Olivier Revelant
Département Myoinfo, AFM

Maladies génétiques et gène-médicament :
une révolution médicale *

Cet article a pour but de fournir les bases indispensables à la compréhension de la révolution scientifique à laquelle on assiste dans le domaine de la génétique médicale. Il s'agit de donner des informations communes à chaque maladie que cet ouvrage évoque, mais également de jeter les bases de ces nouvelles stratégies thérapeutiques que sont les thérapies par les gènes, véritable révolution médicale. C'est un sujet particulièrement difficile tant au niveau du vocabulaire que de la complexité des mécanismes mis en jeu. Il est donc plus particulièrement destiné aux personnes ayant déjà quelques notions de génétique.

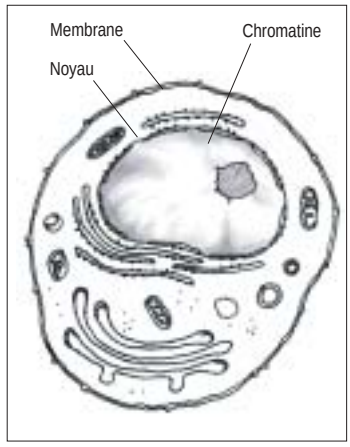

Figure 1. La cellule.

LA CELLULE, L'ADN ET LES GÈNES

Qu'est-ce qu'une cellule ?

La cellule est la structure de base de tout organisme vivant (fig. 1). Chez toutes les espèces à reproduction sexuée (dont l'homme), toutes les cellules dérivent d'une cellule unique, l'œuf, résultant de la fusion de deux cellules sexuelles parentales appelées gamètes (le spermatozoïde et l'ovocyte). Fondamentalement, toutes les cellules, ou presque, sont constituées de manière similaire. Une membrane sépare du milieu extérieur le cytoplasme, au sein duquel se déroule les réactions chimiques permettant d'assurer le bon fonctionnement de la cellule. Le cytoplasme abrite également un noyau qui renferme l'ADN, ou acide désoxyribonucléique. Au cours des divisions cellulaires successives, ce matériel génétique est copié, théoriquement, à l'identique. Toutes les cellules d'un même organisme possèdent donc, *a priori*, le même **patrimoine génétique**. Leur spécialisation, c'est-à-dire la mise en œuvre d'un fonctionnement spécifique à chaque organe ou tissu, se fait de proche en proche au fur et à mesure de la différenciation.

L'ADN, support de l'hérédité

L'ADN est une longue molécule constituée de l'agencement organisé de quatre molécules chimiques différentes, ou bases. Chez l'homme, le génome compte plus de trois milliards de bases. Cet ADN n'est visible au microscope que lors de certaines phases des divisions cellulaires. Il se présente alors sous une forme extrêmement compactée appelée chromosome (fig. 2). **L'ensemble des chromosomes constitue le**

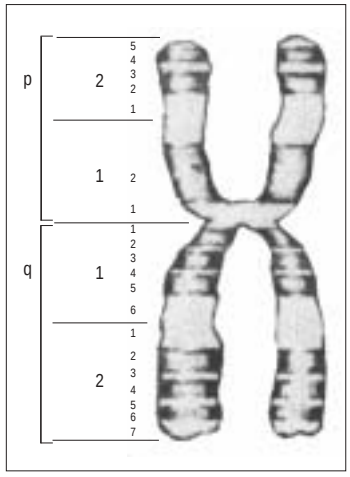

Figure 2. Le chromosome.

 *Source : "DEFICIENCES MOTRICES ET SITUATIONS DE HANDICAPS" - ed. APF - 2002

Figure 3. Le caryotype.

caryotype (fig. 3), caractéristique de l'espèce considérée. Le **message génétique** contenu dans l'ADN est codé et déchiffrable par la machinerie cellulaire. Certaines parties de l'ADN peuvent donc être véritablement lues et traduites par la cellule. **Ce sont les gène**s, répartis tout le long de la molécule d'ADN. On compte, dans le cas de l'espèce humaine, environ 30 000 gènes qui ne représentent que quelques pour, cents de l'ensemble de l'ADN. Chacun de ces gènes code pour une protéine assurant une fonction spécifique dans la cellule. Lors des divisions cellulaires, l'ADN se réplique à l'identique de manière à ce que chacune des cellules-filles possède le même patrimoine génétique (fig. 4).

