

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'encapsidation 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).]