

Cet enfant venu au monde avec une immunodéficience grave attend dans sa bulle stérile d'être sauvé par la thérapie génique.



Traiter les maladies avec des gènes

Le principe de la thérapie génique consiste à introduire la version «fonctionnelle» d'un gène défectueux dans les cellules malades pour pallier la fonction déficiente, ou à inhiber une fonction «perturbatrice» en y apportant l'information génétique appropriée. Ce qui paraît a priori relativement simple est en réalité très complexe. Comme bien souvent, les chercheurs s'inspirent de la nature: sachant que les virus sont capables d'introduire leur matériel génétique dans les cellules puis de l'incorporer dans le génome, ils introduisent la séquence génétique désirée dans des virus atténués qui la transportent dans le noyau cellulaire. Le gène s'intègre de manière stable dans le matériel génétique de la cellule et – si tout se passe comme prévu – y exerce son effet durablement. Dans certaines maladies, il suffit d'introduire l'information génétique temporairement dans les cellules à l'aide de plasmides (petites séquences d'ADN circulaires) pour obtenir un effet thérapeutique.

La thérapie génique est dite «somatique» parce qu'elle se limite à la correction génétique de cellules du corps. Comme les interventions chirurgicales, cette correction n'a d'effets que sur la personne traitée. Par contre, la modification génétique de cellules germinales aurait non seulement des effets sur l'individu mais aussi sur sa descendance. Actuellement, la thérapie génique germinale est interdite dans le monde entier.

Une alternance de succès et de revers

L'idée de traiter certaines maladies humaines avec des gènes remonte à plus de 30 ans déjà. Cette méthode thérapeutique fut testée pour la première fois en 1990 aux Etats-Unis sur une fillette de quatre ans souffrant d'une maladie héréditaire rare, le syndrome combiné d'immunodéficience (SCID). Au début, chercheurs et médecins avaient focalisé leur attention sur le traitement de maladies héréditaires graves, mais

le spectre thérapeutique s'est ensuite étendu à d'autres affections: cancer, sida, maladies cardiovasculaires, neuropathies, blessures telles que fractures, plaies et brûlures. A ce jour, la thérapie génique a été appliquée à environ 3500 patients dans le cadre de dizaines d'études expérimentales menées un peu partout dans le monde. Le passage de la thérapie génique du laboratoire à la pratique déclencha un élan d'euphorie, d'autant plus que les premières applications cliniques furent couronnées de succès. La thérapie génique avait par exemple permis de guérir plusieurs enfants atteints d'immunodéficience congénitale, maladie à issue fatale en l'absence de traitement, et de traiter avec succès plusieurs patients atteints de troubles circulatoires graves. Cependant, la mort tragique, en 1999, de l'Américain Jesse Gelsinger et la survenue d'une leucémie chez deux enfants atteints d'un SCID déclenchèrent une âpre discussion sur les possibilités et limites de la thérapie génique.

L'interview suivante du professeur Sandro Rusconi, éminent spécialiste en thérapie génique, dresse le bilan de la situation actuelle de la recherche dans ce domaine en Suisse et à l'étranger et attire l'attention sur les obstacles qu'il reste à surmonter pour garantir une thérapie génique efficace et fiable en médecine humaine.

Kurt Bodenmüller
Directeur de la Fondation Gen Suisse

Les gènes-médicaments – du laboratoire à la clinique



Pr Sandro Rusconi

Directeur du programme national de recherche 37 «thérapie génique somatique», division de biochimie, département de médecine, Université de Fribourg

«Il serait faux de penser que la thérapie génique est en stagnation; les chercheurs font sans cesse des progrès, mais sans tambours ni trompettes et en faisant moins de promesses que pendant la période d'euphorie de la fin des années 90.»

Vous avez assumé la direction du programme national de recherche 37 «thérapie génique somatique» de 1996 à 2001. Qu'est-ce qui vous a incité à opter pour ce domaine de recherche?

Ce sont ma spécialisation en biologie moléculaire et mon intérêt pour les virus qui m'ont conduit à la thérapie génique. Mes connaissances sur ces micro-organismes m'ont presque naturellement amené à les utiliser comme véhicules pour le transfert de gènes. En 1994, j'avais déjà commencé à travailler avec des adénovirus. Lorsque le PNR 37 a été lancé, je venais tout juste d'être nommé professeur à Fribourg. Outre mes compétences en biologie moléculaire, ce fut probablement la revalorisation de la région bilingue de Fribourg qui m'a valu cette nomination. Je me suis aussitôt attelé à cette tâche avec beaucoup d'enthousiasme et j'ai appris beaucoup en l'assumant.

