

## Thérapie génique et sclérose en plaques

Suite à l'annonce, cette année, du décryptage complet du génome humain, certains malades se demandent si ce progrès spectaculaire dans la connaissance de notre patrimoine génétique va apporter quelque espoir de guérir, ou tout au moins de mieux traiter la SEP. Si tous les gènes ont été identifiés, il reste à déterminer quel est leur rôle respectif et dans ce domaine les progrès sont lents et difficiles.

Une thérapie génique peut se faire de deux façons. Dans un premier cas, on a pu identifier le gène dont l'absence ou le mauvais fonctionnement est responsable de la maladie (myopathie, enfants "bulles" dont le système immunitaire est inopérant). La greffe d'un gène ou le remplacement d'un gène pathologique par un gène normal peut modifier l'évolution de la maladie de manière appréciable. C'est ainsi que récemment des enfants "bulles" ont pu sortir du milieu stérile où ils vivaient confinés, après une greffe du gène manquant, responsable de l'absence de défenses immunitaires. Dans la SEP, les bases génétiques de la maladie sont multiples et il paraît très peu probable que nous découvririons un jour "le gène" responsable. Il faudra donc recourir à la deuxième façon de procéder. Dans ce cas, on introduit dans l'organisme du patient un "vecteur" (une cellule, un virus rendu inoffensif) porteur d'un gène capable de faire fabriquer par certains tissus du malade une substance précise, dont on espère qu'elle aura un effet favorable sur l'évolution de la maladie. Plusieurs recherches expérimentales dans l'EAE viennent d'être publiées, montrant que si cette technique est faisable, il reste encore pas mal de questions à résoudre.

Un premier problème concerne le choix du vecteur. On utilise habituellement des rétrovirus modifiés, incapables de se répliquer, et qui ont l'avantage de s'intégrer directement dans le génome au moment de la division cellulaire, ce qui implique l'utilisation de cellules capables de se diviser. Le transfert de gène se fait dans des cultures de cellules choisies en fonction de la cible que l'on recherche et qui, après séparation, sont injectées au patient. Les adénovirus peuvent être transférés en contournant la division cellulaire et pourraient être injectés directement dans le cerveau ou le liquide céphalo-rachidien (LCR). Cependant les adénovirus pénètrent dans toutes les cellules et il est donc difficile de cibler leurs effets. Plus récemment, des vecteurs dérivés du virus de l'herpès ont été proposés car ils sont capables d'intégrer plusieurs greffes de gènes, ils n'exigent pas le passage par une division cellulaire et le taux de réussite des greffes est maximal.

Un deuxième problème est de diriger le gène avec précision là où on en a besoin, par exemple dans les lymphocytes qui agressent la myéline.

Un troisième problème est la durée du fonctionnement du gène. Il faudrait en effet qu'il induise la sécrétion de la substance choisie pendant plusieurs années.

Un quatrième problème enfin, est de pouvoir réguler l'expression de ce gène, c'est-à-dire de pouvoir déclencher la production de cette substance ou l'arrêt selon les besoins du moment. Par exemple, lorsque la phase



# BULLETIN

inflammatoire a été jugulée, on doit pouvoir arrêter la production de cytokines anti-inflammatoires.

Cette méthode est intellectuellement séduisante, mais elle se heurte encore à des problèmes techniques.

Une étude remarquable vient d'être réalisée dans l'EAE en utilisant les lymphocytes T comme vecteurs et en les injectant dans le LCR des animaux. Cette approche semble assez prometteuse car elle résout la plupart des questions. On sait que les lymphocytes T franchissent les capillaires cérébraux pour se fixer électivement au niveau de leur cible : les plaques. Ils peuvent être génétiquement modifiés pour délivrer des cytokines anti-inflammatoires. De plus, ils peuvent être conditionnés pour produire des substances capables de refabriquer de la myéline. Ils pourraient donc en théorie non seulement arrêter les dégâts mais les réparer.

Sans entrer dans les détails, cette technique s'est déjà avérée efficace pour supprimer les réactions inflammatoires dans l'EAE, et par le fait même, les symptômes cliniques. De plus, il a été possible d'induire la sécrétion de substances trophiques au niveau du tissu cérébral, dont on pense qu'elles pourraient favoriser la fabrication de myéline nouvelle.

Une remarque s'applique cependant aux thérapies géniques : ces techniques induisent la production d'une substance bien précise, n'agissant que sur un ou quelques uns des mécanismes immunitaires impliqués dans la pathogénie de la SEP. Connaissant la grande complexité de ces mécanismes, il est à craindre que, comme pour toute thérapie "spécifique", les résultats cliniques ne soient également limités.