



par Bertrand JORDAN

*Programmes génome :
une overdose de commentaires ?*

Les programmes génome font l'objet de beaucoup de commentaires. Articles « de fond » relatant pour la énième fois comment l'idée de cette entreprise est venue à quelques scientifiques il y a cinq ou six ans ; considérations sur les montants investis ; doctes discussions pour savoir si le séquençage d'une base revient à un demi, un ou trois dollars... Les informations rapportées ne sont d'ailleurs pas toujours d'une fiabilité à toute épreuve et certains se sont laissé prendre, par exemple, à l'efficace campagne de publicité japonaise laissant croire que ce pays avait, dès 1988, un programme génome très structuré et largement financé. On lit aussi, dans cette littérature, des récits décrivant les luttes intestines entre équipes ou laboratoires : comment la localisation chromosomique du gène responsable de la maladie de Huntington a « filtré » d'un groupe à l'autre, ou les raisons pour lesquelles Charles Cantor n'est plus directeur du centre de recherche sur le génome du *Department Of Energy* (DOE) à Berkeley (CA, USA)... Du coup, certains de nos collègues portent un jugement critique sur ces commentaires : ils pensent que l'impératif du jour est plutôt de travailler que de gloser, d'obtenir des résultats, de faire avancer le programme génome au lieu de disserter sur ses objectifs. Ce point de vue est respectable ; le fait que je tienne ces *Chroniques* indique bien sûr que je ne le partage pas entièrement, mais il me semble que le sujet mérite une discussion approfondie.

Le programme génome existe, c'est un fait : les financements engagés

dans plusieurs pays, le nombre de chercheurs travaillant sur ce thème, la fréquence des congrès en témoignent. C'est un fait aussi qu'il suscite un grand intérêt au niveau du public. En effet, la finalité du programme est compréhensible, sûrement plus que la recherche du boson intermédiaire en physique des particules ou le lancement du télescope spatial ; et la perspective de pouvoir un jour déchiffrer entièrement les messages contenus dans notre patrimoine génétique a quelque chose de merveilleux. De plus, la liaison avec les problèmes de santé est immédiate, et cela d'autant plus dans notre pays que l'opinion y a été efficacement sensibilisée par la campagne du dernier « Téléthon » organisé par l'Association française contre les myopathies. Mais, en même temps, cette recherche inquiète car on sent qu'elle touche à quelque chose de fondamental, au plus profond de notre intimité, et qu'elle va déboucher sur de nouvelles possibilités d'intervention dont on se demande si elles seront bien utilisées. Le public, donc, « en demande » : il me semble qu'il en a bien le droit — après tout, c'est lui qui paie, c'est lui qui sera touché par les conséquences positives ou négatives de ces travaux, c'est lui enfin qui, par l'intermédiaire de ses représentants, aura à poser les limites, le garde-fous et les « modes d'emploi » que ces progrès technologiques rendront nécessaires. Il est donc normal qu'il soit informé de la façon dont ce programme est mené, et les scientifiques doivent participer à ce travail d'information qui n'est certes pas toujours facile, mais qui est « incon-

turnable », dès lors que l'on a fait le choix d'aborder un sujet aussi sensible que notre hérédité, son déchiffrage et son éventuelle modification. Les problèmes d'éthique, que l'on a un peu tendance à minimiser dans les laboratoires (c'est tellement plus commode) sont pour la plupart de vrais problèmes, auxquels il faudra bien apporter des réponses : ce n'est pas perdre des temps que d'en discuter, à condition naturellement que le débat soit bien posé et ne tourne pas au dialogue de sourds. Et pour ce qui est des « petites histoires », peut-être n'est-il pas mauvais de démythifier l'image du chercheur, de rappeler qu'un « savant » ne détient pas forcément la vérité et que le bien suprême de l'humanité n'est pas la seule motivation de ceux qui travaillent dans les laboratoires et qui ont, comme tout le monde, des ambitions, des complexes et même parfois des mesquineries.

