



Peter Yates, SGA

5. DES LIPOPLEXES à propriétés anticancéreuses sont administrés à une patiente atteinte d'un mélanome. Ils font produire une protéine que le système immunitaire reconnaît comme étrangère, ce qui permet l'élimination des cellules malades.

Vers des vaccins géniques

Les espoirs nés de ces études ont été confirmés lorsque ma collègue Suezanne Parker montra que des plasmides qui portent un gène du virus de la grippe protégeaient des souris contre des doses de virus qui auraient été normalement létales. Margaret Liu et ses collègues de la Société Merck ont confirmé ces observations et les ont utilisées pour mettre au point plusieurs vaccins qui ont déclenché des réactions cellulaires et humorales durables. La Société Merck procède aujourd'hui aux essais cliniques de ce vaccin à ADN nu contre la grippe.

D'autres laboratoires étudient des vaccins analogues contre l'herpès, le paludisme et le SIDA. Ultérieurement on étudiera d'autres cibles, comme la tuberculose, le papillome, les chlamydia et l'hépatite. Outre leur rôle préventif, de tels vaccins stimuleraient les systèmes immunitaires des personnes déjà atteintes. Enfin, on prévoit également un essai clinique à partir d'ADN nu contre le lymphome (un cancer des globules blancs).

Les lipoplexes et les plasmides nus ne sont pas les seuls vecteurs non viraux de la thérapie génique. Les biologistes étudient aussi des polymères cationiques qui forment des complexes avec l'ADN. Ces structures, nommées polyplexes, sont également prometteuses.

Les spécialistes de la thérapie génique non virale s'efforcent de mettre au point des vecteurs qui, après injection dans la circulation sanguine, transporteraient leurs séquences

d'ADN aux tissus appropriés tels que poumons, foie, rate ou moelle osseuse. Trouveront-ils des vecteurs géniques absorbables par voie orale? Concevront-ils des vecteurs qui reconnaîtront spécifiquement les cellules tumorales afin d'améliorer le traitement des cancers. Sauront-ils corriger des gènes mutés, portés par les cellules de personnes atteintes de maladies génétiques ou de cancer?

La thérapie génique cellulaire à base de lipoplexes, de polyplexes ou d'ADN nu se développe. Si la progression actuelle se maintient, de nombreux produits de cette sorte, administrés couramment pour traiter et prévenir des maladies classiques, apparaîtront dans les prochaines décennies.

Philippe FELGNER est chercheur aux Laboratoires Vical, à San Diego.

Jon A. WOLFF, Robert W. MALONE, Phillip WILLIAMS, Wang CHONG, Gyula ACSADI, Agnes JANI et Philip L. FELGNER, *Direct Gene Transfer into Mouse Muscle in vivo*, in *Science*, vol. 247, pp. 1465-1468, 23 mars 1990.

G.J. NABEL et P.L. FELGNER, *Direct Gene Transfer for Immunotherapy*, in *Trends in Biotechnology*, vol. 11, n° 5, pp. 211-215, mai 1993.

J.J. DONNELLY, J.B. ULMER, J.W. SHIVER et M.A. LIU, *DNA Vaccines*, in *Annual Review of Immunology*, vol. 15, pp. 617-648, 1997.

R.J. LEE et L. HUANG, *Lipidic Vector System for Gene Transfer*, in *Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems*, vol. 14, n° 2, pp. 173-206, 1997.

Production de médicaments par génie génétique

GABOR STIEGLER • GEORG-BURKHARD KRESSE • PETER BUCKEL

Par les techniques de génie génétique, on obtient des protéines identiques à celles que synthétise l'organisme humain. On envisage de modifier les organismes malades, afin qu'ils produisent eux-mêmes les protéines dont ils manquent.

