

## Notre Dossier

### La thérapie génique : description de son principe, de ses applications et de ses outils

*Francis Dupont, Docteur en Sciences, Responsable du Département Vectorologie à Henogen, Gosselies*

Les récents progrès de la biologie moléculaire ont permis de jeter les bases conceptuelles et technologiques de nouvelles méthodes de traitement de maladies difficiles à traiter, voire même incurables à l'heure actuelle, telles que certaines maladies génétiques ou certaines formes de cancer. Parmi ces nouvelles approches thérapeutiques, la thérapie génique est certainement l'une des plus innovantes et porteuses d'espoir, en particulier pour les patients atteints de maladies génétiques. De nombreux laboratoires universitaires, notamment à l'Université Libre de Bruxelles (ULB), ainsi qu'un nombre croissant de sociétés spécialisées en biotechnologies, telles que Henogen, sont impliqués dans le développement de ce secteur très actif de la recherche appliquée.

L'objectif de ce dossier est d'introduire brièvement le principe de la thérapie génique, ces applications potentielles ainsi que les outils qui permettent de la mettre en oeuvre. Je donnerai également un aperçu des fameuses « bonnes pratiques de fabrication », c'est-à-dire les conditions très strictes utilisées dans l'industrie pharmaceutique pour garantir la fabrication de produits à usage clinique sûrs, purs et efficaces. Enfin, je terminerai par la description de Henogen, une société de bio-ingénierie implantée récemment dans le nouveau campus de l'ULB à Charleroi et active dans le domaine de la thérapie génique.

#### Quelques définitions pour mieux comprendre la suite...

Rappelons que les protéines figurent parmi les constituants essentiels de la cellule, notamment sous la forme « d'enzymes ». Les protéines cellulaires sont fabriquées sur la base d'un « plan de fabrication », appelé « information génétique ». Celle-ci est stockée dans le noyau de la cellule, sous la forme de

chromosomes constitués de longues chaînes d'ADN (acide désoxyribonucléique).

L'ensemble de l'information génétique d'une cellule constitue son « génome ». On peut représenter le génome de la cellule comme une sorte de livre, chaque chapitre étant un chromosome. Dans cette analogie, les gènes renfermant l'information génétique nécessaire à la synthèse d'une protéine sont représentés par des « mots ». On comprendra aisément qu'une erreur d'orthographe dans un mot/gène peut entraîner une modification plus ou moins importante de la structure et de la fonction de la protéine correspondante. Dans certains cas, le défaut ou « mutation » génétique n'affecte pas la fonction de la protéine mais plutôt son niveau de production (la protéine est absente ou produite à un niveau trop faible ou, au contraire, trop élevé).

#### Le principe de la thérapie génique

De façon générale, la thérapie génique consiste à introduire dans certaines cellules de l'organisme un gène programmant la synthèse d'une protéine possédant une activité thérapeutique. Dans cette approche, le patient ne reçoit donc pas un "produit fini" (le médicament) mais l'information génétique permettant d'assurer la synthèse d'une protéine thérapeutique (en quelque sorte, le plan de fabrication du médicament). La thérapie génique pourrait s'appliquer à une grande variété de maladies différentes. Imaginée au départ pour tenter de traiter les maladies génétiques, on pense à présent pouvoir l'appliquer aux maladies dites « acquises », tels que les cancers ou les maladies infectieuses comme le SIDA. La « greffe génétique » peut être réalisée à l'extérieur du corps du patient, par exemple dans le cas où l'on veut traiter des cellules du sang comme les lymphocytes. Après la modification génétique, les cellules sont alors

réintroduites dans la circulation sanguine; on parle alors de « transfert de gènes ex vivo ». Dans le cas du transfert de gène in vivo, la greffe génétique est réalisée par injection directe du gène dans les tissus du patient.

### Quelques données statistiques

D'après des données statistiques mises à jour en septembre 1999, sur 396 essais cliniques recensés représentant 3278 patients dans le monde, 63% des protocoles concernaient le cancer, 13% les maladies génétiques et 8% les maladies infectieuses, la grande majorité des essais étant réalisés aux USA pour environ 17% en Europe. 66% des protocoles recensés concernaient des essais de phase I, 24% des essais de phases I/II, 9% des essais de phase II et seulement 0.5 des essais de phase III. Rappelons que les essais cliniques de phase I visent à vérifier l'innocuité du traitement, la phase II s'intéressant à l'efficacité du traitement mais à petite échelle et la phase III à l'efficacité sur un nombre de patients plus important.

