

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
وزارة التعليم العالي و البحث العلمي

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

UNIVERSITE 8 MAI 1945 GUELMA
FACULTE DES SCIENCES DE LA NATURE ET DE LA VIE ET SCIENCES DE LA TERRE ET DE L'UNIVERS
DEPARTEMENT DE BIOLOGIE



Mémoire de Master

Domaine : Sciences de la Nature et de la Vie
Filière : Biologie
Spécialité : Biologie moléculaire des procaryotes

Thème

L'apport de la thérapie génique dans le traitement du cancer

Présentées par :

- BOUCHERIT Nadia
- BOUDEBABEZ Amal
- HIMRI Leila

Devant le jury composé de :

- | | |
|-----------|-------------------------------|
| Président | : Mlle BEDIQUI Soraya (M.A.A) |
| Examineur | : Mlle MERABET Rym (M.A.B) |
| Encadreur | : Mlle ZIDI Sourour (M.A.B) |

Juin 2011

Remerciements

Avant tout, nous remercions dieu, le clément, le miséricordieux qui nous a donné toute la patience et l'énergie pour la réalisation de ce travail

Les membres de jury : M^{lle} la présidente « Bedioui Soraya » et M^{lle} l'examinatrice « Mérabèt Rym » Qu'ils trouvent ici notre reconnaissance et notre respectueuse et profonde considération pour l'honneur qu'ils nous font en jugeant ce travail

Nos remerciements les plus vifs, respectueux et sincères à notre directrice de recherches M^{lle} « Zidi Sourour » qui a volontiers acceptée de nous accompagner pour réaliser ce projet.

Sa disponibilité et ses conseils nous ont permis de mener à bien la réalisation de ce mémoire.

Nous remercions enfin tous ceux qui nous ont aidés à réaliser ce modeste travail

Dédicace



*Premièrement je remercie beaucoup au dieu qui
m'offre cette réussite*

*À ceux qui m'ont indiqué la bonne voie, À ceux qui
attendent patiemment le fruit de leur Éducation...*

*À mon père **EL MEKKI** ;*

*Le destin ne nous a pas laissé le temps pour jouir ce bonheur ensemble et
de vous exprimer tout mon respect.*

*Puisse Dieu tout puissant vous accorder sa clémence, sa miséricorde et vous
accueillir dans son paradis ☐*

*À ma mère **DJAMILA** pour vos encouragements, vos conseils et vos
sacrifices ; Je dédie à vos pleurs, à vos sourires, mes plus belles pensées...*

*Que Dieu tout puissant vous garde et vous procure santé, bonheur et longue vie
pour que vous demeuriez le flambeau illuminant le chemin de vos enfants.*

*J'espère que vous trouverez dans ce travail ma profonde reconnaissance et mon
grand amour pour vous.*

À toi grand-père : Youssef pour les prières et ton amour.

À mon frère Imad

À mes soeurs : Widade, Mouna, Ryma

À mes tantes : Akila, Saliha, Zazu, Nachida, Aldjia, Messouda, Naima

À mes Ancles : Ahmed, Saleh, Ramdan, Mesbah et leurs épouses

À toute ma famille

*À mes amies : Lamiss, Radia, Fatima, Ikram, Dodo, Ahlam, Asma,
Karima, Hajira, Fati, Jamila, Sabah, Kanza, Somaya, Amina, Mariem, Luisa,
Wissam, Fayza, Amina, Sofia, Imane, Fatiha, Hana, Sousou.*

À mes trinômes : la papillon Leila et l'abeille Nadia

*À toute personne qui m'a aidé de près ou de loin pour réaliser ce modeste
travail.*

AMAZ

Dédicace

A celui qui a toujours garni mes chemins force et lumière... mon trop cher père

A la plus belle perle au monde... ma tendre mère

Au plus cher au monde, mon frère Salah

En lui souhaitant de réussir le chemin de ses ambitions toutes légitimes

A mes sœurs, Meriem, Hayette, Hadda, Zineb et son époux Raouf

En leurs souhaitant tout le bonheur

A mon neveu et ma nièce Raid et Abir

A toute ma famille pour l'amour et le respect qu'ils m'ont toujours accordé

A mes meilleures amies

A mes enseignants pour les connaissances qui m'ont donné

A toute personne

Qui m'a aide à franchir un horizon dans ma vie

Aimablement . . .

Je dédie ce modeste travail . . .

LEILA

Dédicace

Je dédie ce modeste travail comme un témoignage d'affection, de respect et d'admiration :

A toute personne qui de près ou de loin m'a fait part de renseignements nécessaires à mon mémoire.

A mes très chers parents Badiaa et Abdellah, qui ont toujours été là pour moi, et qui m'ont donné un magnifique modèle de labeur et de persévérance.

Ce mémoire présente donc l'aboutissement du soutien et des encouragements qu'ils m'ont prodigués tout au long de ma scolarité. J'espère qu'ils trouveront dans ce travail ma profonde reconnaissance et mon grand amour.

A mes sœurs : Souad, Saliha, Noura, Samira et à mes frères : Djamel, Messaoud, Salah, Hassen, Hamid

A mes amies : Leïla, Amoula, Houta, Fouziya, Lemya, Fayza, Amina

A mes professeurs pour leurs efforts afin de nous assurer une formation solide.

NADIA

SOMMAIRE

Liste des figures	
Liste des tableaux	
Liste des abréviations	
Introduction	01
Chapitre I : Généralités sur le cancer	
I-1-Définition	02
I-2- La cellule cancéreuse et tumeurs	02
I-2-1- Cellule cancéreuse	02
I-2-1-1- Caractères morphologiques	02
I-2-1-2- Caractères fonctionnelles	03
I-2-2- Les tumeurs	04
I-2-2-1- Tumeur bénigne	04
I-2-2-2- Tumeur maligne	04
I-3- Les facteurs cancérogènes	05
I-3-1- Facteurs physiques	05
I-3-1-1- Les radiations ultraviolettes	05
I-3-1-2- Les radiations ionisantes	06
I-3-2- Facteurs chimiques	06
I-3-2-1- Le tabac	06
I-3-2-2- L'alcool	06
I-3-2-3- Les médicaments	06
I-3-3- Facteurs environnementaux	06
I-3-4- Facteurs biologiques	07
I-3-4-1- Les virus	07
I-3-4-2- Les bactéries	07
I-3-5- Mode de vie	07
I-3-5-1- L'alimentation	07
I-3-5-2- L'obésité	07
I-4- Les gènes associés à la pathologie cancéreuse	07
I-4-1- Les proto-oncogènes et les oncogènes	07

<i>I-4-1-1-Le gène Ras</i>	08
<i>I-4-1-2-Le gène cycline D1 et cycline E</i>	09
<i>I-4-2-Les gènes suppresseurs de tumeur</i>	09
<i>I-4-2-1-Le gène Rb</i>	09
<i>I-4-2-2-Le gène p53</i>	10
<i>I-4-3-Téломérase</i>	11
<i>I-4-4-Les gènes de réparation</i>	11
I-5-Cancérogène et développement tumoral	12
<i>I-5-1- La cancérogenèse</i>	12
<i>I-5-1-1-L'initiation</i>	12
<i>I-5-1-2-La promotion</i>	12
<i>I-5-1-3-La progression</i>	12
<i>I-5-2-Tumorogénèse</i>	13
<i>I-5-2-1-Néoangiogénèse</i>	13
<i>I-5-2-2-L'invasion</i>	13
<i>I-5-2-3-Métastase</i>	13
I-6-Cycle cellulaire et cancer	14
I-7-L'immunité et cancer	16
I-8- Dépistage et Diagnostic	17
<i>I-8-1-Le dépistage</i>	17
<i>I-8-2-Diagnostic</i>	17
I-9-Traitement de cancer	17
<i>I-9-1-Chirurgie</i>	17
<i>I-9-2-Radiothérapie</i>	17
<i>I-9-3-Chimiothérapie</i>	18
<i>I-9-4-Hormonothérapie</i>	18
<i>I-9-5-Thérapie génique</i>	19
Chapitre II : Généralités sur la thérapie génique	
II-1-Historique	20
II-2-Définition	20
II-3-Téchnique de la thérapie génique	21
<i>II-3-1-Trouver le gène défectueux</i>	21

II-3-2-Isolement et clonage le gène d'intérêt thérapeutique.....	21
II-3-3-L'introduction du gène thérapeutique dans les cellules cible (transgénèse).....	21
II-4-Les outils de la thérapie génique.....	23
II-4-1-Les vecteurs viraux.....	23
II-4-1-1-Rétrovirus.....	23
II-4-1-2-Adénovirus.....	25
II-4-1-3-Adéno-associés (AAV).....	25
II-4-1-4-Lentivirus.....	27
II-4-1-5-L'herpès-simplex.....	27
II-4-1-6-Vecteurs dérivés de poxvirus.....	27
II-4-2-Les vecteurs non viraux (synthétiques).....	28
II-4-2-1-L'ADN nu.....	29
II-4-2-2-L'ADN enveloppé.....	29
II-5-Mode d'administration du vecteur.....	29
II-5-1-La thérapie génique <i>ex vivo</i>	29
II-5-2-La thérapie génique <i>in vivo</i>	30
II-5-3-La thérapie génique <i>in situ</i>	30
II-6-Les différents types de la thérapie génique.....	30
II-6-1-La thérapie génique germinale.....	30
II-6-2-La thérapie génique somatique.....	32
II-7-Les applications de la thérapie génique.....	32
II-7-1-Les maladies héréditaires.....	32
II-7-2-Les maladies acquises.....	33
II-7-3-Les maladies cardiovasculaires.....	33
II-7-4-Les autres pathologies.....	33
II-8-Les stratégies de la thérapie génique.....	33
II-8-1-Immunothérapie.....	33
II-8-2-Transfert des gènes protecteurs (chimiorésistance).....	34
II-8-3-Transfert des gènes suicides.....	34
II-8-4-Inhibition d'oncogène ou hyperexpression des gènes suppresseurs de tumeur.....	34
II-8-4-1-Inhibition d'oncogène.....	34
II-8-4-2-Hyperexpression des gènes suppresseurs de tumeur.....	36

II-8-5-Inhibition de l'angiogenèse tumorale.....	36
II-8-6-L'oncolyse virale.....	36
II-9-Thérapie génique et éthique.....	37
Chapitre III : l'apport de la thérapie génique dans le traitement du cancer	
III-1-Le premier exemple : Etude de deux stratégies de thérapie	38
génique : le système hsv1-tk/GCV et l'endostatine, sur un modèle	
animal de cancer du sein humain.....	
III-1-1-Matériel et méthode.....	38
III-1-1-1-Matériel.....	38
III-1-1-2-Méthode.....	39
III-1-2-Résultats.....	40
III-2-Le deuxième exemple : Etude de deux stratégies thérapeutique	40
(immunothérapie génique par IL2, gène suicide) dans le traitement de	
mélanome (cancer de la peau) chez l'homme.....	
III-2-1-Matériel.....	40
III-2-2-Méthode.....	41
III-2-3-Résultats.....	42
Conclusion.....	43
Perspectives.....	45
Références bibliographiques	
Résumé	
Abstract	
المُلخَص	

Liste des figures

N°	Titre	page
Figure 1	les facteurs de risque du cancer	5
Figure 2	le produit du proto-oncogène Ras	8
Figure 3	Le rôle de gène Rb dans la progression de cycle cellulaire	10
Figure 4	les étapes de la cancérogenèse	13
Figure 5	Le développement tumoral et métastases	14
Figure 6	les points de contrôle de cycle cellulaire	16
Figure 7	Le principe de thérapie génique	21
Figure 8	Les étapes de la thérapie génique	22
Figure 9	vecteur viral	24
Figure 10	rétrovirus	24
Figure 11	Construction d'un rétrovirus sauvage et d'un rétrovirus recombinant	24
Figure 12	adénovirus	26
Figure 13	Construction d'un Adénovirus recombinant	26
Figure 14	le vecteur viral associé à l'adénovirus	26
Figure 15	lipoplexe à ADN plasmidique	28
Figure 16	le transfert de gène <i>ex vivo</i>	31
Figure 17	le transfert de gène <i>in vivo</i>	31
Figure 18	le transfert de gène <i>in situ</i>	31
Figure 19	activation de GCV	35
Figure 20	la lyse par gène suicide	35
Figure 21	l'oncolyse virale de la cellule tumorale	37

Liste des tableaux

N°	Titre	page
Tableau 1	protocole de traitement des animaux répartis dans deux études : thérapie génique par gène suicide, thérapie génique antiangiogénique	39
Tableau 2	présentation des résultats après le traitement	40
Tableau 3	Protocole du traitement de mélanome par IL2 et GCV/tk	41
Tableau 4	les résultats du traitement par l'immunothérapie (IL2)	42

Produced with Scantopdf

Liste des abréviations

A

- ❖ AAV : Associated Adeno Virus
- ❖ Abl : Abelson leucémie murine
- ❖ ADN : Acide Desoxyribo Nucléique
- ❖ ADNe : Acide Desoxyribo Nucléique complémentaire
- ❖ APC : Antigen Presenting Cell
- ❖ ARN : Acide Ribo Nucléique

B

- ❖ BAD : Bcl-2 Associated Death protein
- ❖ BAK : Bcl-2 Antagoniste Killer protéin I
- ❖ BAX : Bcl-2-Associated X protein
- ❖ BCL : B-Cell Lymphoma protéin 2
- ❖ BCL-X1 : B-Cell Lymphoma X1 protéin
- ❖ BIK : Bcl2-Interacting Killer protéin

C

- ❖ C-fos : Cellule de l'ostéosarcome
- ❖ CIB : Comité International de Bioéthique
- ❖ CIGB : Comité Inter Gouvernemental de Bioéthique
- ❖ CMH1 : Complexe Majeur d'Histocompatibilité
- ❖ C-myc : Cellule m gelocytomatosis
- ❖ COR : Conditionnelle Origine de Réplication

E

- ❖ E1 : Early region I
- ❖ E2F : E2 Factor transcription

G

- ❖ G : Gap (intervalle)
- ❖ GCV : Ganciclovir
- ❖ GDP : Guanosine Di Phosphate
- ❖ GM-CSF : Granulocyte-Macrophage Colony Stimulating Factor
- ❖ GTP : Guanosine Tri-Phosphate

