

NOUVELLES CIBLES ET PERSPECTIVES THÉRAPEUTIQUES

VERS UNE MÉDECINE DE PRÉCISION

HANSON J (1, 2)

RÉSUMÉ : Une cible thérapeutique est l'entité biochimique grâce à laquelle les substances actives des médicaments exercent leurs effets bénéfiques. Historiquement, la plupart des médicaments ont été utilisés sans que l'on connaisse leur mécanisme d'action. La conception rationnelle de thérapies créées pour agir spécifiquement sur une cible définie à l'avance s'est développée au cours de la seconde moitié du XX^{ème} siècle. Les progrès de la génomique ont accéléré la découverte de plusieurs cibles impliquées dans de nombreuses pathologies. Au cours de la période récente, on constate également une diversification de la nature des cibles sur lesquelles agissent les médicaments. Généralement, les protéines contre lesquelles était dirigé l'arsenal thérapeutique appartenaient majoritairement aux familles des récepteurs membranaires (récepteurs couplés aux protéines G, canaux ioniques,...), des récepteurs nucléaires ou bien des enzymes. Les avancées technologiques dans le domaine des anticorps thérapeutiques et des biotechnologies permettent, à présent, de diriger des agents thérapeutiques vers des macromolécules jugées inutilisables auparavant. Dans cet article, nous passons en revue ces tendances illustrées par différents exemples, dans le domaine, notamment, des anticancéreux, des hypolipémiants, de la thérapie génique ou antisens.

MOTS-CLÉS : Découverte de médicaments - Médecine de précision - Anticorps thérapeutiques - Validation de cible - Cible thérapeutique

NOVEL DRUG TARGETS AND THERAPEUTIC PERSPECTIVES. TOWARDS A PRECISION MEDICINE

SUMMARY : A therapeutic target can be defined as the biochemical entity by which a drug exerts its beneficial effects. Historically, most drugs have been used without a precise knowledge of their mechanism of action. The rational drug design for a predefined target has been progressively implemented during the second half of the 20th century. Recent advances in genomics have accelerated the discovery of several targets involved in many pathologies. During the recent period, there has also been a diversification of the types of targets used in therapy. Generally, the proteins modulated by drugs belonged mainly to the families of membrane receptors (receptors coupled to G proteins, ion channels, etc.), nuclear receptors or enzymes. Technological advances in the field of therapeutic antibodies and biotechnologies enabled curative agents to reach previously undruggable targets. In this article, we review these trends and illustrate them by various examples, notably in the field of anticancer drugs, lipid-lowering drugs, gene therapy or antisense therapy.

KEYWORDS : Drug discovery - Precision medicine - Therapeutic antibodies - Target validation - Drug target

INTRODUCTION

Une cible thérapeutique peut être définie comme l'entité biochimique grâce à laquelle le principe actif d'un médicament produit ses effets bénéfiques. Cet article a pour objectif de dresser un état des lieux succinct des avancées majeures réalisées dans ce domaine au cours de la décennie précédente. Les exemples choisis ne constituent nullement un compte rendu exhaustif, mais sont le reflet de certaines tendances. Le processus de découverte et de développement de médicaments est long, fastidieux et coûteux. En outre, le taux d'échecs dans ce domaine est particulièrement élevé (1). A côté de la toxicité, la principale cause d'insuccès d'un nouveau principe actif est le manque d'efficacité, pour des raisons techniques ou, simplement, car l'hypothèse de départ sur l'implication de la cible s'est révélée incorrecte (2). C'est pourquoi, nous nous limiterons, dans

les exemples, aux cibles qui sont entièrement validées, c'est-à-dire celles pour lesquelles des substances actives ont reçu des autorisations de mise sur le marché.

