

## Transfert génique chez l'homme : un premier pas

Depuis 1986, S.A. Rosenberg et son équipe ont montré qu'une immunothérapie par administration de lymphocytes infiltrant les mélanomes humains [1] — TIL (*tumor infiltrating lymphocytes*) — et d'interleukine 2 induisaient une régression significative des mélanomes métastasés chez 50 % des patients traités [2]. L'une des questions essentielles posées par les TIL administrés concerne d'une part leur transit et leur survie dans la circulation, les ganglions lymphatiques et les sites tumoraux, d'autre part les relations entre ce transit et l'effet anti-tumoral. Pour répondre à ces questions, une transduction génique par rétrovirus modifié (rétrovirus dérivé de celui de la leucémie murine de Moloney) a été utilisée, afin d'insérer un marqueur sélectif dans les TIL avant leur perfusion (gène *NeoR* codant pour une néomycine phosphotransférase, c'est-à-dire une protéine gouvernant la résistance à la néomycine) et afin de suivre le devenir de ces TIL marqués. L'autorisation de transférer, pour la première fois chez l'homme, un gène étranger fut donné par le NIH, aux États-Unis, en 1989 (*m/s* n° 2, vol. 6, p. 144). Les premiers résultats obtenus, chez 5 malades atteints de mélanomes métastasés, par des TIL marqués par un gène d'antibiorésistance, font l'objet d'une très récente publication [3]. Deux cycles thérapeutiques ont eu lieu à trois semaines d'intervalle : chacun comportait l'administration intraveineuse de 3 à 14 × 10<sup>10</sup> TIL recombinés et d'interleukine 2. Le pourcentage de cellules injectées ayant effectivement subi le marquage par transduction, a été estimé à 1-11 % par PCR semi-quantitative. La tolérance a été jugée bonne dans la mesure où aucun effet secondaire propre à l'administration des TIL recombinés, c'est-à-dire aucun effet autre que ceux précédemment observés par l'administration de TIL et d'interleukine 2, n'a été noté.

Tous les tests de sécurité « infectieuse » prévus sont restés négatifs, notamment ceux destinés à détecter une réplication virale dans les TIL et dans le sérum du patient jusqu'à 180 jours après la perfusion de TIL. La possibilité théorique que l'insertion d'un vecteur proche d'un oncogène puisse conduire, par l'activation de gènes cellulaires, à la transformation maligne des TIL a été récusée : tous les TIL destinés à l'injection ont arrêté leur croissance peu après le retrait de l'interleukine 2 du milieu de culture.

La présence et l'expression du gène *NeoR* a été démontrée dans les TIL chez tous les patients étudiés ; une croissance des TIL, a été observée, chez 4 des 5 patients, en présence de G418, un analogue de la néomycine par ailleurs toxique pour les cellules eucaryotes. Des cellules marquées (1 sur 300 à 1 sur 10 000 cellules mononucléées) ont été détectées, par PCR, dans le sang circulant des 5 malades pendant 3 semaines, chez 2 d'entre eux pendant 2 mois, et dans des métastases jusqu'à 64 jours après administration. Une régression tumorale a été observée chez 3 des 5 patients, incluant, chez l'un d'entre eux, une régression complète de métastases sous-cutanées, muqueuses et pulmonaires, qui se maintient 11 mois après le traitement.

Ce travail marque une étape décisive sur le chemin et le développement de la thérapie génique, même s'il ne constitue, pour l'instant, qu'une méthode de transfert génique. Parce qu'elle touche à de multiples aspects éthiques et de sécurité, la progression, dans ce domaine, ne peut qu'être lente mais sûre. Le marquage des cellules ayant effectivement atteint les métastases pourrait permettre de sélectionner les cellules au sein de la population initiale, hétérogène, de TIL injectés ; la re-séparation et l'augmentation du nombre de ces TIL peut faire espérer un

renforcement des effets thérapeutiques. De plus, l'insertion d'autres gènes, notamment ceux codant pour le TNF (*tumor necrosis factor*), l'interféron  $\alpha$  ou l'IL2 représente une aire potentielle d'investigation de très grand intérêt, pouvant encore augmenter l'efficacité thérapeutique des TIL : très récemment d'ailleurs, nous avons appris que la FDA (*Food and drug administration*), aux États-Unis, a autorisé, le 13 novembre 1990, un essai thérapeutique sur les mélanomes malins, à l'aide de TIL transduits par le gène codant pour le TNF ; cette autorisation fait suite à celle, « historique », de la première thérapie génique accordée le 11 septembre 1990 aux États-Unis, pour le traitement de certains déficits immunitaires combinés sévères par déficit en adénosine déaminase. Il n'est pas interdit de penser que la thérapie génique trouverait des indications optimales dans certains désordres lympho-hématopoïétiques, et que les TIL n'en sont pas les seuls véhicules possibles. Les cellules souches hématopoïétiques pourraient, en effet, être un autre véhicule de grand intérêt, comme cela a été discuté récemment dans *médecine/sciences* (n° 2, vol. 6, p. 144 et [4]).

C.M.

1. Rosenberg SA, Spiess P, Lafreniere R. A new approach to the adoptive immunotherapy of cancer with tumor-infiltrating lymphocytes. *Science* 1986 ; 233 : 1318-21.
2. Rosenberg SA, Packard BS, Aebersold PM, et al. Use of tumor-infiltrating lymphocytes and interleukin 2 in the immunotherapy of patients with metastatic melanoma : a preliminary report. *N Engl J Med* 1988 ; 319 : 1676-80.
3. Rosenberg SA, Aebersold P, Cornetta K, et al. Gene transfer into human-immunotherapy of patients with advanced melanoma, using tumor-infiltrating lymphocytes modified by retroviral gene transduction. *N Engl J Med* 1990 ; 323 : 570-8.
4. Lehn P. Vecteurs rétroviraux et transfert de gènes dans le tissu hématopoïétique *in vivo*. *médecine/sciences*, 1990 ; 6 : 791-9.