### Traitement des maladies génétiques

Dans le cas des maladies génétiques, la thérapie génique consiste à greffer un gène fonctionnel dans les cellules du malade afin de "corriger" un défaut génétique. Seules les maladies n'impliquant qu'un seul gène défectif (maladie « monogénique ») sont prises en compte actuellement. Parmi les essais cliniques réalisés, en cours ou envisagés, on peut citer certaines maladies neuromusculaires, telles que la dystrophie de Duchenne, certaines formes d'hémophilie et d'immunodéficience, la mucoviscidose, ou encore l'anémie de Fanconi.

L'équipe du Professeur Fischer de l'Hôpital Necker à Paris a récemment obtenu un résultat remarquable dans le cas d'une forme grave d'immunodéficience sévère liée au chromosome X. Chez ces malades, un défaut génétique empêchait la synthèse correcte d'une protéine importante pour le fonctionnement du système immunitaire (le gène codant pour la sous-unité gc commune aux récepteurs des interleukines 2,4,7,9,15). Dépourvus d'un système immunitaire fonctionnel, et donc incapables de résister aux infections, ces malades étaient forcés de vivre dans un environnement stérile

(les « enfants bulles »). Le traitement a consisté à prélever chez les malades des cellules de moelle osseuse, à sélectionner parmi celles-ci les cellules capables de se multiplier en grand nombre et de se transformer en lymphocytes (cellules « souches »), à maintenir ces cellules en culture in vitro puis à greffer le gène thérapeutique gc et à réinjecter les cellules ainsi « corrigées » chez le patient. Les lymphocytes spécialisés sont réapparus chez les patients après une période de temps variable mais le rétablissement de leurs défenses immunitaires leur a permis de sortir au bout de 3 mois de l'environnement aseptique dans lequel ils étaient précédemment obligés de vivre. En tout, cinq enfants ont été traités avec succès par cette méthode. Cet essai représente donc un réel succès de thérapie génique, les patients ayant retrouvé un système immunitaire normal ne demandant plus aucun traitement.

### Traitement des maladies acquises

La thérapie génique pourrait également être appliquée à de nombreuses maladies acquises, comme certains cancers, les leucémies, les maladies infectieuses tel que le SIDA, ou encore l'hypercholestérolémie, des maladies neuro-dégénératives telles que la maladie de Parkinson, le diabète insulino-dépendant, certaines maladies cardio-vasculaires, et bien d'autres.

La grande majorité des essais cliniques réalisés jusqu'à présent dans le cadre des maladies acquises concerne les différents types de cancer (~2/3 des essais cliniques). Plusieurs grandes stratégies de thérapie génique anticancéreuse sont à l'étude. La première approche a pour but de protéger certains tissus vitaux des atteintes toxiques dues aux traitements chimiothérapeutiques, comme les cellules de la moelle osseuse. Ces dernières sont très importantes pour la survie du malade puisqu'elles constituent la « réserve cellulaire » contenant les cellules souches dont dérivent notamment les lymphocytes responsables de la défense immunitaire. Dans ce cas, la stratégie consiste à tenter de protéger les cellules souches en y greffant un gène conférant la résistance aux drogues. La seconde approche vise à augmenter la capacité du système immunitaire du malade à reconnaître et à rejeter les cellules tumorales en introduisant dans certaines

cellules du système immunitaire (comme les lymphocytes infiltrant les tumeurs) ou dans les cellules tumorales elles-mêmes, des gènes susceptibles de stimuler la réponse antitumorale (20% des essais cliniques). Le principe de la troisième stratégie consiste à bloquer la multiplication cellulaire anarchique des cellules cancéreuses, soit en les empêchant de synthétiser les protéines « oncogènes » responsables de leur comportement anormal, soit en greffant des gènes suppresseurs de tumeurs (5%). Enfin, la dernière approche de thérapie génique du cancer implique le transfert de gènes "suicides", capables de tuer directement les cellules tumorales (12%).

### **Mode d'introduction des gènes thérapeutiques**

La « greffe génétique » consiste à introduire le gène thérapeutique dans le noyau des cellules cibles. Sur le plan pratique, le gène d'intérêt est placé dans un véhicule ou « vecteur » qui va permettre de faciliter son introduction dans la cellule.

