

questions, les recherches ont ouvert des voies thérapeutiques qui visent à bloquer les mécanismes d'oxydation et à protéger les neurones.

Les nouveaux traitements

Si les hypothèses envisagées ont un fondement, les agents qui inhibent les cellules microgliales ou qui bloquent la libération de glutamate dans la substantia nigra ou dans le striatum devraient protéger les neurones de certains patients. On recherche donc des composés capables de traverser la barrière hémato-encéphalique et d'agir sans perturber le fonctionnement des autres neurones ni déclencher d'effets indésirables. Avec Johannes Kornhuber, de l'Université de Würzburg, l'un d'entre nous (P. Riederer) a récemment montré que l'amantadine, un très ancien médicament antiparkinsonien dont on ignorait le mécanisme d'action, bloque les effets du glutamate. Ce médicament a-t-il des vertus protectrices ? Un autre inhibiteur du glutamate, le dextrométhorphan, est actuellement en phase d'essai clinique.

De surcroît, chez l'animal, les chélateurs du fer (qui piègent le fer et bloquent ainsi de nombreuses réactions oxydatives), les inhibiteurs de la formation du monoxyde d'azote et les antioxydants protègent les neurones dopaminergiques de la substantia nigra contre le stress oxydatif. Chez l'homme, un essai thérapeutique a montré que la vitamine E, un antioxydant, est inefficace ; toutefois, elle traverse très mal la barrière hémato-encéphalique et, dans l'essai réalisé, les doses testées étaient trop faibles. Un autre antioxydant capable d'atteindre le cerveau est en cours d'essai clinique.

Quelle que soit la cause de la destruction des neurones, des médicaments qui limiteraient la dégénérescence des neurones devraient être utiles. Les médecins de plusieurs laboratoires pharmaceutiques tentent ainsi d'administrer directement dans le cerveau des malades une molécule nommée le facteur neurotrophique dérivé des cellules gliales, ou GDNF. On recherche aussi des molécules plus petites qui activeraient les facteurs de croissance des neurones et la régénérescence neuronale. L'une de ces substances, la rasagiline, est en cours d'évaluation chez l'homme, après des études qui ont démontré son action chez des animaux. D'autre part, la nicotine semble avoir



8. DES TOXICOMANES akinétiques et rigides ont été photographiés en 1991 après avoir été traités. Neuf ans auparavant, ils s'étaient tous subitement figés, comme s'ils avaient été atteints d'une maladie de Parkinson foudroyante, après s'être injecté une préparation impure de stupéfiant. En étudiant comment l'impureté contenue dans la drogue avait agi, les neurologues ont précisé certains mécanismes de la maladie de Parkinson.

un effet protecteur, de sorte que l'on étudie en laboratoire l'action thérapeutique potentielle d'analogues de la nicotine. Toutefois il serait absurde de se mettre à fumer pour retarder la progression du parkinsonisme : personne n'a encore prouvé que la nicotine ralentit réellement la perte des neurones dopaminergiques, et les risques du tabagisme sont bien supérieurs à ses éventuels effets bénéfiques.

Les recherches sur la protection des neurones se doublent d'études visant à compenser leur perte. Ainsi, on tente de greffer des neurones dopaminergiques dans le cerveau des malades : l'état de certaines personnes ainsi traitées s'est amélioré, mais les résultats sont inégaux et l'on dispose de peu de neurones à greffer (on utilise des neurones prélevés sur des fœtus issus

d'interruptions volontaires de grossesse). En outre, les mécanismes responsables de la destruction des neurones risquent de détruire aussi les cellules greffées. On détruit parfois chirurgicalement, avec quelque succès, certaines régions du cerveau qui fonctionnent mal quand la dopamine est en concentration insuffisante.

Pour bien traiter le parkinsonisme, il faudrait toutefois que l'on détecte les mécanismes pathologiques dès qu'ils apparaissent, bien avant les premiers symptômes. Personne ne sait quand de nouveaux traitements efficaces seront disponibles, mais les chercheurs devraient progresser, au cours des prochaines années, tant dans le domaine de la détection précoce de la maladie que de la protection des neurones dopaminergiques.

Moussa YODIM est professeur de pharmacologie à l'Institut de technologie de Haïfa, en Israël. Peter RIEDERER est professeur de neurochimie clinique à l'Université de Würzburg, en Allemagne.

A.D. MORRIS, *James Parkinson : His Life and Times*, sous la direction de F. Clifford Rose, Birkhauser, 1989.

Emerging Strategies in Parkinson's Disease, sous la direction de H.L. Klawans, in *Neurology* (numéro spécial), vol. 40, n° 10, supplément 3, octobre 1990.

M.B.H. YODIM, D. Ben SHACHER et P. RIEDERER, *Iron-Melanin Interaction and Parkinson's Disease*, in *News in Phy-*

siological Sciences, vol. 8, pp. 45-49, février 1993.