H

- ❖ HIV : Humain d'Immunodéficience Virus
- ❖ HLA1 : Humain Leucocytes Antigène-1
- ❖ HSV-1 : Herpes Simplex Virus-1

I

- ❖ ICP : Infected Cells Protéins
- ❖ IL2 : Inter Leukine-2

L

- ❖ Lymphocyte B : Lymphocyte de Bourse de fabricius
- ❖ Lymphocyte T : Lymphocyte Thymus

M

- ❖ M : Mitose
- ❖ MDM2 : Murine Double Minute gene 2
- ❖ MDA-MB231 : cellules d'adénocarcinome mammaire humain
- ❖ MDR1 : Multi-Drug Resistance gene 1
- ❖ MLV : Murine Leukemia Virus
- ❖ M11 : Murine M11

N

- ❖ NK : Natural Killer

O

- ❖ OAS : Oligonucléotide Anti-Sens

P

- ❖ PCDNA-3.1 : Protéine Complémentaire Desoxyribo Nucleique Acid-3.1
- ❖ PRB : Phosphoprotéine Retino Blastome
- ❖ PSec Endostatine : Plasmide Séquence Endostatine
- ❖ PSec TAG 2c : Plasmide Séquence Thymine Adénine Guanine 2c
- ❖ P 21 : Protéine 21
- ❖ P53 : Protéine 53

R

- ❖ RAS : RAf Sarcoma
- ❖ Rb : Rétinoblastome

S

- ❖ S : Synthèse
- ❖ SIDA : Syndrome d'ImmunoDéficiency Acquis

T

- ❖ TH2 : lymphocyte Thymus Helper 2
- ❖ TK : Thymidine Kinase

U

- ❖ UNESCO : United Nations Educational Scientific and Cultural Organization
- ❖ UV : Ultra-Violet

V

- ❖ VEGF : Vascular Endothelial Growth Factor
- ❖ VGF : Vaccine Growth Factor

Introduction

Produced with ScanTOPDF

Le cancer constitue la deuxième cause de mortalité dans le monde [12]. Il frappe des individus de tout âge et une personne sur trois fera l'expérience d'un diagnostic de cancer à un moment de sa vie. Chaque année, plus d'un million de cas de cancer sont diagnostiqués aux Etats-Unis et plus de 500000 personnes meurent de la maladie. Le cancer du poumon est le plus meurtrier, suivi par les cancers du sein, de la prostate et en fin du colon. Au cours des trente dernières années, les scientifiques ont découvert que le cancer est une maladie génétique caractérisée par des interactions entre les oncogènes et les gènes suppresseurs de tumeurs, qui conduisent à une croissance et à une expansion incontrôlée des cellules.

Cette maladie est traitée d'emblée par la chirurgie, la chimiothérapie et la radiothérapie. Au niveau des phases métastatiques, ces thérapies n'ont pas donné de bons résultats et ont provoqué parfois des dommages sur les cellules saines, ce qui a incité les scientifiques à chercher en plus de ces stratégies d'autres stratégies plus fertiles comme la thérapie génique. Cette dernière est peut être le meilleur espoir à long terme dans la lutte contre ce fléau. Elle repose sur l'introduction d'un matériel génétique (comme médiument) dans une cellule cible [12] [38].

Le but de ce travail est de faire le point de nos connaissances sur le cancer, ses différentes causes et enfin l'apport de la thérapie génique dans le traitement de cette maladie. Est-ce que la thérapie génique pourrait être considérée comme un traitement efficace contre le cancer ?

Chapitre I :

Généralités sur le

Cancer

Produced with Scantopdf

I-1-Définition :

Du grec karkinos = crabe

Le cancer est un terme général désignant une maladie multigénique (plusieurs gènes sont altérés), il peut être sporadique (somatique, d'environ 99% des cancers) ou familiaux (germinal, d'environ 1% des cancers).

Il se caractérise par une prolifération cellulaire incontrôlée, une perte de la différenciation, une absence de mort cellulaire et une perturbation de la communication cellulaire engendrant le développement d'amas des cellules cancéreuses (appelés tumeurs) [50].

Au cours de l'évolution de cette maladie, certaines cellules peuvent migrer de leur lieu de production et former des métastases. Les cancers peuvent être mortels parce que ces tumeurs entravant le fonctionnement normal des tissus et des organes du corps [62].

I-2- La cellule cancéreuse et les tumeurs :

I-2-1- La cellule cancéreuse :

De nombreuses données cliniques et expérimentales montrent que la plupart des cancers sont issus d'une cellule souche unique proliférant sous forme de clones, dans la mesure où toutes les cellules tumorales ont des caractères communs avec la cellule originelle. Cependant, elles présentent aussi d'autres caractères étrangers [59] [50] [32].

I-2-1-1- Caractères morphologiques :

La cellule tumorale est souvent plus grande que la cellule qui lui a donné naissance jusqu'à devenir dans certains cas une cellule géante. L'augmentation de taille des cellules n'est pas uniforme au sein d'une même population. Ce phénomène est désigné par le terme d'anisocytose. Le cytoplasme présente un cytosquelette réduit et désorganisé et une basophilie par augmentation de la quantité des ARN. Le noyau est souvent volumineux et de taille irrégulière (anisocaryose) et hyperchromatique avec des nucléoles plus nombreux et mieux visibles et une diminution importante du nombre de mitochondries qui deviennent irrégulières, de taille variable ; la membrane nucléaire est épaissie et forme souvent des invaginations intranucléaires, les altérations les plus frappantes qui résultent de cette transformation concernent les chromosomes. Les cellules normales conservent généralement leur complément chromosomique diploïde originel quand elles croissent et se divisent, que ce

soit *in vivo* ou *in vitro*. Au contraire les cellules cancéreuses ont souvent des compléments chromosomiques très aberrants : on parle d'aneuploïdie [59] [22] [35] [10] [4].

1-2-1-2- Caractères fonctionnelles :

Les cellules cancéreuses sont aussi fonctionnellement différentes des cellules normales par [59]:

- **Absence d'inhibition de la prolifération par contact :**

Une cellule normale se divise jusqu'à une densité déterminée, elle cesse alors de proliférer et se met au repos au stade **G0** du cycle cellulaire. Par contre, la prolifération de la plupart des cellules tumorales n'obéit pas à l'inhibition de contact; les cellules tumorales continuent de proliférer pour atteindre des densités cellulaires plus élevées [20] [46].

- **Manque de différenciation :**

Le manque de différenciation des cellules tumorales va de pair avec leur prolifération anarchique car, toute cellule bien différenciée cesse de se diviser ou ne le fait que rarement ; au lieu de suivre leur programme de différenciation normal, les cellules tumorales sont pour la plupart bloquées à un stade précoce de différenciation, ce qui concorde avec leur pouvoir de proliférer continuellement (exp : cellules leucémiques) [20].

- **Sécrétion des facteurs de croissance :**

Les cellules tumorales sécrètent des facteurs de croissance qui stimulent la formation de nouveaux vaisseaux sanguins (angiogenèse), car dès que la masse de cellules a atteint cette taille, elle ne grossit plus sans recevoir un flux d'oxygène et de substances nutritives. Cette formation de vaisseaux sanguins est due à des facteurs de croissance, sécrétés par les cellules tumorales qui font proliférer les cellules endothéliales de la paroi des capillaires du voisinage et les font coloniser la tumeur [20].

- **Perte d'adhésion :**

Les cellules cancéreuses adhèrent habituellement moins aux autres cellules et aux substrats non cellulaires. On pense qu'il existe un rapport entre cette perte d'adhérence et la faculté des cellules cancéreuses de quitter la masse de la tumeur et de migrer vers d'autres régions de l'organisme, la diminution des interactions d'adhérence entre cellules tumorales se traduit également par une réduction de leur tendance à former entre elles des jonctions lacunaires [18].

- **Un déficit de l'apoptose :**

Un déficit du processus apoptotique peut être à l'origine du développement d'un cancer. L'apoptose est régulée par deux catégories de gènes opposées. Les gènes proapoptotiques, comme p53, orientent la cellule anormale vers la mort programmée, tandis que les gènes antiapoptotiques, comme BCL2, qui sont des protéines transmembranaires empêchent d'autres membres de cette même famille, tels que BAD (bcl-2-associated death protein), BAX (bcl-2-associated X protein), BIK (bcl-2-interacting killer protein), BAK (bcl-2-antagonist/killer protein1), d'enclencher le processus de l'apoptose [1][27].

On note l'exemple du gène p53 :

Ce gène est impliqué dans la régulation de la transcription de l'ADN. En cas d'anomalie de l'ADN, le cycle cellulaire reste bloqué en G1 afin de permettre la réparation de l'ADN. Si les lésions de l'ADN persistent, la cellule ne peut se diviser, et le gène P53 engage cette cellule vers l'apoptose. Dans de nombreux cancers, le gène p53 se trouve muté ou inactivé, ce qui permet aux cellules dont l'ADN est anormal, de survivre sans réparer leur ADN. Cela conduit à la sélection du clone cellulaire malin et au développement d'une tumeur [27].

1-2-2—Les tumeurs :

Le mot tumeur désigne l'augmentation de volume d'une partie de l'organisme qui correspond à une prolifération excessive des cellules anormales [24] [61].

La tumeur peut être bénigne ou maligne.

1-2-2-1—Tumeur bénigne :

C'est une tumeur formée de cellules qui ne répondent plus aux contrôles normaux de croissance, mais n'ont pas la faculté d'envahir les tissus normaux ni de former des métastases à distance. (Exemple : les polypes) [18].

1-2-2-2-Tumeur maligne :

La propriété la plus importante d'une tumeur maligne est sa capacité, d'une part, à envahir les tissus proches par voie sanguine et lymphatique, d'autre part, à se disséminer dans les organes éloignés [74].

Seules les tumeurs malignes sont classées parmi les cancers, on distingue :

- ✓ **Les carcinomes :**

A peu près 90% des tumeurs humaines, se composent de cellules épithéliales maligne (c'est-à-dire une surface composée uniquement de cellules) [20] [34].

✓ **Les sarcomes :**

Rare chez l'homme, sont des tumeurs solides des tissus conjonctifs, tels le muscle, l'os, le cartilage et le tissu fibreux [20].

✓ **Leucémies et les lymphomes :**

Représentent environ 8% des tumeurs humaines malignes, sont issus respectivement de cellules destinées au courant sanguin et de cellules du système immunitaire [20].

I-3-Les facteurs cancérogènes :

Il existe de nombreux facteurs cancérogènes qui possèdent la propriété de provoquer une prolifération tumorale cancéreuse, ces facteurs pourraient interagir d'une façon simultanée ou séquentielle. (Figure : 1).

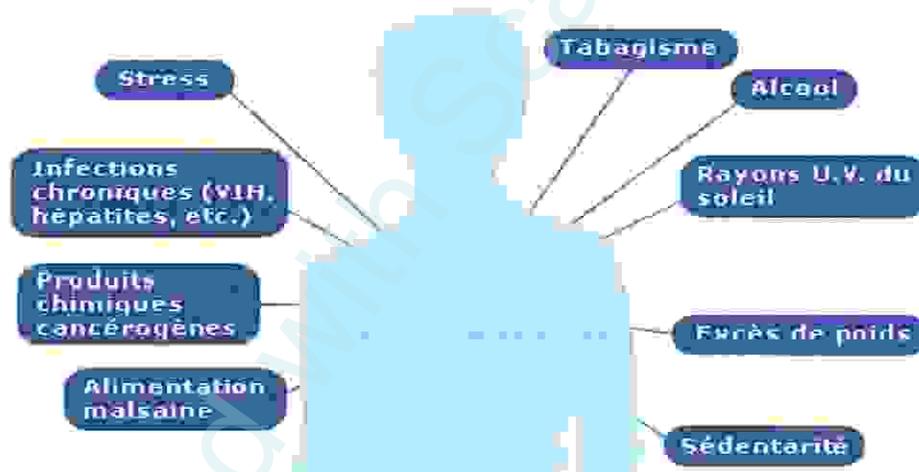


Figure 1 : les facteurs de risque du cancer [69].

I-3-1-Facteurs physiques :

Les radiations sont à l'origine de nombreux cancers. Qu'elles soient de nature électromagnétique ou particulaire, elles apportent une énergie suffisante pour altérer l'ADN [23].

I-3-1-1-Les radiations ultraviolettes :

Ce sont des rayons invisibles du soleil (exp : UVA, UVB et UVC) qui entraînent des cassures de l'ADN. Ils sont à l'origine de cancers de la peau : carcinome spinocellulaire ou basocellulaire ou bien mélanome [23].

1-3-1-2-Les radiations ionisantes :

Produite à des fins industrielles (production d'énergie) ou thérapeutique (radiodiagnostic, radiothérapie) ont un pouvoir cancérogène majeur [23].

Les rayonnements électromagnétiques de plus forte énergie sont les rayons X et γ . Ils possèdent une énergie photon suffisante pour produire une ionisation et casser ainsi les liaisons chimiques [52].

1-3-2-Facteurs chimiques :

D'origine naturelle ou synthétique, les constituants chimiques de notre environnement représentent une cause importante de cancers dans l'espèce humaine.

La plupart des produits cancérogènes ne deviennent susceptibles d'attaquer le matériel génétique cellulaire qu'après activation par divers processus enzymatiques, impliquant en particulier des cytochromes P450 [23].

1-3-2-1-Le tabac :

Le tabac est un des facteurs de risque pour le cancer du poumon, de la bouche, du pancréas. Les substances chimiques carcinogènes qui se trouvent dans la suie ou la fumée de cigarette, sont presque toujours capables de provoquer directement des mutations, ou d'être transformées en composés mutagènes par les enzymes cellulaires [14] [18].

1-3-2-2-L'alcool :

L'alcool a une relation directe modeste avec les cancers. Sa consommation excessive s'accompagne généralement des déficits nutritionnels, notamment en vitamines, qui peuvent favoriser des anomalies puis la dégénérescence des muqueuses [23].