Mais des erreurs de recopiage peuvent survenir, persister malgré l'existence de mécanismes de corrections et être transmises à la descendance. Ce sont des mutations (qui peuvent également se produire spontanément sous l'influence d'agents extérieurs, tabac, UV, substances chimiques…). Dans la plupart des cas, ces erreurs n'influent pas sur le bon fonctionnement de la cellule. Mais il arrive qu'elles touchent un gène rendant la protéine correspondante non fonctionnelle. C'est **la maladie d'origine génétique**. On estime aujourd'hui à environ 5000 le nombre de maladies génétiques différentes. La plupart sont des maladies rares, ne touchant que peu de personnes, pour lesquels aucun traitement n'existe.

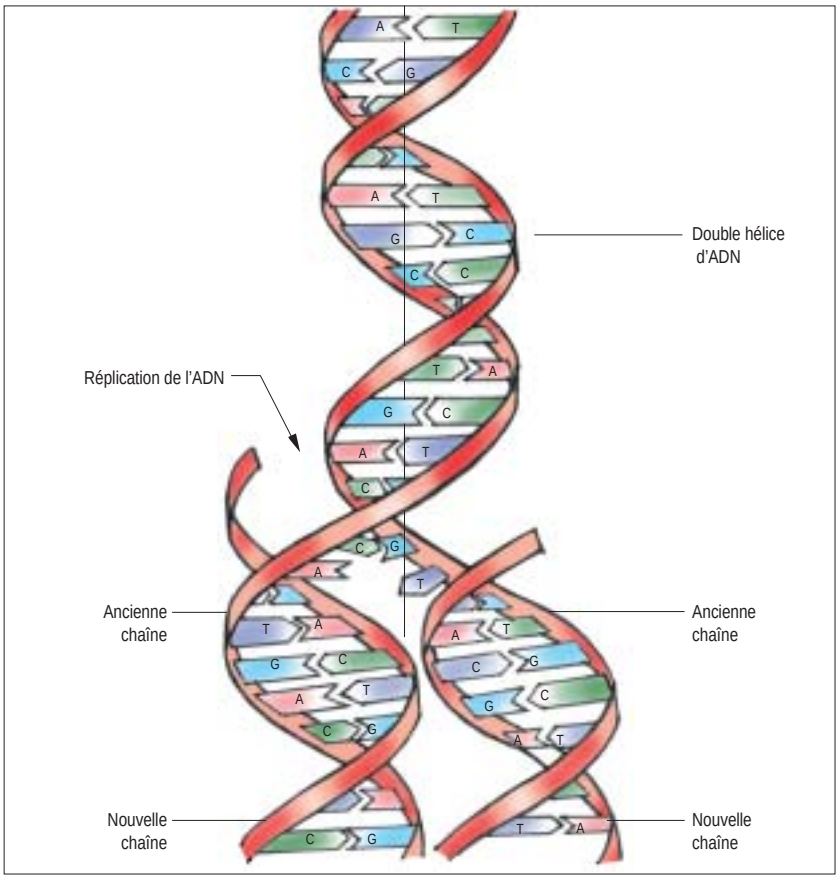

Figure 4. La double hélice d'ADN - La réplication

ERREURS DU CODE ET TRANSMISSION DES MALADIES GÉNÉTIQUES

Les erreurs du code génétique peuvent être de différents types. Il peut s'agir d'une mutation ponctuelle, consistant en la substitution d'une base de l'ADN par une autre. Dans certains cas, il s'agit de délétions ou d'insertions de fragments plus ou moins importants de gène. Enfin, on peut observer des duplications ou des translocations, c'est-à-dire la répétition de tout ou partie d'un chromosome ou le transfert, voire l'échange, de matériel génétique entre deux chromosomes. Dans tous les cas, si un gène ou plusieurs gènes sont touchés, on constate des **anomalies dans la fabrication des protéines** correspondantes (absence totale de protéine, obtention d'une protéine partielle ou erronée, niveaux de production insuffisants ou trop importants). Les fonctions assignées à la protéine modifiée au sein de la cellule ne sont donc plus assurées correctement. La machinerie cellulaire est déréglée et la maladie survient.

La transmission des maladies génétiques (fig. 5.)