Comment est-on arrivé au développement de la thérapie génique?

L'idée de remanier des gènes et de les réintroduire en tant que fonctions dans un organisme avait déjà été postulée au début de l'ère du génie génétique, dans les années 60 et 70, mais il était encore impossible de la réaliser à cette époque. L'utilisation des gènes a commencé dans les années 80 par l'ère des «gènes utilisés comme sondes», donc comme outils de précision pour le diagnostic de certaines maladies héréditaires. Dans les années 90, l'apparition des premiers médicaments produits par génie génétique tels que l'insuline et l'érythropoïétine marque le début de l'ère des «gènes utilisés comme usines». Ce n'est que vers la fin du siècle dernier que nous sommes entrés grâce à la thérapie génique dans l'ère des «gènes-médicaments».

La thérapie génique repose donc sur l'utilisation de gènes-médicaments. Comment cela fonctionne-t-il?

Comme les médicaments, les gènes peuvent être utilisés soit pour pallier une fonction déficiente dans l'organisme, soit pour inhiber ou supprimer une fonction existante. Du moment qu'il est possible de les introduire dans des cellules, rien ne s'oppose à leur utilisation en tant que médicaments. Il existe en principe deux stratégies de thérapie génique. La première – dite *ex vivo* – consiste à isoler des cellules, par exemple des cellules souches de la moelle osseuse, à les modifier génétiquement en laboratoire puis à les réintroduire dans l'organisme du patient. La seconde – dite *in vivo* – est un peu plus compli-

quée; elle consiste à introduire le gène directement dans les cellules du tissu à traiter ou d'organes tels que les veines, les muscles et le foie.

Comment fait-on pour introduire des gènes dans les cellules?

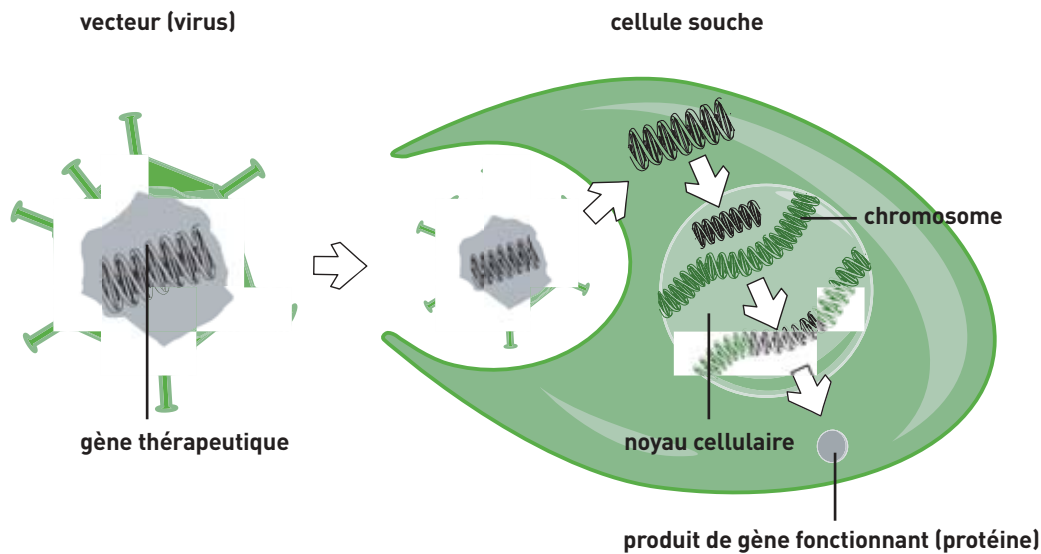
Grosses molécules composées d'une longue chaîne d'éléments de construction, les gènes ne peuvent normalement pas être introduits dans les cellules. Les virus, en revanche, ont développé au cours de leurs millions d'années d'existence, la capacité de pénétrer dans les cellules et d'intégrer leur matériel génétique dans le génome. Dès que l'on s'est rendu compte qu'ils étaient capables de porter un ADN supplémentaire, on a tout de suite pensé qu'ils pouvaient être utilisés comme véhicules, ou vecteurs, pour le transport de gènes thérapeutiques. Pour ce faire, il faut tout d'abord retirer les composants pathogènes de leur génome. Les vecteurs viraux sont des transporteurs de gènes efficaces, mais ils provoquent souvent des réactions inflammatoires et n'ont pas assez de place pour contenir un ADN supplémentaire. Pour transférer de gros gènes, les chercheurs utilisent des particules non virales tels que les liposomes. Il s'agit de bulles de graisse artificielles dotées de protéines virales qui facilitent l'accès des gènes à la cellule et l'intégration de l'ADN supplémentaire dans le noyau de la cellule. Les liposomes sont moins toxiques mais beaucoup moins efficaces que les virus. Une troisième approche consiste à injecter directement l'ADN nu sous forme de plasmides. Cette technique spéciale rarement utilisée ne fonctionne pour l'instant que pour les cellules musculaires.