1-3-2-3-Les médicaments :

Les œstrogènes, à forte dose, sont cancérogènes pour l'animal ; ils favorisent des cancers de l'endomètre chez les femmes ménopausées soumises à une hormonothérapie substitutive [78].

1-3-3-Facteurs environnementaux :

La pollution environnementale concerne un sous-ensemble spécifique de facteurs environnementaux cancérogènes, à savoir les polluants de l'air, de l'eau et du sol [63].

I-3-4-Facteurs biologiques :

I-3-4-1-Les virus :

Plusieurs virus sont capables d'infecter les cellules des vertébrés et de les transformer en cellules cancéreuses. Ces virus se répartissent grossièrement en deux grands groupes : les virus tumoraux à ADN (hépatite B) et les virus tumoraux à ARN (HIV) [18].

I-3-4-2-Les bactéries :

L'infection par *Helicobacter pylori* est une des infections bactériennes les plus répandues au monde, de nombreuses expériences réalisées suggèrent un rôle majeur des infections à *H. pylori* dans la genèse des cancers gastrique chez l'homme [37].

I-3-5-Mode de vie :

I-3-5-1-L'alimentation :

L'alimentation est également responsable du développement de certains cancers (exp : certains colorants et additifs alimentaires, consommation excessive de graisses animales... etc.) [77].

I-3-5-2-L'obésité :

Le surpoids et l'obésité peuvent être à l'origine des cancers. Les formes les plus liées au surpoids sont ainsi le cancer colorectal, celui du sein, du pancréas, de la prostate...

Ce lien entre obésité et développement tumoral est encore mal expliqué, mais il pourrait s'agir d'une sécrétion plus importante d'hormones (œstrogène), par le tissu adipeux qui favoriserait l'apparition de cellules cancéreuses [5].

I-4-Les gènes associés à la pathologie cancéreuse :

I-4-1-Les proto-oncogènes et les oncogènes :

L'activation des proto-oncogènes (des gènes cellulaires normaux) en oncogènes résulte d'altérations (dominante) qualitatives du message génétique, pouvant être obtenu par mutation, ou quantitatives (surexpression des gènes), qui aboutissent à une altération de la protéine correspondante, souvent appelée oncoprotéine, responsable directe de la prolifération maligne [23].

1-4-1-1-Le gène Ras :

Certains des gènes les plus fréquemment mutés dans les cancers humains sont ceux de la famille Ras. La famille des gènes Ras code des protéines de transduction du signal et régule la croissance et la division cellulaire. Normalement, les protéines Ras transmettent des signaux de la membrane plasmique au noyau, induisant la division de la cellule en réponse aux facteurs de croissance externes.

Les protéines Ras alternent entre un état inactif et un état actif. Quand une cellule rencontre un facteur de croissance, les récepteurs de facteurs de croissance de la membrane plasmique s'y associent, entraînant l'autophosphorylation de la portion cytoplasmique du récepteur. Ceci provoque le recrutement, au niveau de la membrane plasmique de protéines appelées facteurs d'échange de nucléotides. Ces facteurs d'échange de nucléotides entraînent la libération du GDP de Ras et son remplacement par du GTP ce qui active Ras, qui envoie alors ses signaux par l'intermédiaire d'une cascade de phosphorylation survenant dans le cytoplasme, dont les produits conduisent la cellule de la quiescence vers le cycle cellulaire. Une fois que Ras a envoyées des signaux au noyau, elle hydrolyse le GTP en GDP et devient inactive.

Les mutations (par substitution d'acide aminé en position 12 ou 61) qui convertissent le proto-oncogène ras en oncogène (figure 2) empêchent la protéine Ras d'hydrolyser le GTP en GDP et figent donc la protéine Ras dans sa conformation active, stimulant en permanence la multiplication [58].

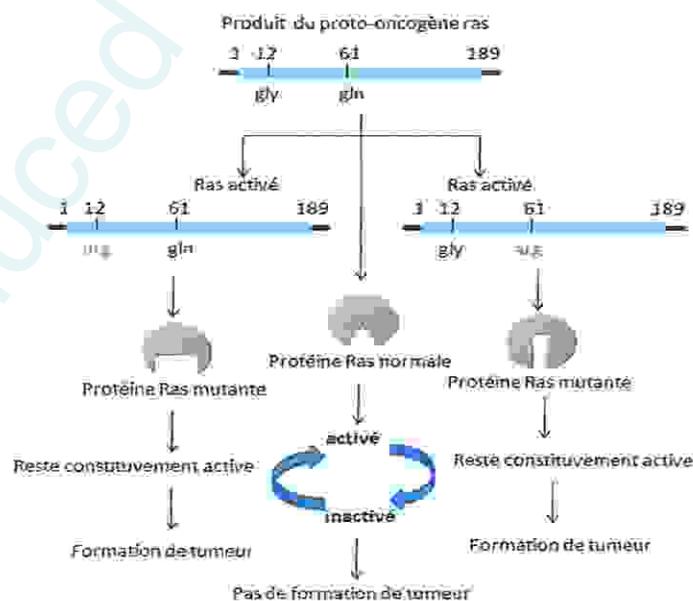


Figure 2 : le produit du proto-oncogène Ras [58]

I-4-1-2-Le gène cycline D1 et cycline E :

Plusieurs gènes de cyclines sont connus pour être impliqués dans le développement du cancer. Par exemple, le gène codant la cycline D1 est amplifié dans de nombreux cancers, dont les cancers du sein, de la vessie, et de poumon. Dans certains cas, une amplification de l'ADN crée de multiples copies du gène cycline D1 et peut donc conduire, dans ces cellules cancéreuses, à un taux de cycline D1 supérieur au taux normal. De taux élevés de cycline D1 peuvent contribuer à une entrée incontrôlée en phase S.

Dans certaines tumeurs de la thyroïde et dans certains lymphomes à cellules B, le gène cycline D1 est impliqué dans des aberrations chromosomiques telles que des translocations. Ces altérations du gène cycline D1 peuvent aussi le conduire à être exprimé anormalement.

Le gène cycline E (comme le gène cycline D1) est amplifié ou surexprimé dans certaines leucémies et dans certains cancers du sein ou du côlon [58].

I-4-2-Les gènes suppresseurs de tumeur :

Sont des gènes qui, normalement, contrôlent de façon négative la prolifération cellulaire ou qui activent la voie de l'apoptose. Leur altération est récessive car il est nécessaire que les deux copies du gène soient modifiées pour inactiver leur fonction.

Les mutations (ponctuelles, délétions, insertions, anomalies de méthylation des promoteurs inhibant la transcription), perte de fonction de gènes suppresseurs de tumeurs contribuent à la progression cancéreuse. Une dizaine de ces gènes sont identifiés à l'heure actuelle (Rb, p53 ou APC sont les plus connus) [13] [50].

I-4-2-1-Le gène Rb :

Le gène Rb1, premier gène suppresseur de tumeur identifié et cloné. Le gène Rb1 code pour une phosphoprotéine pRb, qui joue un rôle clé dans le contrôle de la prolifération cellulaire (transition G1-S). Dans les cellules normales, pRb est inactivée par phosphorylation. Sa mutation ou son inactivation provoque le rétinoblastome (tumeur de la rétine) [1].

L'aptitude de la protéine Rb à fixer les facteurs de transcription E2F dépend de son état de phosphorylation. En effet, lorsque la protéine Rb est non phosphorylée, elle est active et peut fixer les facteurs E2F, il en résulte un blocage de la transition G1/S. Lorsque la protéine Rb est phosphorylée, elle devient inactive et est incapable de fixer la protéine E2F qui, libérée, permet la transition G1/S. La phosphorylation de Rb est elle-même sous la

dépendance de complexes protéiques jouant le rôle de verrous moléculaires au niveau de la transition entre les différentes phases du cycle (figure 3) [44].

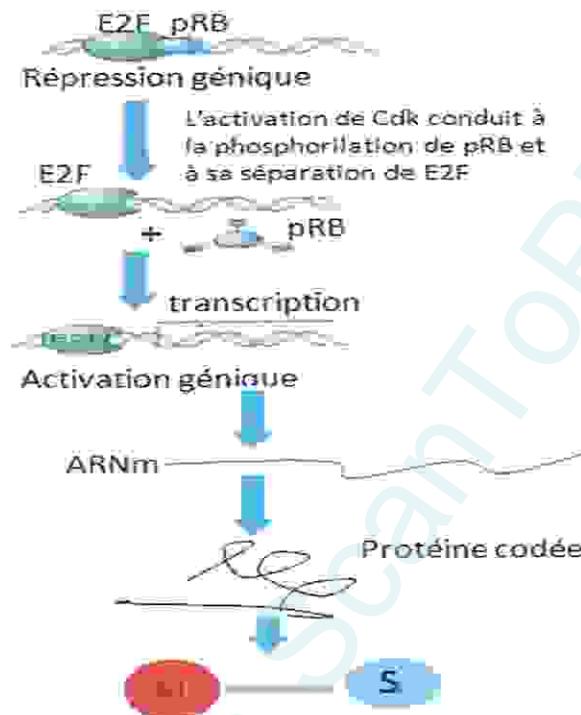


Figure 3: Le rôle de gène Rb dans la progression du cycle cellulaire [18]

1-4-2-2-Le gène p53 :

Le gène p53 code pour la protéine p53, Il joue un rôle majeur dans le contrôle du cycle cellulaire. Il est responsable des formes rares des cancers familiaux : Il s'agit à ce jour le gène le plus souvent muté dans les cancers humains [65].

La première fonction de la protéine p53 est d'agir en tant que facteur de transcription. Elle fonctionne en se fixant de manière spécifique sur les régions régulatrices des gènes dont elle contrôle l'expression. Dans une cellule normale, en l'absence de tout stress, il n'y a que très peu de p53 car celle-ci n'est pas nécessaire au fonctionnement de la cellule [21]. Cette diminution de p53 est provoquée par son partenaire MDM2 qui, en se fixant sur p53, assure sa destruction. Lorsque la cellule se trouve en situation de stress, l'association entre p53 et MDM2 est abolie ce qui conduit à une augmentation de la quantité de p53 dans la cellule. Elle arrête alors momentanément le cycle cellulaire pour permettre à la cellule de réparer ses lésions. La p53 stimule alors une autre protéine la P21 qui inhibe et bloque l'interphase en phase G1-S. durant ce blocage, des mécanismes réparateurs de l'ADN sont activés. S'il y a

trop de mutations et que les réparations sont insuffisantes, la p53 oriente alors la cellule vers l'apoptose par stimulation de la production de la protéine BAX [29] [66].

L'inactivation de la protéine p53 par altération d'un des gènes codant pour cette protéine conduit la cellule à poursuivre sa multiplication, même en présence de lésions de l'ADN qui auraient dû mettre un terme à cette prolifération [23].

I-4-3-Téломérase :

Un télomère est un composé chimique situé à chaque extrémité des chromosomes, il contient plusieurs copies d'une séquence d'ADN répétitive (exp : chez les vertébrés, est l'hexanucléotide TTAGGG).

Dans la cellule normale, lors de chaque division cellulaire, le télomère se raccourcit. Et lorsque le télomère a complètement disparu, la cellule ne peut plus se diviser donc elle suicide. Mais, dans la cellule cancéreuse, une enzyme de réparation du télomère dite la télomérase qui est une ribonucléoprotéine présentant une activité transcriptase inverse et assurant l'élongation des télomères. Celle-ci va réparer le télomère et lui redonner sa taille initiale, Le télomère demeurant ainsi toujours présent et la cellule peut continuer de se diviser indéfiniment [52] [38].

I 4 4 Les gènes de réparation :

Ils sont capables de détecter et de réparer les lésions de l'ADN qui ont modifiés les oncogènes ou les gènes suppresseurs de tumeur [17].

Des agents toxiques (rayons X, UV, hydrocarbures) peuvent entraîner des lésions ponctuelles de l'ADN (cassure d'un brin, délétion, mutation d'une base). Les gènes de maintien de l'intégrité codent pour un complexe multifonctionnel capable de surveiller l'intégrité du génome. En cas d'anomalies, différents systèmes de réparation sont mis en place. S'ils échouent, la cellule lésée meurt par apoptose. L'altération des deux allèles de ces gènes conduit à une susceptibilité accrue aux cancers, par instabilité génétique (accumulation de mutations conduisant à l'activation d'oncogènes ou à l'inactivation d'anti-oncogènes) [10] [6].

I-5-Cancérogène et développement tumoral :

I-5-1- La cancérogenèse :

L'évolution d'une cellule normale vers une cellule cancéreuse est longue et comporte plusieurs étapes. Les premiers événements concernent la formation de la tumeur proprement dite, ou cancérogenèse (figure 4) [59].

I-5-1-1-L'initiation :

L'initiation tumorale, est une étape irréversible qui passe par l'exposition des cellules normales à un agent initiateur chimique, physique ou viral appelée carcinogène [55].

L'action de ces carcinogènes mutent des gènes importants dans le maintien de l'intégrité et des caractéristiques de chaque type cellulaire. Il en résulte des pertes ou gains de fonctions cellulaires : activation ou dérépression d'un oncogène (activateur de la multiplication ou inhibiteur de l'apoptose ex : BCL, BCLX1...), inhibition ou répression d'un gène suppresseur de tumeur (gène inducteur de l'apoptose ou bloque le cycle cellulaire ex : p53, BAC...) [34].

I-5-1-2-La promotion :

Au cours de cette étape, les cellules initiées vont acquérir la faculté de se proliférer de façon autonome, et ce, en détruisant des cellules normales, ce qui conduit à la formation des lésions pré néoplasiques (tumeurs bénignes). La phase de promotion tumorale se distingue de la phase d'initiation par plusieurs caractères dont la réversibilité, car le retrait de la substance promotrice peut entraîner la régression des lésions précancéreuse dans certains cas. Elle est aussi caractérisée par une instabilité génomique qui se traduit par une perte de facteurs de protection (gène suppresseurs) et augmentation des facteurs favorisent la progression (oncogène entre autre). Les mécanismes impliqués dans le phénomène de la promotion tumorale demeurent encore mal connus [60] [56] [53].