Dans le cas de l'espèce humaine, il existe dans chaque cellule composant l'organisme (sauf dans les globules rouges qui ne possèdent pas de noyaux) **46 chromosomes**, 23 provenant de la mère et 23 du père. Ces chromosomes sont associés deux à deux, chaque paire comprenant un chromosome maternel et un chromosome paternel. Il existe ainsi 22 paires d'autosomes (chaque chromosome contient des gènes homologues) et une paire de chromosomes sexuels (XX chez les individus féminins et XY chez les individus masculins).

Il existe différents modes de transmission des maladies génétiques :

– **Les maladies autosomiques dominantes** apparaissent lorsqu'un seul des deux gènes homologues portés par une même paire de chromosomes est déficient (*a fortiori* quand les deux gènes sont déficients). Dans ce cas, la probabilité de transmission à la descendance est de 50%.

– **Les maladies autosomiques récessives** ne peuvent survenir que lorsque deux gènes homologues sont déficients. Si un seul des deux gènes est atteint, le gène sain « l'emporte » sur le gène déficient. Dans ce cas, les parents peuvent chacun avoir un gène déficient et n'être pas malades (on parle de porteur sain) mais transmettre chacun le gène malade à leur enfant qui, lui, sera donc atteint. La probabilité de transmission de la maladie dans ce cas est de 25% si les deux parents sont porteurs sains. En revanche, la maladie ne se déclarera pas si un seul des deux parents est porteur sain, mais l'enfant a une chance sur deux d'hériter du gène déficient et d'être à son tour porteur sain.

– **Enfin, la maladie génétique récessive liée au chromosome X** survient lorsque le gène impliqué est porté par l'un des deux chromosomes X de la mère (qui est alors porteuse saine). Elle ne se déclare que chez les garçons, avec un risque de 50%. Les filles peuvent en revanche être porteuses saines.

Les techniques issues de la connaissance des gènes permettent aujourd'hui de disposer de stratégies d'un diagnostic moléculaire fiable de ces maladies (diagnostic prénatal ou préimplantatoire). En dehors des questions éthiques qu'elles

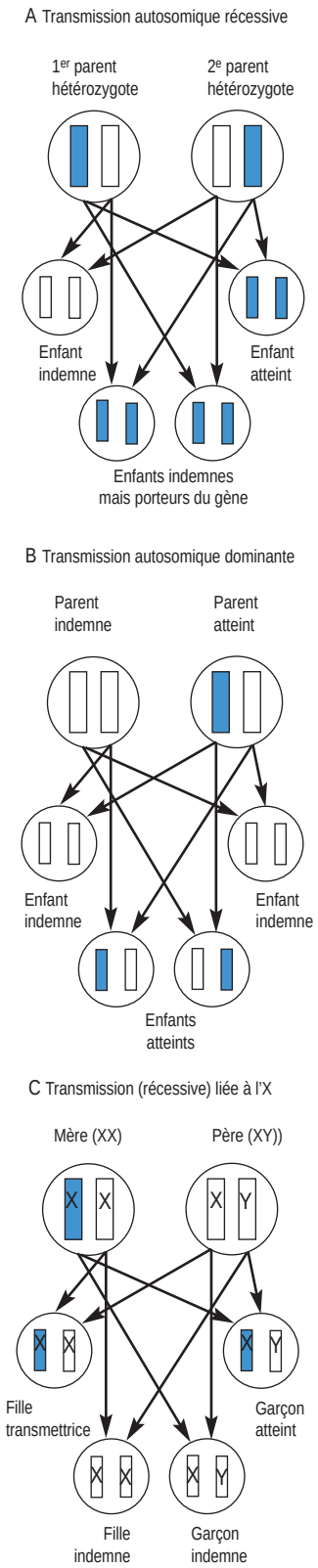

Figure 5.
Les grands modes de transmission.

soulèvent, ces approches devraient, à terme, permettre de pouvoir éviter la transmission de nombre de maladies héréditaires dont l'origine génétique est identifiée. Il ne faut cependant pas oublier qu'un pourcentage de maladies génétiques apparaît spontanément du fait de mutations. Une recherche intense dans le domaine des thérapies de ces maladies, le plus souvent aujourd'hui encore incurables, demeure donc une priorité indéniable.

