

aérosol contenant le gène normal véhiculé par un vecteur. On espère que le gène s'intégrera dans le génome des cellules pulmonaires, qui produiront alors le canal chlore normal, corrigeant ainsi l'anomalie.

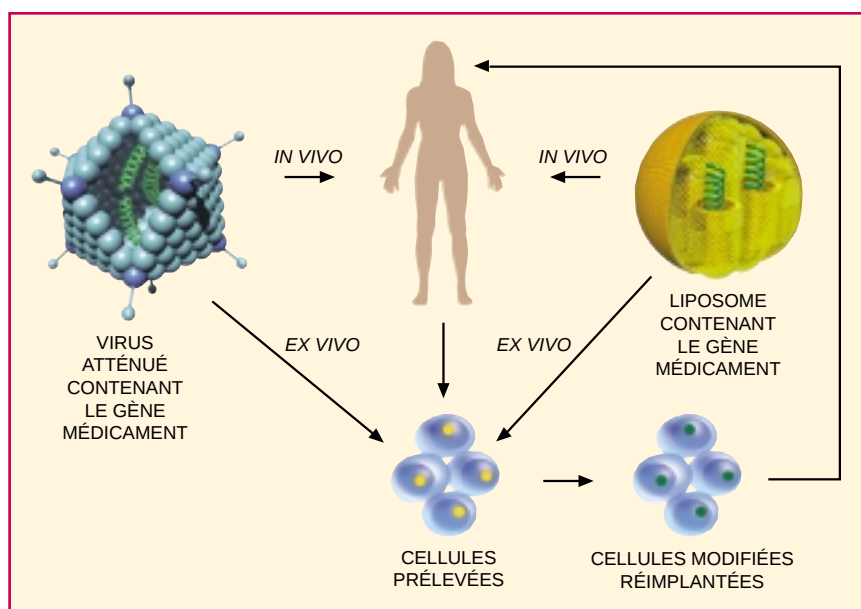
On réalise aussi des transferts de gènes non pas directement dans l'organisme, mais plutôt dans des cellules prélevées au malade et réintroduites après avoir été modifiées. Ainsi, pour insérer du matériel génétique dans des cellules sanguines, on cultive des précurseurs de ces cellules hors de l'organisme et on y introduit le gène normal. Toutes les cellules sanguines qui seront issues des cellules souches modifiées porteront le nouveau gène intact.

Le premier essai de thérapie génique fondé sur ce principe a eu lieu en 1990, chez une petite fille qui ne synthétisait pas d'adénosine désaminase : cette maladie génétique entraîne un grave déficit immunitaire, car les métabolites toxiques s'accumulent dans les cellules et endommagent notamment les précurseurs des globules blancs. Une trentaine de personnes dans le monde sont atteintes de cette maladie.

Toutefois, plus de la moitié des essais cliniques de thérapie génique en cours visent à traiter le cancer, qui résulte d'anomalies génétiques héréditaires combinées à des anomalies acquises au cours de la vie. Le cancer est la deuxième cause de mortalité dans les pays occidentaux.

On essaie de renforcer les défenses de l'organisme contre les cellules cancéreuses. On peut, par exemple, vacciner le malade avec ses propres cellules tumorales génétiquement manipulées : elles produisent alors des substances qui, telle l'interleukine 2, renforcent l'activation des cellules immunitaires contre la tumeur. Si les premiers essais avaient été encourageants chez la souris, ceux qui ont été tentés sur l'homme n'ont pas été concluants.

Dans d'autres cas, on tente de rendre les cellules tumorales sensibles à un médicament. C'est le cas du glioblastome, la forme la plus répandue de tumeur cérébrale ; on introduit dans les cellules tumorales le gène du virus de l'herpès qui code la thymidine kinase. Les cellules tumorales qui ont incorporé ce gène deviennent sensibles à un médicament antiviral, le Ganciclovir. Les résultats partiels des essais cliniques sont encourageants.



5. LES PROTÉINES THÉRAPEUTIQUES DU FUTUR seront directement produites dans l'organisme du malade. On n'administrera plus la substance active, on insérera dans les cellules le gène codant cette substance. Le gène est inséré soit directement dans l'organisme (*in vivo*), soit dans des cellules préalablement prélevées sur la personne à traiter, transformées en laboratoire et réinjectées (*ex vivo*). Les gènes seront transférés par des vecteurs, vraisemblablement des virus atténués ou des liposomes (des enveloppes formées de lipides) (*en vert*).

Les exemples cités n'illustrent qu'une partie des potentialités de la thérapie génique, qui améliorera la lutte ciblée contre le cancer et contre d'autres maladies jusqu'ici incurables.