Par ailleurs, nombreux sont nos collègues dans d'autres domaines qui suivent avec attention le déroulement de ces recherches. Il est, en effet, d'une importance capitale pour un drosophiliste, ou pour quelqu'un qui s'intéresse à la carte génétique de la tomate, de connaître les progrès technologiques réalisés pour l'étude du génome humain. Pour pouvoir espérer séquencer ce génome, ou même « simplement » cartographier des chromosomes entiers, il faut gagner un ou deux ordres de grandeur par rapport aux techniques conventionnelles, d'où un rapide progrès des méthodes : mise au point des chromosomes artificiels de levure, analyse et assemblage semi-automatiques de

clones en *contigs*, procédures de plus en plus évoluées pour détecter la présence de gènes dans un segment d'ADN donné... Tout ce savoir-faire est directement transposable à l'étude d'autres génomes, car il ne s'agit après tout que de façons plus efficaces de manipuler l'ADN — qui, en outre, ne nécessitent pas forcément des appareillages lourds ni des financements exceptionnels. Il y a donc une riche moisson à récolter pour ceux qui sauront le mieux transposer vers l'étude d'autres objets biologiques les résultats ou les méthodes développées dans le cadre du projet génome, et les chercheurs en sont bien conscients. Ils sont aussi, je pense, curieux de l'expérience que représente cette première tentative d'un programme de recherche biologique de très grande ampleur. La greffe de la *Big Science* prendra-t-elle en biologie ? Peut-on concilier créativité et organisation quasi industrielle dans ce type de recherche ? Ces questions concernent beaucoup

de biologistes qui regardent, et parfois avec scepticisme, le déroulement de ces travaux.

Les chercheurs en génétique humaine eux-mêmes, enfin, sont friands d'informations sur le déroulement des travaux dans ce secteur. La communauté des cartographes du génome humain a en effet connu un développement explosif : les quelques dépôts des premiers *Human Gene Mapping Workshops* dans les années 70 sont maintenant des milliers, les recherches avancent très vite et il devient fort difficile de rester « à jour » sur l'ensemble du domaine — à moins de passer son temps à la bibliothèque ou dans les congrès, et de disposer d'un solide réseau d'information dans les pays anglo-saxons. Même s'ils ne sont pas très approfondis, les éditoriaux, nouvelles et autres chroniques permettent au moins d'être au courant de ce qui se passe, quitte à approfondir si nécessaire. Quant aux anecdotes montrant l'envers du décor, les luttes

d'influence, les manœuvres un peu « tangentes », qui n'en est pas friand... à condition naturellement de ne pas en être le héros ?

Cette chronique m'a été inspirée, pourquoi le cacher, par les réserves de l'un des laboratoires que je compte visiter au cours de mon enquête. Je dois dire que c'est la seule réticence que j'ai rencontrée à ce jour : elle m'a amené à me poser ces questions, mais certainement pas à changer mon fusil d'épaule. Tout en prenant encore plus de précautions d'ordre déontologique, j'ai donc bien l'intention de poursuivre et mon enquête et ces chroniques. Le contraire, je pense, aurait surpris mes lecteurs ! ■

Bertrand R. Jordan

Directeur de recherche au Cnrs, responsable du groupe génétique moléculaire humaine, CIML, Inserm/Cnrs, case 906, 13288 Marseille Cedex 9, France.