Historiquement, la découverte des propriétés thérapeutiques de diverses substances, issues des plantes ou de la synthèse organique, précédait la compréhension de leur mode d'action. Au cours du XX^{ème} siècle, cette dynamique a fortement influencé la pharmacologie, mais aussi la (patho-) physiologie. En effet, les molécules pharmacologiquement actives permettaient, souvent, de mettre à jour des mécanismes physiologiques insoupçonnés. Les exemples sont légion, mais on peut citer, notamment, la morphine, qui a permis la découverte des récepteurs aux opiacés (μ , δ et κ), puis celle des opioïdes endogènes (3). La conception rationnelle de médicaments à partir d'une cible connue à l'avance est une pratique qui est, finalement, relativement récente. On peut mettre au crédit du pharmacologue écossais James W. Black (1924-2010, Prix Nobel de Physiologie ou Médecine en 1988) d'avoir été parmi les premiers à procéder à l'identification d'une cible pertinente avant de trouver une molécule active. Cette démarche, révolutionnaire pour l'époque, a mené à la découverte de deux classes de médicaments, les β -bloquants et les antihistaminiques H₂ (4). Cette approche, que l'on pour-

(1) Laboratoire de Pharmacologie moléculaire, GIGA - Molecular Biology of Diseases, ULiège, Belgique.
(2) Laboratoire de Chimie pharmaceutique, CIRM, Liège, Belgique.

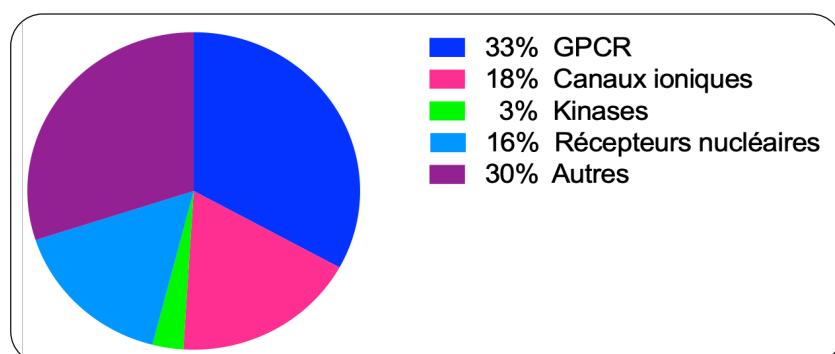


Figure 1. Répartition des cibles de médicaments actuellement commercialisés (5).

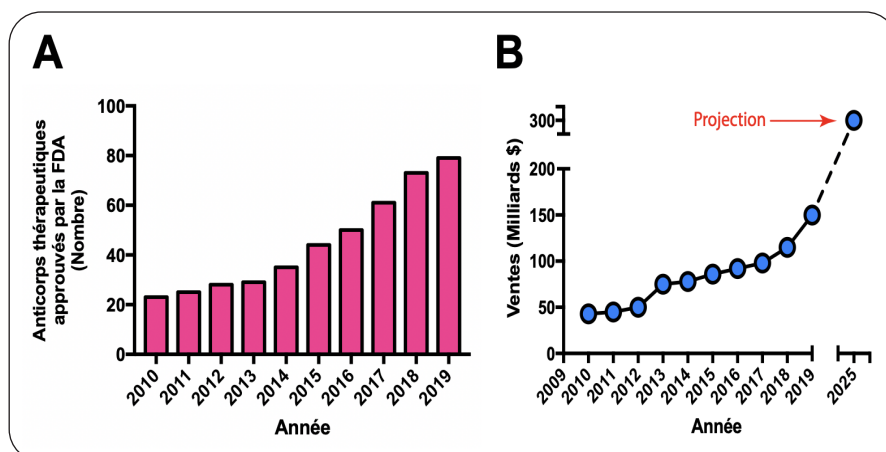


Figure 2. Importance croissante des anticorps thérapeutiques. (A) Nombre total d'anticorps thérapeutiques approuvés par la FDA par année. (B) Ventes annuelles d'anticorps thérapeutiques, en milliards de dollars (6).

rait qualifier de réductionniste (une maladie-un récepteur), a continué à se développer grâce à la révolution de la biologie moléculaire (1980-1990), puis au séquençage du génome humain (2000). Cette tendance ne s'est pas démentie au cours de la dernière décennie et de nombreuses cibles ont été identifiées grâce aux progrès de la génomique (voir ci-dessous PCSK9 et B-Raf).