Le transfert d'un gène thérapeutique dans une population cellulaire déterminée (un type particulier de tissu, une tumeur) au sein d'un organisme vivant pose deux types de problèmes. Le premier concerne l'efficacité de la greffe et le second sa sélectivité.

### **L'efficacité de la greffe génétique**

Tout d'abord, pour obtenir un effet biologique significatif, le gène d'intérêt doit pouvoir être introduit dans un nombre important de cellules cibles et y être exprimé à un niveau suffisant. A l'heure actuelle, les vecteurs de transfert génique les plus efficaces et les mieux connus sont les virus. Les virus ont en effet développé depuis des millions d'années un nombre étonnant de stratégies pour atteindre leur cellule cible, y pénétrer et y exprimer leur matériel génétique. Les vecteurs viraux actuels posent cependant une série de problèmes, qui concernent principalement leur manque de sélectivité, la difficulté de les produire en grande quantité, les risques biologiques qu'ils représentent et leur immunogénicité généralement élevée qui empêche les traitements répétés (ils induisent la formation d'anticorps).

Par ailleurs, des systèmes non biologiques de transfert génique sont également à l'étude.

On peut par exemple injecter de l'ADN « nu » directement dans un muscle. Cette approche est principalement suivie lorsque l'on veut induire une réponse immunitaire dirigée contre le produit du gène d'intérêt. On peut également inclure la molécule d'ADN contenant le gène d'intérêt dans des vésicules lipidiques, appelées « liposomes » (cette approche est utilisée dans ~20% des essais cliniques actuels). La paroi des liposomes est constituée de lipides proches de ceux qui forment la membrane cellulaire. Il s'en suit que, lorsque les liposomes sont en contact avec la membrane cellulaire, les membranes fusionnent et l'ADN est transféré à l'intérieur de la cellule. Malgré leur caractère prometteur, surtout sur le plan de la biosécurité et des réactions immunitaires anti-vecteur, l'efficacité de ces systèmes artificiels est souvent faible, si bien que les virus demeurent actuellement un outil de choix.

### **La sélectivité de la greffe génétique**

En ce qui concerne la sélectivité de la greffe des gènes thérapeutiques, il existe deux grands groupes de procédés : soit c'est l'entrée du gène qui est spécifique (le vecteur ne pénètre que dans certaines cellules), soit c'est « l'expression » du gène thérapeutique qui l'est (le vecteur peut pénétrer indifféremment dans toutes les cellules, mais le gène thérapeutique ne fonctionne que dans certaines cellules).

Le ciblage de l'entrée peut être obtenu de plusieurs manières. D'une part, les cellules à traiter peuvent être prélevées chez le patient et mises en culture *in vitro*. Les cellules sont alors modifiées génétiquement puis réimplantées chez le patient. C'est cette démarche qui a été utilisée dans le cas de l'essai de Fischer décrit ci-dessus. Le ciblage du transfert peut également être obtenu *in vivo*, par l'administration locale du vecteur (directement dans un tissu, par exemple) ou l'utilisation de vecteurs capables de pénétrer dans des populations cellulaires spécifiques.

Il est également possible de cibler l'expression du gène thérapeutique, c'est-à-dire l'ensemble des processus moléculaires aboutissant à la synthèse de la protéine d'intérêt. On peut ainsi cibler l'expression d'un gène thérapeutique en le plaçant sous le contrôle de promoteurs spécifiques du tissu que l'on veut traiter (l'épithélium pulmonaire dans

le cas de certains cancers du poumon, par exemple). Les promoteurs sont des sortes « d'interrupteurs moléculaires » qui contrôlent le fonctionnement des gènes. Certains d'entre eux sont peu sélectifs et donc actifs dans la majorité des cellules, d'autres ne fonctionnent que dans certains types cellulaires particuliers. C'est le cas du promoteur du gène de la tyrosinase, une enzyme impliquée dans la synthèse de la mélanine (un pigment de la peau), qui n'est actif que dans les mélanocytes et certains mélanomes. On peut ainsi exprimer sélectivement un gène d'intérêt dans une population cellulaire déterminée. Cette approche est particulièrement intéressante lorsque l'on veut transférer le gène d'une protéine ayant une activité toxique, afin d'éviter les effets secondaires néfastes sur les tissus voisins non ciblés.