Perspectives industrielles

L'Allemagne commercialise beaucoup de médicaments produits par génie génétique. Toutefois, sur les 32 substances actives autorisées, six seulement y sont fabriquées, parce que les procédures de demande de mise sur le marché ont longtemps été fastidieuses et que le public se méfiait du génie génétique ; de nombreux laboratoires se sont implantés à l'étranger (75 pour cent des investissements des laboratoires pharmaceutiques allemands utilisant les biotechnologies ont été faits à l'étranger). Aujourd'hui pourtant, les autorisations sont obtenues plus rapi-

dement, et les procédures ont été allégées ; de surcroît, le public accepte mieux que l'on produise par génie génétique des médicaments destinés à soulager les souffrances humaines. En 1996, 253 nouveaux médicaments issus des biotechnologies étaient en phase d'essais cliniques dans le monde, et d'autres substances sont en cours de développement.

Ainsi, la médecine du futur reposera toujours plus sur la connaissance de nos gènes. D'ici l'an 2005, au plus tard, l'ensemble du génome humain devrait être séquencé. Le Programme génome humain est le projet mondial le plus ambitieux jamais entrepris dans le domaine biomédical (il coûtera quelque 20 milliards de francs). La recherche des gènes responsables des maladies est bien engagée. Il appartiendra à l'homme de faire bon usage de ces nouvelles connaissances.

Gabor STIEGLER est journaliste scientifique. Georg-Burkhard KRESSE est professeur de biochimie à l'Université Ludwig-Maximilian de Munich et dirige le département recherche et développement en biotechnologies de la Société *Boehringer Mannheim*, à Penzberg. Peter BUCKEL, professeur à l'Université de Munich, travaille aussi dans la Société *Boehringer Mannheim*.

Felix FRANKS, *Protein Biotechnology*, Humana Press, Totowa, New Jersey, 1993.

B.R. GLICK et J.J. PASTERNAK, *Molecular Biotechnology*, American Society for Microbiology, 1994.

William VELANDER, Henryk LUBON et William DROHAN, *Des animaux transgéniques produisent des médicaments*, in *Pour la Science*, mars 1997.

Thérapie génique et système nerveux

DORA HO • ROBERT SAPOLSKY

En introduisant des gènes dans les cellules du cerveau, les médecins cherchent à ralentir les dégénérescences cérébrales et à supprimer les lésions.

Les maladies neurologiques sont parmi les maladies chroniques les plus redoutées : la maladie de Parkinson ou la sclérose latérale amyotrophique privent progressivement le malade du contrôle de son organisme. De même, une lésion de la moelle épinière peut, en un instant, créer une atteinte irréparable. Quant à la maladie d'Alzheimer, qui touche 20 pour cent des personnes âgées de plus de 85 ans, elle détruit les capacités cérébrales.

La lutte contre ces maladies a peu progressé, principalement parce que le cerveau et la moelle épinière sont très vulnérables. Contrairement à de nombreux types de cellules, les cellules nerveuses, ou neurones, ne se divisent plus chez les adultes. C'est là l'origine du drame que constitue toute maladie ou lésion neurologique : les neurones qui sont touchés sont perdus, et aucune lésion du tissu nerveux cérébral ou médullaire ne se régénère spontanément.

Ce sombre tableau pourrait s'éclaircir. Des biologistes cherchent à remplacer les cellules perdues d'un tissu endommagé par transplantation de neurones ou par administration de facteurs de croissance : d'une part, ces composés stimulent les neurones survivants, de sorte qu'ils accroissent leur champ d'action et, d'autre part, ils redonnent aux cellules dormantes la capacité de se régénérer. Ces thérapies, très ambitieuses, ne seront probablement pas courantes avant de nombreuses années. À plus court terme, on souhaite empêcher la mort des neurones.

Ces dernières années, les neurobiologistes ont mieux compris com-

ment les neurones meurent à la suite d'accidents vasculaires cérébraux, de crises d'épilepsie, de lésions cérébrales, ou en raison de maladies évolutives telles que celles de Parkinson et d'Alzheimer. Les quelques essais menés pour tirer parti de ces découvertes montrent que certains médicaments protègent les neurones menacés, et qu'on parvient même, en refroidissant le cerveau, à prévenir la mort de cellules fragiles lors de crises neurologiques. En outre, l'étude de la dégénérescence des neurones, au cours des maladies, laisse entrevoir comment on pourrait protéger ces cellules en modifiant leurs gènes.

Reprogrammer pour survivre

Les gènes fournissent aux cellules des instructions pour fabriquer des protéines spécifiques, telles les enzymes qui catalysent des réactions biochimiques. Par exemple, les cellules nerveuses produisent des enzymes qui synthétisent des neuromédiateurs, substances qui assurent la communication entre neurones dans les zones où ceux-ci sont en contact (les synapses). Pour éviter la mort de ces cellules, on imagine de leur donner un gène qui coderait une protéine capable de les protéger.