Une autre avancée notable qui peut être relevée concerne la nature même de ce qu'on appelle «cible» thérapeutique. Notre arsenal médicamenteux privilégie habituellement certaines familles de protéines : les récepteurs membranaires (récepteurs couplés aux protéines G ou GPCR, canaux ioniques,...), les récepteurs nucléaires (qui agissent comme facteurs de transcription, principalement) et les enzymes (cyclooxygénases, kinases, etc.) (5). Par exemple, les GPCR sont directement modulés par environ 33 % des médicaments existants (Figure 1) (5). Les raisons de cette répartition sont, avant tout, d'ordre technologique. Il est, en effet, plus aisé de concevoir une molécule active contre un récepteur naturel (GPCR et canaux ioniques), ou une protéine qui lie des petites molécules ou peptides endogènes (les enzymes, par exemple). Pourtant, tous les

substrats biologiques peuvent être modulés, comme les acides nucléiques ou les interfaces protéines-protéines, par exemple. Ces cibles, qui auraient pu être qualifiées d'exotiques il y a quelques années, ont, à présent, pleinement démontré leur utilité. L'arrivée sur le marché de petits ARN d'interférence, ciblant des ARN messagers, ouvre des perspectives formidables en termes de stratégies thérapeutiques (voir ci-dessous l'exemple du patisiran dans certaines amyloïdoses héréditaires). Un autre exemple marquant est l'arrivée à maturité de la thérapie génique qui a vu non seulement les premières thérapies commercialisées (ex: onasemnogene abeparvovec dans l'amyotrophie spinale), mais aussi des développements technologiques spectaculaires (utilisation de CRISPR/Cas9).

Cette diversification de la nature des cibles thérapeutiques est une des raisons de l'augmentation notable de l'utilisation des anticorps en tant qu'agents thérapeutiques qui s'est accentuée au cours de la période 2010-2019 (Figure 2) (6). D'un point de vue pharmacologique, l'utilisation d'une petite molécule chimique, d'un peptide ou d'un anticorps pour moduler l'activité d'un récepteur ne se fait pas par un mécanisme différent. Il s'agit de ligands qui, en se liant à une protéine, modifient sa

conformation - et donc son activité ou son fonctionnement normal - ou empêchent un ligand endogène de venir s'y fixer. Par contre, le type de protéine ciblée peut influencer le choix de la nature du ligand thérapeutique. Par exemple, les interfaces protéines-protéines se prêtent mal à un antagonisme compétitif par des petites molécules, car elles sont très étendues, sans site de fixation bien défini, alors qu'elles peuvent être bloquées par un anticorps. Les anticorps se distinguent, également, par le fait qu'ils ont, en général, une sélectivité supérieure pour leur cible, une propriété qui peut être bénéfique pour certains traitements. Cette caractéristique n'est pas toujours désirable, notamment pour les pathologies où l'action sur de nombreuses cibles est préférable. Les autres inconvénients principaux des anticorps sont leur incapacité à passer les membranes cellulaires, leur pharmacocinétique plus complexe, leurs voies d'administration (parentérale et non orale) et les réactions immunitaires qu'ils peuvent provoquer.

LES THÉRAPIES CIBLÉES CONTRE LES CANCERS

La plupart des thérapies anti-cancéreuses classiques sont relativement peu spécifiques. En général, par différents mécanismes, elles bloquent la division cellulaire et, donc, la prolifération des cellules cancéreuses. Ces molécules cytotoxiques ont de nombreux effets secondaires car elles affectent également les cellules saines qui se divisent. C'est pourquoi un des axes de la recherche de traitements anticancéreux est de s'attaquer à ce qui distingue une cellule cancéreuse d'une cellule normale. Cette notion est à la base de la thérapie ciblée, qui a obtenu quelques succès marquants au cours de la décennie écoulée. Les progrès de la génomique ont joué un rôle important en permettant d'identifier de nombreuses mutations qui permettent aux cellules cancéreuses de se développer (7).