Le génie génétique s'impose aujourd'hui pour la recherche et la production de nouveaux médicaments, vaccins et moyens de diagnostic. On utilise des bactéries pour produire industriellement des antibiotiques depuis près de 50 ans, mais, aujourd'hui, le génie génétique fabrique des protéines humaines et animales ainsi que des peptides (c'est-à-dire des chaînes d'acides aminés plus courtes que les protéines) utilisés comme médicaments ; c'est un progrès, car on ne sait pas synthétiser des quantités suffisantes de ces molécules par les méthodes de synthèse classiques.

Depuis longtemps, on isole diverses protéines thérapeutiques du sang, de l'urine et de tissus animaux ou humains, et l'on traite des carences congénitales ou acquises par ces molécules. L'insuline extraite du pancréas de porc, par exemple, corrige le métabolisme anormal des sucres chez les diabétiques insulino-dépendants, dont le pancréas ne synthétise pas assez de cette hormone.

Toutefois, les protéines animales diffèrent des protéines humaines, de sorte qu'elles déclenchent souvent des réactions immunitaires. Par les techniques biochimiques classiques, on réussit rarement à les modifier pour leur conférer la forme humaine (on sait le faire pour l'insuline de porc). De plus, on ne dispose pas d'assez de tissus humains pour en extraire des protéines, et l'on risque, par cette méthode, de transmettre des agents

pathogènes aux receveurs. Ainsi, quand on a traité des enfants atteints de nanisme par de l'hormone de croissance extraite d'hypophyses de cadavres, on a transmis, à certains d'entre eux, la maladie de Creutzfeldt-Jakob (une dégénérescence fatale du cerveau) ; et des hémophiles ont été contaminés par le VIH ou par un virus de l'hépatite, par l'intermédiaire de produits sanguins prélevés sur des personnes contaminées.

Seul le génie génétique fournit des protéines humaines pures : à l'aide de bactéries ou de cellules supérieures cultivées dans des fermenteurs, on sait aujourd'hui produire industriellement des protéines présentes dans l'organisme humain à l'état de traces. Les protéines sont définies par l'enchaînement des acides aminés qui les constituent (c'est leur structure primaire), mais aussi par leur agencement dans l'espace. Comme la structure primaire des protéines produites par génie génétique est identique à celle des molécules naturelles, elles risquent peu de déclencher des réactions immunitaires, même lors de traitements de longue durée. En outre, des conditions de culture rigoureusement contrôlées éliminent tout risque de contamination par un agent pathogène.

Dans certains cas, le génie génétique a remplacé les méthodes antérieures de production des protéines (notamment dans le cas de l'hormone de croissance). Dans d'autres cas, il procure des substances, telle l'érythropoïétine, qui sont inaccessibles par les autres techniques.

Enfin, il simplifie notablement la fabrication des vaccins et en augmente la sécurité. Les nouveaux vaccins contre l'hépatite, par exemple, ne contiennent qu'une seule protéine de l'enveloppe du virus, produite dans des cellules de levure modifiées génétiquement. Le succès le plus remarquable du génie génétique est la production de tests diagnostiques, dont les plus récents ne renferment plus que des protéines produites par génie génétique.

Le marché du génie génétique

Le chiffre d'affaires dû au génie génétique en montre l'importance pour la pharmacie. Il y a 15 ans, la Société *Eli-Lilly* commercialisait la première insuline humaine obtenue par génie génétique. Depuis, la proportion des médicaments produits par ces méthodes n'a cessé d'augmenter : leur chiffre d'affaires a triplé entre 1990 et 1995, dépassant 60 milliards de francs ; il devrait à nouveau tripler d'ici l'an 2000. À long terme, le chiffre d'affaires de ces produits sera égal au quart du marché pharmaceutique mondial. En 1996, 32 médicaments produits par génie génétique ont été mis sur le marché mondial.

Certaines petites entreprises qui utilisent les techniques de biologie moléculaire les plus récentes sont particulièrement actives : on estime qu'en l'an 2002 près de 200 substances issues de ces entreprises seront en phase finale d'essais cliniques. Les grands groupes pharmaceutiques auront tout