M.D. YAHR, *Parkinson's Disease : The L-dopa Era*, in *Advances in Neurology*, vol. 60, pp. 11-17, 1993.

M. GERLACH, D. Ben SHACHER, P. RIEDERER et M.B.H. YODIM, *Altered Brain Metabolism of Iron as a Cause of Neurodegenerative Diseases ?*, in *Journal of Neurochemistry*, vol. 63, n° 3, pp. 793-807, septembre 1994.

Neurodegeneration and Neuroprotection in Parkinson's Disease, sous la direction de C.W. Olanow et al., Academic Press, 1996.

Des animaux transgéniques produisent des médicaments

WILLIAM VELANDER • HENRYK LUBON • WILLIAM DROHAN

Les femelles de mammifères qui ont été dotées de gènes humains produisent dans leur lait des protéines humaines que l'on peut utiliser comme médicaments.

Un an après sa naissance, notre truie expérimentale, Genie, a allaité sept porcelets : son lait leur donnait toutes les substances nutritives nécessaires, mais il contenait, en supplément, une substance indispensable à la survie de quelques malades, la protéine C humaine. Les laboratoires pharmaceutiques obtiennent aujourd'hui cette protéine en l'extrayant de grandes quantités de sang humain ou en cultivant des micro-organismes dans d'immenses bioréacteurs en acier inoxydable. Genie a été la première truie du monde à produire, dans son lait, de grandes quantités de protéine C humaine.

Cette capacité de fabriquer ainsi une substance à usage thérapeutique résultait de recherches commencées presque dix ans auparavant : avec des biologistes de la Croix-Rouge américaine, nous voulions modifier la composition du lait animal pour y introduire ces substances vitales pour l'homme ; en théorie, la méthode devait permettre de produire n'importe laquelle de ces protéines sanguines dont il y a fréquemment pénurie.

De nombreux malades ont besoin de telles substances : il manque aux hémophiles certaines protéines qui assurent la coagulation du sang, notamment le facteur VIII et le facteur IX ; certaines personnes ne produisent pas assez de protéine C, qui participe aussi à la coagulation du sang ; on administre parfois la protéine C aux opérés à qui l'on remplace une articulation. Après les accidents vasculaires (cérébraux ou cardiaques), les personnes atteintes ont également besoin d'une substance qui

dissout les caillots sanguins : on leur administre aussi rapidement que possible une protéine, l'activateur tissulaire du plasminogène. Enfin des aérosols contenant de l'antitrypsine alpha 1, une autre protéine, permettent à certaines personnes atteintes de formes graves d'emphysème de respirer plus facilement.

Ces protéines sont en si faible concentration dans le sang des donneurs qu'elles sont difficiles à obtenir et que leur coût limite notablement leur utilisation thérapeutique. Par exemple, un traitement par le facteur VIII purifié, strictement réservé aux hémophiles qui ont des hémorragies, coûte plusieurs dizaines de milliers de francs par an. L'idéal serait d'administrer en continu cette protéine sanguine, mais le traitement coûterait plus de 500 000 francs par malade et par an.

Ces sommes traduisent la difficulté de l'extraction de ces protéines sanguines et de la mise au point d'unités de production à partir de cellules en culture. Plus précisément, des unités de production coûtant déjà plus de 120 millions de francs ne produisent pourtant que de faibles quantités des diverses protéines. La mise au point d'animaux transgéniques, c'est-à-dire d'animaux porteurs de gènes d'une autre espèce, coûte notablement moins cher et permet de fabriquer de grandes quantités de protéines sanguines humaines.

En outre, les protéines sanguines ainsi produites ne risquent pas d'être contaminées par des agents infectieux, comme cela est parfois le cas pour les protéines extraites du sang de donneurs. Bien que les protéines sanguines

d'extraction soient aujourd'hui plus sûres, depuis que les donneurs sont soigneusement sélectionnés et que l'on traite les prélèvements pour inactiver les virus qui s'y trouveraient, un agent pathogène risque toujours de subsister. Pour éviter tout risque de contamination accidentelle par le virus du SIDA ou par le virus de l'hépatite C, les biologistes cherchent des substituts aux médicaments extraits du sang humain. De même, certains lots de sang ont été retirés des réserves européennes et américaines, car ils risquaient d'avoir été contaminés par l'agent de la maladie de Creutzfeldt-Jakob. La fabrication de protéines sanguines à partir d'animaux transgéniques, dont on est certain qu'ils sont indemnes de ces maladies, supprimerait ces risques.

La chasse à la souris

Les nombreux avantages des animaux transgéniques nous ont incités à persévérer jusqu'à atteindre notre objectif : créer une étable modèle abritant des animaux sains et porteurs de quelques gènes humains importants. Toutefois, quand nous avons commencé ces travaux, nous avons rencontré plusieurs difficultés techniques, qu'il a fallu surmonter pour élever des animaux transgéniques et pour obtenir des quantités suffisantes de protéines dans le lait.