Une des voies les plus souvent dérégulées au sein des cellules cancéreuses est celle des facteurs de croissance. Ces peptides (comme l'Epidermal Growth Factor ou EGF, par exemple) activent de nombreuses voies pro-prolifératives, notamment les kinases intracellulaires de la famille des Mitogen-Activated Protein Kinases ou MAPK. Ces voies de signalisation sont utilisées par de nombreux types cellulaires sains et sont très régulièrement mutées dans les cellules cancéreuses afin d'être continuellement activées. Les progrès du séquençage ont permis l'identification des mutations les plus fré-

quentes affectant ces voies de signalisation (8). Par exemple, dans le cas du mélanome, une tumeur cutanée très agressive avec un pronostic de survie limité à quelques mois lorsqu'il est métastasé, on retrouve une mutation dans le gène codant pour la MAPK «B-Raf» dans 40 à 60 % des cas (8, 9). Environ 90 % de ces mutations affectent la valine en position 600 qui est remplacée par un acide glutamique (B-Raf V600E). Suite à cette découverte, une stratégie thérapeutique a consisté à développer des molécules actives sur les cellules cancéreuses B-Raf V600E, mais sans effet sur les cellules non porteuses de cette mutation. Le vémurafénib (Zelboraf®, Genentech) et le dabrafénib (Tafinlar®, Novartis) sont des inhibiteurs spécifiques de B-Raf V600E, commercialisés au début des années 2010, qui ont montré une efficacité clinique notable, avec une amélioration de la survie, surtout en combinaison avec d'autres inhibiteurs de MAPK (10). Malheureusement, la plupart des tumeurs développent des résistances à ces molécules et la rémission est de courte durée, dans la plupart des cas.

L'immunothérapie est un autre type de traitement anticancéreux qui consiste à stimuler le système immunitaire afin d'éliminer les cellules cancéreuses. C'est au cours des années 2010 que l'immunothérapie a engrangé ses succès les plus probants. Cette avancée est, d'abord, le résultat de connaissances de plus en plus poussées sur la réponse immunitaire qui a révélé des cibles thérapeutiques efficaces (11). Le comportement anarchique de certaines cellules est un phénomène fréquent et les cellules immunitaires, les lymphocytes T principalement, sont capables de détecter et d'éliminer ces cellules pré-cancéreuses (12). Pour contrer cela, certaines cellules cancéreuses expriment des protéines de surface qui freinent la réponse immunitaire et échappent à leur destruction. Les deux principales cibles validées pour les tumeurs solides sont les récepteurs CTLA-4 (cytotoxic T-lymphocyte-associated protein) et PD-1 (programmed cell death protein-1) ainsi que son ligand PDL-1 (12). Les premiers traitements, l'ipilimumab (Yervoy®, BMS), un anticorps bloquant CTLA-4, ou le pembrolizumab (Keytruda®, Merck) et le nivolumab (Opdivo®, BMS), dirigés contre PD-1, se sont révélés efficaces, y compris sur le long terme, pour le mélanome métastasé, surtout en combinaison (12, 13). L'immunothérapie a été étendue à d'autres cancers et de nombreuses études cliniques sur de nouveaux traitements sont en cours (12). Ces nouveaux traitements anticancéreux qui mobilisent le système immunitaire constituent une des avancées médicales les plus impor-

tantes de ces dernières années. L'américain James P. Allison et le japonais Tasuku Honjo ont reçu le Prix Nobel de Physiologie ou Médecine en 2018, pour leurs découvertes sur CTLA-4 et PD-1, respectivement (11).

Un autre article de ce numéro résume l'évolution des thérapies anti-cancéreuses systémiques (14). Par ailleurs, les avancées thérapeutiques dans le domaine de la cancérologie seront largement développées dans le numéro thématique de 2021 de la Revue Médicale de Liège qui sera entièrement consacré aux cancers.

NOUVEAUX HYPOLIPIDÉMIANTS

Des taux élevés de LDL-cholestérol provoquent la formation de plaques d'athérosclérose dans les parois des artères qui augmentent fortement le risque d'accidents cardiovasculaires (15). Les statines constituent le traitement de référence pour la diminution du LDL-cholestérol (15). Cependant, certaines personnes les tolèrent mal et leur effet, bien qu'important, est limité.

