

Les thérapies géniques en cours

Les maladies énumérées ici pourraient être soignées par des implants de cellules encapsulées génétiquement modifiées. Ces cellules

seraient dotées d'un gène qui leur permettrait de libérer la protéine thérapeutique correspondante sur le site biologique où elle est utile.

MALADIES	GÈNES	IMPLANTS
Sclérose latérale amyotrophique (ALS)	Facteur neurotrophique ciliaire (CNTF) : protège les neurones de la mort	Dans la moelle épinière : la phase I des essais sur l'homme, vérifiant l'innocuité sur un petit nombre de sujets, est terminée.
Maladie de Huntington	CNTF	Dans un ventricule cérébral : en phase I des essais sur l'homme.
Maladie de Parkinson	Facteur neurotrophique glial : protège les neurones sécrétant de la dopamine.	Dans un ventricule cérébral : étudié chez les primates.
Anémie	Érythropoïétine (EPO) : glycoprotéine plasmique qui stimule la production des globules rouges.	Sous-cutané : étudié chez des primates et des rongeurs.
Hémophilie	Facteur VIII ou facteur IX de la coagulation	Sous-cutanés : étudiés chez des chiens et des rongeurs.
Nanisme	Hormone de croissance humaine (HGH) : stimule la croissance de l'organisme.	Sous-cutané : étudié chez des porcs et des rongeurs.
Diabète non insulino-dépendants	Peptide 1 de type glucagon (GLP-1) : stimule la libération d'insuline.	Sous-cutané : étudié chez des rongeurs.
Dégénérescence maculaire	CNTF	Oculaire : étudié chez les rongeurs.

grandes, tels les chiens, les singes et les hommes.

Pour traiter des individus diabétiques, on devrait leur implanter environ 700 000 îlots, soit deux milliards de cellules bêta productrices d'insuline. C'est 1 000 fois plus que ce que l'on a déjà encapsulé. Pour traiter des souris, 500 îlots suffisent ; on les extrait manuellement du pancréas de souris saines. Cependant, le prélèvement de 700 000 îlots à la main, ou même par des techniques semi-automatiques, est difficile. Le grand nombre d'îlots nécessaires pose un autre obstacle : dans les pancréas naturels, chaque îlot a son propre système vasculaire, alors que, dans les capsules, les îlots supportent mal leur environnement. L'implantation de pancréas artificiels fondés sur des îlots encapsulés serait probablement un échec.

Les lignées de cellules résoudront-elles le problème ? Plusieurs équipes modifient des cellules pour leur faire sécréter de l'insuline en réaction aux signaux complexes qui activent les pancréas sains. On vise la création de cellules qui produiraient plus d'insuline

que les cellules normales et qui pourraient donc être implantées en nombre inférieur. Elles seraient adaptées à la survie dans l'environnement pauvre en nutriments et en oxygène des capsules. Il y a cinq ans, on croyait impossible la fabrication de telles cellules, mais les progrès réalisés en biologie cellulaire et moléculaire ont redonné de l'espoir.

Il faudra environ cinq ans pour que des lignées de cellules sensibles au glucose soient testées sur de grands animaux. Ensuite, les progrès jusqu'aux

essais cliniques devraient être rapides. Certains collègues sont plus optimistes que nous, d'autres restent prudents, mais tous considèrent que la mise au point d'un pancréas artificiel ou bio-hybride est une priorité. D'autres applications de la thérapie bio-hybride apparaîtront également. Pendant les 20 prochaines années, elle dépassera le stade de la recherche pour jouer un rôle clé dans le traitement de certaines maladies humaines parmi les plus réfractaires et les plus invalidantes.

Michael LYSAGHT est professeur à l'Université Brown et président du Centre de médecine cellulaire de Rhode Island. Patrick AEBISCHER est directeur du Centre de thérapie génique de l'Université de Lausanne.

P. AEBISCHER et M.J. LYSAGHT, *Immunoisolation and Cellular Xenotransplantation*, in *Xeno*, vol. 3, n° 3, pp. 43-48, juin 1995.

Robert P. LANZA, David K.C. COOPER et William L. CHICK, *Les xénotrans-*

plantations, in *Pour la Science*, septembre 1997.

Robert P. LANZA, Robert LANGER et William L. CHICK, *Principles of Tissue Engineering*, R.G. Landes Company, 1997.