Comment faire, en pratique ? La première question est de savoir quelle protéine serait utile. On pourrait augmenter la production d'une protéine cérébrale chez les personnes où cette protéine est anormale ou synthétisée en quantités inadaptées. Cependant, on pourrait aussi faire synthétiser

aux neurones une nouvelle protéine provenant d'un autre type de tissu ou même d'un organisme différent.

La stratégie « antisens » est une autre forme de thérapie génique : on fait entrer, dans le noyau cellulaire, une séquence de nucléotide qui bloque la fabrication d'une protéine spécifique. Une telle thérapeutique, qui limite la synthèse des protéines nuisibles, serait utile dans certaines formes de sclérose latérale amyotrophique ou d'autres maladies neurologiques qui résultent de l'activité destructrice d'une protéine normale ou de l'activité d'une protéine défectueuse, telle la maladie de Huntington. Les stratégies antisens pourraient aussi servir lorsque, pour des raisons encore inexpliquées, les neurones synthétisent des protéines qui déclenchent une violente crise neurologique. Ainsi, de nombreux biologistes cherchent à bloquer la fabrication des protéines dites « de mort », qui poussent les neurones lésés à se détruire.

Quand on comprend le mécanisme d'une maladie neurologique, on peut constituer une liste des gènes qui préserveraient les neurones, mais comment introduire ces gènes dans les neurones ? L'injection directe d'ADN nu dans le tissu cérébral ne conduit pas à l'assimilation de cet ADN par les neurones, alors que cette technique fonctionne avec d'autres cellules. Une meilleure technique consiste à insérer d'abord le gène dans une sphère, nommée liposome, dont la paroi est une double couche de molécules de lipides. En raison de la ressemblance chimique des molécules de lipides et des molécules qui constituent les

membranes cellulaires, ces minuscules conteneurs peuvent transporter l'ADN jusque dans les neurones cibles : ils fusionnent avec la membrane cellulaire et libèrent leur contenu dans le milieu intracellulaire. Les neurones incorporent alors une partie de ce matériel génétique dans leur noyau, là où se trouve leur propre ADN, puis ils utilisent les gènes introduits pour fabriquer la protéine thérapeutique codée par ces gènes.

Les virus sont des vecteurs de gènes encore plus efficaces. Lorsque les virus infectent des cellules, ils y introduisent leur matériel génétique : les gènes viraux commandent ensuite la synthèse des diverses molécules nécessaires à la fabrication de nouveaux virus. Bien que les virus naturels aient un redoutable pouvoir destructeur, les biologistes savent les transformer en de simples navettes inoffensives, qui se limitent à véhiculer des gènes thérapeutiques à l'intérieur des cellules. Afin d'effectuer une thérapie génique du système nerveux central, les biologistes concentrent leurs efforts sur quelques types de virus, dont les adénovirus et les virus de l'herpès.

Sur l'animal, les expériences menées avec ces virus ont confirmé la faisabilité de la thérapie génique du système nerveux. La recherche est particulièrement active en ce qui concerne la maladie de Parkinson, dont les ravages résultent de la dégénérescence

progressive d'une partie du cerveau, nommée substance noire. La destruction de cette région, qui commande en partie la motricité, perturbe la coordination du mouvement et provoque un tremblement caractéristique.

Le combat contre la maladie de Parkinson

La maladie de Parkinson survient à la mort des neurones de la substance noire qui sécrètent un neuromédiateur, la dopamine. Tous les dix ans, les adultes perdent quatre pour cent de ces neurones «dopaminergiques», mais la maladie de Parkinson résulte d'un mécanisme pathologique qui accélère la mort des neurones. Les symptômes apparaissent lorsque 70 pour cent de ces derniers sont détruits.

La cause initiale de cette maladie reste inconnue, mais les symptômes proviennent de l'insuffisance de production de dopamine. Un moyen direct de corriger ce déficit, du moins temporairement, est de stimuler la production de dopamine. En augmentant la production d'une enzyme essentielle à sa synthèse (la tyrosine hydroxylase), on augmente la concentration en dopamine, aussi longtemps que les cellules de la substance noire survivent.