Dès 1980, Jon Gordon et ses collègues de l'Université Yale avaient montré comment on peut introduire des segments d'ADN dans les chromosomes d'embryons de souris. Peu après, Thomas Wagner et ses collègues de l'Université de l'Ohio mon-

trèrent qu'un gène (un segment d'ADN codant une protéine) de lapin restait fonctionnel chez une souris. Ils injectaient, par l'intermédiaire d'un tube de verre très fin, un segment d'ADN de lapin dans un embryon de souris au stade d'une seule cellule. En général, l'ADN s'intégrait aux chromosomes de la souris, peut-être parce qu'il était considéré par la cellule comme un morceau d'ADN endommagé, qui devait être réparé.

Lorsque les embryons modifiés étaient ensuite implantés dans une souris, quelques souriceaux de la portée avaient le gène de lapin dans tous leurs tissus. Puis, ces souris transgéniques transmettaient, à leur tour, le gène étranger à leur descendance. Le gène était exprimé chez les souris : ces sou-

ris avaient, dans leur sang, de l'hémoglobine de lapin.

Un autre jalon, sur la voie des animaux transgéniques utilisés comme bioréacteurs, fut atteint en 1987, quand une équipe américaine et une équipe anglaise trouvèrent comment activer des gènes étrangers uniquement dans les glandes mammaires des souris. Ainsi les protéines étrangères étaient directement libérées dans le lait des souris transgéniques, d'où l'on pouvait aisément les extraire. Si la réalisation était impressionnante, son principe était simple : les biologistes avaient combiné le gène étranger avec un court segment d'ADN qui, normalement, active le gène d'une protéine du lait de souris.

Les souris de John Clark et de ses collègues, à l'Institut de physiologie

animale et de génétique de l'Édimbourg, produisirent jusqu'à 23 grammes d'une protéine du lait de brebis (la lactoglobuline bêta) par litre de lait, c'est-à-dire presque autant que leurs propres protéines de lait. Toutefois, la lactoglobuline bêta n'est pas une des protéines humaines qui font défaut, et les minuscules souris ne fournissent pas beaucoup de lait. Aussi l'équipe écossaise décida-t-elle d'injecter à des embryons de brebis de l'ADN contenant le gène d'une protéine thérapeutique humaine.

Ils choisirent le gène qui code un des facteurs de coagulation du sang, le facteur IX, associé à un segment d'ADN de brebis qui, normalement, déclenche la production de lactoglobuline bêta dans la glande mammaire. Deux ans plus tard, les brebis trans-

1. LES BIORÉACTEURS sont de gros réservoirs en acier inoxydable, équipés de dispositifs qui règlent la composition et la température du milieu de culture, où se multiplient d'innombrables cellules. On

évite cet appareillage élaboré et coûteux en introduisant des gènes humains dans des animaux «transgéniques», telles des truies (*photographie de gauche*), qui produisent ces protéines dans leur lait.



B. Williams



J. Harner, Arch. Photo.

géniques sécrétaient du facteur IX dans leur lait, mais en quantités infimes. Pourquoi cet échec? Nous avons analysé ces travaux et essayé une autre stratégie.