## Les vecteurs viraux

### Aperçu de la structure et de la biologie des virus

Bien que très diversifiés sur le plan de leur dimension, de leur structure et de leur cycle de vie, les virus possèdent certaines caractéristiques communes. La partie centrale des particules virales renferme une ou plusieurs molécules d'acides nucléiques qui constituent le génome viral. Le génome viral est emballé dans une coque protéique, appelée « capsid ». Le génome viral renferme en général 2 groupes de gènes, encodant respectivement les enzymes nécessaires à l'accomplissement du cycle viral, et les protéines de structure constituant notamment la capsid. Certains virus possèdent d'autres constituants, tels que des sucres, des enzymes, ou une enveloppe lipidique externe. Certains virus sont entourés de molécules appelées « récepteurs », composées de sucres et de protéines, qui jouent un rôle important dans la reconnaissance et la fixation des particules à la surface de la cellule-hôte.

Le cycle de vie des virus comporte les principales étapes suivantes: la fixation de la particule à la surface de la cellule ; l'internalisation de la particule à l'intérieur de la cellule ; la « décapsidation » du génome viral dans un compartiment particulier de la cellule ; la synthèse des protéines virales et la multiplication en grand nombre du génome

viral, cette étape impliquant le détournement plus ou moins important de la machinerie enzymatique de la cellule au profit du virus, et enfin l'assemblage des différents composants en particules virales et la libération de la descendance virale à l'extérieur de la cellule. Dans de nombreux cas, l'infection aboutit à la destruction de la cellule parasitée ; on parle alors d'infection « lytique ». D'autres virus intègrent leur génome au sein des chromosomes de la cellule-hôte et peuvent ainsi se maintenir à long terme dans le patrimoine génétique de la cellule infectée et de sa descendance.

### Description des vecteurs viraux

Les vecteurs viraux sont obtenus en substituant certains de leurs gènes par le gène que l'on veut exprimer. Ces virus sont également modifiés de telle sorte qu'ils soient incapables de se multiplier (et donc de se propager dans l'organisme) et soient dépourvus de tout effet pathogène. Enfin, les vecteurs sont construits de façon à empêcher la formation de virus contaminants par recombinaison entre l'ADN du vecteur et l'ADN des chromosomes de la cellule hôte. Suite aux remaniements génétiques provoqués par la recombinaison, des virus contaminants peuvent en effet acquérir de nouvelles fonctions, devenir pathogènes ou être capables de se propager de façon autonome. Les vecteurs viraux peuvent donc introduire leur génome dans la cellule cible et exprimer le gène thérapeutique qu'ils véhiculent dans la cellule infectée, mais par contre, ils sont incapables d'engendrer une descendance virale et de se propager dans l'organisme.

Les virus les plus utilisés en thérapie génique sont les rétrovirus et les adénovirus (d'après les données statistiques évoquées ci-dessus, ces virus sont utilisés respectivement dans 39 et 17% des essais cliniques réalisés). Parmi les rétrovirus, on utilise surtout le virus MLV, qui provoque des leucémies chez la souris, tandis que ce sont les adénovirus de types 2 et 5, à l'origine de diverses affections bénignes du système respiratoire chez l'homme, qui sont généralement utilisés dans le second cas. Chacun de ces virus possède des avantages, mais aussi des inconvénients particuliers. Ainsi, les premiers sont capables de greffer de manière stable leur matériel génétique dans l'ADN de la cellule-hôte alors

que les seconds en sont incapables. Les rétrovirus ne peuvent transférer leur matériel génétique que dans les cellules en voie de prolifération alors que les adénovirus peuvent infecter également des cellules qui ne se divisent pas ou très peu. Pour choisir un vecteur dans un contexte thérapeutique particulier, on doit donc tenir compte de l'effet biologique désiré (production modérée mais persistante ou, au contraire, production transitoire à haut niveau de la protéine thérapeutique), des propriétés biologiques du virus et des caractéristiques du tissu ciblé par le traitement (neurones quiescents, cellules épithéliales se divisant activement).

Bien d'autres vecteurs viraux possédant des propriétés biologiques intéressantes sont utilisés ou sont en cours de développement, comme par exemple certains parvovirus, qui possèdent un tropisme pour les cellules tumorales, ou le virus HIV, qui permet d'introduire de façon stable un gène d'intérêt dans les cellules quiescentes.