FLASH

L'ADÉNOVIRUS, UN VECTEUR POUR LA THÉRAPIE GÉNIQUE DES MALADIES PULMONAIRES

Une stratégie prometteuse pour le transfert de gènes à des organismes vivants repose sur l'utilisation de virus vecteurs [1]. De nombreux vecteurs rétroviraux ont été développés dans ce sens mais leur dépendance vis-à-vis de la division cellulaire limite singulièrement leur spectre d'action. De nombreuses cibles potentielles pour le transfert de gène sont effectivement des cellules post-mitotiques rendant ainsi nécessaire et urgente l'élaboration de vecteurs dérivés d'autres virus [2, 3]. Par exemple, l'épithélium respiratoire est essentiellement constitué de cellules très différenciées incapables de se diviser. Le tropisme naturel de l'adénovirus pour le système respiratoire a suggéré aux équipes dirigées par Michel Perricaudet (Institut Gustave Roussy, Villejuif, France), Andréa Pavirani (Strasbourg, France) et Ronald Crystal (NIH, Bethesda, MD, États-Unis), son utilisation pour la transduction de gènes dans le poumon [4].

Pour évaluer la faisabilité de cette approche récemment évoquée dans *m/s* (n° 1, vol. 7, p. 84), un adénovirus recombinant portant le gène qui code pour l' α 1-antitrypsine (α 1-AT) humaine sous le contrôle d'un promoteur d'adénovirus a été construit puis testé pour sa capacité à infecter et à exprimer l' α 1-AT dans les cellules épithéliales trachéobronchiales d'animaux de laboratoire (*Sigmodon hispidus*) immédiatement après leur mise en culture. L'utilisation d'un anticorps spécifique a effectivement permis de montrer la synthèse et la sécrétion d' α 1-AT humaine dans le milieu de culture des cellules infectées. Le transfert du gène α 1-AT directement dans les poumons de l'animal a alors été évalué après instillation intratrachéale de l'adénovirus recombinant. Une expression de novo d' α 1-AT humaine a été mise en évidence pendant plusieurs jours et la fonctionnalité de l' α 1-AT humaine établie par sa capacité à complexer l'élastase neutrophile humaine.

La démonstration faite dans cette étude qu'un gène peut-être transféré directement dans l'épithélium respiratoire chez l'animal suggère des perspectives de thérapie génique chez l'homme pour les très graves maladies héréditaires telles la déficience en α 1-AT et la mucoviscidose. Néanmoins, le renouvellement de l'épithélium respiratoire limitant l'expression du gène correcteur transféré à la seule durée de vie de ces cellules, l'administration du gène thérapeutique devrait être répétitive et pourrait être effectuée, par exemple, à l'aide d'aérosol du virus recombinant. Il vient d'être aussi démontré, à l'aide d'un adénovirus recombinant portant le gène rapporteur Lac Z, qu'une administration intraveineuse permet un transfert et une expression efficace de gènes dans les cellules pulmonaires (communication personnelle des groupes de Pascale Briand, ICGM et Michel Perricaudet). Cependant, avant que les adénovirus recombinants puissent être utilisés chez l'homme, il faudra s'assurer qu'ils ne présentent aucun risque potentiel pour le malade et pour les personnes environnantes. L'utilisation par le passé de l'adénovirus humain comme vaccin vivant chez l'homme, le défaut de réplication autonome des adénovirus recombinants utilisés et la perspective prochaine du développement de mutants d'encapsulation des génomes viraux recombinants seront sans aucun doute des atouts d'importance pouvant rendre valide l'utilisation de ce virus transducteur.

[1. Kahn A, Briand P. Nouvelles orientations pour la thérapie génique, *médecine/sciences* 1990 ; 6 : 144-9.]

[2. Chasse JF, Levrero M, Kamoun P et al. L'adénovirus : vecteur de thérapie génique ? *médecine/sciences* 1989 ; 5 : 331-7.]

[3. Stratford-Perricaudet LD, Levrero M, Chasse JF, Perricaudet M, Briand P. Evaluation of the transfert and expression in mice of an enzyme-encoding gene using a human adénovirus vector. *Hum Gen Ther* 1990 ; 1 : 241-56.]

[4. Rosenfeld MA, Siegfried W, Yoshimura K, et al. In vivo transfer of a functional human α 1-antitrypsin cDNA directly to the respiratory epithelium with a recombinant adénovirus vector. *Science* 1991 (sous presse).]