Un cochon magique

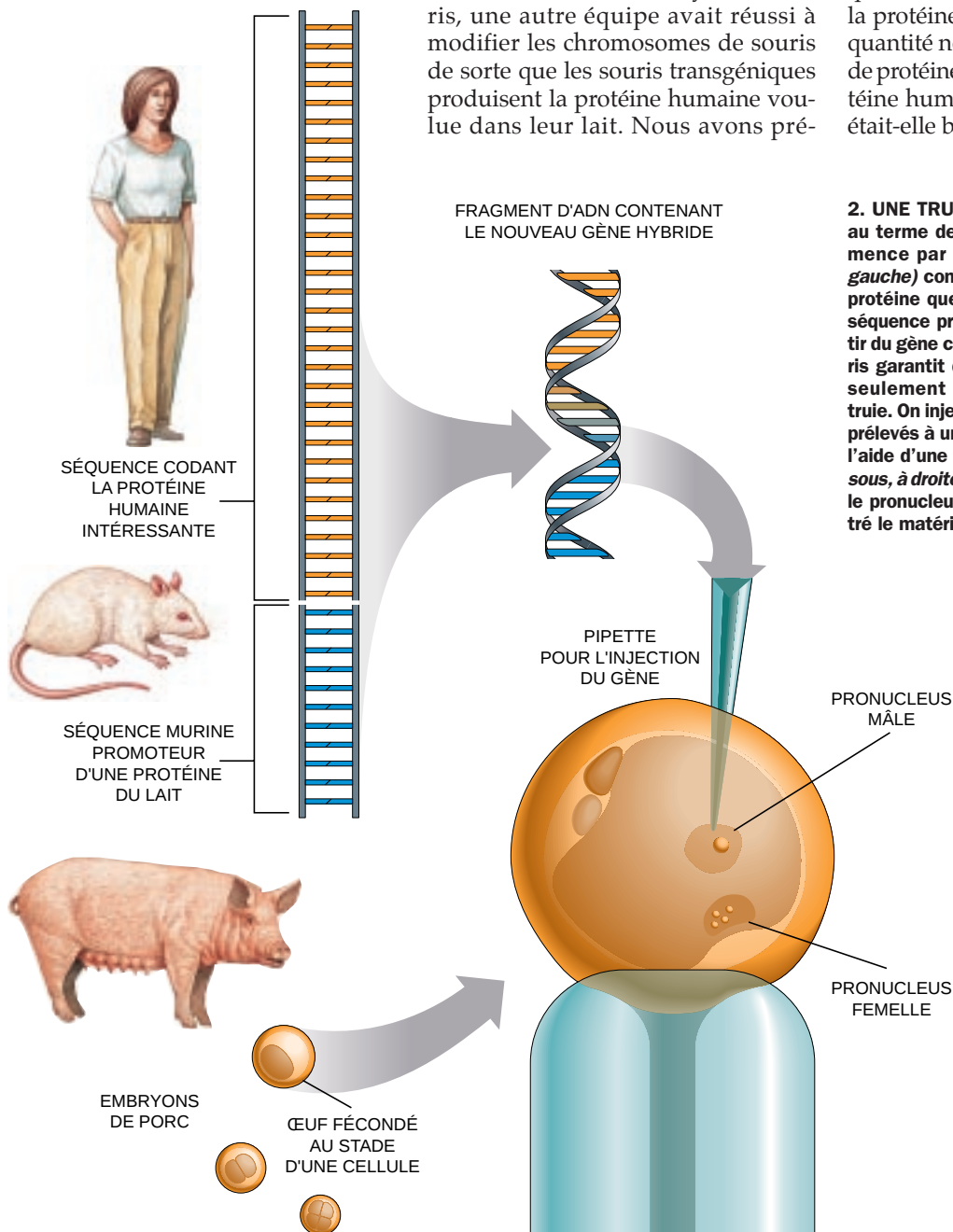
Au lieu de travailler sur des brebis, des chèvres ou des vaches, comme les autres équipes, nous avons choisi la truie, pour produire des protéines humaines. Les truies présentent plusieurs avantages : la période de gestation est courte (quatre mois) ; les femelles ont leur première portée à un an environ, et les portées sont com-

posées d'une dizaine de porcelets. Au total, la production de cochons transgéniques est plus rapide que pour d'autres espèces domestiques, et l'on récupère beaucoup de lait : en période de lactation, une truie produit environ 300 litres de lait par an. Restait la principale question : les truies transgéniques produiraient-elles suffisamment de protéines humaines dans leur lait?

Pour mettre les chances de notre côté, nous avons décidé d'utiliser un segment d'ADN composé d'un gène humain et du promoteur d'une protéine du lait de souris, la protéine acide du lactosérum. En injectant cette combinaison d'ADN à des embryons de souris, une autre équipe avait réussi à modifier les chromosomes de souris de sorte que les souris transgéniques produisent la protéine humaine voulue dans leur lait. Nous avons pré-

paré un fragment d'ADN contenant le gène humain de la protéine voulue, ici la protéine C, et le promoteur de la protéine acide du lactosérum de souris. Nous avons ensuite injecté cet ADN à des embryons de porc.

Nous avons implanté les cellules modifiées chez une truie et, après quatre mois d'inquiétude, nous avons constaté qu'un des porcelets femelles portait l'ADN étranger dans toutes ses cellules. C'était Genie! Nous avons dû patienter encore un an, le temps qu'elle puisse procréer, pour savoir si elle produirait la protéine humaine dans son lait. Effectivement, le lait de Genie contenait la protéine C. Sans être aussi abondante que certaines protéines porcines du lait, la protéine humaine était présente en quantité notable : environ un gramme de protéine C par litre de lait. Cette protéine humaine fabriquée par un porc était-elle biologiquement active?



2. UNE TRUIE TRANSGÉNIQUE est obtenue au terme de plusieurs opérations : on commence par préparer un segment d'ADN (à gauche) contenant le gène humain codant la protéine que l'on cherche à produire et une séquence promoteur. Celle-ci, obtenue à partir du gène codant une protéine du lait de souris garantit que le gène humain s'exprimera seulement dans le tissu mammaire de la truie. On injecte alors cet ADN à des embryons prélevés à une truie (ci-dessous, à gauche), à l'aide d'une très fine pipette de verre (ci-dessous, à droite). L'ADN modifié est introduit dans le pronucleus mâle, une zone où est concentré le matériel génétique apporté par le spermatozoïde qui a fécondé l'œuf. Un des chromosomes du porc incorpore l'ADN étranger : les fragments isolés sont peut-être considérés comme des fragments de son propre matériel génétique qu'il faudrait réparer. Enfin, on réimplante les embryons modifiés.