D.F. EMERICH et al., *Treatment of Central Nervous System Diseases with Polymer-Encapsulated Xenogeneic Cells*, in *Cell Transplantation for Neurological Disorders*, sous la direction de Thomas B. Freeman et Hakan Widner, Humana Press, 1998.

Les organes artificiels

DAVID MOONEY • ANTONIOS MIKOS

Faute d'organes que l'on peut greffer, on construit des organes vivants, en partie synthétiques.

Chaque jour, des milliers d'individus sont hospitalisés en raison d'une défaillance d'un de leurs organes vitaux. La majorité d'entre eux meurent, faute d'organes à transplanter. En France, seuls 50 pour cent des patients qui avaient besoin d'une greffe cardiaque en ont bénéficié en 1998. Les foies, les reins et la peau sont également en quantités insuffisantes. Aujourd'hui on répare plus facilement les véhicules accidentés que leur conducteur, parce qu'on ne dispose pas, pour les êtres vivants, de pièces de rechange. La création de tissus ou d'organes d'origine humaine, nommés néo-organes, devrait bouleverser la chirurgie des prochaines décennies.

On envisage ainsi d'injecter des molécules, par exemple des facteurs de croissance, à l'intérieur d'une blessure afin de provoquer la migration des cellules du patient vers la zone lésée, leur spécialisation, et ainsi la régénération du tissu. On envisage aussi de greffer des structures en polymère biodégradable comprenant des cellules,

celles du patient ou celles d'un donneur. Après la transplantation, les cellules se diviseraient, envahiraient la structure, tandis que les polymères artificiels se dégraderaient ; on obtiendrait ainsi un néo-organe.

La fabrication de ces néo-organes se fonde sur les progrès fondamentaux de la biologie et de la physique des matériaux.

On est encore loin des prouesses techniques dépeintes dans les œuvres de science-fiction, mais l'ingénierie des tissus est déjà en œuvre dans certains hôpitaux : on fabrique de la peau, du cartilage, de l'os, des ligaments et des tendons ; on progresse vers la confection d'organes complexes composés de plusieurs types de cellules, tels que les foies, les reins, les seins, les vessies et les intestins. Les études d'embryologie démontrent la faisabilité de l'entreprise et révéleront comment commander l'organogenèse et la différenciation cellulaire.

L'utilisation de composés qui déclenchent la réparation des tissus est la première voie explorée. On sait que le

comportement des cellules est guidé par des composés biochimiques lors des cicatrisations et des régénérations.

Une pincée de protéine

En 1965, à l'Université de Californie, Marshall Urist a observé la formation d'un nouveau tissu osseux chez des animaux à qui il avait injecté de l'os pulvérisé. Cette observation conduisit à l'identification des protéines morphogénétiques osseuses (BMP) responsables de cette activité ; puis les biochimistes ont identifié les séquences d'ADN qui codent ces protéines. Aujourd'hui, plusieurs sociétés produisent les protéines morphogénétiques osseuses humaines en cultivant des cellules de mammifères qui ont reçu les séquences isolées.

Les produits commercialisés sont testés dans plusieurs hôpitaux : on étudie leur faculté de régénération du tissu osseux pour la cicatrization des fractures aiguës traumatiques et pour l'accélération de la régénération des tissus périodontaux qui entourent l'os et qui sont responsables de sa croissance. La Société *Creative BioMolecules* a montré que la protéine morphogénétique osseuse BMP-7 est aussi efficace qu'une greffe osseuse à partir d'un os prélevé sur une autre partie du corps pour consolider des fractures de la jambes toujours ouvertes après neuf mois.

La régénération des tissus ne donne de bons résultats que si les nouveaux tissus sont bien irrigués par le sang qui les nourrit et qui les oxygène. Judah Folkman, de l'École de médecine de Harvard, a identifié des composés qui assurent la vascularisation des tissus alors qu'il cherchait à bloquer la croissance cellulaire des tumeurs cancéreuses.

En 1972, il a ainsi proposé d'asphyxier les tumeurs grâce à des inhibiteurs de la croissance des vaisseaux



1. UNE MATRICE EN FORME DE NEZ, en polymère synthétique (à gauche), est «ensemencée» avec des cellules nommées chondrocytes. Progressivement, ces cellules remplacent le polymère par du cartilage (à droite) et forment un implant que l'on peut greffer.