Dans quelles maladies la thérapie génique est-elle indiquée?

La thérapie génique est indiquée, d'une part, dans les maladies héréditaires dues à un seul gène défectueux. Dans ces cas-là, il suffit en principe d'introduire la copie d'un gène sain dans le matériel génétique des cellules concernées pour pallier la fonction déficiente, voire guérir la maladie. Cette méthode a donné de bons résultats chez des enfants atteints d'immunodéficience congénitale ou des hémophiles. D'autre part, dans les maladies héréditaires plus complexes, dues à plusieurs gènes défectueux, ou dans les maladies en partie héréditaires et en partie acquises comme le cancer, où il est possible d'obtenir non pas la guérison mais une amélioration symptomatique avec un seul gène thérapeutique. Actuellement, des études sont menées à titre expérimental sur des maladies comme le Parkinson et l'Alzheimer, que l'on essaie de traiter en ralentissant la dégénérescence des cellules nerveuses concernées. La troisième catégorie comprend les pathologies acquises, telles que les fractures, les plaies, les brûlures et les troubles de la circulation, dans lesquelles le gène est censé stimuler le processus de guérison ou la formation de nouveaux vaisseaux sanguins.

Quels succès thérapeutiques a-t-on obtenu à ce jour avec la thérapie génique?

Aucun des essais menés à ce jour n'a été définitivement couronné de succès dans toutes les



Exemple de thérapie génique. Le gène thérapeutique est introduit à l'aide d'un virus dans le génome d'une cellule souche. Celle-ci se met alors à fabriquer une protéine qui va rétablir la fonction qui faisait défaut dans l'organisme ou inhiber, voire supprimer une fonction «perturbatrice».

phases cliniques. C'est la raison pour laquelle toutes les thérapies géniques actuelles doivent être qualifiées d'expérimentales. Néanmoins, un succès thérapeutique a été obtenu dans une dizaine d'essais cliniques. Plusieurs enfants en bas âge atteints d'une immunodéficience congénitale sévère (SCID) ont été guéris et donc sauvés par un traitement génique des cellules souches hématopoïétiques de la moelle osseuse. Chez plusieurs patients atteints de troubles circulatoires graves (ischémie), l'administration de gènes codant pour des facteurs de croissance impliqués dans l'angiogenèse a permis de rétablir la circulation locale et d'éviter ainsi l'amputation. Il existe aussi quelques projets fort prometteurs dans le domaine de la thérapie du cancer. Des virus s'attaquant uniquement aux cellules cancéreuses empêcheraient la croissance de la tumeur sans porter atteinte aux autres cellules de l'organisme. Mais il va falloir s'armer de patience avant que ces traitements ne soient d'usage courant en médecine.

La mort de Jesse Gelsinger en 1999 à l'Université de Pennsylvanie fut un échec cinglant pour la thérapie génique. Que s'est-il passé au juste?