R. Osti (animaux) ; J. Schneidman Design (dessin) ; S. Butler (photo)

La question était grave, car les détails de la synthèse des protéines dans les cellules sont encore mystérieux. Si l'on sait assez bien comment fonctionne la machinerie cellulaire qui lit le code génétique et le traduit en des séquences d'acides aminés (les protéines sont des enchaînements d'acides aminés), on connaît mal les modifications subtiles que les cellules font subir aux protéines, une fois les acides aminés assemblés. Ces modifications «post-traductionnelles» donnent aux protéines la forme et la composition chimique finales qui assureront leur fonctionnement correct : au cours d'opérations cellulaires complexes, certaines régions de la protéine sont éliminées, et des groupes chimiques sont ajoutés. Les cellules du tissu mammaire de Genie allaient-elles fabriquer une version biologiquement active de la protéine sanguine humaine ?

Avant d'étudier la question, nous devions extraire du lait la protéine humaine. Nous avons d'abord éliminé les matières grasses du lait par centrifugation, puis nous avons purifié le lactosérum en utilisant un procédé qui devait séparer la fraction biologiquement active de la protéine humaine du reste : un tiers des molécules de protéine C étaient actives ! C'était la première fois que l'on produisait et que l'on isolait autant de protéine C fonctionnelle à partir d'un animal transgénique, et le rendement était même supérieur à celui des bioréacteurs. Genie était la preuve vivante qu'une protéine humaine complexe pouvait être produite par des animaux transgéniques.

Les modèles de demain

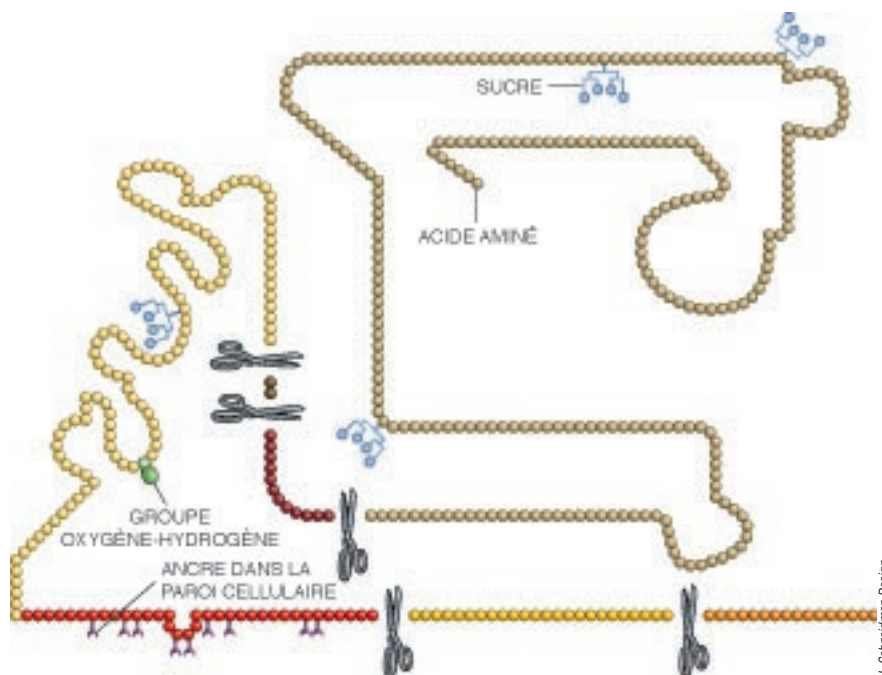
Pendant plusieurs années, nous avons étudié Genie et sa nombreuse descendance ; puis nous nous sommes efforcés d'augmenter la quantité de protéine humaine active dans le lait. Si un tiers seulement de la protéine C excrétée était active, c'était que le tissu mammaire n'effectuait pas correctement la mise en forme de la protéine.

Nous avons alors découvert que la plupart des molécules de protéine C restaient figées dans une configuration immature, et par conséquent inactive, car les cellules ne produisaient pas suffisamment d'une enzyme de maturation indispensable, la furine.

Augmenterions-nous le rendement en introduisant dans le génome un gène qui favoriserait la synthèse de cette enzyme ?

