



**La mission de Debra International « pour une vie sans douleur »  
ne signifie pas seulement d'agir pour les soins spécialisés,  
mais aussi de stimuler et financer la recherche scientifique  
pour un meilleur traitement.**

***Progrès dans le développement des thérapies***

Grâce aux récentes évolutions dans la recherche, il existe plusieurs approches thérapeutiques qui peuvent être utiles dans le traitement des défauts génétiques de l'EB. Ces approches sont mises en œuvre par des chercheurs et autres spécialistes subsidiés par Debra.

***Traduire la recherche en essais cliniques fournira :***

- des diagnostics plus précis
- de nouveaux tests de diagnostic
- des traitements plus spécifiques
- une meilleure gestion clinique
- des thérapies qui préviendront la maladie et diminueront les symptômes

L'EB est causée par des défauts dans une ou plusieurs des protéines qui constituent la peau. Ces protéines sont défectueuses car les gènes qui codifient les protéines présentent des erreurs dans le code.

- Les 3 grands types d'EB
- 10 gènes, qui encodent les protéines de la peau
  - kératines 14 et 5, plectine (EBS)
  - collagène VII (EBRD et EBD)
  - laminine, intégrines, collagène XVII (EBJ)

***Pour guérir l'EB, il faut introduire dans la peau***

- 1. Soit suffisamment de la forme correcte de la protéine qui fait défaut (thérapie protéique)***
- 2. ou la forme correcte du gène qui peut fabriquer cette protéine (thérapie génique)***
- 3. ou suffisamment de cellules contenant le gène correct (thérapie cellulaire).***

***Différents types de thérapies sont en train d'être développés. Toutes présentent des avantages et des inconvénients.***

**La thérapie protéique**

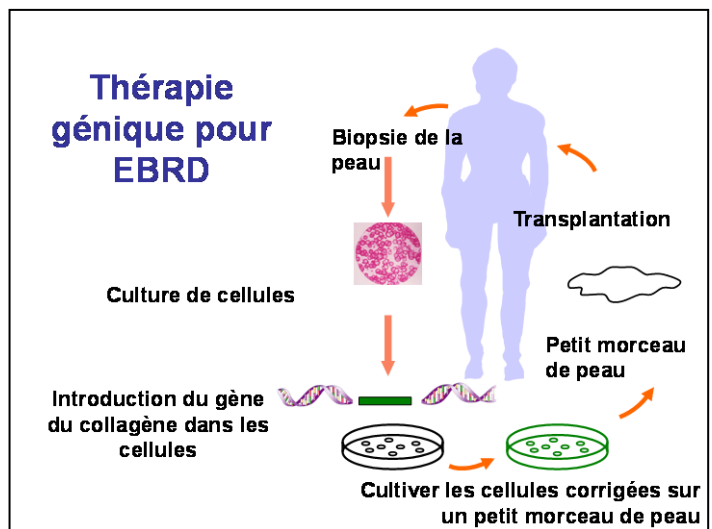
*Visé à renforcer la peau localement en injectant assez de la forme correcte de la protéine qui est manquante ou défectueuse chez une personne ayant l'EB.*

- La correction des bulles de l'EBRD chez les souris par injections localisées ou intraveineuses de la protéine collagène VII a guéri des plaies et a empêché l'apparition de bulles
- **la phase I de l'essai clinique de la thérapie protéique du collagène chez les humains est programmée pour 2010**

### La thérapie génique ex-vivo

Visé à renforcer la peau localement en greffant la peau qui est corrigée génétiquement.

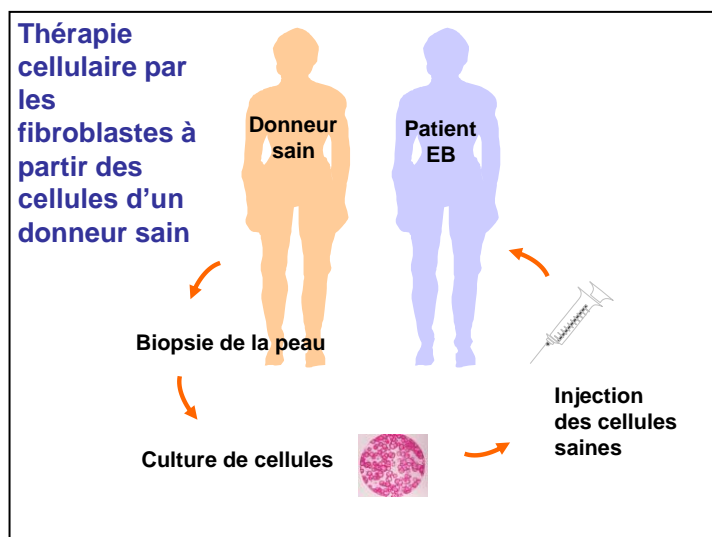
- premier succès de preuve de principe d'une thérapie génique pour un type d'EBJ rapporté en 2006
- greffe d'une partie de la propre peau du patient après l'avoir corrigé en laboratoire en introduisant le gène manquant
- 3 ans après la greffe de la peau corrigée génétiquement, le gène transplanté continue à s'exprimer et un montant élevé de laminine 332 fonctionnel est présent dans la peau
- **des essais cliniques d'une thérapie génique pour l'EBRD (type VII collagène) chez les humains sont programmés pour début 2010**