L'ADN MÉDICAMENT : UN ESPOIR

Les thérapies par les gènes : corriger les erreurs du génome

La connaissance de l'origine génétique de certaines maladies, la localisation et l'identification du ou des gènes impliqués dans l'apparition de ces maladies, peut permettre d'agir, non au niveau des symptômes de la maladie, mais de son origine. Transformer le gène en médicament, une hypothèse pour le moins séduisante ! La stratégie imaginée, il y a maintenant plus de dix ans, consiste à introduire le gène thérapeutique à l'intérieur des cellules malades grâce à un vecteur, pour y pallier ou y corriger le défaut génétique. Les applications potentielles sont nombreuses. Il est ainsi possible d'envisager de corriger le défaut à l'origine de la maladie génétique en introduisant une version correcte du gène, de moduler les niveaux de synthèse d'une protéine donnée, de tuer certaines populations cellulaires, ou encore de stimuler le système immunitaire pour « forcer » les défenses de l'organisme (deux stratégies aujourd'hui très employées dans le cas de cancers).

Si la théorie est simple, il reste, en pratique de nombreux obstacles à surmonter, parmi lesquels la mise au point de vecteurs efficaces pour transporter le gène médicament, le ciblage précis des populations cellulaires à atteindre, la durée et le niveau d'expression du gène thérapeutique (en particulier dans le cas de nombreuses maladies génétiques, pour lesquelles il est nécessaire que le gène s'exprime longtemps à un niveau constant et bien défini). Actuellement, de nombreux travaux de recherche portent sur la mise au point de vecteurs. Plus de 400 essais cliniques de thérapie génique sont actuellement menés dans le monde, dont plus de la moitié concerne différentes formes de cancers (seuls 15% des essais concernent des maladies génétiques). La grande majorité de ces essais se déroule aux États-Unis.

LES MALADIES ACCESSIBLES AUX THÉRAPIES PAR LES GÈNES

Théoriquement, toutes les maladies dont on connaît précisément l'origine génétique sont accessibles aux thérapies par les gènes. Néanmoins, dans l'état actuel des connaissances et des avancées technologiques, seules les pathologies n'impliquant qu'un seul gène peuvent, pratiquement, faire l'objet de travaux en vue de la mise au point d'un traitement. Toutes les autres situations s'avèrent encore d'une complexité difficilement abordable. On note, dans cette catégorie, de nombreuses maladies génétiques (mucoviscidose, myopathie, hémophilies, déficits enzymatiques…), des cancers (il s'agit ici de mettre au point une stratégie

génétique permettant de forcer des cellules à s'autodétruire), ou encore des infections virales comme l'infection à VIH responsable du Sida (dans ce dernier cas, la stratégie consiste à bloquer génétiquement la réplication du virus ou à inhiber les mécanismes d'entrée dans la cellule).

Si les maladies accessibles aux thérapies par les gènes sont légion, il faut cependant reconnaître que peu d'essais ont été couronnés de succès, même si d'importants progrès ont été récemment enregistrés. Seule véritable confirmation, à ce jour, de la faisabilité de cette approche, la guérison de bébés atteints du syndrome d'immunodéficience sévère – un déficit immunitaire gravissime conduisant en général au décès avant l'âge d'un an – suite aux travaux de chercheurs à l'hôpital Necker (Paris). Mais des avancées déterminantes sont également à prévoir dans le domaine de certaines maladies neurodégénératives (chorée de Huntington, par exemple) et dans celui des déficits enzymatiques.

Les vecteurs

Les cellules ne sont pas naturellement perméables à n'importe quelle substance. Faire pénétrer de l'ADN à l'intérieur des cellules à des fins thérapeutiques nécessite donc la **mise au point de véhicules spécifiques appelés vecteurs**. Ils sont une des clés du succès d'une stratégie de thérapie par les gènes. On distingue différentes familles de vecteurs. Il existe ainsi des **vecteurs dérivés de virus**, auxquels on a préalablement ôté tout pouvoir pathogène. Cette stratégie est largement utilisée, car les virus ont développé des mécanismes d'infection naturels des cellules depuis des millions d'années. Ce sont donc des outils de choix. Une autre approche consiste à utiliser des **vecteurs synthétiques,** le plus souvent dérivés de petites vésicules appelées liposomes, qui fusionnent avec la membrane des cellules en libérant leur contenu à l'intérieur de ces dernières. Chaque vecteur possède des avantages et des inconvénients. Dans l'état actuel des connaissances, aucun n'est réellement satisfaisant et, contrairement à ce que l'on pensait lors de l'émergence du concept de thérapie génique, il n'y aura probablement pas de vecteur idéal et chaque maladie nécessitera la mise au point d'un vecteur spécifique.