

La Thérapie génique - 1/5

Des précisions sur la thérapie génique, où quand les médecins modifient votre être propre...

La thérapie génique est une technique tout à fait expérimentale. Elle n'est pas appliquée aux humains que pour remédier à des maladies incurables : la thérapie génique est souvent l'ultime espoir pour les personnes où les traitements tels que la chimiothérapie ou la radiothérapie ont échoué. Elle consiste simplement à changer un gène malade (donc une séquence d'ADN génératrice de la maladie) par un gène normal. Mais cette expérience doit obéir à des règles strictes et complexes, ce qui diminue le nombre de patients. Les maladies où la thérapie génique est envisagée comme moyen de guérison sont : les maladies héréditaires (hémophilie, mucoviscidose...), les cancers (leucémie, cancer du cerveau, du rein, du sein...), les maladies infectieuses mortelles tel que le sida ou encore les maladies neurologiques dégénératrices (maladie de Parkinson).

Sur quelles cellules pouvons-nous intervenir ?

Quelles sont les techniques et les moyens à employer dans la génothérapie ?

Les modifications s'expriment-elles à long terme et quelles sont les perspectives d'avenir ?

I/ Comment ça marche ?

La technique choisie pour la génothérapie dépend entièrement de l'emplacement du gène malade dans le corps humain. Il est évident que s'il se trouve dans le cerveau, la technique sera plus compliquée que s'il se trouve dans le sang qui est le cas le plus simple à soigner. Le vecteur est l'outil principalement utilisé ; plus particulièrement le virus (adénovirus et rétrovirus) pour ses propriétés de parasites. Il arrive facilement à pénétrer dans les cellules pour survivre.

Il les contrôle grâce à l'ADN et prolifère ainsi de cellules en cellules, voilà pourquoi il est intéressant pour la génothérapie ! Sa capacité de prolifération dans les cellules en fait un outil idéal. On le rend inoffensif en le privant de certaines de ses régions infectieuses pour l'être porteur. On lui intègre "le gène" puis on l'assimile au corps pour qu'il aille contaminer les cellules malades. Ainsi il libère "le gène" lors du parasitage et le défaut génétique dans la séquence de l'ADN est corrigé. Il existe tout de même d'autres vecteurs et d'autres outils.

Nous trouvons deux techniques pour soigner par génothérapie :

La technique in vitro

Cette technique consiste à prélever des cellules infectées du malade et à y introduire le gène sain. Il existe plusieurs pratiques : il y a la technique par transfection, qui permet d'introduire de l'ADN dans le noyau d'une cellule, mais le vecteur viral peut aussi être utilisé pour transporter le transgène.

Lorsque le nouveau gène est dans les cellules, on le réintroduit dans le corps par une injection intraveineuse. La technique in vitro ne peut être utilisée que pour corriger les défauts génétiques se rapportant au sang ou aux cellules que celui-ci peut atteindre.

La technique in vivo

La technique consiste à associer le transgène thérapeutique à un vecteur le plus souvent viral. Ce vecteur doit aller affecter le groupe cellulaire pour changer l'information génétique. Mais cette technique est plutôt théorique que pratique !

Il existe d'autres vecteurs, par exemple pour la mucoviscidose qui est une maladie qui se traduit par

La Thérapie génique - 2/5

L'augmentation des viscosités des bronches, on utilise la technique in situ : une solution de microgouttelettes composée du gène adéquat est vaporisée dans l'air respiré par le patient ; comme cela le gène peut atteindre les cellules affectées qui tapissent la paroi des bronches et le corriger.

L'organoïde (vecteur inerte) est un minuscule organe artificiel contenant les cellules portant le transgène. Cet organoïde produit les protéines manquantes au corps, il est greffé à un lieu spécifique.

On peut aussi introduire directement le transgène thérapeutique par une piqûre intramusculaire. Il a été prouvé que cette expérience peut se révéler prometteuse.

Toutes ces techniques ne sont valables que pour certaines maladies héréditaires, dites récessives, où n'intervient qu'un seul gène. Pour les maladies polygéniques ou héréditaires à transmission dominante, les techniques sont plus complexes : il faut apporter le bon gène et détruire le gène défectueux qui produit une substance toxique.

Toutes ces expériences font rêver mais il y a très peu de cas pathologiques soignés. De plus, il est parfois trop tard pour intervenir, comme dans les maladies neurologiques où les cellules nerveuses ne se renouvellent pas et ont une durée de vie trop courte.

II/ Les différents types de thérapie génique

Génothérapie germinale

La thérapie génique germinale consisterait à intervenir sur les gènes lors du développement de l'embryon ou sur les cellules germinales d'un adulte (ovules ou spermatozoïdes). Cette modification du gène malade à cette période embryonnaire ou dans les gamètes serait transmise à toutes les cellules du corps donc le génome de l'individu serait modifié. De plus, ce nouveau génome serait transmis à la descendance du malade.