En 2003, Abifadel et coll. ont rapporté une mutation associée à une forme familiale d'hypercholestérolémie sur le gène codant pour une protéine appelée proprotéine convertase subtilisine/kexine de type 9 (PCSK9) (16). Cette enzyme est impliquée dans le métabolisme du cholestérol. En effet, exprimée au sein des hépatocytes, elle régule la quantité de récepteurs du LDL-cholestérol en induisant leur dégradation. Une baisse du nombre de récepteurs se traduit par un ralentissement du captage et de la dégradation du LDL-cholestérol, augmentant ainsi les taux circulants. L'implication des PCSK9 a été confirmée, peu après, par une autre étude génétique qui a montré qu'une perte de fonction induisait des taux de LDL-cholestérol réduits dans certaines populations (17). La PCSK9 constitue, donc, une nouvelle cible thérapeutique dans les hyperlipidémies et illustre la découverte de cible grâce aux progrès de la génomique. De nombreux médicaments sont en développement dans ce contexte et les deux premiers à être commercialisés sont l'alirocumab (Praluent®, Sanofi) et l'évolocumab (Repatha®, Amgen). Ce sont des anticorps qui bloquent l'action de la PCSK9, permettent une réduction des taux de LDL-cholestérol chez les patients sous statines et offrent une protection additionnelle contre les accidents cardiovasculaires (18, 19). Cette nouvelle approche hypocholestérolémiante est détaillée dans un autre article de ce numéro thématique (20).

THÉRAPIE ANTISENS

La découverte de l'interférence par ARN chez les invertébrés, puis les mammifères, au milieu des années 90 constitue indubitablement une révolution biologique (Andrew Z. Fire et Craig C. Mello recevront le Prix Nobel de Physiologie ou de Médecine en 2006 pour leurs travaux sur l'interférence ARN) (21). Les potentialités thérapeutiques de cette technique sont considérables car elle permet, en théorie, d'éteindre ou de diminuer fortement la production d'une protéine ou d'un peptide avec une précision incomparable, sans modifier le génome et de manière transitoire. Pourtant, le développement d'une thérapie basée sur l'interférence des ARN s'est révélé particulièrement difficile. En effet, les ARN, et les acides nucléiques en général, sont instables et rapidement détruits par les milieux biologiques et ne traversent pas spontanément la membrane cellulaire. Ces défis technologiques ont réduit l'enthousiasme des débuts et il a fallu attendre 20 ans pour voir le premier traitement à base d'ARN autorisé, le patisiran (Onpattro®, Alnylam) qui est un petit ARN interférent qui a subi des modifications pour augmenter sa stabilité et son activité (22). Il est encapsulé dans des nanoparticules lipidiques pour injection intraveineuse (22). En se fixant à son ARN messager, il empêche l'expression d'une forme anormale de transthyréline qui cause une amyloïdose héréditaire. Celle-ci est une maladie rare qui se caractérise par une accumulation de transthyréline dans des dépôts amyloïdes qui affectent de nombreux organes (23). Un autre médicament, l'inotersen (Tegsedi®, Ionis, pas encore disponible en Belgique) cible également l'ARN messager de la transthyréline. Il fonctionne, cependant, sur un principe légèrement différent, étant constitué d'un ADN simple brin. Il faut noter que la technologie actuelle ne permet que de cibler certains organes (le foie principalement, car l'entrée dans les hépatocytes est plus aisée). De nombreuses autres préparations sont actuellement en cours d'évaluation pour des indications dans d'autres pathologies (22).

THÉRAPIE GÉNÉRIQUE

La thérapie génique est, par définition, une méthode thérapeutique qui consiste à utiliser des gènes pour traiter une maladie. Cette idée est ancienne et a été formulée dès les années 60. Le défi majeur est l'acheminement efficace de matériel génétique au sein de la cellule cible et son expression durable à des niveaux suffi-

