes et s'intègrent dans le génome de la cellule hôte, soulevant ainsi le risque de mutagenèse insertionnelle. Ces vecteurs semblent d'ailleurs s'intégrer préférentiellement dans des zones de chromatine active. Il avait été montré préalablement que des mutations dites de classe I dans le gène codant pour l'intégrase du vecteur permettaient une synthèse normale de l'ADN dans le noyau de la cellule cible, mais empêchaient le vecteur de s'intégrer. En l'absence de signaux de réplication, l'ADN du vecteur est donc progressivement dilué dans les cellules en division. Jusqu'à présent, les vecteurs lentiviraux non intégratifs avaient surtout permis une transduction stable de cellules *in vitro,* grâce notamment à l'incorporation de signaux de réplication épisomiques. Ils restaient jusqu'à présent rebelles à l'efficacité de transduction *in vivo*. Dans un travail collaboratif, des équipes anglaises, américaine et allemande ont étudié l'efficacité de transfert de gènes d'un vecteur lentiviral muté pour l'intégrase dans des tissus quiescents, comme l'œil, le striatum et l'hippocampe [1]. La mutation D64V aboutit à une proportion d'intégrations de 1/10 000 par rapport à celle du vecteur sauvage. Après avoir vérifié l'efficacité et la stabilité de l'expression d'un gène traceur codé par ce lentivirus défectueux pour l'intégration, injecté par voie intra-oculaire ou stéréotaxique dans le striatum, les auteurs se sont intéressés à la valeur thérapeutique de cette transduction. Ils ont choisi un modèle murin de dystrophie rétinienne, phénocopie de l'amaurose congénitale de Leber. L'injection sous-rétinienne du vecteur lentiviral codant pour le transgène fonctionnel RPE65 a entraîné une amélioration stable de l'électrorétinogramme des animaux mutants pendant plus de 8 semaines. Les auteurs ont ensuite recherché des formes intégratives du vecteur par PCR quantitative. Seul un événement d'intégration a été noté sur plus de 800 amplicons séquencés, rendant peu probable l'hypothèse d'une correction thérapeutique à partir d'éléments intégrés. Ces résultats vont à l'encontre des premières utilisations *in vivo* des vecteurs lentiviraux défectueux pour la réplication qui n'avaient pas abouti à un tel succès. Ils apportent donc une ouverture nouvelle pour la biosécurité du transfert de gènes. L'intérêt de ces vecteurs, comparativement aux vecteurs viraux non intégratifs, est essentiellement leur immunogénicité moindre par rapport aux vecteurs adénoviraux et leur capacité intégrative plus grande que celle des AAV (virus associé à un adénovirus). Cependant, comme tout vecteur épisomique, leur indication reste limitée aux tissus post-mitotiques pour espérer atteindre une efficacité prolongée. ◊



1. Yanez-Munoz RJ, *et al. Nat Med* 2006 ; 12 : 348-53.