I-5-1-3-La progression :

La phase de progression est caractérisée par le passage de la lésion pré-néoplasique à un néoplasme (tumeur maligne). Elle correspond à la croissance des cellules malignes dont le phénotype est irréversible, à un emballement du processus tumoral du à l'incapacité de l'organisme de reconnaître comme anormales les cellules cancéreuses, à la persistance du facteur causal. Elle consiste à des mutations secondaires, faisant appel à des remaniements de

gènes et/ ou de chromosomes, à des translocations, des recombinaisons, des amplifications de gènes qui confèrent à la cellule un avantage sélectif [42] [7].



Figure 4 : les étapes de la cancérogenèse [25].

1-5-2-Tumorigénèse :

Cela recouvre les étapes concernant l'évolution du processus tumoral vis-à-vis de l'organisme avec le développement tumoral local qui peut être décrit en deux phases, une phase *in situ* puis une phase d'invasivité où s'enclenche l'ensemble des phénomènes (néoangiogénèse, invasivité tumorale) qui feront toute la gravité des processus tumoraux avec l'établissement possible de métastases (figure 5) [53].

1-5-2-1-Néoangiogénèse :

Est un phénomène capital pour permettre la croissance tumorale. Le développement de cette néoangiogénèse se fait à partir des capillaires pré-existant par déstabilisation de ceux-ci sous stimulation par des facteurs de croissance angiogénique sécrétés par les cellules tumorales mises en hypoxie du fait de leur croissance rapide autonome [53].

1-5-2-2-L'invasion :

Cette invasion est due à la prolifération des cellules cancéreuses, à leur mobilité et à leur capacité à produire des enzymes tels que : protéase, qui détruisent le tissu conjonctif autour d'elles. Ces trois phénomènes aboutissent à la destruction et à l'invasion du tissu sain dans lequel le cancer est né [77].

1-5-2-3-Métastase :

Les métastases (du grec : changement de place) sont des formations tumorales secondaires qui résultent de la migration, de l'implantation et de la prolifération des cellules

malignes à distance de la tumeur primitive. Les cellules à l'origine de ces foyers secondaires se définissent par leur fonction métastatique qui les distingue de la masse des cellules tumorales qui constituent la tumeur primitive [2] [42].

Pour qu'il ait des métastases, il faut tout d'abord qu'il y ait une ségrégation de cellules cancéreuses à partir du nodule cancéreux primitif.

Les cellules en migration vont rencontrer des voies de diffusion. Ce sont essentiellement les vaisseaux lymphatiques (vers les ganglions lymphatique ; c'est la voie la plus fréquente) et sanguins (vers le cœur et de celui-ci vers des organes privilégiés essentiellement: le foie ; les ganglions ; le cerveau, les os et plus particulièrement la moelle osseuse) [33].

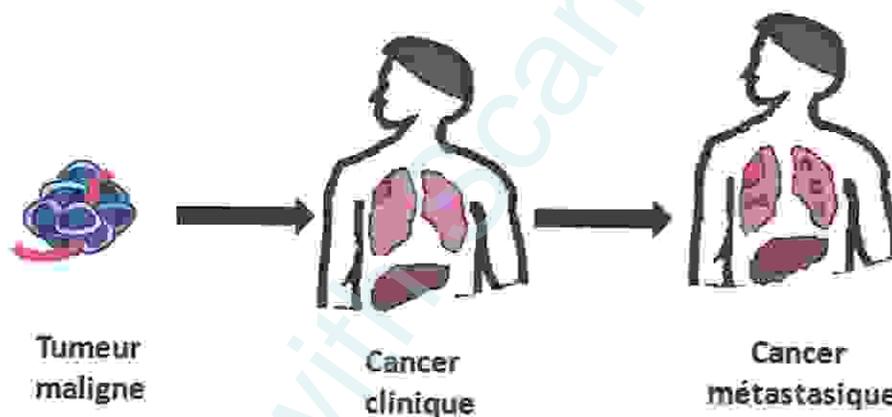


Figure 5 : Le développement tumoral et métastases [30].

I-6-Cycle cellulaire et cancer :

La prolifération cellulaire au sein des tissus est rigoureusement contrôlée au cours de notre vie ; certaines cellules (les neurones) ne nécessitant pas un renouvellement constant, même pour remplacer le tissu endommagé, d'autres étant perpétuellement en cours de multiplication (cellules sanguines ou de la peau).

Le contrôle de cette multiplication cellulaire normale se fait par l'intermédiaire d'un équilibre permanent entre facteurs activateurs (stimulateurs de la division cellulaire) et facteurs inhibiteurs (freins de la division cellulaire). Toutes altérations de cet équilibre, ou homéostasie cellulaire, peut faire pencher la balance soit du côté inhibiteur (mort cellulaire), soit du côté activateur (survie) qui peut donner naissance à un cancer.

L'interphase est l'intervalle entre deux mitoses. Pendant cette période, la cellule croit et réplique son ADN. Pendant la phase G1, la cellule se prépare à la synthèse d'ADN en

accumulant les enzymes et les molécules nécessaires à la réplication. La phase G1 est suivie par la phase S, pendant laquelle l'ADN chromosomique de la cellule est répliqué. Pendant la phase G2, la cellule continue de croître et se prépare à la division. Pendant la phase M, les chromosomes dupliqués se condensent, les chromatides sœurs migrent aux pôles opposés et la cellule se divise en deux [50].

Si la cellule arrête de proliférer, elle entre dans la phase G0 du cycle cellulaire (quiescente), par contre, les cellules cancéreuses sont incapables d'entrer en G0 et répètent le cycle sans interruption, donc elles sont incapables de devenir quiescentes.

Les cellules en G0 ont souvent la capacité à retourner dans le cycle cellulaire à la suite d'une stimulation par des signaux de croissance externes. Ces signaux sont fournis à la cellule par des molécules comme : les facteurs de croissance, les hormones, qui se lient à des récepteurs présents à la surface des cellules et qui transmettent le signal de la membrane plasmique à des molécules de transduction du signal localisées dans le cytoplasme. Le transfert de signaux à travers le cytoplasme implique généralement une cascade de phosphorylations de protéines et de changements conformationnels qui transmettent le signal jusqu'au noyau de la cellule par une voie impliquant de multiples protéines. Finalement, la transduction du signal initie un programme d'expression génique qui aboutit au passage de la phase G0 vers le cycle cellulaire. Les cellules cancéreuses ont souvent des défauts dans les voies de transduction du signal. Quelquefois, des récepteurs de la surface cellulaire ou des molécules cytoplasmiques de transduction du signal anormaux envoient en permanence des signaux de croissance externe. De plus, dans certains cas, qui devraient inhiber la prolifération cellulaire [58].

La progression du cycle cellulaire est finement régulée par des points de contrôle (la transition G1/S, G2/M et le point de contrôle M) au niveau des quels la cellule contrôle son état avant de procéder à l'étape suivante du cycle. Le déroulement de ces points de contrôle se fait par l'activation de kinases dépendantes des cyclines et l'inactivation des points de surveillance du cycle cellulaire par des protéines virales des voies pRb et p53 (figure : 6) [54].

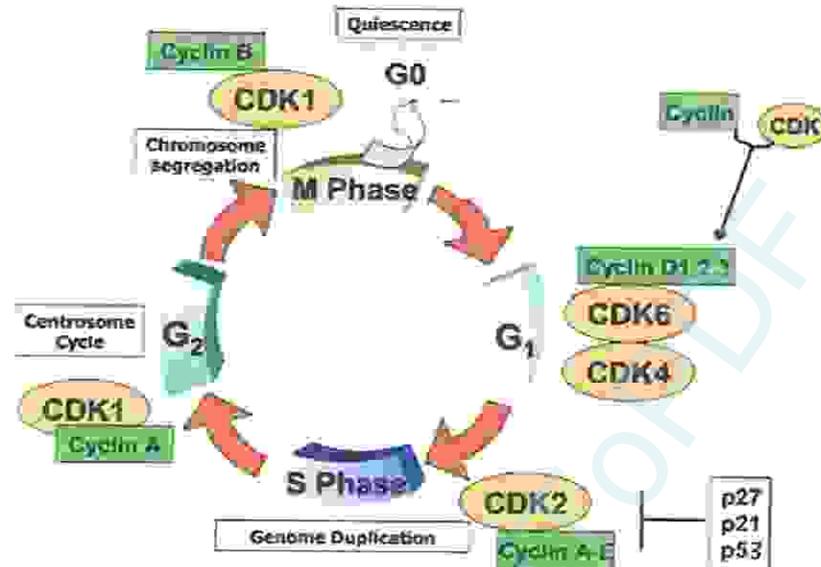


Figure 6 : les points de contrôle du cycle cellulaire [26]

I-7-L'immunité et cancer :

Les cellules cancéreuses peuvent utiliser divers mécanismes d'échappement à l'immunosurveillance :

- Les lymphocytes spécifiques peuvent mettre en place des mécanismes de défense contre ces cellules, il s'agit de la sécrétion locale de facteurs suppresseurs. Des cytokines inhibitrices des réponses immunitaires peuvent être produites localement non seulement par les cellules tumorales mais également par le stroma tumoral. Cet environnement peut alors favoriser la différenciation des lymphocytes T en Th2 sécréteurs de cytokines anti inflammatoires ou encore lymphocytes à fonction régulatrice.
- Les tumeurs humaines n'expriment plus un ou plusieurs de leurs allotypes HLA de classe I, ce qui les rend transparentes à la surveillance immune (des dérives tumorales mutationnelles du phénotype CMH I). Cette suppression de l'expression d'allotypes CMH I n'est jamais complète, puisque dans ce cas les cellules tumorales deviendraient trop sensibles à la cytotoxicité naturelle des cellules NK, qui sont capables de détruire les cellules dépourvues du signal CMH I [67].

I-8- Dépistage et Diagnostic :

I-8-1-Le dépistage :

Le dépistage est la recherche et la mise en évidence d'un cancer par un examen systématique (test) avant l'apparition des premiers signes fonctionnels ou clinique. Il conduit plus souvent à reconnaître des lésions précancéreuses, à les traiter et ainsi à éviter l'apparition d'un cancer (prévention primaire), qu'à reconnaître un cancer débutant (prévention secondaire), visant une augmentation du taux de guérison et un abaissement du taux de mortalité [79].

I-8-2-Diagnostic :

Le diagnostic résulte d'une synthèse des données de l'examen clinique, des données de l'imagerie et des données de laboratoire ; par principe et dans la quasi-totalité des cas, il faut exiger comme preuve un examen anatomopathologique. L'évaluation pré thérapeutique nécessite un bilan d'extension ; celui-ci est à la base d'un classement du patient dans un groupe pronostique [50].

I-9-Traitement de cancer :

I-9-1-Chirurgie :

La chirurgie est la méthode la plus ancienne des traitements des cancers. Elle consiste à enlever les parties du corps atteintes par la tumeur pour réduire les risques de propagation du cancer, elle est souvent associée à d'autres thérapies telles que la chimiothérapie, la radiothérapie ou l'hormonothérapie [19].

On distingue différents types de chirurgie des cancers :

- la chirurgie curative (enlève la tumeur primitive).
- la chirurgie d'exérèse ganglionnaire (enlever les ganglions lymphatique).
- chirurgie des métastases [19].

I-9-2-Radiothérapie :

La radiothérapie est une méthode de traitement local ou locorégional des cancers, cette thérapie utilise soit des rayons à haute énergie (rayon X ou électrons émis par accélérateurs linéaires à particules). Soit des rayonnements gamma délivrés par des sources radioactives,

l'action de ces rayons s'exerce à la fois sur les cellules tumorales et sur les cellules saines voisines, en altérant l'ADN et l'ARN [57].

On distingue trois techniques de radiothérapie :

- radiothérapie externe (source de rayonnement est à l'extérieur du malade).
- curiethérapie (source de rayonnement est placée dans la tumeur).
- métabolique (source radioactive est liquide, se fixe sur la cellule cible) [15].

I-9-3-Chimiothérapie :

Consiste à administrer toute une série de médicaments non spécifique qui ont pour but de détruire les cellules cancéreuses. Beaucoup d'entre eux ont un effet « antimitotique », c'est-à-dire qu'ils interrompent le cycle de vie des cellules à multiplication rapide. Ils endommagent donc les cellules cancéreuses, mais aussi certaines cellules saines de l'organisme se divisent rapidement comme les cellules situées à la base des cheveux et des poils. Ceci explique que la plupart des patients deviennent temporairement chauves [40].

Il existe différents types de chimiothérapie :

- la chimiothérapie complémentaire quand la chirurgie n'a pas retiré la totalité de la tumeur
- la chimiothérapie curative utilisée par exemple dans le cadre des lymphomes
- la chimiothérapie palliative utilisée en présence de métastases [69].

I-9-4-Hormonothérapie :

Une ou plusieurs hormones modulent l'état fonctionnel, la croissance ou au contraire la différenciation, de nombreux tissus de l'organisme. Elles se comportent comme des facteurs de croissance et stimulent la prolifération des cellules cancéreuses pourvues de récepteurs spécifiques.

Les hormones en cause dans les cancers hormono-dépendants sont essentiellement des hormones sexuelles qui sont, d'un point de vue chimique des stéroïdes : les œstrogènes dans le cas du cancer du sein ou les androgènes pour le cancer de la prostate. L'hormonothérapie aura donc pour but de diminuer ou supprimer l'influence des estrogènes et des androgènes sur leurs tissus cibles cancéreux par :

- Suppression des sécrétions hormonales par les glandes endocrines

- Blocage de la stimulation hormonale au niveau cellulaire en administrant des antihormones.
- Inhibition enzymatique (bloquer la conversion d'androgènes ou administration d'hormones naturelles) [36].

I-9-5-Thérapie génique :

Le cancer représente la maladie la plus concernée par les essais cliniques en thérapie génique.

Chapitre II :

Généralités sur la

thérapie génique

Produced with Scantopdf

II-1-Historique :

C'était en 1978 que l'isolement des premiers gènes humains, l'identification de certains d'entre eux avait permis de mieux les connaître et les comprendre. On découvrit alors que l'on peut associer le mauvais fonctionnement de certains gènes à des maladies particulières. Ces dernières sont généralement causées par un dysfonctionnement du gène en question qui déclenche une production insuffisante de protéines, substances nécessaires au bon fonctionnement de l'organisme. C'est à ce moment que la thérapie génique intervient en corrigeant les défauts des gènes. Cela consiste principalement à injecter un gène sain dans la cellule pour remplacer le gène défectueux [71].