Cette pratique est donc interdite pour des questions d'éthiques (car dans l'avenir cette pratique pourrait être utilisée à des fins abusives ou eugéniques) et par sa complexité (on ne connaît pas les effets indésirables et cette pratique exercée sur des souris les a rendu stériles).

Génothérapie somatique

La thérapie génique somatique consiste à corriger un gène défectueux dans des cellules non germinales. Cette pratique est celle appliquée maintenant par les spécialistes lorsque l'on parle de génothérapie.

La thérapie génique somatique vise à modifier un gène dans un groupe cellulaire prédéfini. Exemple pour la myopathie : la génothérapie intervient sur les cellules musculaires. La modification sera juste apportée à la descendance de ces cellules.

III/ D'où vient cette méthode et où en sommes nous aujourd'hui ?

La génothérapie a été appliquée pour la première fois à l'homme en 1989 aux Etats-Unis, mais la première véritable expérience thérapeutique eut lieu en 1990 dans le même pays sur un enfant. La première expérience en France a été tentée en 1993.

La Thérapie génique - 3/5

D'un point de vue économique, le développement de cette technique a commencé au début des années 1990, qui a été marqué par une période euphorique pendant laquelle plusieurs sociétés pharmaceutiques ont vu en la thérapie génique la technologie qui remplacerait les médicaments au XXI^e siècle. C'est ainsi que la majorité des compagnies du secteur des biotechnologies ont fait leur entrée en bourse entre 1993 et 1995. Chacune de ces sociétés a alors mis en place un programme de recherche consacré à la thérapie génique :

L'Américain Pfizer a mis en place une structure baptisée "Pfizergen" dont le but est de coordonner l'ensemble des travaux concernant non seulement la thérapie génique mais également la compréhension des composantes génétiques des maladies.

Genetic Therapy (Etats-Unis) mène des recherches consacrées au sida, au cancer, et à la mucoviscidose (210 millions de Francs).

Somatix (Etats-Unis) s'intéresse au cancer et au sida (150 millions de Francs).

Transgène (France) travaille sur le sida, le cancer, la mucoviscidose et les myopathies (150 millions de Francs).

Viagene (Etats-Unis) mène des travaux sur le sida et le cancer (120 millions de Francs).

Targeted Genetics (Etats-Unis) travaille sur le sida, le cancer, et la mucoviscidose (90 millions de Francs).

Gencell (France) privilégie trois axes thérapeutiques : le système nerveux central, le système cardio-vasculaire et le cancer. Trois programmes sont actuellement en cours de développement, deux avec l'Américain Introgène et un avec le Français Genopoïetic concernant la cancérologie. En outre, plusieurs projets font l'objet de travaux, en particulier avec l'Américain Darwin Molecular sur le système nerveux central, et l'Institut Pasteur de Lille sur le système cardio-vasculaire.

Actuellement, la génothérapie continue de se développer mais n'a pas encore conquis la confiance de tous les spécialistes et des malades. Une centaine de demandes au monde ont eu l'accord des autorités sanitaires : 80% des demandes concernent le traitement du cancer. Les tentatives de traitement génétique pour les maladies héréditaires sont peu nombreuses.

CONCLUSION :

La génothérapie est l'expérience thérapeutique de l'avenir. Les outils pour la traiter sont peu nombreux et pas toujours très fiables, mais de nouveaux seront découverts ! A notre époque beaucoup de facteurs entrent en jeu et diminuent le nombre de "candidats" à la thérapie génique. Le coût, les effets indésirables et l'efficacité à longs termes sont les grandes préoccupations des chercheurs. Pour le coût, les études et la recherche coûtent des millions de francs pour intervenir sur une maladie précise. Les effets indésirables ne sont pas négligeables lorsque l'on parle de modifier le génome : toutes les affinités entre les gènes ne sont pas connues. Les risques peuvent être importants et même plus grave que la maladie. Par exemple une génothérapie germinale pratiquée sur des souris les a rendu stériles ! Comme dit précédemment, il n'y a pas d'efficacité à long terme car la modification disparaît avec les cellules.

Peu de cas ont été soignés par la thérapie génique et l'on parle plus d'amélioration que de guérison proprement dite. Des effets indésirables chez les malades ont des fois suspendu la thérapie. Toutes les maladies ne peuvent être soignées et l'échec est omniprésent dans ce traitement thérapeutique.

La Thérapie génique - 4/5

Pour aller un peu plus loin, quelques explications :

Adénovirus : groupe de virus à ADN, isolés chez plusieurs espèces animales. Chez l'homme, ils sont responsables de pharyngites, de pneumonies...