### La thérapie cellulaire par les fibroblastes

Visé à renforcer la peau localement en injectant des fibroblastes de cellules de la peau d'un donneur sain dans la peau des patients atteints d'EBRD

- les fibroblastes peuvent fabriquer assez de collagène que pour coller l'épiderme au derme
- l'injection des fibroblastes à partir des donneurs sains dans les plaies (ou tout près) améliore la guérison locale des plaies provisoirement (Mc Grath & Wong, 2008, Guy's & KCL, partenaires Debra)
- grâce à la collaboration d'une entreprise qui a fait don de fibroblastes, 13 patients ont pu être traités lors d'un essai pilote : chez tous les patients, on a observé une amélioration de la cicatrisation, moins de bulles et aucun effet secondaire
- **La phase II de l'essai de la thérapie par les fibroblastes est programmée pour 2009/2010**



### Les greffes de peaux artificielles chimériques

Il est possible aussi de fabriquer la peau 'hybride' en utilisant les fibroblastes des donneurs sains avec les keratinocytes des patients atteints d'EBRD : ces peaux hybrides sont greffées pour soigner les plaies

- les fibroblastes sont moins immunogènes que les kératinocytes
- ces recherches proviennent d'une collaboration entre une entreprise et une équipe de chercheurs espagnols
- 2006 : la peau artificielle chimérique reconnue médicament orphelin pour le traitement de l'EB par l'Agence Européenne des Médicaments
- **Phase IIb de l'essai clinique est en cours**

### **Les thérapies locales contre les thérapies systémiques**

Les thérapies d'injection protéiques ou d'injection de fibroblastes dans la peau sont des **thérapies locales**. Elles sont de très grande utilité car elles aident à guérir les plaies et à renforcer la peau localement. Mais idéalement on souhaiterait développer des **thérapies systémiques à savoir sur tout le corps** pour pouvoir traiter toutes les parties du corps (même internes).

### **En plus, les thérapies cellulaires ne sont que des traitements provisoires (à moins qu'il y ait des cellules souches) tout comme les thérapies protéiques**

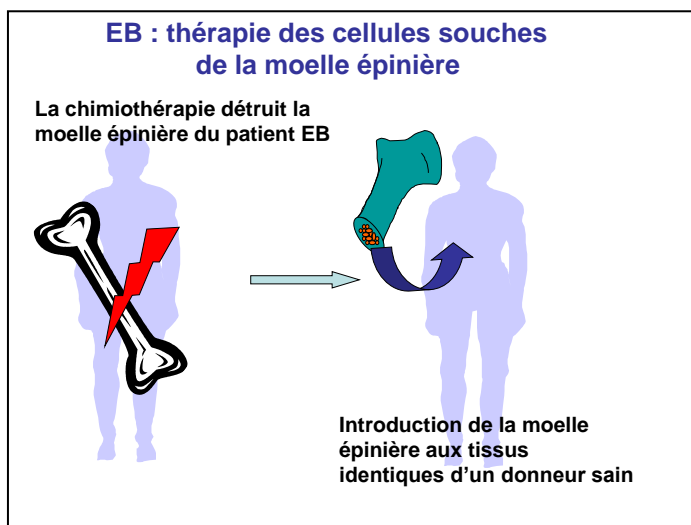
Même si les cellules fibroblastiques de peau utilisées dans les thérapies cellulaires sont compatibles au niveau immunologique entre le donneur et le patient EB, les cellules injectées finiront par mourir – à moins qu'il ne s'agisse des cellules souches. Dans une peau normale tout comme dans une peau EB, de nouvelles cellules de la peau proviennent des cellules souches de la peau.

- Les cellules de la moëlle épinière sont des cellules souches qui peuvent se reproduire indéfiniment
- Les cellules souches de la peau se développent à partir des cellules souches de la moëlle épinière
- La moëlle épinière d'un donneur sain peut donc être utilisée à développer une production de nouvelles cellules souches de la peau pour les patients atteint d'EB.

