

En 1993, pour la première fois le Téléthon fait entrer la thérapie génique dans le domaine public. Le défi de la thérapie génique est lancé : parvenir à corriger des pathologies graves en intervenant à l'intérieur des cellules d'un organisme humain par l'intermédiaire de l'ADN médicament.

Dégager les caractères communs et les différences entre la thérapie génique et la transgénèse. Expliquer pourquoi la réussite de la thérapie génique est variable suivant le type de cellules traitées.

Certains enfants souffrent d'un déficit immunocombiné sévère (DICS) lié à une mutation d'un gène porté par la partie propre au chromosome X ; seuls les garçons sont touchés (1 sur 300 000 naissances) et leur espérance de vie hors traitement n'excède pas un an. Ils sont en effet très vulnérables aux infections et doivent donc vivre protégés des micro-organismes, dans un lieu stérile, une « bulle » de plastique. Leur fragilité est due au fait que, par la suite de la mutation, des cellules souches qui donnent normalement naissance aux lymphocytes T sont incapables de le faire. Ces enfants sont donc dépourvus de lymphocytes T. La greffe de moelle osseuse, thérapie lourde mais efficace, n'est, faute de donneur compatible, possible que dans un cas sur cinq.

#### Doc1a. Le déficit immunocombiné sévère (DICS).

La séquence codante du gène impliqué dans ce déficit immunitaire a une longueur de 1110 nucléotides. Le gène code un récepteur membranaire ( $\gamma$ C) qui permet aux cellules souches, à l'origine des lymphocytes T, de répondre à des signaux de l'organisme en se multipliant et en donnant des lymphocytes T. Chez des garçons traités, l'allèle muté est caractérisé par la position de la séquence suivante (brin non transcrit).

873  
... ... ATG CCC TGA ATT CCC ... ...

Dans le code génétique, les codons UGA, UAG, UAA  
sont des codons stop.

#### Doc1c. Une séquence du gène $\gamma$ C.

La moelle osseuse des enfants (cinq lors de la première tentative) est prélevée et les cellules précurseurs (cellules souches) des lymphocytes T sont isolées et mises en culture en présence de facteurs favorisant leur multiplication.

Pour transformer les cellules souches prélevées, on a utilisé un vecteur viral, le rétrovirus de la leucémie de Moloney. Au préalable, on a associé, par une suite de manipulations complexes, à l'ARN de ce rétrovirus un allèle fonctionnel du gène  $\gamma$ C sous sa forme ARN ; cet ARN viral a été privé des séquences responsables de sa reproduction au sein de la cellule hôte.

La culture de cellules souches est conduite en présence de ce vecteur viral durant trois jours. Au cinquième jour, les cellules sont réinjectées dans la circulation de l'enfant et regagnent la moelle des os. Le traitement est alors terminé.

La présence des premiers lymphocytes T a été détectée trois mois après chez trois des enfants traités, un mois et demi après pour le quatrième ; la guérison du cinquième enfant a été plus tardive sans doute par suite d'une grave infection contractée avant le traitement.

Aujourd'hui, neuf enfants ont été traités de la sorte, mais on ne dispose d'un recul suffisant que pour les cinq premiers qui trois ans après vont toujours aussi bien.

#### Doc2. Protocole de la thérapie génique.

873  
(a) ... ... ATG CCC CGA ATT CCC ... ...

873  
(b) ... ... ATG CCC TGA ATT CCC ... ...

#### Doc3. Génotype de l'enfant après traitement : lymphocytes T (a) ; autres cellules de l'organisme (b).

Il s'agit selon le même protocole que pour les enfants souffrant de DICS, d'introduire un allèle fonctionnel du gène CFTR à l'intérieur des cellules cibles qui sont ici les cellules revêtant intérieurement les bronches et les cellules pancréatiques.

Par suite de l'impossibilité de prélever et donc de transformer les cellules cibles en dehors de l'organisme, la thérapie s'effectue par injection de virus recombinés à l'intérieur de l'organisme.

Les résultats des premiers essais cliniques ont été décevants du point de vue de leur efficacité. La thérapie génique de la mucoviscidose doit encore franchir de nombreux obstacles avant de devenir un fait.

#### Doc4. Essais de thérapie génique de la mucoviscidose.

Elle interdit de pratiquer chez l'Homme une thérapie génique germinale, c'est-à-dire d'introduire un gène directement dans l'œuf fécondé ou encore les cellules souches embryonnaires (premières cellules non différenciées résultant de la division de l'œuf). Chez les animaux ou les végétaux, cette technique permet de produire des organismes génétiquement modifiés qui peuvent transmettre le transgène à leur descendance.

Seule la thérapie génique somatique est possible pour traiter certaines maladies héréditaires (mucoviscidose, maladie de Huntington, DICS, myopathie de Duchenne...).

Les essais de thérapie génique doivent être précédés d'une expérimentation chez l'animal et ne devraient être envisagés que chez des malades atteints de maladies sans traitement efficace connu et de pronostic grave pour justifier les risques potentiels dus à un traitement encore largement expérimental.

#### Doc5. La loi française de bioéthique (1994).

Docs extraits de Hatier TS 2002.