

### L'infarctus, maladie auto-immune?

Certains anticorps dirigés contre des molécules du soi (des autoanticorps) et présents dans le muscle cardiaque sont plus fréquents chez les personnes atteintes de maladies cardio-vasculaires que chez les bien portants. Ces autoanticorps, dirigés contre les récepteurs bêta adrénergiques, interviennent dans la transmission des signaux dans les cellules cardiaques et ils en perturbent le fonctionnement. Ces récepteurs seraient en permanence activés par les autoanticorps. Pour qu'un traitement inhibant ces récepteurs bêta adrénergiques soit efficace, il devrait être associé à un inhibiteur des autoanticorps.

### Planning familial chinois

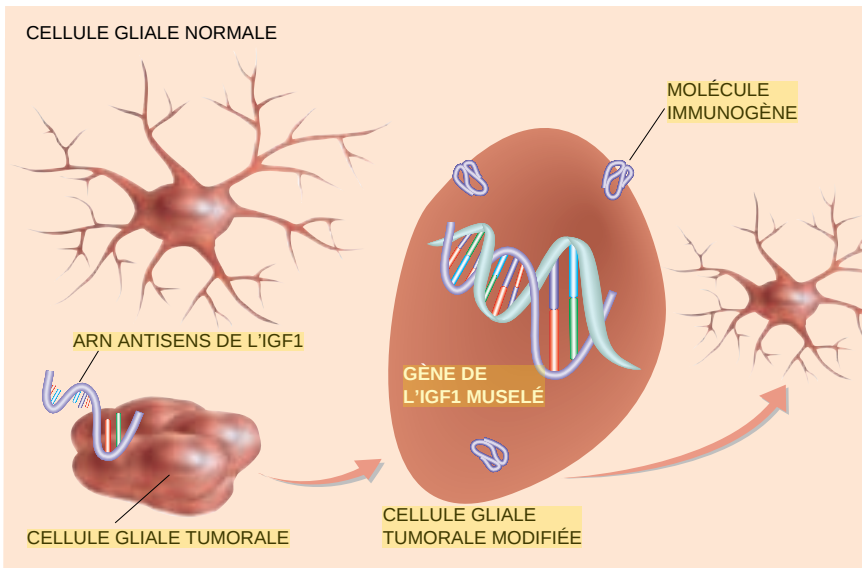
Après avoir tenté de limiter à un le nombre d'enfants par famille, le gouvernement chinois semble relâcher la contrainte : à la place de la ligature irréversible des trompes, naguère obligatoire après le premier enfant, les cliniques de planning familial proposent la pose de dispositifs intra-utérins (au-delà de deux enfants, les femmes n'ont plus le choix). On conseille aux femmes ayant déjà un enfant de se faire avorter. Quand une femme refuse et que son premier enfant est un garçon, elle est contrainte de payer une taxe (parfois trois fois le salaire annuel des parents, pendant cinq ans). Quand le premier enfant est une fille, les parents n'ont rien à payer.



me refuse et que son premier enfant est un garçon, elle est contrainte de payer une taxe (parfois trois fois le salaire annuel des parents, pendant cinq ans). Quand le premier enfant est une fille, les parents n'ont rien à payer.

### Bactérie de termite

Quelques espèces de termites se nourrissent de bois ou de plantes et sont nuisibles, mais plus de la moitié des 2 300 espèces connues s'alimentent de végétaux dégradés. La matière organique ingérée est hydrolysée dans le tube digestif, de sorte que les macromolécules, telle la lignine, sont transformées en petites molécules, ensuite dégradées par la flore intestinale. Les biologistes de l'Institut de recherche pour le développement ont découvert une bactérie dans un termite du Congo qui est capable de dégrader, en l'absence d'oxygène, l'acide hydroxybenzoïque, composé aromatique très difficilement biodégradable. Ces bactéries de l'intestin des termites, capables de dégrader des composés très résistants, seraient-elles, un jour, utilisables comme dépolluants?



Dans les glioblastomes, les cellules gliales tumorales sécrètent le facteur IGF1 qui participe à leur multiplication. Quand ces cellules tumorales modifiées par thérapie génique expriment un ARN antisens de l'IGF1, cette molécule se colle à l'ARN de l'IGF1 produit au cours de la synthèse de la protéine. L'ARN de l'IGF1 est ainsi muselé et le facteur de croissance tumoral n'est plus synthétisé. De surcroît, les cellules tumorales se mettent alors à fabriquer des molécules qui activent le système immunitaire, lequel détruit les cellules de la tumeur.

les prolongements des neurones, lesquels assurent la transmission de l'influx nerveux). Cette protéine est absente des cellules neuronales. Cette oncoprotéine est le facteur de croissance IGF1. Également produite au cours du développement embryonnaire, chez la souris, ce facteur joue un rôle important dans la maturation des cellules du système nerveux central (quelques résultats indiquent même qu'une augmentation de la concentration en IGF1 au cours du développement serait associée à certaines anomalies congénitales, telle la macrocéphalie).

La production du facteur IGF1 entraînant la croissance tumorale, peut-on, en bloquant sa synthèse freiner la multiplication des cellules gliales tumorales, voire faire régresser une tumeur établie? Pour le savoir, nous avons commencé par introduire dans des vecteurs (des constructions génétiques artificielles), des séquences géniques qui produisent des ARN antisens de l'IGF1, c'est-à-dire des molécules complémentaires de l'ARN de l'IGF1 (l'ARN est une molécule intermédiaire, lors de la fabrication des protéines). Les ARN antisens se fixent sur les ARN normaux de l'IGF1, produits par les cellules tumorales, et les bloquent, interdisant la traduction de l'ARN en protéine : les cellules tumorales cessent de produire le facteur de croissance IGF1.

Puis le vecteur viral a été introduit, *in vitro*, dans une lignée de cellules de glioblastome : toutes les cellules gliales tumorales modifiées produisent une grande quantité d'ARN antisens et elles changent d'aspect.

Après cette étape, il nous fallait passer aux tentatives *in vivo*. Quand on injecte à des rats des cellules glioblastiques non transformées, une tumeur se développe après une dizaine de jours. Lorsque les mêmes cellules glioblastiques sont préalablement transformées avec le vecteur qui produit l'ARN antisens du facteur IGF1, aucune tumeur ne se développe. De surcroît, quand une tumeur existe et que l'on injecte des cellules gliales transformées, la tumeur disparaît, laissant la place à un amas de lymphocytes  $\gamma$  cytotoxiques, qui ont détruit les cellules tumorales.

Cette observation montre que le système immunitaire a reconnu les cellules tumorales modifiées, alors qu'il ne détecte pas les cellules tumorales non modifiées : de façon étonnante – et c'est l'une des clés du succès apparent de la méthode – les cellules tumorales se mettent à fabriquer, après l'introduction du vecteur supprimant l'IGF1, des antigènes qui activent les lymphocytes  $\gamma$  cytotoxiques qui leur sont spécifiques. Récemment, nous avons confirmé le phénomène dans le cas d'une autre tumeur (une tumeur du foie) exprimant l'IGF1.

Ainsi, pour lutter contre le glioblastome, nous proposons de modifier des cellules gliales tumorales pour qu'elles produisent de l'ARN antisens de l'IGF1 et qu'elles activent les lymphocytes  $\gamma$  cytotoxiques qui leur sont spécifiques. Des essais cliniques devraient évaluer la valeur thérapeutique de cette stratégie.

Jerzy TROJAN – INSERM, CRI 9701, Paris