Il est maintenant prouvé que le décès de Jesse Gelsinger est imputable non pas à la thérapie génique mais à un traitement fautif. En effet, les médecins avaient commis de graves erreurs. Selon les règles de la Good Medical Practice (GMP), Gelsinger n'aurait pas dû participer à ce projet, car il ne souffrait que d'une forme légère de la maladie qui aurait pu être traitée médicamenteusement. Il ne fut admis à ce projet que parce qu'il l'avait expressément demandé aux médecins. En outre, le protocole d'essai ne prévoyait pas d'injecter les virus par la veine porte du foie. La troisième erreur fut d'administrer une dose d'adénovirus beaucoup trop forte qui devait fatalement provoquer une réaction immunitaire. En fin de compte, le malade est décédé à la suite d'un choc septique et d'une défaillance des organes vitaux. Trois erreurs furent donc commises en même temps! Vu sous cet angle, le cas Gelsinger n'est pas représentatif du risque inhérent à la thérapie génique.

Sur ce, les autorités ordonnèrent la suspension ou même l'arrêt de nombreuses études de thérapie génique. Réaction justifiée?

Rétrospectivement, ce fut une bonne réaction. Il a fallu attendre jusqu'à ce jour pour comprendre que la thérapie génique a beaucoup souffert de l'euphorie boursière de la fin des années 90. Il y avait trop d'argent et trop d'intérêts économiques en jeu. Cette ambiance de chercheurs d'or a incité beaucoup d'opportunistes étrangers à ce domaine à sauter dans le train en marche. Or ils n'avaient pas les compétences nécessaires et manquaient de préparation; ils travaillaient à la légère, sans soin. Ce cuisant échec fut bien sûr à l'origine du ralentissement de la recherche dans ce domaine et hélas de l'arrêt de quelques projets méritants. Mais il eut aussi pour effet de remettre de l'ordre et du sérieux dans la recherche en thérapie génique et d'éliminer les intérêts financiers excessifs. Ainsi donc, le cas Gelsinger a aussi eu des retombées positives, abstraction faite de la mort tragique et regrettable de ce jeune homme.

L'année dernière, la thérapie génique a essuyé un nouvel échec lorsque deux des dix enfants SCID traités avec succès ont développé une maladie de type leucémique. Comment cela est-il arrivé?

Il s'agit effectivement d'un problème technique de la thérapie génique actuelle. Les vecteurs utilisés jusqu'à présent incorporent les gènes au hasard dans le génome, ce qui peut avoir des conséquences négatives dans plusieurs régions du matériel génétique. Je fais référence aux proto-oncogènes qui jouent un rôle important dans le développement de l'organisme mais qui sont ensuite éliminés parce devenus superflus. Si la séquence thérapeutique parvient à proximité d'un tel gène, celui-ci peut être réactivé. C'est exactement ce qui s'est produit dans les deux cas de leucémie mentionnés plus haut. On suppose en outre que le gène thérapeutique a conféré à ces cellules un avantage de survie supplémentaire. Elles ont continué à se développer et sont devenues trois ans plus tard des cellules cancéreuses. En raison de l'effet synergique associé à cette thérapie du SCID,

on suppose que le risque de cancer est considérablement plus faible dans d'autres traitements. Par bonheur, les deux enfants concernés ont pu être traités avec succès et sont aujourd'hui de nouveau en parfaite santé.

Est-il possible d'incorporer le gène thérapeutique à un endroit précis du génome?

La bonne nouvelle d'abord: oui, il est aujourd'hui possible d'incorporer un gène dans un site précis ou même de corriger un élément de construction déterminé. La mauvaise nouvelle est que cela n'est pas assez efficace. Pour accroître l'efficacité, on utilise certaines enzymes de virus et bactériophages qui coupent la séquence cible à un endroit précis de l'ADN pour y incorporer le gène thérapeutique. Bien que cela fonctionne déjà dans les modèles animaux, ces méthodes ne sont pas encore prêtes à être appliquées chez l'homme. Nous devons encore y travailler.

Quand ces expériences animales efficaces seront-elles prêtes à être utilisées en clinique?

Je pense que les modèles utilisant ces nouveaux vecteurs arriveront dans quatre à cinq ans dans le domaine clinique, où ils devront alors confirmer leur efficacité. Des études de thérapie génique sont déjà en cours pour le traitement du cancer du foie, du mélanome malin, des cardiopathies et du sida. Il faut attendre les résultats des études cliniques de phase III, qui exigent un énorme investissement de temps, d'argent et de ressources que seules les grandes entreprises privées peuvent se permettre. Les lentivirus, nouvelle génération de vecteurs prometteurs, sont des virus inoffensifs apparentés au VIH et capables d'infecter des cellules non mitotiques. Cette propriété est particulièrement importante pour le traitement des cellules nerveuses – par exemple dans l'Alzheimer et le Parkinson.