Pour le savoir, nous avons temporairement abandonné le porc pour la souris, un des mammifères transgéniques les plus étudiés, qui se repro-

duit très rapidement. En 1995, nous avons obtenu une lignée de souris transgéniques qui portaient deux gènes humains : celui de la protéine C et celui de la furine. Pour que ces deux «transgènes» s'expriment dans la glande mammaire, nous les avons associés au promoteur d'ADN déjà uti-



3. LA PROTÉINE C HUMAINE est synthétisée en plusieurs étapes. La machinerie cellulaire commence par assembler 461 acides aminés conformément aux informations stockées dans le gène de la protéine C (c'est l'étape de traduction). Après cet assemblage, la protéine se replie pour adopter une configuration caractéristique, qui délimite plusieurs domaines (les différentes régions colorées). Puis la protéine subit plusieurs modifications dites post-traductionnelles : certaines régions sont éliminées, et des groupes chimiques sont ajoutés à des endroits précis de la chaîne d'acides aminés.

Qu'en pense Genie ?

Quelle est la vie des animaux transgéniques ? Les «transgènes» injectés aux embryons finissent par faire partie de chacune des cellules des animaux adultes. Que se passerait-il si un transgène produisait une protéine étrangère, nocive pour les tissus environnants ?

Pour parer à cette éventualité, nous fabriquons des transgènes qui ne s'expriment que dans la glande mammaire, c'est-à-dire dans des tissus qui, naturellement, produisent des protéines et les évacuent. Nous pensons avoir atteint cet objectif dans nos porcs transgéniques : grâce à un promoteur d'un gène du lait, c'est-à-dire une séquence génétique présente chez tous les mammifères qui contrôle l'expression du (ou des) gène(s) situé(s) en aval, nous commandons le lieu de production des protéines thérapeutiques.

Néanmoins, ce contrôle n'est pas parfait, puisque nous avons constaté que les

gènes introduits dans les porcs produisent de petites quantités des protéines étrangères dans les glandes salivaires, dont la composition ressemble beaucoup à celle du tissu mammaire. Nous avons prévu cette production parasite, mais nous sommes convaincus qu'elle est sans conséquence sur le bien-être des porcs.

De toute façon, la fabrication d'animaux transgéniques ne s'imposera que si les animaux ne souffrent pas des gènes humains qu'on leur a introduits et s'ils sont en parfaite santé. Dès lors, les animaux transgéniques qui produisent des protéines humaines présentent l'avantage essentiel de limiter le risque de transmission de maladies aux patients traités ; pour produire des médicaments de qualité et en quantité suffisante, et pour éviter de transmettre quelque agent pathogène inconnu, on doit sélectionner les animaux les plus sains.

Une nouvelle branche de l'industrie pharmaceutique

Jusqu'à l'avènement du génie génétique, une quantité notable de substances d'intérêt pharmaceutique, les protéines, n'étaient pas utilisables, car elles n'étaient pas disponibles. Les protéines ont généralement une structure trop complexe pour être synthétisées par des réactions chimiques. Les seules protéines exploitables provenaient d'extraits d'organes ou de sang d'animaux ou d'hommes. Le génie génétique permet d'isoler des gènes, de les modifier si nécessaire, et de les utiliser pour produire la protéine correspondante. Pour ce faire il faut trouver le moyen de décoder le gène, opération difficile et que seules peuvent réaliser des cellules qui ont l'équipement enzymatique nécessaire. Les bactéries et les levures déjà utilisées pour divers usages sont les cellules les plus aisées à manipuler industriellement. Ces organismes monocellulaires sont aptes à assembler les acides aminés sous la direction du gène étranger qu'elles ont reçu, puisque le code génétique est le même pour tous les organismes vivants. En revanche, les multiples modifications que subissent bon nombre des protéines humaines après leur synthèse ne sont pas assurées par les bactéries ou par les levures, dépourvues des enzymes requises. Les gènes doivent être décodés par des cellules animales, que l'on peut cultiver dans des fermenteurs, tout comme les bactéries et les levures. Ces méthodes sont d'une efficacité limitée.

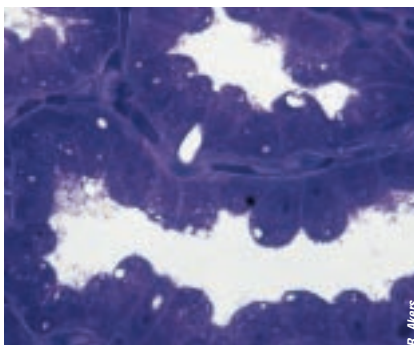
Au contraire, les animaux transgéniques sont des fermenteurs vivants très efficaces et le lait est le fluide biologique à peu près idéal pour recueillir les protéines recombinantes ayant un intérêt pharmaceutique. Dix ans environ après les premiers essais, cette technique atteint les premiers stades de la maturité et le passage à l'échelle industrielle a commencé. Trois protéines préparées à partir du lait sont en cours d'essais cliniques. Plus de dix autres protéines attendent leur tour. Il semble raisonnable d'imaginer que 100, voire 200, protéines seront ainsi produites dans les décennies à venir. Ces protéines seront des facteurs de coagulation, d'autres facteurs sanguins, des hormones, des facteurs de croissance, des antigènes utilisables pour les vaccinations par voie orale ou par injection, ou encore des anticorps.

