



INSTITUT DE FRANCE  
**Académie des sciences**

---

*Séance solennelle de l'Académie des sciences / 16 juin 2009*  
*Réception des nouveaux Membres sous la coupole de l'Institut de France*

**La chimie génétique**  
**Jean-Paul Behr**

Je voudrais commencer par remercier très sincèrement les soutiens dont j'ai bénéficié, dans mon laboratoire, dans cette Assemblée, sans oublier la personne qui m'a donné le goût de la chimie... supramoléculaire.

Les vrais chimistes font progresser la chimie. Les autres synthétisent des molécules qu'ils espèrent utiles. J'ai donc prudemment baptisé mon laboratoire "chimie génétique", mais décidé que je mettrais en pratique également l'adjectif.

L'origine de l'intérêt des chimistes français pour l'ADN est associée à un prénom -Claude- porté par deux chercheurs qui ne sont malheureusement plus là pour voir ce qu'ils ont semé; je veux parler de C. Paoletti et de C. Hélène. J'ai lu leurs travaux il y a 25 ans, pour sortir de mon cocon de chimiste. Et j'ai assisté en même temps à l'éclosion d'un paradigme qui allait révolutionner le traitement des maladies héréditaires : la thérapie génique. Peu de chercheurs ont la chance d'arriver, à la fois jeunes, libres et expérimentés, à l'orée d'un domaine encore vierge.

Le médicament de la thérapie génique est bien sûr l'ADN, mais la protéine qui guérit doit être synthétisée dans la cellule à partir de cet ADN. Or les cellules se méfient à juste titre de toute information génétique étrangère. Il faut donc élaborer des sortes de chevaux de Troie, qui peuvent être "naturels", comme les virus, ou synthétisés par la chimie.

Avec le recul, je réalise à quel point la naïveté peut être source d'audace, et si j'avais su ce que je sais maintenant de la complexité de la tâche, je me serais sans doute tourné vers les matériaux plutôt que vers les médicaments (ceci dit sans vouloir vexer les chimistes des matériaux !). Néanmoins, lorsque je compare les millions d'années d'évolution des virus au résultat de l'activité neuronale de quelques centaines de chimistes en seulement 20 ans, ce n'est finalement pas si mal...

En effet, faire pénétrer et exprimer un gène dans des cellules en culture n'est plus un problème, grâce à la chimie. La transfection de cellules est même devenue une routine en biologie. De plus, n'oublions pas qu'à plus grande échelle la transfection est également à l'origine de très nombreuses protéines recombinantes produites par l'industrie pharmaceutique.

Mais revenons à la thérapie génique.

Contrairement aux cellules en culture, atteindre les cellules constituant la masse d'un organe ou d'une tumeur reste difficile. Les vecteurs de synthèse ne sont pas très efficaces dans un

patient, mais n'étant pas constitués de protéines, ils ne sont pas très immunogènes non plus. Je voudrais vous montrer à travers un exemple comment la connaissance des faiblesses et l'exploitation des forces des vecteurs synthétiques peuvent tout de même conduire au succès. Il s'agit du cancer superficiel de la vessie. Comme son nom le suggère, la situation anatomique est proche d'une culture cellulaire : elle se présente comme un tapis de cellules tumorales sur la paroi interne de la vessie. La thérapie consiste à infuser dans la vessie un gène toxique ne s'exprimant que dans la tumeur, associé à un vecteur de synthèse. L'infusion d'un grand volume de vecteur pallie à sa faible efficacité, et l'infusion peut être répétée jusqu'à disparition de la tumeur parce qu'il n'y a pas de réaction immunitaire contre le vecteur. Un essai clinique de phase II vient de s'achever et les résultats en sont très encourageants.

Et la science dans tout cela ?

Le vecteur utilisé dans cet essai clinique fait appel à une propriété chimique que nous avons imaginée et baptisée "l'éponge à protons". Sans doute que la simplicité de l'image autant que l'efficacité du vecteur a contribué à son succès.

Brièvement, au cours du processus d'entrée dans la cellule, le vecteur transportant le gène se retrouve dans une vacuole intracellulaire appelée endosome, qui passe de pH 7 à 5 par entrée d'une dizaine de protons. L'idée de l'éponge à protons a été de faire transporter l'ADN par un vecteur capable de tamponner le pH au voisinage de la neutralité, ce qui conduit à une entrée, cette fois massive, de protons dans la vacuole. Le dommage collatéral de cette entrée massive d'ions est un gonflement osmotique de la vacuole, qui finit par se rompre et ainsi libérer le gène à l'intérieur de la cellule.

Mon âge me permet de faire un petit calcul sur les chances de survie des idées naïves de chimiste dans le monde complexe de la biologie. Sur une cinquantaine d'idées que nous avons pu expérimenter au laboratoire, seules cinq ont connu un développement ultérieur. Un taux de succès aussi faible pourrait très bien être le fait du hasard et en tout cas met un bémol à notre prétention de science "exacte" dès lors que l'on s'enfonce dans l'interface.

Pour finir sur une remarque plus sérieuse, je voudrais vous dire que la recherche hexagonale, dans ce domaine que je connais bien, n'a rien à envier à celle des autres polygones. Je ne dis pas cela pour me lancer des fleurs, mais pour en lancer à un autre membre de cette Académie, que j'ai vu présenter le premier véritable succès de la thérapie génique. C'était à Denver, au congrès de la société américaine de thérapie génique. J'étais au premier rang dans l'auditoire, fier de mon compatriote... Et nous voilà devenus confrères.

Merci de me faire l'honneur de m'accueillir parmi vous.