### **Comment les vecteurs viraux sont-ils produits ?**

La première étape consiste à identifier et caractériser un gène d'intérêt et à l'introduire dans le génome du vecteur viral. Cette opération fait appel à une technologie communément appelée « génie génétique ». L'ADN du vecteur véhiculant le gène d'intérêt est ensuite introduit par une méthode appelée transfection dans des cellules productrices maintenues en culture *in vitro*. Les cellules productrices sont des cellules génétiquement modifiées dans lesquelles ont été incorporés les gènes viraux éliminés lors de la construction du vecteur et qui sont responsables de la multiplication du génome viral, de la synthèse et de l'assemblage des différents composants de la particule virale. Alternativement, il est également possible d'introduire, dans des cellules non modifiées génétiquement au préalable, à la fois l'ADN du vecteur et un ADN « assistant », véhiculant les gènes viraux nécessaires pour assurer la production des particules virales. Les cellules sont ensuite maintenues en culture durant une période au cours de laquelle les particules virales sont produites en grandes quantités. Enfin, les particules virales sont récoltées, purifiées au moyen de méthodes permettant l'élimination des

constituants cellulaires et du milieu de culture, et dénombrées par une méthode dite de « titration » spécifique pour chaque type de vecteur. A l'échelle du laboratoire, la production des vecteurs est généralement réalisée en culture cellulaire à petite échelle, dans des flacons de plastique appelés « boîtes de Pétri » ; à cette échelle, les volumes de culture varient de quelques millilitres à quelques centaines de millilitres. Dans le cas des rétrovirus, la quantité de virus infectieux produite est de l'ordre de 1 à 10 millions par millilitre ( $10^{6-7}$ ), ce qui est suffisant pour mener à bien la plupart des expériences *in vitro* et des essais pré-cliniques sur les animaux. Dans le cas des adénovirus, dont les particules sont beaucoup plus résistantes que celles des rétrovirus, les virus produits peuvent être fortement concentrés, ce qui permet d'obtenir des concentrations virales très élevées, de l'ordre de 10 à 100 milliards par millilitre ( $10^{10-11}$ ) !

### **Production industrialisée de lots cliniques de vecteurs viraux**

La préparation de vecteurs viraux à usage clinique implique un développement technologique très important que seule l'industrie peut prendre en charge en raison des limites logistiques et budgétaires de la plupart des laboratoires de recherche académiques. Ce développement implique 3 aspects importants : ils concernent l'échelle et l'efficacité de la méthode de production, la sécurité biologique du produit, et la rentabilité financière de la production.

Le premier volet du développement implique la mise en œuvre de méthodes standardisées de culture cellulaire et de purification à large échelle et l'utilisation d'équipements sophistiqués, tels que des bioréacteurs et des appareils automatisés de purification et de concentration permettant de produire des quantités importantes de vecteurs viraux en conditions aseptiques. Dans le cas d'un essai clinique de phases I-II impliquant un transfert de gènes *ex vivo* au moyen de rétrovecteurs, les volumes de virus produits peuvent atteindre plusieurs dizaines de litres avant purification et concentration, représentant plus de 10 milliards de particules infectieuses ( $10^{10}$ ). Les essais de phases III et IV impliquant un nombre plus

élevé de patients puis la production à grande échelle lorsque le produit atteint la phase de commercialisation vont encore nécessiter une augmentation substantielle de l'échelle de production, et donc des coûts. Le second aspect du développement a pour but de mettre en œuvre des procédures qui garantissent la sûreté et la pureté du médicament. Pour atteindre cet objectif, les industriels sont amenés à suivre les « bonnes pratiques de fabrication » (BPF), les normes très strictes imposées par les législations européenne et américaine dans le cadre de la fabrication des médicaments. Enfin, le troisième aspect du développement concerne l'optimisation des procédures afin d'assurer la rentabilité financière de la production.

### Les bonnes pratiques de fabrication

Pour pouvoir fabriquer des médicaments, une entreprise doit demander une autorisation de fabrication auprès des autorités compétentes nationales, l'Inspection de la Pharmacie en Belgique. L'entreprise doit mettre en œuvre un ensemble de principes et de pratiques, appelées Bonnes Pratiques de Fabrication, pour garantir la qualité pharmaceutique de ses fabrications. Les exigences de base des BPF sont les suivantes :

- l'entreprise doit mettre en place un système de gestion de la qualité, appelé « Assurance Qualité » (AQ), dont la mission est de s'assurer que le médicament a été convenablement fabriqué et contrôlé selon les procédures définies ;
- le procédé de fabrication doit être clairement établi, il doit permettre de produire de façon reproductible des médicaments répondant aux exigences de qualité prévues (pureté, sûreté, efficacité) ;
- les étapes critiques de la fabrication doivent être validées (il faut démontrer que la mise en œuvre de ces étapes permet réellement d'atteindre les résultats escomptés) ;
- les opérations de production et de contrôle doivent être clairement décrites et rédigées de façon non ambiguë sous la forme de « Procédures Opérationnelles Standardisées » (SOP) ;
- le personnel doit recevoir une formation afin de mettre correctement en œuvre les procédures ;