La thérapie génique a été appliquée pour la première fois à l'homme en 1989, aux États-Unis, mais c'est en 1990 seulement que la première expérience a visé véritablement la thérapeutique. Elle a eu lieu, dans le même pays, au bénéfice d'un enfant atteint d'une maladie héréditaire rarissime, le déficit en adénosine désaminase. Peu après, cette nouvelle méthode la thérapie génique gagna l'Europe ; elle est expérimentée pour la première fois en France en 1993.

Plus de 80 % des recherches menées actuellement concernent le traitement du cancer. Les tentatives de thérapie génique visant les maladies héréditaires sont moins nombreuses [80].

II-2-Définition :

La thérapie génique appelée aussi gènothérapie, est un système de production de produits géniques *in vivo*, pour traiter des maladies associées à un dysfonctionnement ou à l'absence d'un gène, dont elle a pour but de remplacer, d'inhiber ou d'exalter l'expression, sans modifier la régulation de l'expression des autres gènes[71].

Elle utilise l'acide désoxyribonucléique (ADN) comme médicament. Cette stratégie consiste à introduire un gène étranger, appelé transgène dans une cellule cible (figure 7). La thérapie génique a initialement suscité de grands espoirs. Elle repose en effet sur une idée simple : dans le cas des maladies monogéniques, le traitement consiste à remplacer le gène défectueux par le gène intact. Dans le cas des maladies acquises ou multigéniques, les choix sont plus larges et ne sont plus dictés par la génétique [43].

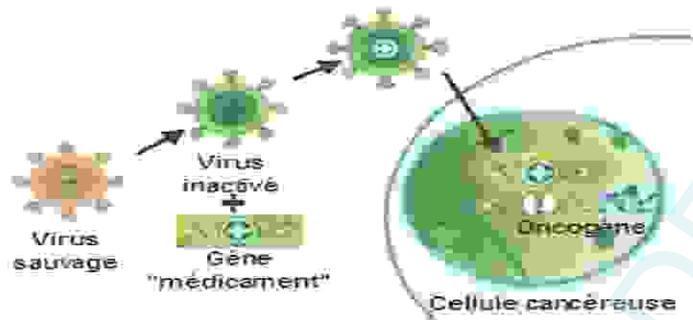


Figure 7 : principe de thérapie génique [49]

II-3-Téchnique de la thérapie génique :

On introduit dans une cellule cible un gène d'intérêt thérapeutique afin qu'il produise une protéine manquante (cellule déficiente) ou un signal qui conduira à la mort cellulaire (cellule infectée ou cancéreuse) [16].

Ceci se fait par plusieurs étapes (figure 8): tout d'abord trouver le gène défectueux, isoler et cloner le gène d'intérêt thérapeutique et enfin l'introduire dans les cellules cibles (transgénèse) par le biais de vecteurs.

II-3-1-Trouver le gène défectueux :

Pour utiliser la thérapie génique il est nécessaire de connaître le ou les gènes responsables de la maladie, ce qui explique en partie la complexité de ce traitement . en effet, dans la plupart des maladies génétiques, de nombreux gènes sont en jeu et il est très difficile de tous les identifier [76].

II-3-2-Isoler et cloner le gène d'intérêt thérapeutique :

Si on connaît le gène défectueux il est donc possible de retrouver l'ADN du gène « médicament » codant pour les protéines permettant de guérir la maladie. Ensuite il faut cloner ce gène pour pouvoir faire plusieurs essais. Pour cela on utilise des vecteurs (viraux ou non viraux) [76].

II-3-3-L'introduction du gène thérapeutique dans les cellules cibles (transgénèse) :

La transgénèse, est le fait d'introduire un ou plusieurs gènes dans un organisme vivant. Ce transgène pourra être exprimé dans l'organisme transformé. Stratégie servant initialement aux chercheurs pour étudier la fonction des gènes [8].

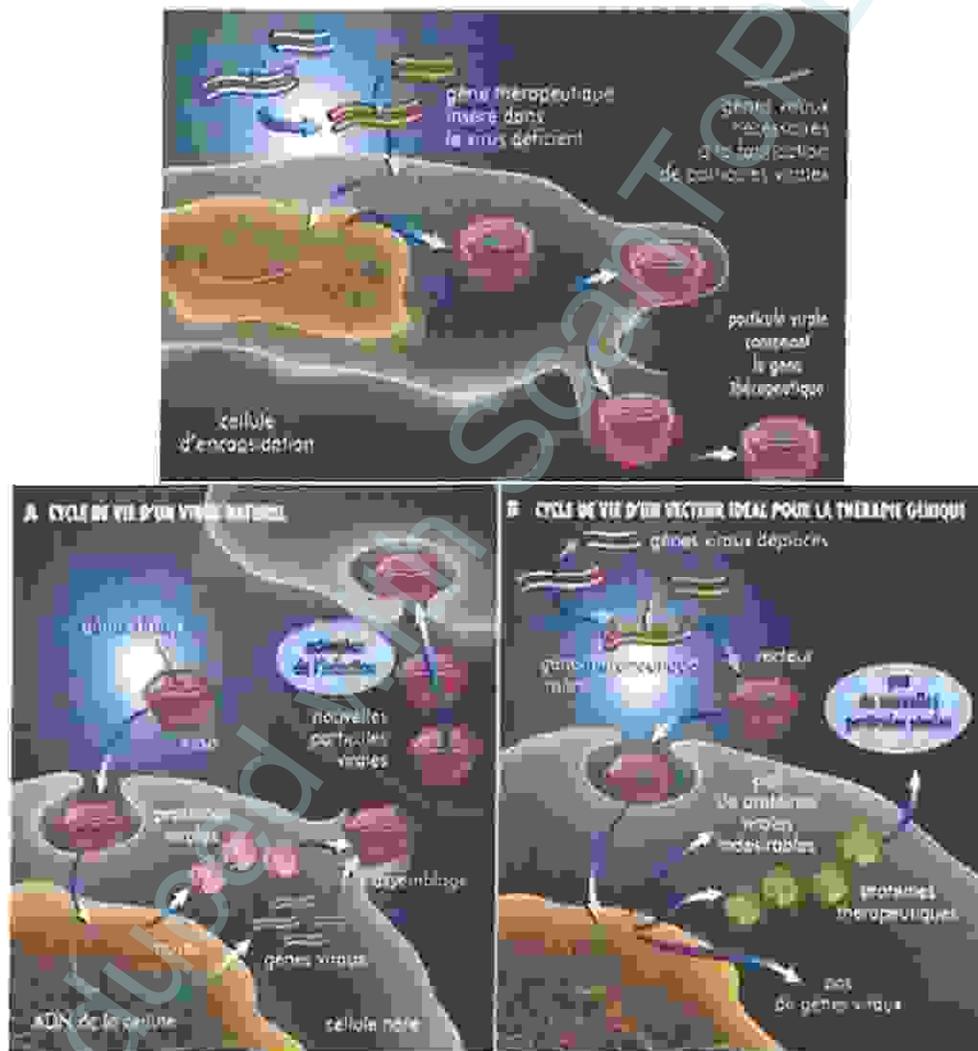


Figure 8: Les étapes de la thérapie génique [9].

Donc, il faut réaliser un vecteur capable d'amener le transgène dans le noyau [63]. On utilise des vecteurs qui sont le plus souvent des virus rendus inoffensifs. Il existe des vecteurs non viraux (exemple liposome) synthétiques mais ils sont bien moins efficaces que des vecteurs viraux [76].

La construction du transgène implique la réalisation d'une séquence nucléotidique comportant: la séquence codant la protéine d'intérêt, en amont du gène un promoteur (afin de permettre la transcription) et en aval d'un terminateur de transcription [8].

II-4-Les outils de la thérapie génique :

Pour incorporer le gène thérapeutique, différents types de vecteurs sont utilisés en thérapie génique [9]. Tout d'abord les plus utilisés sont :

II-4-1-Les vecteurs viraux :

Sont des micro-organismes parasites des cellules, composés de matériel génétique (ADN ou ARN) entourés d'une couche protectrice formée de protéines et, parfois, d'autres types de molécules (figure 9). Au cours de l'évolution biologique, les virus ont acquis la capacité de migrer et de pénétrer dans les cellules de certains organes et d'y introduire leur ADN dans les noyaux. L'utilisation en thérapie génique est possible car les gènes codant pour les protéines virales sont remplacés par le gène d'intérêt. On a donc pénétration dans la cellule de la même façon que le virus naturel. On aura synthèse de protéines d'intérêt sans qu'il y ait production de particules virales [9].

Parmi les vecteurs viraux on peut trouver :

II-4-1-1-Rétrovirus :

Les rétrovirus sont les vecteurs choisis dans 37% des protocoles cliniques. Ils sont généralement dérivés des rétrovirus de la leucémie murine (MLV). Ce sont de petits virus enveloppés à ARN simple brin (figure 10). Pour leur utilisation en thérapie génique, ils sont délétés de la région "gag-pol-env" codant pour les protéines enzymatiques et structurales. (figure 11).

Les rétrovirus possèdent une propriété d'intégration obligatoire dans le génome de la cellule dans laquelle ils pénètrent, mais uniquement si celle-ci est en cours de division. Une fois le génome du virus est intégré, la transcription du gène qu'ils portent peut fonctionner de manière autonome, si on lui a associé un promoteur spécifique. Ces virus ont l'avantage

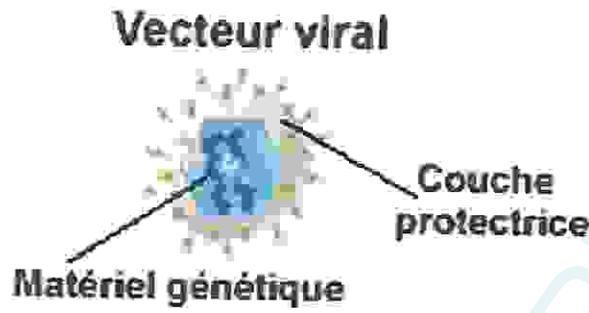


Figure 9: vecteur viral [11]

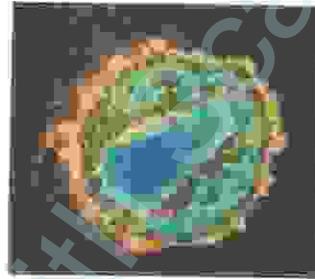


Figure 10: rétrovirus [18]

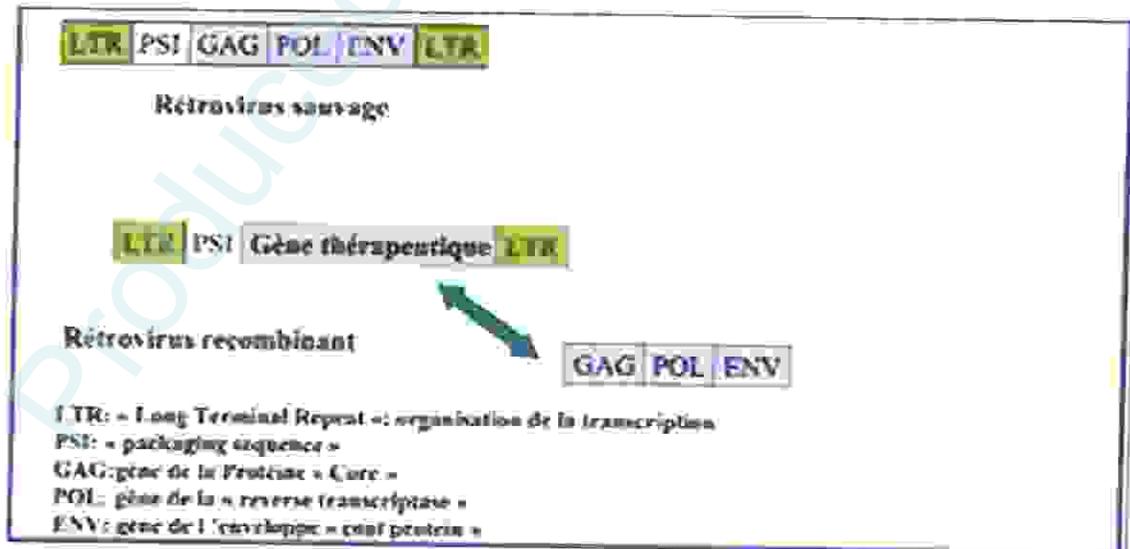


Figure 11: Construction d'un rétrovirus sauvage et d'un rétrovirus recombinant [9]

d'avoir une grande efficacité d'intégration et une stabilité d'expression, même après division de la cellule infectée mais leurs inconvénients sont nombreux. Il est impossible qu'ils infectent des cellules quiescentes ou à renouvellement lent. Ils ne peuvent transporter que des gènes de petite taille [9]. Ces virus présentent une bonne efficacité de transduction *ex vivo* et une faible efficacité de transduction *in vivo* en raison d'une inactivation massive des particules virales par les protéines du complément [43].

II-4-1-2-Adénovirus :

Les adénovirus sont utilisés dans 20% des protocoles cliniques. Ce sont des virus à ADN bicaténaire de grande taille (36 kb) (figure 12).

Pour leur utilisation en thérapie génique, leur génome complexe est délété des régions nécessaires à la réplication (E1, E2, E3 et plus récemment E4) (figure 13).

Leur production peut atteindre des quantités élevées, mais elle sera d'autant moins efficace que la délétion du génome sera étendue. La production d'adénovirus très remaniés permet de tendre vers le vecteur "idéal". Leurs avantages reposent sur : une grande capacité de transport, la longueur des inserts, la grande variété des types cellulaires infectables, quelque soit leur état de prolifération (quiescente) [9].

Les adénovirus sont d'une manière générale raisonnablement stables *in vivo* mais sont dénués de capacité intégrative dans le génome de la cellule hôte, l'ADN viral étant présent sous forme épisomale. Une autre limitation à l'emploi de ces vecteurs est la forte immunogénicité. La réadministration de ces virus provoque le plus souvent chez l'hôte une réponse immunitaire spécifiquement dirigée contre les protéines virales [45].

