Aider les cellules à se défendre

Les inventeurs du fameux Genethon ont su améliorer les techniques clefs des laboratoires de génétique moléculaire : électrophorèse d'ADN et transfert sur membrane avec les appareils spécifiques, mais aussi extraction de l'ADN, séquençage automatisé, amplification génique et thérapie génique[1]. La polymérisation d'acides nucléiques pour apoptose contrôlée présente des potentialités importantes. Elle permettrait de détruire spécifiquement des cellules contenant une séquence génétique nuisible, par exemple le génome du virus HIV.

L'idée est de permettre aux mécanismes biologiques naturels de prendre en main la défense cellulaire en s'inspirant des "logiciels antivirus" familiers des informaticiens. L'équivalent génétique de ce programme antivirus devra utiliser la machinerie enzymatique cellulaire pour activer un mécanisme d'autodestruction des cellules malades. Evidemment, cette destruction ne doit affecter que les cellules portant le gène nuisible. Ce gène pourra être un gène allochtone (viral), ou un gène cellulaire muté provoquant un cancer.

A partir de ce constat, les chercheurs ont fait un parallèle avec l'apoptose, suicide cellulaire programmé, qui intervient dans le développement normal de tout organisme. Chez le fœtus, par exemple, les doigts de la main sont reliés par une membrane. Les cellules de cette membrane disparaissent avant la naissance grâce au mécanisme de l'apoptose. Dans certains cas, le processus se dérègle et la maladie s'installe. La maladie d'Alzheimer est ainsi caractérisée par le suicide de certains neurones. Comment activer cette mort cellulaire programmée ? Comment l'activer uniquement chez les cellules malades ? La réponse à cette question a été fournie par la biologie moléculaire, qui étudie le système de reproduction de l'acide désoxyribonucléique (ADN), le support de notre hérédité.

L'acide désoxyribonucléique est formé de deux brins réunis en une double hélice. Lors de la division d'une cellule, les deux brins se séparent, et des enzymes spéciales, les ADN polymérases vont recopier chaque brin et reconstituer le brin manquant.

Un jeune chercheur américain, Kary Mullis (prix Nobel) a perfectionné ce système et a inventé une méthode permettant de multiplier un brin d'ADN plusieurs millions de fois. C'est la réaction de polymérisation en chaîne (ou PCR). Cette réaction a lieu à haute température (100 °C) dans des appareils automatisés : les thermocycleurs.

Les enzymes normales ne résistent pas à des conditions aussi extrêmes : il faut utiliser des enzymes extraites de bactéries vivant dans des sources d'eau brûlante jaillissant près des volcans sous-marins.

Des chercheurs sont parvenus à perfectionner une réaction d'amplification génique ressemblant un peu à la fameuse PCR, mais pouvant avoir lieu à la température du corps humain. Ils se sont inspirés d'une technique de poésie classique : le *palindrome*. Un palindrome est un vers qui peut se lire indifféremment dans un sens ou dans un autre à partir de son milieu comme le suivant : *"l'âme des uns n'use de mal"*.

La séquence d'un brin d'ADN est constituée des quatre bases nucléiques : A (adénine), T (thymine), G (guanine) et C (cytosine). Celles-ci peuvent être disposées en palindrome, par exemple ATGCATGCGCTAGCTA. Dans ce cas, le brin d'ADN va prendre la forme d'une "épingle à cheveux". On utilise ensuite ces brins d'ADN pour amorcer la réaction jusqu'à l'épuisement des réserves de la cellule. Le cytoplasme de celle-ci se remplit de filaments d'ADN de grande longueur, qui forment une sorte de gel paralysant le fonctionnement cellulaire. La cellule réagit en déclenchant un suicide programmé : c'est l'apoptose. Evidemment, cette réaction est sous contrôle : elle ne peut s'amorcer que si les deux "épingles à cheveux" reconnaissent leur cible génétique, comme une clef reconnaît sa serrure. On a une spécificité absolue au niveau moléculaire. La réaction permet donc de mimer l'immunité cellulaire, qui est défaillante dans un certain nombre de maladies, notamment le sida.

On traite aujourd'hui le sida à l'aide de composés antiviraux type AZT en association avec des antiprotéases. Ces produits sont très toxiques et induisent des effets secondaires accrus. En effet, les organismes eucaryotes utilisent dans leur métabolisme des enzymes appelées transcriptases inverses, dont le rôle est encore discuté, mais dont l'existence ne fait aucun doute. Ces enzymes ont une certaine homologie avec les enzymes bactériennes et virales, d'où les effets secondaires pénibles.

La polymérisation d'acides nucléiques pour apoptose contrôlée devrait trouver une application immédiate dans la lutte contre cette terrible maladie. Cette technique est très intéressante si l'on considère que de nombreux cancers sont causés par des virus : cancers du col de l'utérus (virus des papillomes), cancer du poumon (papillomavirus de type 16), cancers du colon, sarcome de Kaposi (Kaposi Sarcoma virus ou herpès virus de type 8), lymphomes (virus d'Epstein-Barr), cancer du foie (HBV et HCV) et leucémies à HTL.

La lutte contre les parasites pourrait aussi être révolutionnée par l'utilisation d'une telle technologie. Les médicaments actuels font face à des résistances de plus en plus marquées et une nouvelle approche thérapeutique serait la bienvenue (paludisme, échinoccocose, trypanosomiases, etc.).

Il faut cependant rester prudents. La thérapie génique est un secteur où peu de promesses ont été tenues ces dernières années. Pourtant, c'est une lueur d'espoir : transformer un mécanisme *a priori* destructeur, l'apoptose, en auxiliaire dans la lutte contre le sida et le cancer grâce à des palindromes poétiques est un défi qui mérite d'être relevé.

David GRINE

Contact : Laboratoire de recherche associatives, BP 4, 95130 Franconville.

1. Une méthode d'amplification génique isotherme, C.R. Acad. Sci. Paris, *Sciences de la Vie / Life Sciences*, 1998, 321, 909-914.