sants. Dès les débuts, le choix du vecteur s'est porté sur des virus non pathogènes, les virus adéno-associés (AAV) (24). Les essais de thérapie génique ont été extrêmement nombreux, mais, malgré quelques succès, la plupart des tentatives ont été des échecs. L'évolution des connaissances sur les causes sous-jacentes des maladies génétiques et les progrès biotechnologiques ont permis d'améliorer les approches et les méthodes. La première thérapie génique à avoir été autorisée est l'alipogène tiparvovec (Glybera®, uniQure) en 2012 qui visait à traiter une maladie très rare, le déficit familial en lipoprotéine lipase (24). Ce premier traitement a été suivi par le voretigène néparvovec (Luxturna®) en 2017 aux États-Unis pour le traitement de l'amaurose congénitale de Leber, une maladie génétique grave de la rétine qui mène à la cécité (24). Plus récemment, un traitement pour l'amyotrophie spinale a été autorisé, l'onasemnogène abeparvovec (Zolgensma®) et a fait parler de lui pour son prix, avoisinant les 2 millions de dollars (25). Ce médicament consiste en un AAV contenant la séquence codante de SMN-1, la protéine dont la perte de fonction est responsable de la mort neuronale qui cause les symptômes de la maladie (25). Naturellement, ces thérapies ne ciblent que des maladies rares, mais ces premiers succès sont le signe que cette technologie a atteint une maturité suffisante. Un nombre important d'essais cliniques sont en cours sur des pathologies plus fréquentes (hémophilie, maladie de Parkinson,...) (24).

Il est important de mentionner que l'introduction de gènes pour palier à des pertes de fonction ne peut traiter qu'une portion des maladies génétiques. Une modification directe de la séquence génétique afin de «réparer» la mutation est une approche qui permettrait d'élargir les possibilités de traitement. Une modification directe du génome était, cependant, irréalisable dans ces conditions, jusqu'il y a peu. En effet, la décennie 2010-2019 a vu l'arrivée spectaculaire d'une nouvelle méthode pour modifier une séquence génétique appelée CRISPR/Cas9. Cet acronyme signifie «Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats» et «CRISPR associated protein 9». Les séquences CRISPR sont des petites séquences palindromiques répétées qui se retrouvent dans certaines bactéries (26). Entre celles-ci se trouve du matériel génétique provenant de virus qui avaient infecté la bactérie précédemment. Lors d'une nouvelle infection, ces séquences sont reconnues et détruites par une endonucléase, la Cas9. Ce qui est important dans cette forme archaïque d'immunité acquise, c'est que la machinerie mise en place par la bactérie permet de reconnaître

avec précision une séquence donnée et de la couper en un endroit déterminé. En 2012-2013, deux équipes (dirigées par E. Charpentier et J. Doudna, d'une part, et F. Zhang, d'autre part) ont démontré, de manière indépendante, que ce système pouvait être utilisé pour modifier le génome d'une cellule eucaryote (27). L'engouement a été immédiat et spectaculaire. En effet, la modification d'une séquence génétique dans une cellule vivante était possible auparavant, mais les performances du système CRISPR/Cas9 sont nettement supérieures. La précision, la facilité et le taux de succès sont sans précédent et de nombreuses études cliniques utilisant cette technologie sont déjà en cours (26).

CONCLUSIONS ET PERSPECTIVES

Cette décennie a été marquée par la mise sur le marché de plusieurs médicaments très innovants. Les thérapies ciblant les acides nucléiques semblent avoir atteint leur maturité. On peut s'attendre à une diversification des pathologies qui vont bénéficier de ces avancées dans un avenir proche. Dans ce domaine, l'utilisation de la technologie CRISPR/Cas9 et l'approche antisens offrent des perspectives d'applications vertigineuses. Par ailleurs, les anticorps thérapeutiques vont, sans remplacer les petites molécules, probablement encore augmenter en nombre et permettre d'élargir l'effectif de cibles utilisables. L'enjeu majeur de la recherche pharmaceutique et biomédicale future sera donc probablement de prédire quelles nouvelles cibles apporteront les meilleurs bénéfices thérapeutiques.