II-4-1-3-Adéno-associés (AAV) :

Le virus adéno-associé (AAV) est un virus humain à ADN, petit (7,4 Kb), simple brin et non pathogène. Il peut s'intégrer en un site spécifique du chromosome 19. L'infection efficace par un virus adéno-associé nécessite des protéines fournies par un autre virus (helper virus, virus assistant, ou auxiliaire) tel qu'un adénovirus ; d'où le nom de virus adéno-associé (figure 14). Après l'entrée de ce virus adéno-associé dans le noyau, les polymérases d'une cellule hôte convertissent le génome du virus adéno-associé en un ADN double brin, qui est ensuite transcrit [27].

Ce virus est capable de se répliquer seul, sans la co-infection par un autre virus [24], leur petite taille rend les manipulations génétiques plus aisées mais constitue en revanche une limitation à la quantité d'ADN transgénique introduit [28].

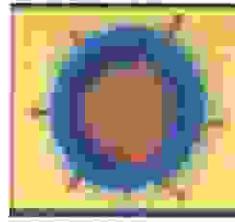


Figure 12: adénovirus [16]

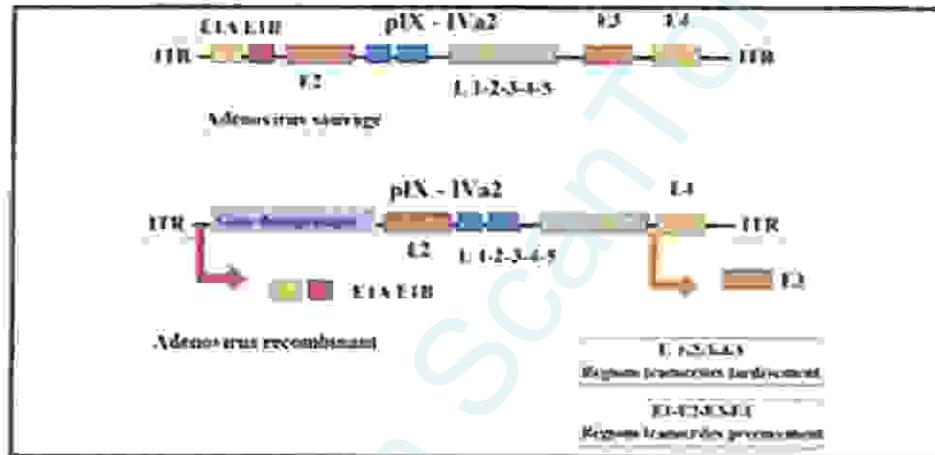


Figure 13: Construction d'un Adénovirus recombinant [9]

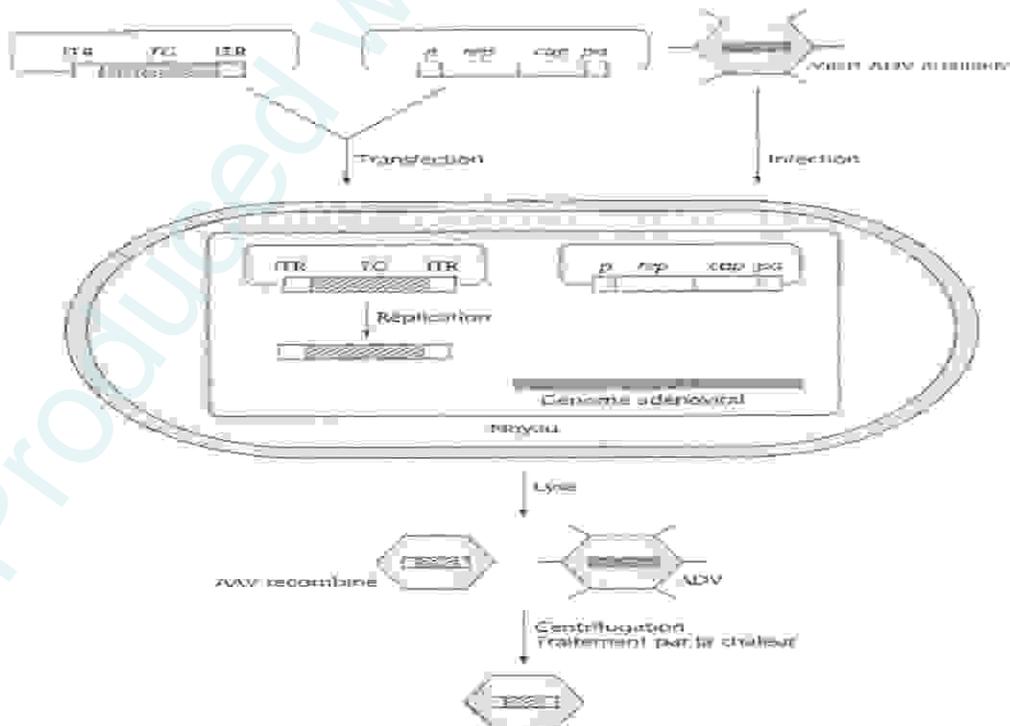


Figure 14: le vecteur viral associé à l'adénovirus [27]

Les protocoles d'administrations répétées sont peu efficaces en raison de l'apparition d'anticorps neutralisants, limitant les possibilités d'application thérapeutique chez l'homme [43].

II-4-1-4-Lentivirus :

Les lentivirus sont des rétrovirus apparentés au virus d'immunodéficience humaine (VIH). Ils sont capables d'infecter des cellules au repos avec une grande efficacité. Ils s'intègrent dans le génome permettant ainsi une expression de longue durée. En l'absence de division cellulaire, le complexe de préintégration gagne le noyau par l'intermédiaire des pores nucléaires. Leur production s'apparente à celle des rétrovirus classiques. Des études préliminaires sembleraient établir leur supériorité par rapport aux rétrovirus murins [43].

II-4-1-5-L'herpès-simplex :

Le virus herpétique de type 1 (HSV-1) est un virus à ADN double brin, très infectieux vis-à-vis des cellules épithéliales et des cellules du tissu nerveux. Ce virus a la propriété de pouvoir intégrer des gènes étrangers de 30 à 50 Kb. Il peut infecter les cellules se divisant ou non. Les effets cytotoxiques de l'infection sont dus à des protéines virales (infected cells proteins ou ICP) dont ICP4, ICP22, ICP27.

Les vecteurs préparés sont dépourvus des gènes ICP, ce qui limite leur toxicité. Des essais de thérapie génique de tumeurs cérébrales utilisent des vecteurs HSV-1 pouvant se répliquer parce que la répllication du virus dans les tumeurs en prolifération est oncolytique [28].

Ils ont été utilisés dans des traitements de modèles animaux de cancers (gliomes) ou de maladies démyélinisantes. Les principaux inconvénients de ces vecteurs sont le manque d'expérience concernant leur utilisation, et le fait que l'expression à long terme du transgène soit difficile dans certains types cellulaires. La fiabilité et l'efficacité de ces vecteurs restent donc à prouver [17].

II-4-1-6-Vecteurs dérivés de poxvirus :

Il s'agit de virus appartenant à la famille des poxviridae, tel le virus de la vaccine. Les poxvirus recombinants sont particulièrement intéressants pour la vaccination car ils permettent l'expression de protéines importantes dans l'obtention de réponses immunes contre les maladies infectieuses et le cancer, induisant notamment la réponse des cellules T.

Le virus de la vaccine est utilisé comme vecteur pour introduire directement dans la tumeur maligne le gène GM-CSF si bien que la cytokine est produite *in situ*, augmentant ainsi l'immunogénicité de la tumeur et l'acquisition de l'immunité antitumorale. Des essais cliniques ont montré une efficacité dans le traitement du mélanome et dans celui des métastases dermiques régionales. Des modifications ont été apportées à ce vecteur pour en réduire la toxicité éventuelle (encéphalites). Elles ont porté sur l'élimination du gène de la thymidine kinase (TK-), de celui du facteur de croissance VGF (vaccinia growth factor) ou des deux simultanément [28].

II-4-2-Les vecteurs non viraux (synthétiques) :

La nécessité d'éviter les réactions immunitaires a forcé certains chercheurs à mettre au point des vecteurs inertes (lipides ou polymères cationiques). On utilise le plus souvent les lipoplexes. Ce sont des composés lipidiques associés à une molécule d'ADN plasmidique (figure 15) dont la structure est proche de celle de la membrane cellulaire, dans lesquels sont insérés les transgènes. Les constructions non virales, retrouvées sous forme d'ADN nu ou d'ADN lipo-complexé, peuvent véhiculer de très grands morceaux d'ADN. Ces méthodes d'administration facilitent la production de l'ADN médicament en supprimant toutes les étapes complexes relatives à la préparation et aux dangers liés à l'utilisation de vecteurs viraux. En revanche, ces techniques non virales souffrent d'une faible efficacité de transfert *in vivo* et n'assurent pas une expression du transgène de longue durée.

A l'inverse des vecteurs viraux, ils sont plus faciles à produire, à manipuler et à stocker et sont caractérisables comme des produits pharmaceutiques classiques [43].

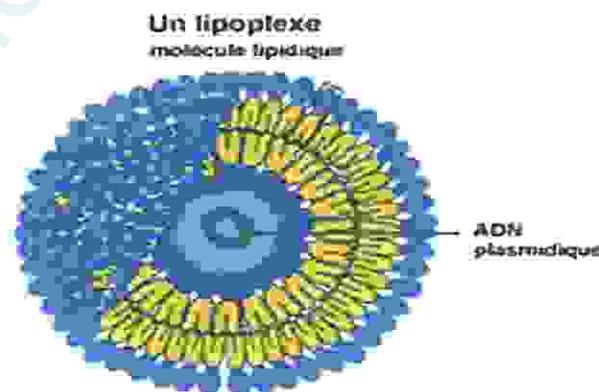


Figure 15: lipoplexe à ADN plasmidique [16]

II-4-2-1-L'ADN nu :

L'ADN nu (contenant la séquence thérapeutique) est injecté dans le tissu cible sous forme de plasmides minicercles (molécule circulaire) ou p COR (pour origine de répllication conditionnelle). Il est ensuite intégré dans les cellules par des mécanismes encore inconnus. Les minicercles ne contiennent ni séquences de résistance aux antibiotiques pour éviter les dangers éventuels de leur dissémination dans l'environnement (pas de toxicité), ni séquence d'origine de répllication dans les bactéries. Ce système de transfert de gène est limité par une très courte durée d'expression du transgène dans la plupart des tissus, et un taux de transduction extrêmement faible *ex vivo* et *in vivo*. La faible efficacité de transfert de l'ADN nu peut être compensée par la technique d'électrotransfert [43].

II-4-2-2-L'ADN enveloppé :

L'ADN est une molécule chargée négativement, d'où l'idée de la complexer avec des molécules chargées positivement (lipides cationique ou autres polymères) par des interactions électrostatiques. Le « voyage intracellulaire de l'ADN » est long et difficile mais possible. Le complexe ADN/ vecteur pénètre plus facilement dans la cellule : le liposome cationique ou le polycation fusionne avec la membrane cellulaire après liaison aux protéines membranaires chargées négativement. L'ADN est ensuite incorporé par endocytose pour éviter une dégradation extracellulaire. L'ADN quitte ensuite l'endosome et doit échapper aux lysosomes afin d'atteindre le noyau cellulaire. Ce vecteur s'avère particulièrement efficace pour le transfert des gènes thérapeutiques. Il est reproductible et non toxique.

L'absence de stimulation immunitaire encourage les protocoles de ré-injection, permettant une expression soutenue du transgène thérapeutique [43].

II-5-Mode d'administration du vecteur :

Le principe de cette thérapie est de corriger une maladie génétique en introduisant à l'intérieur des cellules cibles malades un gène-médicament faisant défaut et cela en inhibant ou en stimulant la synthèse d'une protéine donnée [72].

Il existe trois méthodes de thérapie génique :

II-5-1-La thérapie génique *ex vivo* :

Les cellules cibles du patient sont prélevées, mises en culture dans un laboratoire, favorisent leur multiplication, puis ces cellules sont transfectées (on dit aussi transduites) par

la combinaison vecteur-gène thérapeutique, modifiées génétiquement et réinjectées au même patient (**figure 16**) [11].

Cette méthode est utilisée en particulier pour les cellules sanguines qui sont faciles à prélever et à réintroduire. Elle a par exemple été utilisée pour introduire le gène de l'adénosine désaminase dans les lymphocytes ou mieux dans les cellules souches de la moelle osseuse de malades atteints de ce déficit enzymatique [71].

Cette stratégie permet d'éviter la nocivité de la réponse immune du patient mais elle est coûteuse et délicate à mettre en œuvre [27].

II-5-2-La thérapie génique *in vivo* :

La technique *in vivo* consiste à associer le bon gène à un virus qui va le véhiculer jusqu'aux cellules-cibles, qui vont être corrigées en intégrant le gène sain. Le vecteur pénètre directement dans l'organisme par voie sanguine ou par voie respiratoire (**figure 17**) [73].

II-5-3-La thérapie génique *in situ* :

Consiste à placer directement au sein du tissu cible le vecteur de transfert (**figure 18**). Cette technique est expérimentée, notamment, dans les cas de mucoviscidose (transfert de vecteurs dans la trachée et les bronches) et de cancer (injection dans la tumeur d'un vecteur portant le gène d'une toxine) [71].

II-6-Les différents types de la thérapie génique :

On distingue deux types de thérapie génique selon la nature des cellules cibles visées :

II-6-1-La thérapie génique germinale :

Ou thérapie génique sexuelle, c'est une technique qui n'est pas encore maîtrisée. Elle consisterait à appliquer la thérapie génique à un embryon au stade précoce ou aux cellules germinales d'un adulte. Le gène introduit serait alors transmis à toutes les cellules du futur individu modifiant son patrimoine génétique. Elle peut causer des dommages aux générations futures. Puisque les modifications du génome ne peuvent actuellement pas être précisément contrôlées, les interventions au niveau germinale n'ont pas de justification biologique. De plus la modification du matériel génétique transmissible pose un certains nombres de questions éthiques. C'est pourquoi les interventions au niveau des lignées germinales sont momentanément interdites [76].