Le PNR 37 a permis à la Suisse de jouer un rôle important dans la recherche mondiale en thérapie génique. Où en sommes-nous aujourd'hui?

Le PNR 37 s'est déroulé pendant la phase euphorique de la thérapie génique. Au cours de cette période, la Suisse a obtenu d'excellents résultats lors des essais précliniques et cliniques. Dix pour cent des thérapies géniques administrées dans le monde ont eu lieu en Suisse, ce qui est énorme en comparaison internationale. Aujourd'hui, la situation s'est considérablement calmée. Néanmoins, il serait faux de penser que la thérapie génique est en stagnation; les chercheurs font sans cesse des progrès, mais sans tambours ni trompettes et en faisant moins de promesses. Ils s'acquittent de leur tâche avec soin et application. Actuellement, une demi-douzaine de groupes travaillent en Suisse dans le domaine de la thérapie génique, la moitié en recherche fondamentale, l'autre en recherche appliquée (essais cliniques).

Que pensez-vous, en tant que chercheur, de nos conditions-cadres légales?

La Suisse s'est toujours montrée très libérale en matière de recherche génétique et j'apprécie que le Parlement et les commissions accordent certaines libertés à la recherche. Reste à savoir ce que nous apporteront les nouvelles lois concernant la recherche sur les cellules souches et la recherche sur l'être humain. Je crois que nous sommes sur la bonne voie et que notre système

démocratique est efficace. Il est vrai que les décisions tardent parfois à être prises, mais cela est dû au fait que les sujets font préalablement l'objet de discussions approfondies. Je suis sûr que nous trouverons des solutions qui privilégient le bon sens commun et non les émotions.

La thérapie germinale est interdite dans le monde entier, alors qu'elle permettrait théoriquement de guérir certaines maladies héréditaires. Pensez-vous que cela est justifié?

Pour le moment, nous n'avons ni les conditions-cadres légales ni les conditions-cadres techniques



nécessaires pour la thérapie des cellules germinales. Dès que les méthodes destinées à la correction ciblée et fiable des gènes auront été mises au point, je pense qu'il faudra rouvrir le dossier de la thérapie germinale. Pour moi, en tant que biologiste et thérapeute généticien, cela serait légitime. La thérapie germinale permettrait non seulement de guérir les maladies héréditaires graves chez l'individu, mais aussi d'éviter qu'une déficience génétique ne soit transmise à la prochaine génération. Le danger, c'est que l'on ouvrirait ainsi la porte à l'eugénisme. La tentation serait grande. Si la société n'est pas prête à prendre les mesures qui s'imposent pour prévenir les abus, les mises en garde des éthiciens seront plus que justifiées.

De grands espoirs sont placés dans la recherche sur les cellules souches, notamment pour le traitement des maladies incurables. Est-ce là une alternative ou un complément à la thérapie génique?

Bonne question. Dans bon nombre de cas, la thérapie génique ne peut être proposée en tant que traitement individuel. Elle ne constitue qu'une solution provisoire, surtout si elle est utilisée pour le traitement symptomatique d'une maladie. Par exemple, si les cellules dans lesquelles le gène thérapeutique a été introduit au bon endroit sont sélectionnées et réutilisées, il s'agit d'une thérapie cellulaire et génique combinée. D'autre part, la thérapie cellulaire, si elle utilise les propres cellules souches du patient, a besoin de la thérapie génique pour la correction du défaut génétique. Ces deux thérapies ne sont pas en compétition mais se complètent mutuellement. La recherche sur les cellules souches devrait se garder de promettre monts et merveilles si elle ne veut pas commettre les mêmes erreurs que la recherche sur la thérapie génique.

Toutes les thérapies géniques actuelles en sont encore au stade expérimental. Quelques-unes d'entre elles ont déjà prouvé leur efficacité thérapeutique lors d'essais cliniques.

Adresse:

«Le dialogue est notre objectif»
Fondation Gen Suisse
Aarberggasse 29
CH-3011 Berne
T +41 (0)31 356 73 84
F +41 (0)31 356 73 01
kontakt@gensuisse.ch
www.gensuisse.ch