Aussi prometteurs que soient certains résultats, la méthode rencontre encore de cuisants échecs. La quantité de protéines recombinantes sécrétées dans le lait des animaux transgéniques est parfois très faible sans que l'on sache pourquoi. Pour que les gènes intéressants ne s'expriment que dans la glande mammaire, divers fragments d'ADN doivent se recombiner, mais les gènes obtenus sont parfois peu actifs. De plus, les protéines recombinantes sécrétées dans le lait ne sont pas toutes

sous une forme biologiquement active, car les cellules mammaires ne traitent pas toujours correctement les chaînes qui viennent d'être synthétisées. Enfin, si la synthèse de la protéine recombinante a lieu essentiellement dans la glande mammaire, elle n'est pas toujours strictement restreinte à cet organe. La protéine humaine circule alors dans le sang de l'animal. Or, certaines protéines recombinantes destinées à l'espèce humaine sont parfaitement actives chez l'animal transgénique, et sa santé est alors altérée. Ces imperfections ne seront pas toutes corrigées et constituent les limites à l'utilisation des animaux transgéniques comme fermenteurs vivants.

L'avenir de la méthode paraît assuré même si des systèmes concurrents sont en cours d'élaboration. Ainsi, les bactéries et les levures pourront être génétiquement modifiées et rendues plus aptes à assurer la finition des protéines recombinantes. Les plantes transgéniques, tel le tabac, peuvent produire un kilogramme de protéine comme l'albumine humaine par hectare. Le blanc des œufs de poule sera peut-être un concurrent du lait lorsque l'on

maîtrisera mieux la transgénèse dans cette espèce. Toutefois, les cellules végétales n'assurent pas correctement la finition et notamment la glycosylation des protéines animales. On peut prévoir que, dans les décennies à venir, les différents systèmes de production des protéines recombinantes cohabiteront, chacun assurant ce qu'il sait faire le mieux, au moindre coût.



LE TISSU MAMMAIRE d'une truie transgénique contient un réseau dense de cellules (en violet) qui produisent une protéine humaine thérapeutique. La structure de la glande mammaire permet à la protéine humaine ainsi produite d'être libérée dans les canaux de sécrétion (en blanc) en même temps que les autres composants du lait de l'animal.

d'intérêt pharmaceutique. Nous utilisons le promoteur du gène de la protéine acide du lactosérum de lapin. Ce promoteur commande la sécrétion d'hormones de croissance et d'un inhibiteur enzymatique, l'antitrypsine $\alpha 1$, à des concentrations comprises entre 1 et 20 milligrammes par millilitre de lait. Avec une entreprise suédoise, nous avons obtenu des lapins qui expriment le gène de la E-C-superoxyde dismutase humaine, qui a des effets antioxydants. Des lapins produisant l'érythropoïétine humaine (une des hormones qui stimule la croissance des globules rouges) ont également été obtenus, mais la santé des animaux était altérée par la présence de l'hormone. De plus gros animaux, des chèvres, des moutons ou des vaches pourraient produire de la même façon des protéines humaines thérapeutiques. Pour le moment, aucun industriel ne s'est montré intéressé pour exploiter ce savoir-faire.

Louis-Marie HOUDEBINE
Laboratoire de biologie cellulaire et moléculaire – INRA

lisé chez Genie. Après plusieurs mois de travail, nous avons obtenu des souris capables de produire la forme mature de la protéine C dans leur lait. Nous avons alors commencé les travaux qui nous donneront un porc doté des gènes humains de la protéine C et de la furine. Nous espérons avoir bientôt une truie qui produira trois fois plus de protéine C active que Genie.

Perspectives imaginaires

Il y a quelques années seulement, l'idée de fabriquer de grandes quantités de protéines humaines à un coût raisonnable aurait paru fantaisiste : depuis plus de 20 ans, les biologistes moléculaires et les biochimistes s'acharnaient à résoudre les difficultés que pose la production de ces protéines dans des bioréacteurs, et la fabrication de substances biologiques à usage thérapeutique dans de vastes cuves en acier inoxydable contenant des cellules génétiquement modifiées était restée très difficile.

La construction de ces bioréacteurs est très coûteuse, et leur rendement dépend beaucoup de la température et de la composition du milieu où poussent les cellules. Les animaux transgéniques, eux, sont des bioréacteurs que l'on fabriquera par des croisements de parents transgéniques et que l'on élèvera comme n'importe quel animal de ferme : en les protégeant des maladies et en leur donnant à manger, on obtiendra les protéines voulues à des concentrations bien supérieures à celles que l'on obtient dans les bioréacteurs.

