

La thérapie génique, promesses et limites

THEODORE FRIEDMANN

Les biologistes modifient des virus et fabriquent des agrégats moléculaires pour introduire des gènes dans les cellules de personnes malades.

A la fin du XIX^e siècle, les associés de l'architecte Daniel Burnham le regardaient avec scepticisme dessiner les plans de quelques-uns des premiers gratte-ciel modernes. Inversement, Burnham leur enjoignait d'avoir «des plans d'envergure, pleins d'une magie capable d'émouvoir l'imagination humaine». Il les incitait à dépasser les limites traditionnelles de l'architecture, à imaginer des projets entièrement nouveaux, à réaliser des exploits impensables auparavant.

Depuis quelques siècles, la médecine est aussi bouleversée sans cesse : elle s'est enrichie de l'utilisation du microscope, de l'anesthésie, de la vaccination, des antibiotiques, des transplantations... Elle s'apprête à passer un autre cap : bientôt, nous soignerons de nombreuses maladies, héréditaires ou non, en insérant des gènes dans les cellules des malades.

Quelques chercheurs trop enthousiastes, des industriels et des journalistes ont laissé croire que les applications cliniques de la thérapie génique étaient au point : c'est exagéré. Les fondements théoriques de la thérapie génique sont connus, et chaque fois qu'un nouveau gène est découvert, les biologistes cherchent s'il peut être utilisé pour soigner une maladie. En revanche, bien que l'on sache faire fonctionner des gènes transférés dans l'organisme humain et que l'on améliore ainsi la santé des patients, on n'a pas encore prouvé l'efficacité à long terme d'un traitement par thérapie génique.

Le manque de résultats cliniques spectaculaires est dû en grande partie aux tâtonnements initiaux, comme il y en a chaque fois que l'on met au

point une nouvelle technique, et aussi à des obstacles plus importants que ceux que nous avions prévus. L'absence d'efficacité des premiers traitements incite à la modestie, mais elle ne remet pas en question les promesses de la thérapie génique : les essais cliniques sur des malades ont commencé il y a à peine dix ans.

Comment insérer des gènes étrangers dans des cellules et les rendre fonctionnels ? Les biologistes utilisent le plus souvent des virus, parce que ceux-ci, naturellement, infectent les cellules en y insérant leurs propres gènes. En les modifiant, on veut éviter leurs effets pathogènes et leur donner une action thérapeutique adaptée aux différentes pathologies.

Nous n'examinerons ici que les thérapies relatives aux cellules somatiques, c'est-à-dire ne concernant ni les spermatozoïdes ni les ovocytes : jusqu'à présent, les chercheurs en thérapie génique se sont interdit de modifier la descendance des personnes traitées. Toutefois, depuis le clonage récent d'une brebis adulte, un débat public clarificateur sur les bienfaits et les risques d'une thérapie des cellules germinales devient urgent.

ADN, ARN et protéines

Avant d'examiner les obstacles à la mise en œuvre de la thérapie génique, examinons comment les gènes participent à la synthèse des protéines. Une protéine est une molécule formée d'un enchaînement d'acides aminés. Les gènes, qui codent les protéines, sont également des molécules formées par l'enchaînement de petites molécules

nommées bases : un groupe de trois bases successives code un acide aminé. Le passage de l'ADN à la protéine s'effectue indirectement : d'abord l'ADN est recopié sous la forme d'ARN messager, puis les organites intracellulaires nommés ribosomes synthétisent la protéine à partir de l'ARN, en traduisant les groupes de trois bases en acides aminés qui s'enchaînent successivement. Les gènes, pour y revenir, sont rassemblés en chromosomes, dans le noyau des cellules. Toutes les cellules d'un même organisme contiennent les mêmes gènes, mais toutes ne les utilisent pas tous. Ainsi, les cellules du foie se comportent différemment des neurones, parce qu'elles fabriquent des ensembles de protéines différents, en utilisant («exprimant») différents sous-ensembles de gènes : dans chaque cellule, seuls certains gènes sont transcrits en ARN messager.

Quand une mutation touche un gène particulier, la protéine correspondante peut ne pas être fabriquée, fonctionner au ralenti ou, au contraire, être trop active. Ce défaut de fabrication peut perturber les fonctions vitales des cellules et des tissus qui utilisent la protéine produite par le gène anormal, et déclencher les symptômes d'une maladie.

Classiquement, les médecins traitent les maladies dues à des mutations génétiques héréditaires en intervenant sur les conséquences biologiques de ces mutations. Par exemple, contre la phénylcétonurie (une accumulation toxique de produits du métabolisme de l'acide aminé phénylalanine, due à l'absence d'un gène), on a longtemps prescrit un régime alimentaire qui réduit l'absorption de la phénylala-

nine. Toutefois, ces interventions non génétiques sont peu efficaces.

Comment remédier à la cause initiale de telles maladies? L'inefficacité des autres thérapeutiques, une meilleure compréhension du fonctionnement des gènes et la découverte des gènes responsables d'un grand nombre de maladies héréditaires ont mis les médecins sur la voie de remèdes définitifs, au début des années 1970. Puis on a découvert que même des maladies acquises avaient une composante génétique, qu'il est théoriquement possible de corriger. Ainsi des traitements sont expérimentés contre des maladies héréditaires, telles la mucoviscidose (maladie des poumons), la myopathie, la déficience en adénosine désaminase (qui altère gravement le système immunitaire), l'hypercholestérolémie familiale (qui conduit à l'apparition précoce d'une artériosclérose grave) et, surtout, contre des cancers. Dans la plupart des cas, ces derniers ne sont pas héréditaires, mais résultent d'une accumulation d'alté-

tions génétiques se produisant après la naissance. Un certain nombre d'essais concernent aussi le SIDA, causé par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH).

En principe, on peut remplacer physiquement un gène défectueux d'un chromosome par un gène normal. En pratique, une insertion aussi précise n'est pas encore réalisable chez l'homme... mais elle n'est pas non plus indispensable : dans la plupart des traitements par thérapie génique, on ajoute seulement un gène utile dans un certain type de cellules, afin de pallier l'inefficacité du gène présent ou d'introduire une propriété nouvelle. Bien des thérapies géniques anticancéreuses étudiées aujourd'hui suivent ce principe : elles visent à faire fabriquer, par les cellules cancéreuses, des substances qui les tueront directement, déclencheront une réaction immunitaire ou bloqueront l'irrigation sanguine des tumeurs, les empêchant ainsi de croître.

D'autre part, quelques équipes tentent d'empêcher la synthèse ou l'action de protéines nuisibles, produites par un gène défectueux. Une première approche est celle des ADN antisens : à l'aide de courtes séquences d'ADN synthétique, on empêche les segments d'ARN messager de gènes mutants de synthétiser des protéines. Des procédés voisins utilisent de petites molécules d'ARN, nommées ribozymes, pour dégrader l'ARN messager provenant de gènes anormaux. Enfin, on tente d'utiliser des hybrides d'ADN et d'ARN afin de réparer des gènes mutants. Une autre méthode consiste à insérer le gène d'une protéine nommée anticorps intracellulaire, qui bloque l'activité de la protéine mutante.

Des cellules modifiées

On utilise aujourd'hui deux méthodes d'introduction des gènes chez des malades. Dans les deux cas, les gènes sont d'abord introduits dans des