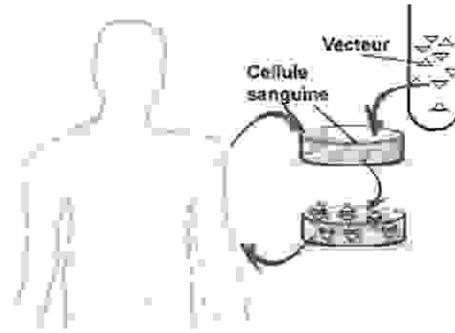


Figure 16: le transfert de gène *ex vivo* [11].

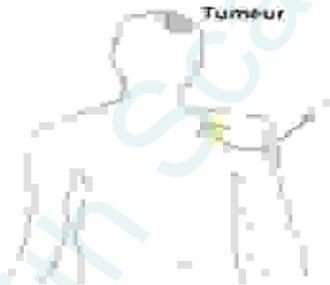


Figure 17: le transfert de gène *in vivo* [11].

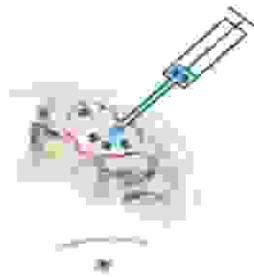


Figure 18: le transfert de gène *in situ* [11].

II-6-2-La thérapie génique somatique :

La thérapie génique somatique consiste à introduire les gènes exclusivement dans des cellules somatiques (non sexuelles). C'est à cette technique que se limite actuellement le champ d'activité et de recherche en thérapie génique.

La thérapie génique somatique repose sur le fait que, dans l'organisme, chaque cellule est spécialisée et ne possède que quelques fonctions qui lui sont propres.

Pour soigner une maladie héréditaire, il n'est donc pas nécessaire de corriger le défaut génique dans toutes les cellules de l'organisme mais simplement dans celles des organes touchés : ainsi, en cas de myopathie, maladie congénitale résultant d'une altération des fibres musculaires, la correction du défaut n'est nécessaire que dans les muscles [80].

II-7-Les applications de la thérapie génique :

Les applications théoriques de la thérapie génique au sens large sont extrêmement nombreuses. Puisque les gènes sont à l'origine des protéines et que les anomalies des protéines sont à l'origine de diverses maladies, le champ d'application paraît illimité [65].

La thérapie génique peut être utilisée dans le traitement des maladies rares, par exemple : la maladie de Duchenne, ou les immunodéficiences précoces, mais également des troubles plus complexes comme le cancer ou le VIH, ces derniers constituant un domaine de recherche très actif [12].

II-7-1-Les maladies héréditaires :

Leur horizon thérapeutique est lointain. La seule solution, en matière de thérapie génique est d'introduire une bonne version du gène déficient, ou de moduler l'expression de certains gènes.

Les maladies héréditaires monogéniques sont régies par deux grands mécanismes l'un de perte, l'autre de gain de fonction.

En cas de perte de fonction, la carence fonctionnelle d'un gène aboutit à un déficit (tel est le cas, par exemple, de l'hémophilie ou de la mucoviscidose); la stratégie consiste alors à le remplacer par un gène en état de fonctionner.

Lorsqu'il y a gain de fonction (drépanocytose, chorée de Huntington, polykystose rénale héréditaire), les symptômes de la maladie sont liés à la synthèse d'une protéine anormale à effets délétères sous la direction du gène muté; l'apport d'un gène fonctionnel ne suffit pas à avoir des effets thérapeutiques; il faut inhiber le fonctionnement du gène muté ou inactiver son produit protéique [75].

II-7-2-Les maladies acquises :

Les maladies aiguës nécessitent des vecteurs efficaces qui transfèrent de fortes quantités de gènes n'ayant pas obligatoirement une expression prolongée [75].

Dans le traitement du cancer, on distingue deux approches : soit on cible des cellules saines afin d'augmenter leur capacité à lutter contre le cancer, soit on travaille directement sur les cellules cancéreuses afin de limiter leur prolifération [12].

II-7-3-Les maladies cardiovasculaires :

Pourraient aussi bénéficier de thérapies géniques. On évalue en particulier les possibilités de stimuler la repousse de vaisseaux sanguins par transfert de gènes de facteurs de croissance des cellules endothéliales vasculaires (VEGF : Vascular Endothelial Growth Factor). Une maladie vasculaire avancée peut en effet déboucher sur la survenue d'ischémie dans les extrémités des membres; on pourrait remédier à celle-ci par l'injection directe de vecteurs exprimant le VEGF permettant ainsi d'accroître l'apport sanguin dans les territoires atteints [75].

II-7-4-Les autres pathologies :

D'autres voies thérapeutiques actuellement à l'étude visent les maladies infectieuses comme le SIDA et l'hépatite B, les affections articulaires inflammatoires, la maladie d'Alzheimer et la sclérose en plaques [75].

II-8-Les stratégies de la thérapie génique :

II-8-1-Immunothérapie :

L'immunothérapie est une méthode de traitement destinée à modifier les moyens de défense naturels de l'organisme, soit par injection de sérum ou d'immunoglobulines qui apportent les anticorps spécifiques (immunothérapie passive), soit par la vaccinothérapie qui suscite la production de ces anticorps (immunothérapie active). Dans le traitement contre le cancer, elle a pour but de venir en aide à l'organisme ou plus exactement au système immunitaire pour non seulement combattre la maladie mais aussi pour protéger le corps contre certains effets secondaires provoqués par les traitements [48].

II-8-2-Transfert des gènes protecteurs (chimiorésistance) :

La surexpression du gène MDRI (multidrug resistance gene) par une cellule diminue fortement la toxicité pour cette cellule d'un certain nombre de drogues anticancéreuses comme le taxol, l'adriamycine, la vincristine et l'actinomycine. La glycoprotéine P, produite du gène MDRI, est une protéine transmembranaire qui refoule activement ces drogues hors de la cellule. Plusieurs protocoles cliniques sont en cours qui tentent de transférer le gène MDRI dans une population suffisante de cellules souches de la moelle pour développer une protection de ces cellules au cours d'une chimiothérapie antitumorale [31].

II-8-3-Transfert des gènes suicides :

Cette stratégie consiste à injecter dans une tumeur un vecteur codant une protéine capable de provoquer une toxicité pour les cellules cibles. Par exemple l'utilisation de l'HSV-TK (Herpes simplex virus – thymidine kinase) couplé à l'administration du ganciclovir (prodrogue). Le ganciclovir est administré à des cellules transfectées par l'HSV-TK et donc exprimant la kinase. Le ganciclovir phosphorylé (GCV-3P) par la kinase (**figure 19**) est alors capable d'inhiber la synthèse d'ADN donc induise la mort de la cellule cancéreuse (**figure 20**) [25].

L'utilisation d'un rétrovirus qui n'infecte que les cellules en division comme vecteur de transfert de gène présentent un avantage particulier : en effet, les neurones ne se divisent pas, ne sont pas infectés par le rétrovirus et ne sont donc pas affectés par le traitement au ganciclovir [31].

Cependant, comme pour les autres types de thérapie génique, le problème majeur reste l'incapacité à transmettre le transgène à toute la population cellulaire tumorale [9].

II-8-4-Inhibition d'oncogène ou hyperexpression des gènes suppresseurs de tumeur :

II-8-4-1-Inhibition d'oncogène :

Les oligonucléotides anti-sens (OAS) sont des séquences de courtes nucléotidiques complémentaires de séquences spécifiques d'ARN messager, capables d'inhiber leur stabilité ou leur traductibilité. Un certain nombre d'oncogènes ont été testés comme cibles d'OAS, en particulier c-myc, bcr-abl, c-fos et ras. L'application clinique des OAS est encore peu développée. La difficulté essentielle résulte de la grande sensibilité des oligonucléotides aux nucléases, nécessitant l'utilisation d'oligonucléotides modifiés comme les phosphorothioates

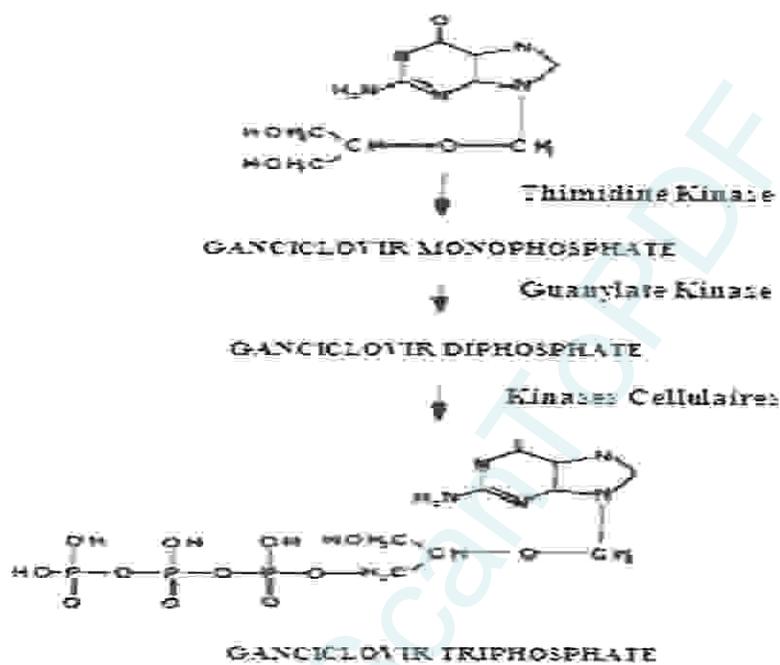


Figure 19: activation de GCV [9]

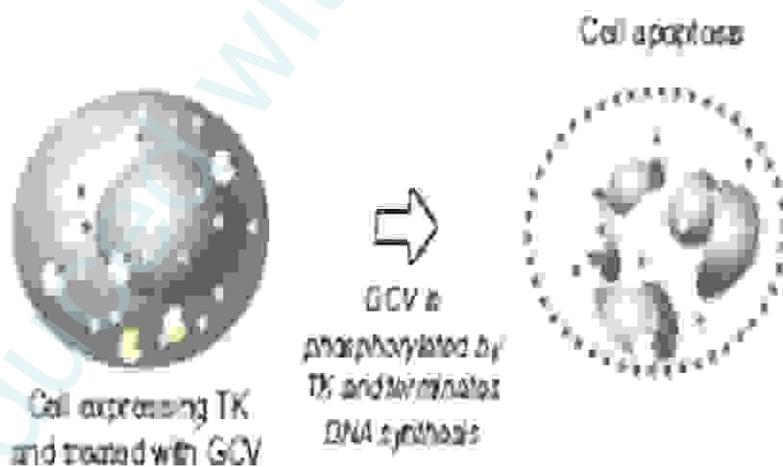


Figure 20: la lyse par gène suicide [28]

(possèdent un groupement sulfure à la place de l'oxygène libre de la liaison phosphodiester) [31][27].

II-8-4-2-Hyperexpression des gènes suppresseurs de tumeur :

L'inactivation de gènes « suppresseurs » de tumeur est très fréquemment retrouvée dans de nombreux cancers. L'exemple le plus connu et le plus étudié est la p53 (gène impliqué dans le cycle cellulaire). Ce gène est très souvent retrouvé muté dans les carcinomes hépatocellulaires. L'introduction d'un gène p53 " sauvage " ou naturel, a donc un effet antiprolifératif entraînant une induction de l'apoptose et inhibant la croissance tumorale dans des lignées cellulaires tumorales [25] [51].

II-8-5-Inhibition de l'angiogenèse tumorale :

Des chercheurs ont imaginé de bloquer l'angiogenèse et ainsi tarir la source d'approvisionnement des tumeurs. Il s'agit en effet de s'opposer au développement des nouveaux capillaires, sans endommager les vaisseaux qui irriguent les tissus sains.

En septembre 2005, l'Avastin est le premier médicament anti-angiogénique commercialisé dans le traitement du cancer colorectal. Il est en cours d'évaluation dans le traitement du cancer du sein, du poumon, du pancréas. Ce médicament empêche la liaison d'un facteur de croissance (le VEGF) à ses récepteurs disposés à la surface des cellules des vaisseaux sanguins.

Un des avantages potentiels des thérapies anti-angiogénique est la possibilité d'une régression des lésions métastatiques mais aussi la prévention de leur dissémination. C'est un des intérêts des agents comme : le taxol, le tamoxiphène qui sont déjà utilisés en clinique comme des agents antitumoraux et qui ont été montrés comme ayant une activité anti-angiogénique. Plusieurs études cliniques en association avec des agents anti-angiogénique comme un analogue de la Fumagilline, l'angiostatine ou l'endostatine sont en cours [49].

II-8-6-L'oncolyse virale :

D'autres stratégies visent à utiliser des virus oncolytiques. De tels virus ne contiennent pas de transgènes, mais ont été modifiés de façon à ne pouvoir se répliquer que dans des cellules tumorales, n'entraînent que la seule lyse des cellules tumorales, sans toucher les cellules normales. Ainsi, des adénovirus modifiés génétiquement sont capable de lyser spécifiquement les cellules dans lesquelles la p53 n'est pas fonctionnelle (une caractéristique fréquente des cellules cancéreuses humaines (figure 21) [17].

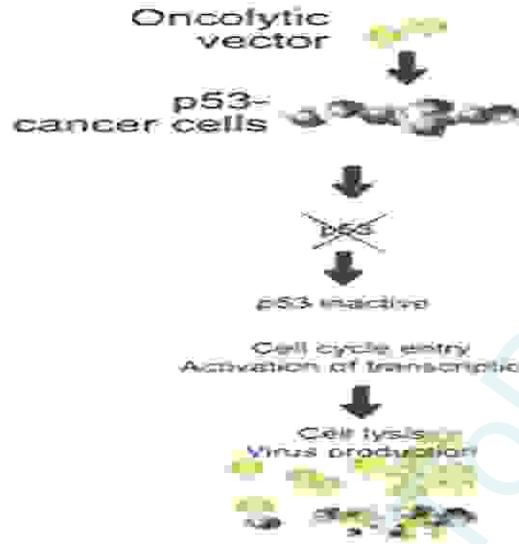


Figure 21: l'oncolyse virale de la cellule tumorale [41]

II-9-Thérapie génique et éthique :

Le programme de bioéthique de l'UNESCO (United Nations Educational Scientific and Cultural Organization) a été créé en 1993. L'éthique de sciences et des technologies, dans laquelle s'inscrit la bioéthique, figure désormais parmi les cinq grandes priorités de l'UNESCO. Le premier grand succès du programme de bioéthique date de 1997, lors de l'adoption par la Conférence générale de la déclaration universelle sur le génome humain et les droits de l'homme, seul instrument international dans le domaine de bioéthique, que l'Assemblée générale des Nations Unies a fait sien en 1998.