Bien que l'on ne puisse exclure le risque que des agents pathogènes ne

se transmettent de l'animal à l'homme, des méthodes rigoureuses permettent d'obtenir des animaux indemnes des maladies répertoriées.

Les protéines humaines ainsi produites devront, comme n'importe quel nouveau médicament, être testées. Les premiers essais cliniques ont commencé, il y a quelques mois, pour une protéine anticoagulante, l'antithrombine III, fabriquée à partir de chèvres transgéniques de la Société Genzyme Transgenics.

Les cellules humaines et les cellules animales n'opèrent pas tout à fait les mêmes modifications post-traductionnelles, ce qui modifie peut-être le fonctionnement et la stabilité des protéines : certaines protéines sanguines sont rapidement dégradées par le foie, de sorte que leur concentration efficace diminue rapidement. On espère que les protéines fabriquées par l'animal, qui n'auront pas subi les mêmes modifications post-traductionnelles, seront dégradées moins rapidement, ce qui augmentera d'autant leur durée d'action.

Si les animaux transgéniques se révèlent finalement un succès du génie génétique, on ne devra pas oublier que ce succès est dû au génie de la nature. La glande mammaire contient de nombreuses cellules capables de produire des protéines thérapeutiques, et elle est bien plus efficace que n'importe quel système de culture cellulaire. En dépit de tous les efforts consacrés au perfectionnement des bioréacteurs industriels, toute une génération de biochimistes n'a pu atteindre, avec cette méthode de fabrication des protéines, les potentialités qu'offre la nature.

William VELANDER est professeur de génie biochimique à l'Institut polytechnique de Virginie. Henryk LUBON travaille au Laboratoire de la Croix-Rouge américaine. William DROHAN dirige le Département des dérivés sanguins, dans ce laboratoire.

Charles T. ESMON, *The Regulation of Natural Anticoagulant Pathways*, in *Science*, vol. 235, pp. 1348-1352, 13 mars 1987.

Rudolf JAENISCH, *Transgenic Animals*, in *Science*, vol. 240, pp. 1468-1474, 10 juin 1988.

Rekha PALEYANDA, Janet YOUNG, William VELANDER et William DRO-

HAN, *The Expression of Therapeutic Proteins in Transgenic Animals*, in *Recombinant Technology in Hemostasis and Thrombosis*, sous la direction de L.W. Hoyer et W.N. Drohan, Plenum Press, 1991.

Tulin MORCOL, Robert M. AKERS, John L. JOHNSON, Barry L. WILLIAMS, Francis C. GWAZDAUSKAS, James W. KNIGHT, Henryk LUBON, Rekha K. PALEYANDA, William N. DROHAN et William H. VELANDER, *The Porcine Mammary Gland as a Bioreactor for Complex Proteins*, in *Recombinant DNA Technology*, vol. 2 : numéro spécial de *Annals of the New York Academy of Science*, vol. 721, pp. 218-233, 2 mai 1994.

Comment les aveugles dessinent

JOHN KENNEDY

Pour dessiner, les aveugles utilisent les mêmes conventions que ceux qui voient. L'analyse des dessins exécutés par les aveugles révèle que le cerveau traite de la même façon des informations provenant de la vue et du toucher.

J'ai rencontré Betty en 1973, lorsque j'interrogeais des candidats à une étude sur la perception par le toucher. Betty, alors adolescente, était aveugle depuis l'âge de deux ans. Comme elle avait perdu la vue avant d'avoir appris à dessiner, je fus étonné qu'elle m'annonce qu'elle aimait dessiner le profil des membres

de sa famille : j'avais toujours pensé que les images étaient des reproductions du monde visible et je pensais que les personnes aveugles avaient peu d'intérêt ou de talent pour créer des images. Betty me montra que je me trompais. Se fiant à son imagination et à son toucher, elle prenait plaisir à dessiner la silhouette reconnaissable des visages.

Était-elle exceptionnelle? Les aveugles peuvent-ils interpréter les symboles graphiques utilisés par ceux qui voient? Les aveugles accèdent à l'univers graphique à l'aide de maquettes, de dispositifs d'affichage à fil et, surtout, d'appareils à dessiner en relief, constitués d'une tablette rigide recouverte d'une couche de



Abraham Menashe

1. DES ARTISTES AVEUGLES se fient à leur toucher pour observer des objets. Tracy, qu'un cancer de la rétine a totalement privée de vision à l'âge de deux ans, détermine la forme d'un verre en le palpan. En tâtant le papier placé sur un support de feutre, elle sait où son stylo

a laissé une marque. Les tracés, dans la plupart des dessins simples, indiquent les contours des surfaces, qui sont aussi facilement repérables par le toucher que par la vision. Les dessins exécutés par les aveugles sont donc aisément reconnus par les personnes voyantes.