ADN (Acide DésoxyriboNucléique) : grosse molécule en forme de double hélice, constituée de deux brins ; chaque brin est une succession de nucléotides ; les deux brins sont reliés entre eux par des liaisons hydrogène entre bases complémentaires. L'ADN est le support de l'information génétique : la séquence de nucléotides de l'ADN constitue l'information génétique. Il y a une molécule d'ADN par chromatide. Chaque molécule comporte de nombreux gènes.

Bases complémentaires : les bases azotées sont complémentaires deux à deux (A avec T et C avec G) ; cela signifie qu'elles ont des formes complémentaires.

Cancer : Prolifération anarchique de cellules envahissant et détruisant d'abord l'organe ou le tissu dans lequel elle a pris naissance, puis les tissus voisins, capable d'essaimer à distance et de récidiver après traitement.

Chimiothérapie : Ensemble des traitements faisant appel à des agents chimiques qui ont une action spécifique soit sur une région localisée de l'organisme (neuroleptiques dans le cas des maladies mentales), soit sur des germes pathogènes (sulfamides, antibiotiques), sur des parasites ou sur des cellules cancéreuses (antimétaboliques, antimitotiques, etc.).

Chromatide : "bras" d'un chromosome ; une chromatide contient une molécule d'ADN.

Clonage positionnel : approche qui cherche à identifier les gènes grâce à leur localisation.

Eugénisme : théorie et ensemble des méthodes qui visent à améliorer le patrimoine génétique.

Gène : portion de chromosome, donc de molécule d'ADN, qui représente l'information génétique pour faire une molécule protéique (ces molécules protéiques sont responsables des caractéristiques de l'individu). Chaque gène est caractérisé par sa séquence de nucléotides.

Génothérapie : autre terme pour désigner la thérapie génique.

Hémophilie : maladie héréditaire entraînant un défaut de la coagulation sanguine, atteignant les hommes et transmise par les femmes.

In situ : dans cette technique le vecteur de transfert est directement placé au sein du tissu cible.

In vivo : à l'intérieur du corps.

In vitro : à l'extérieur du corps.

Leucémie : affection sanguine maligne, aiguë ou chronique, caractérisée par une prolifération cancéreuse des globules blancs et de leurs cellules souches (blastes) dans la moelle osseuse et dans le sang.

Maladie de Parkinson : maladie fréquente qui apparaît vers la cinquantaine ou chez les personnes âgées, se traduisant par des tremblements et par la rigidité du tonus musculaire.

La Thérapie génique - 5/5

Maladie neurologique dégénératrice : maladie spécifique au système nerveux central, comme le cerveau...

Mucoviscidose : maladie familiale à transmission récessive, entraînant une anomalie des sécrétions muqueuses. Cette affection est caractérisée par un excès de viscosité du mucus sécrété par les glandes muqueuses (surtout respiratoires, digestives et pancréatiques). Chez le nouveau-né, la maladie se manifeste souvent par une occlusion intestinale par le méconium (iléus méconial); chez les enfants plus âgés, la maladie entraîne une insuffisance respiratoire et une insuffisance pancréatique chronique. Le traitement consiste à remplacer les enzymes digestives absentes, à fluidifier les sécrétions bronchiques, à prévenir et à traiter les infections respiratoires; le taux de mortalité reste très élevé chez les enfants porteurs de cette affection.

Nucléotide : unité de structure des brins de l'ADN ; un nucléotide est constitué d'un sucre (désoxiribose), d'un acide phosphorique et d'une base azotée. Dans l'ADN, il existe 4 sortes de nucléotides, qui diffèrent uniquement par la base azotée qu'ils contiennent : nucléotide à adénine, nucléotide à thymine, nucléotide à cytosine, nucléotide à guanine. La séquence de nucléotides représente l'ordre d'enchaînement des nucléotides dans la molécule d'ADN, soit l'information génétique.

Radiothérapie : ensemble des traitements utilisant les rayonnements ionisants.

Rétrovirus : nom générique des virus dont l'ARN peut se transcrire en ADN et qui est capable de s'intégrer dans le génome d'une cellule.

Transgène : gène responsable de la maladie, il s'appelle ainsi car c'est le gène qui doit être remplacé. Le transgène thérapeutique est le même gène que celui précurseur de la maladie mais celui-ci exprime la séquence d'ADN capable de produire la protéine régulatrice du défaut.

Vecteur : il en existe deux sortes, les inertes et les viraux. Le vecteur est préférable à utiliser pour transporter le transgène dans les parties du corps difficiles d'accès.

Plus d'infos et schémas [sur mon site](#).