### **La thérapie des cellules souches de la moëlle épinière**

*Visé à renforcer la peau de façon systémique en fournissant des cellules souches de la moëlle épinière d'un donneur qui donnera au patient receveur une production à vie de cellules souches de la peau génétiquement correctes.*

- un traitement est-il possible ?
- une greffe de ME chez un patient EBRD devrait diminuer le nombre de bulles, et accroît la présence du collagène VII dans la peau
- la greffe de ME est une technique médicale reconnue mais toujours à haut risque
- nous ne savons pas quelles cellules de la ME ont un effet bénéfique
- nous ne savons pas si les bénéfices seront à court terme ou à long terme
- des recherches supplémentaires sont nécessaires



### **Chez les patients humains atteints d'EBRD :**

- **Essai clinique de la greffe de la ME en cours à l'université de Minnesota BMT (les résultats pas encore publiés)**
- **5 patients traités (2 décès)**
- **Suivi chez un patient depuis 434 jours : amélioration clinique, peau plus forte et moins de bulles**
- **Université de Columbia (NY) : essai clinique présentent un protocole de chimiothérapie moins lourd susceptible d'être mieux tolérée par les enfants EB**

### **Les cellules souches pluripotentes induites**

*Visé à fournir une nouvelle source de cellules souches génétiquement corrigées en reprogrammant les cellules de la propre peau du patient pour qu'elles deviennent des cellules souches similaires aux cellules embryonnaires.*

- la reprogrammation nécessite l'insertion de 4 gènes additionnels ainsi qu'une correction du défaut du gène EB
- présente les avantages des cellules souches embryonnaires sans les dilemmes éthiques
- cette technologie de recherche en est à ses débuts – les risques ne sont pas encore complètement identifiés
- **Debra Autriche vient de subsidier une équipe de chercheurs à développer cette technologie spécialement sur l'EB**

## La thérapie par les médicaments

Visé à renforcer la peau de façon systémique en changeant les modèles de l'expression du gène. Deux exemples de développement jusqu'à présent :

- (1) La thérapie du « Empêchement de l'expression ('knockout') et remplacement » siARN pour l'EB simplex
  - l'expression du gène défectueux est empêchée avec siARN (petites molécules – sorte médicament pharmaceutique)
  - si nécessaire (en cas de certaines mutations d'EBS), augmente aussi le montant du gène de remplacement
  - La thérapie du « knockout et remplacement » fonctionne chez les souris atteintes d' EBS
  - Debra subsidie un programme de 5 ans « la thérapie ARN pour les EBS » (en Ecosse)
  - Grands progrès dans le développement des mécanismes pour « éteindre » les gènes de kératine défectueux et dans le développement des gènes de kératine de remplacement
  - Un système de thérapie génique présentant un potentiel de traitement pour les patients atteints d'EBS ayant une mutation sur la kératine 14 a été testé avec succès en laboratoire sur des cellules de peau. Les tests sur animaux sont en cours.
  - **Première étape des essais de la thérapie génique de la greffe sur humains est en cours de conception**
  - **Technologie applicable aussi à l'EBDD**
- (2) Eviter la fin prématurée de l'expression du gène
  - certains défauts génétiques dans l'EB provoquent l'arrêt du processus de fabrication de la protéine de la cellule de la peau avant que la protéine soit complète
  - certains médicaments, par exemple, PTC ou gentamicin, empêchent que le processus de fabrication de la protéine reconnaisse le signal stop prématuré, une protéine de longueur normale est produite
  - **tout début de l'étude, qui ne pourra s'appliquer qu'à certaines mutations spécifiques mais qui pourrait être très efficace pour ces patients**

### .... Les défis futurs pour DEBRA

- Jusqu'à présent, la recherche et les soins prodigués ont été largement séparés – mais cela va changer grâce au développement d'une série de traitements et de soins possibles.
- DEBRA est confrontée maintenant au défi de donner la priorité à ces activités de support afin de faire évaluer les thérapies potentielles et de les faire approuver pour un usage clinique aussi vite et bien que possible
- Le coût du passage de la recherche en laboratoire vers l'essai clinique augmente à chaque étape : la récente législation européenne augmentera significativement le coût et le temps nécessaire à obtenir l'autorisation
- Nous devons récolter davantage de fonds (peut-être 10 à 50 fois plus)
- Nous devons peut être envisager de nouvelles façons de travailler afin d'obtenir des fonds supplémentaires et d'acquérir l'expérience de rendre la recherche applicable en milieu clinique par les sources officielles
- Debra doit à présent envisager et planifier la façon dont elle peut aider les patients à participer aux essais cliniques et à accéder aux thérapies autorisées et aux traitements améliorés.



*Dr. Clare Robinson, International Research Manager  
Traduction : Debra Belgique - septembre 2009*

**Pour plus d'informations sur la recherche, consultez :**  
**<http://www.debra-international.org/research>**