BIBLIOGRAPHIE

1. Hughes J, Rees S, Kalindjian S, et al. Principles of early drug discovery. *Br J Pharmacol* 2011;**162**:1239-49.
2. Arrowsmith J. Trial watch : phase II failures: 2008-2010. *Nat Rev Drug Discov* 2011;**10**:328-9.
3. Pasternak GW, Pan YX. Mu opioids and their receptors: Evolution of a concept. *Pharmacol Rev* 2013;**65**:1257-317.
4. Walker MJA. The major impacts of James Black's drug discoveries on medicine and pharmacology. *Trends Pharmacol Sci* 2011;**32**:183-8.
5. Santos R, Ursu O, Gaulton A, et al. A comprehensive map of molecular drug targets. *Nat Rev Drug Discov* 2017;**16**:19-34.
6. Lu RM, Hwang YC, Liu IJ, et al. Development of therapeutic antibodies for the treatment of diseases. *J Biomed Sci* 2020;**27**:1-30.
7. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer : the next generation. *Cell* 2011;**144**:646-74.
8. Davies H, Bignell GR, Cox C, et al. Mutations of the BRAF gene in human cancer. *Nature* 2002;**417**:949-54.

9. Chapman PB, Hauschild A, Robert C, et al. Improved survival with vemurafenib in melanoma with BRAF V600E mutation. *N Engl J Med* 2011;**364**:2507-16.
10. Roskoski R. Targeting oncogenic RAF protein-serine/threonine kinases in human cancers. *Pharmacol Res* 2018;**135**:239-58.
11. Wolchok J. Putting the immunologic brakes on cancer. *Cell* 2018;**175**:1452-4.
12. Hoos A. Development of immuno-oncology drugs from CTLA4 to PD1 to the next generations. *Nat Rev Drug Discov* 2016;**15**:235-47.
13. Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, et al. Five-year survival with combined nivolumab and ipilimumab in advanced melanoma. *N Engl J Med* 2019;**381**:1535-46.
14. Poncin A, Jerusalem G. Evolution des thérapies anti-cancéreuses systémiques. *Rev Med Liege* 2020;**75**:466-72.
15. Ference BA, Ginsberg HN, Graham I, et al. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease. 1. Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies. A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. *Eur Heart J* 2017;**38**:2459-72.
16. Abifadel M, Varret M, Rabès JP, et al. Mutations in PCSK9 cause autosomal dominant hypercholesterolemia. *Nat Genet* 2003;**34**:154-6.
17. Cohen J, Pertsemlidis A, Kotowski IK, et al. Low LDL cholesterol in individuals of African descent resulting from frequent nonsense mutations in PCSK9. *Nat Genet* 2005;**37**:161-5.
18. Robinson JG, Farnier M, Krempf M, et al. Efficacy and safety of alirocumab in reducing lipids and cardiovascular events. *N Engl J Med* 2015;**372**:1489-99.
19. Sabatine MS, Giugliano RP, Wiviott SD, et al. Efficacy and safety of evolocumab in reducing lipids and cardiovascular events. *N Engl J Med* 2015;**372**:1500-9.
20. Wallemacq C, Paquot N. Une décennie d'avancées dans la prise en charge des dyslipidémies. *Rev Med Liege* 2020;**75**:386-91.
21. Zamore PD. RNA interference: big applause for silencing in Stockholm. *Cell* 2006;**127**:1083-6.
22. Setten RL, Rossi JJ, Han S. The current state and future directions of RNAi-based therapeutics. *Nat Rev Drug Discov* 2019;**18**:421-46.
23. Adams D, Gonzalez-Duarte A, O'Riordan WD, et al. Patisiran, an RNAi therapeutic, for hereditary transthyretin amyloidosis. *N Engl J Med* 2018;**379**:11-21.
24. Wang D, Tai PWL, Gao G. Adeno-associated virus vector as a platform for gene therapy delivery. *Nat Rev Drug Discov* 2019;**18**:358-78.
25. Hoy SM. Onasemnogene abeparvovec : first global approval. *Drugs* 2019;**79**:1255-62.
26. Doudna JA. The promise and challenge of therapeutic genome editing. *Nature* 2020;**578**:229-36.
27. Lander ES. The Heroes of CRISPR. *Cell* 2016;**164**:18-28.

Les demandes de tirés à part doivent être adressées au Dr J. Hanson, Laboratoire de Pharmacologie moléculaire, GIGA, CHU Liège, Belgique.
Email : J.Hanson@uliege.be