- l'entreprise doit mettre en place un système sûr de documentation et d'archivage permettant de retracer l'historique complet de chaque lot de médicaments (dossier de fabrication) ;
- l'entreprise doit organiser un système de Contrôle de Qualité (CQ), dont la mission est de tester la qualité des matières premières, des produits intermédiaires et du produit fini. Ces tests visent notamment à démontrer l'identité, la pureté, la sûreté (absence de bactéries, levures, non toxicité, ...) et l'efficacité du produit ou du matériel. Le CQ doit également contrôler la qualité de l'environnement des zones de production ;
- les locaux et le matériel doivent être conçus et validés pour convenir aux opérations de production et de contrôle de la qualité des médicaments.

Sur le plan pratique, l'application des BPF nécessite l'utilisation d'installations spécialisées, appelées « salles propres », pour contrôler la qualité de l'environnement et maîtriser la contamination. Il s'agit d'aménager des zones stériles pour protéger la qualité du produit, et confiner les micro-organismes, tels que les virus, afin de réduire l'exposition des opérateurs à ces agents infectieux et d'en empêcher les fuites dans l'environnement. Parmi les nombreuses dispositions permettant d'assurer la maîtrise des problèmes de contamination, on peut citer l'obligation pour le personnel de porter des combinaisons stériles à mailles serrées, le confinement des micro-organismes dans des systèmes entièrement fermés (bioréacteurs), la manipulation des micro-organismes dans des armoires de sécurité biologique, le renouvellement fréquent et la filtration de l'air à l'entrée et à la sortie de la zone de travail au travers de filtres à haute performance de type HEPA, la mise en dépression de la zone de travail par rapport aux zones adjacentes afin de s'assurer que les éventuelles fuites d'air aillent de l'extérieur vers l'intérieur, etc. Enfin, les modes opératoires et les procédures organisationnelles (règles d'accès, méthodes de nettoyage et de décontamination du matériel et des locaux, procédures d'habillement, circulation des personnes et du matériel au sein de la zone de

travail, etc) jouent également un rôle fondamental dans la mise en œuvre des BPF.

### **Présentation de Henogen SA**

Créée en 1999 à l'initiative de l'ULB et de la firme GlaxoSmithKline (GSK), grand spécialiste mondial de la production de vaccins, Henogen est une société de biotechnologies spécialisée dans la conception et la production clinique de produits à haute valeur thérapeutique et vaccinale. Henogen dispose d'un capital de 1.5 million d'euros qui est partagé à raison de 80% par l'ULB et 20% par GSK. Implantée en Wallonie, dans le nouveau campus de l'ULB situé sur le site de l'aéropole de Charleroi, Henogen occupe actuellement une trentaine de personnes et dispose d'une installation de 450 m<sup>2</sup> de salles propres conformes aux BPF et d'environ 450 m<sup>2</sup> de locaux de R&D. L'activité de Henogen est centrée sur deux lignes de produits : les vaccins recombinants et les vecteurs de thérapie génique. Deux types d'activités sont privilégiées dans le contexte de la thérapie

génique : d'une part, la production de lots cliniques de vecteurs destinés à la réalisation d'essais cliniques de phases I-II, et, d'autre part, le développement de nouveaux vecteurs viraux. Sur le plan de la production, Henogen a signé un accord d'alliance stratégique et de transfert de technologie avec un acteur majeur du domaine en Europe, le Généthon français, bien connu du grand public au travers de l'opération de récolte de fonds « Téléthon ». Le Généthon a développé depuis une dizaine d'années un savoir-faire important au niveau de la construction et de la technologie de production des vecteurs de thérapie génique. Un premier accord a été conclu pour mettre à niveau les procédures de fabrication aux normes BPF et pour la production d'un lot clinique de vecteur rétroviral. Ce premier lot est destiné à la réalisation d'un essai clinique prévu pour le début de l'année 2001 en France. Sur le plan de la R&D, un accord a été signé avec le Professeur Thierry Velu (ULB-Hôpital Erasme) pour le développement d'un nouveau type de vecteur destiné au traitement du cancer.