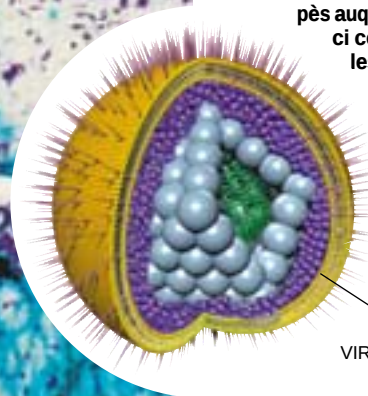
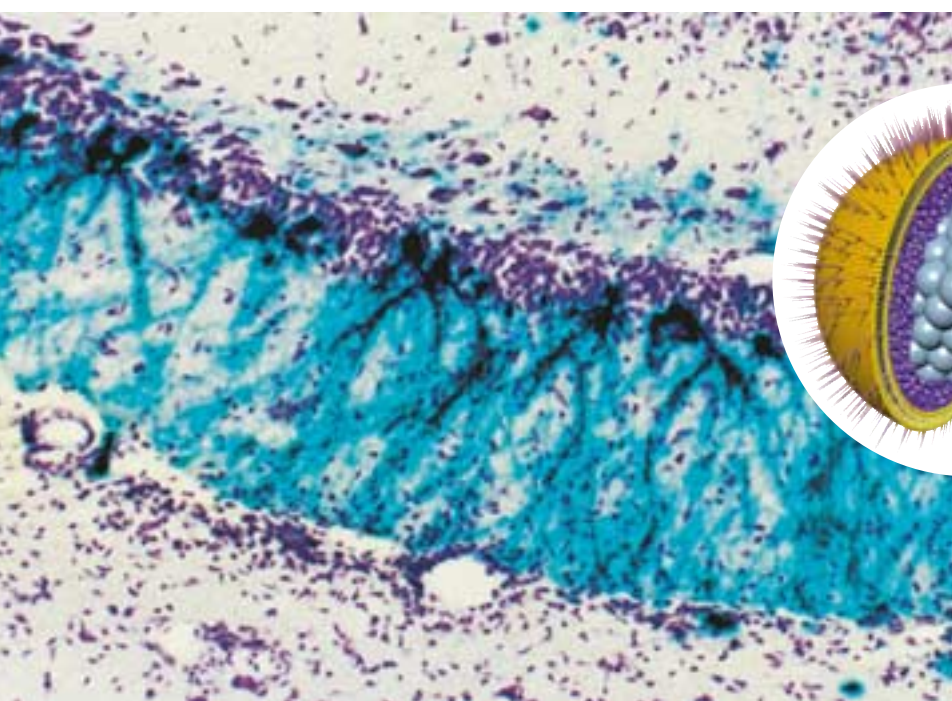
Bien que l'on sache augmenter la concentration cérébrale en dopamine à l'aide d'une substance nommée L-

dopa, ce médicament agit sur d'autres régions cérébrales et provoque parfois des effets secondaires. La thérapie génique agirait uniquement à l'intérieur de la substance noire.

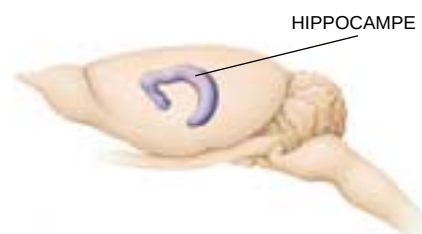
De nombreux biologistes étudient ce traitement. Plusieurs équipes de recherche ont récemment utilisé des virus de l'herpès et des adénovirus comme vecteurs géniques pour corriger les troubles provoqués chez des rats par un traitement chirurgical qui déclenchait des symptômes de la maladie de Parkinson. La mise en œuvre d'une thérapie génique a augmenté la production de l'enzyme correctrice, a accru la quantité de dopamine au voisinage des cellules qui en avaient été privées, et a partiellement éliminé les troubles de motricité des animaux.

Dale Bredesen et ses collègues de l'Institut Burnham, en Californie, ont étudié un traitement encore plus élaboré. Des biologistes avaient montré qu'une transplantation de neurones isolés de la substance noire de fœtus de rats corrigeait certains des symptômes parkinsoniens provoqués chez des rats adultes par voie chirurgicale : les neurones fœtaux libéraient de la dopamine dans la substance noire. Malheureusement, les neurones transplantés finissaient par s'autodétruire. Avant de transplanter les neurones fœtaux, D. Bredesen et ses collègues leur firent subir une thérapie génique :

1. DES NEURONES (en bleu clair sur la microphotographie) prélevés dans l'hippocampe d'un cerveau de rat ont intégré un virus d'herpès auquel on a ajouté un gène. Celui-ci code une protéine qui fait virer les cellules au bleu lorsqu'elles sont convenablement préparées pour une analyse microscopique.



VIRUS D'HERPÈS SIMPLEX



HIPPOCAMPE

Photo : R. Spolsky. Virus : Slim Films. Cerveau de rat : T. Narashima