

Le présent ouvrage traite de nos connaissances sur les techniques de transgénèse et de clonage chez les mammifères, de leurs applications pour la recherche et pour le développement de nouvelles thérapies. Il décrit le développement fulgurant de la recherche sur les cellules souches d'origines différentes et leurs utilisations potentielles en médecine régénérative. Il décrit également les protéines médicaments utilisées quotidiennement en clinique humaine, produites par des organismes unicellulaires génétiquement modifiés.

La mise au point, il y a environ une quinzaine d'années, de méthodologies permettant la création expérimentale d'organismes modifiés génétiquement (ou « transgéniques ») par addition ou remplacement de gènes a fourni aux biologistes un outil extraordinaire pour l'étude de ces organismes. Chez la souris, modèle privilégié de l'étude des mammifères, cet outil a permis d'accumuler une série impressionnante de résultats aboutissant à une meilleure compréhension des mécanismes moléculaires qui sous-tendent le développement embryonnaire et la physiologie ou la pathologie des systèmes nerveux, immunitaire, musculaire, reproductif, etc. La transgénèse a donné également une impulsion remarquable à la création de modèles murins de maladies génétiques humaines.

Le transfert d'un noyau somatique dans un ovule énucléé permet de reconstituer des embryons qui, une fois replacés dans une femelle receveuse, peuvent se développer à terme et donner naissance à des animaux physiologiquement normaux et fertiles. Associé à la modification génétique de cellules somatiques maintenues en culture avant d'être utilisées comme sources de noyaux, le clonage pourrait contribuer au développement de la transgénèse chez les mammifères non murins. Des premiers succès témoignent des possibilités qu'offre cette approche pour l'obtention de modifications ciblées du génome. Mais la faible efficacité et surtout la fréquence élevée de physiopathologies

foétales et périnatales observées chez les animaux clonés limitent aujourd'hui les possibilités d'applications de cette technique. Celle-ci doit être utilisée en priorité pour mieux comprendre les mécanismes fondamentaux qui permettent à un noyau issu de cellules différenciées de retrouver l'ensemble des fonctionnalités d'un noyau embryonnaire.

L'utilisation d'organes d'origine animale présente un grand intérêt en médecine pour pallier le manque crucial d'organes de transplantation. Longtemps tenue en échec par le rejet hyperaigu et le risque de zoonose, cette nouvelle voie thérapeutique semble moins hypothétique aujourd'hui grâce aux techniques de transfert de gènes et aux nouvelles méthodes de sélection des animaux donneurs. Si, dans les années à venir, ces techniques faisaient la preuve de leur efficacité et de leur innocuité, elles permettraient de disposer non seulement du nombre nécessaire d'organes de transplantation mais aussi de composants biologiques utilisables pour des reconstitutions de tissus par ingénierie tissulaire. Les recherches en ces domaines doivent être encouragées, non seulement, pour leur intérêt médical mais aussi parce qu'elles concourent à une meilleure connaissance des phénomènes de compatibilité tissulaire et des processus d'infections interspèces.

Les cellules souches présentent de nouvelles possibilités thérapeutiques, mais des questions importantes restent à résoudre quant à leur identité et leur manipulation. Une cellule multipotente, ayant un fort potentiel prolifératif est considérée comme une cellule souche. Les propriétés des cellules qui correspondent à cette définition, chez l'embryon et aussi dans différents tissus adultes, sont présentées. Il s'agit essentiellement d'une discussion traitant de cellules souches de mammifères. Les différentes sources de cellules souches sont examinées dans le contexte d'une éventuelle thérapie cellulaire chez l'homme.

Le développement des biothérapies est attendu et souhaité, en ce qu'il permettrait de fournir une réponse à des situations pathologiques aujourd'hui sans recours. Un effort concerté des différents partenaires que sont les chercheurs, les médecins, les industriels, les instances réglementaires, et les associations de malades, ainsi qu'une attitude volontariste des pouvoirs publics, devraient permettre un développement harmonieux des programmes de recherche depuis les phases exploratoires dans des modèles expérimentaux jusqu'aux essais cliniques. Le texte met l'accent sur la spécificité de ce cheminement et, ce faisant, indique plusieurs points sensibles. Ils concernent la nécessité d'une démarche scientifique rigoureuse, l'importance des études physiologiques faisant appel à des programmes ambitieux d'invalidation génique chez la souris, les interrogations quant au devenir des recherches sur les cellules souches, le goulet d'étranglement que représente l'expérimentation chez le gros animal, le besoin de structures hospitalières multidisciplinaires et spécialisées pour la préparation de matériel à usage humain et la mise en œuvre d'essais thérapeutiques.

Les protéines médicaments constituent une classe distincte de notre arsenal thérapeutique. Obtenues initialement par extraction à partir de tissus ou fluides animaux ou humains, leur disponibilité et qualité n'étaient pas suffisantes. L'avènement des techniques de génie génétique et les progrès réalisés dans la recherche biologique ont permis de remplacer les produits extraits par des produits obtenus à partir des organismes unicellulaires génétiquement modifiés (insuline, hormone de croissance, facteurs de coagulation sanguine, etc.). Ces approches ont permis également de développer et de mettre sur le marché de nouvelles protéines médicaments inconnues auparavant. Dans plusieurs cas, ces protéines médicaments ont permis de faire un progrès significatif dans le traitement de maladies restées incurables jusqu'à présent. L'arsenal thérapeutique comprend actuellement environ une dizaine de cytokines, protéines sécrétées ayant diverses fonctions biologiques allant de la stimulation de l'hématopoïèse (érythropoïétine) à l'inhibition de l'infection chronique par le virus de l'hépatite C (interféron α). Une deuxième classe comprend des enzymes ou des facteurs de coagulation sanguine. Enfin, des anticorps monoclonaux sont utilisés en thérapie antitumorale et en diagnostique. La même approche a été utilisée pour préparer une nouvelle génération de vaccins comme les vaccins contre le virus de l'hépatite A ou B.

Les organismes génétiquement modifiés (OGM), utilisés actuellement pour ces productions, sont cultivés en milieu confiné, limité au site de production. Les avantages et les inconvénients rencontrés pour la production de protéines médicaments dans des animaux ou plantes transgéniques sont discutés dans ce rapport. Finalement, la thérapie génique peut également être considérée comme l'administration d'un OGM médicament : l'ouvrage en présente les utilisations potentielles.