Le programme de bioéthique fait partie de la Division de l'éthique des sciences et des technologies de l'UNESCO dans le Secteur des sciences sociales et humaines. Il assure en outre le secrétariat de deux organes consultatifs :

- Le comité international de bioéthique (CIB) (1993).
- Le comité intergouvernemental de bioéthique (CIGB) (1998).

La thérapie génique est soumise à une réglementation notamment en matière d'éthique car elle touche au patrimoine génétique de l'homme.

Les problèmes éthiques concernent deux objets concrets mais différents :

- ✓ Le recueil, l'utilisation, la conservation, la diffusion de l'information génétique d'un individu obtenue par des tests
- ✓ Le recueil, la conservation, la transmission et l'utilisation à terme de l'ADN, élément du corps humain et support de l'information génétique [9].

Chapitre III :
L'apport de la
thérapie génique
dans le traitement
de cancer

Dans ce chapitre nous avons étudié l'apport de la thérapie génique dans le traitement de deux types de cancer (cancer du sein et du mélanome).

III-1-Le premier exemple : Etude de deux stratégies de thérapie génique : le système hsv1-tk/GCV et l'endostatine, sur un modèle animal de cancer du sein humain.

- Le but de cette étude était dans un premier temps, d'évaluer l'efficacité du système lipoplexe hsv1-tk associé au GCV sur une lignée cellulaire humaine d'adénocarcinome mammaire (MDA-MB-231) injectée à un modèle animal. Dans un même temps, le système lipoplexe endostatine à lui aussi été évalué pour son efficacité sur ce même modèle animal, afin de pouvoir déterminer laquelle de ces deux stratégies est la plus efficace.

III-1-1-Matériel et méthodes :

III-1-1-1-Matériel :

- Sept groupes de cinq rats (Sprague-Dawley femelles de 4 semaines)
- Les cellules MDA-MB-231 sont des cellules d'adénocarcinome mammaire humaine non hormono-dépendantes. Elles ont été isolées à partir d'une femme caucasienne de 51 ans.
- GCV (150mg/kg) : prodrogue appelé ganciclovir.
- plasmide pcDNA3.1 (plasmide acide desoxyribonucléique complémentaire 3.1) : est un plasmide dépourvu de la séquence qui code pour la thymidine kinase.
- plasmide recombinant pcDNA-tk(plasmide acide desoxyribonucléique complémentaire-thymidine kinase) : est un plasmide contenant la séquence qui code pour la thymidine kinase.
- pSec TAG 2c(Plasmide Séquence TAG 2c) : est un plasmide avec un gène préparé au laboratoire codant pour l'endostatine.
- pSec Endostatine (Plasmide Séquence Endostatine) : est un plasmide avec un gène codant pour l'endostatine ; La séquence d'endostatine utilisée a été isolée à partir du foie de souris.

III-1-1-2-Méthodes : (voir le **tableau 1**)

- Les cellules MDA-MB-231 sont injectées dans la mamelle des rats femelles, immunodéprimés par injection de la cyclosporine A (CysA). Le traitement débute une semaine après l'injection des cellules.

Tableau 1 : *protocole de traitement des animaux répartis dans deux études : thérapie génique par gène suicide, thérapie génique antiangiogénique. (I.P : injection intrapéritonéale, I.V : injection intraveineuse)[3]*

GROUPE	TYPE D'INJECTION	FREQUENCE
PROTOCOLE GCV/hsv1-tk		
1) Groupe GCV	Injection I.P. de GCV à 150mg/kg	Tous les jours
2) Groupe pcDNA3.1	Injection I.V. de lipoplexes (240 µg)	3fois par semaine
3) Groupe pcDNA3.1+/GCV	Injections I.V. de lipoplexes (240 µg) Injection I.P. de GCV (150mg/kg)	GCV : tous les jours Lipoplexes : 3 fois par semaine
4) Groupe pcDNA-tk	Injection I.V. de lipoplexes (240 µg)	3fois par semaine
5) Groupe pcDNA-tk/GCV	Injections I.V. de liposomes (240 µg) Injection I.P. de GCV (150mg/kg)	GCV : tous les jours Liposomes : 3 fois par semaine
PROTOCOLE Endostatine		
6) Groupe pSec TAG 2C	Injection I.V. de lipoplexes (240 µg)	3fois par semaine
7) Groupe pSecEndostatine	Injection I.V. de lipoplexes (240 µg)	3fois par semaine

III-1-2-Résultats : (ces résultats sont comparés par apport au groupe témoins)(voir tableau 2)

Tableau 2 : présentation des résultats après le traitement [3]

Groupes	Résultats
Pour les groupes 1, 2, 3, 4	Pour les groupe 2, 3, 4, la morts de 12 animaux. Les restes présentent un ralentissement de la croissance tumorale inférieur à 65%
Groupe 5	La mort de deux animaux Les restes présentent une régression de la croissance tumorale de l'ordre 65%
Groupe 6	3 animaux sur 5 sont morts Les restes présentent des volumes tumoraux inférieurs de 50 %
Groupe 7	1 animal est mort 3 présentent des tumeurs restées à l'état basal 1 animal avec une tumeur de croissance normale. Après le traitement, on observe une croissance ralentie de la tumeur (inhibition de l'ordre de 65%) Mais aucune régression de la tumeur n'a été observée.

III-2-Le deuxième exemple : Etude de deux stratégies thérapeutiques (immunothérapie génique par IL2, gène suicide) dans le traitement du mélanome (cancer de la peau) chez l'homme.

III-2-1-Matériel :

- Pour l'immunothérapie génique par IL2 :
 - 41 patients
 - ADNc de l'IL2

- Vecteurs adénovirus
- *Pour les gènes suicides :*
 - 7 patients
 - GCV
 - Thymidine kinase du virus Herpes simplex de type 1 (HSV1-TK)
 - Cellule mélanique de murine M11

III-2-2-Méthodes : (voir tableau 3)

Tableau 3 : Protocole du traitement de mélanome par IL2 et GCV/tk [41]

Immunothérapie génique par l'IL2 (Sreiber et al)	
Etude et méthode	Phase I (faire des essais cliniques: on teste les médicaments pour la première fois sur l'homme pour s'assurer de la sécurité du traitement et déterminer la dose optimale), établir une lignée cellulaire à partir du mélanome de chaque patient, transfecter de l'ADNc de l'IL2 par le biais de vecteurs adénoviraux. Injection sous-cutanée de $3 \cdot 10^5$ cellules pendant 3 semaines (transfection ex vivo)
Patient inclus	41 patients
Patient décédés avant mise en route du traitement	7
Echec de la préparation cellulaire	19
Patient traités	15
Gène suicide GCV/tk (Klatzmann et al)	
Etude et méthode	Etude de phase I et II (phase II: essais cliniques pour contrôler les effets secondaires des doses utilisées et prouver l'efficacité du médicament) Injection intratumorale directe des cellules

	<p>mélaniques murines (M11) (elles produisent des particules rétrovirales défectives exprimant la thymidine kinase du virus HSV1) dans la tumeur des patients.</p> <p>Administration de GCV (médicament) aux patients pendant 14 jours à la dose 5 mg/kg, 2 fois par jour par voie intraveineuse</p>
--	--

III-2-3-Résultats : (voir tableau 4)

Tableau 4 : les résultats du traitement par l'immunothérapie (IL2) [41]

Immunothérapie génique par l'IL2 (Sreiber et al)	
Tolérance	<p>Erythème induration au point d'injection : 14 patients/15</p> <p>Fièvre et syndrome biologique inflammatoire : 4 patients/15</p>
Réponse immunitaire	<p>2 patients/15 développement d'un vitiligo</p> <p>4 patients/15 apparition d'anticorps antimélanocytes</p>
Réponse clinique	<p>2 patients présentent une stabilité tumorale d'une durée inférieure à 3 semaines</p> <p>3 patients présentent une stabilité tumorale d'une durée supérieure à 3 mois</p> <p>Dans un cas une régression transitoire de métastases hépatiques</p>
Gène suicide GCV/tk (Klatzmann et al)	
Tolérance	Fièvre transitoire
Réponse	Aucune réponse objective n'a été observée

Conclusion

Depuis de nombreuses années, le cancer représente une voie de recherche primordiale en raison de son importance en termes du nombre de population touchée.

Des efforts notables ont été réalisés depuis une dizaine d'années, afin de rendre possible l'application de la thérapie génique dans le traitement du cancer. Les résultats actuels ne sont pas encore à la hauteur des espoirs que suscitait au départ cette nouvelle thérapeutique. Néanmoins un examen objectif de ce qui a été déjà atteint, permet d'être raisonnablement optimiste pour l'avenir. En effet la preuve a été apportée que la thérapie génique représentait une méthode efficace de traitement dans un déficit immunitaire héréditaire de l'enfant.

L'application de la thérapie génique dans le traitement du cancer du sein humain sur un modèle animal (Rats Femelles Sparague Dawley) a donné de bons résultats mais cela reste à confirmer sur l'être humain.

On remarque également que les résultats du traitement du mélanome humain par la thérapie génique sont négatifs. Ce qui prouve que cette thérapie n'a pas encore atteint ses objectifs.

Les études tant expérimentales que clinique effectuées jusqu'à présent ont permis de cerner les principales difficultés inhérentes au développement de la méthode :

- manque d'efficacité du transfert de gène (les vecteurs viraux présentent un certain nombre d'inconvénients)
- La réponse immunitaire peut constituer un obstacle car l'apparition de protéines exogènes (gène virale produit par vecteur) peut entraîner une immunisation et rendre le traitement inefficace.
- La difficulté de cibler les cellules malades et rejet par l'organisme des produits de la thérapie génique.
- Diminution du nombre d'expérimentation animale ou bien les modèles expérimentaux utilisés (exemple le rat) sont par fois trop éloignés de l'homme pour s'assurer de la généralisabilité des résultats ou de la stabilité à long terme de l'effet bénéfique.
- Diminution ou bien quasi absence du nombre de patient inclus par essais clinique, ceci est probablement dû au problème éthique.
- Lourdeurs administratives et difficultés financières : les investissements au niveau des pays occidentaux sont très lourds pour toutes les recherches fondamentales.

les études cliniques, pour les unités de production des vecteurs ainsi que pour les établissements accueillant les patients (nécessitent de mettre en place des lits spécialisés, ou un confinement spécifique).

Malgré ces difficultés, le cancer reste l'un des principaux domaines d'application de la thérapie génique.

Produced with ScanTOPDF

Perspectives

La thérapie génique n'a pas donné d'innombrables résultats positifs dans le traitement du cancer. On peut envisager des solutions pour résoudre les difficultés qui ont empêché l'épanouissement de cette thérapeutique et certifier le peu de résultats positifs.

- Réfléchir à de nouveaux types de vecteurs plus efficaces dans le transfert des transgène (ex : on pense à de nouveaux vecteurs non viraux donc moins de réponse immunitaire et effets secondaires, pas de problème d'éthique, bonne insertion du transgène ... etc).
- Élargir l'expérimentation animale (élargir l'échantillonnage) et trouver des modèles proches de l'être humain.

Références bibliographiques

Produced with ScanTOPDF

- [1] Abdelali M, 2006. *Génétique humaine*. O.P.U. p : 201
- [2] Andrieu JM, 1987. *Traitement des cancers*, pp : 20-21
- [3] Barbara AKLA, 2003. *Etude de deux stratégies de thérapie génique : le système hsv1-Tk/GCV et l'endostatine, sur un modèle animal de cancer du sein humain*, pp : 171
- [4] Berger F, 2007. *Les tumeurs. caractères généraux*
- [5] Bertrand J-Ordan, 2007. *Thérapie génique : Espoir ou Illusion ?*, Ed: Caroline chaine, paris, p : 206
- [6] Boule N, 2008. *Oncologie, Anatomie pathologique des tumeurs. faculté de médecine Montpellier-Nimes. Module MIB*, pp : 10-18
- [7] Boyer B, Jouanneau J, Tucker G, Valles AM, Sastre X, Moens G and Theiry JP, 1999. *la métastase cancéreuse. Médecine sciences*, pp : 6 -442
- [8] Bray A, Johnson H, Raff I, Walter R, 2005 *L'essentiel de la biologie cellulaire (introduction à la biologie moléculaire de la cellule)*. Ed : Flammarion Médecine-Science, p. 739
- [9] Caroline Bard, Caroline Bonet, Valérie Landy, Elodie Nignet , 2006. *La thérapie génique*. université Nice sophia antipolis.
- [10] Costes FP and Chatelet, 2005. *La cellule cancéreuse et le tissu cancéreux*
- [11] Cottier et Guerry, 2000. *Génie génétique et clonage*, canada, p : 650
- [12] Cristophe lalanne, 2009. *Thérapie génique*, p : 165
- [13] Daniel L, Harth D, Elisabeth W, 2003. *Génétique : Les grands principes*. Ed: Dunod, p: 608
- [14] Doll Ret Peto R, 1981. *The causes of cancer: quantitative estimates of avoidable risk of cancer in the United States today. J.Natl.cancer.inst*, p: 66

- [15] Elrod S, Stansfield W, 2003. *Génétique*, Ed: Dunod, paris, p: 490
- [16] Enault Sébastien, Parisien Damien, VALET Marion, 2005. *Biologie*, p : 1348
- [17] Etienne J, Clauser E, Housset C, Roingeard P, 2006. *Biochimie Génétique Biologie moléculaire*. Ed : Masson, p : 294
- [18] Gerald K, 1998. *Biologie cellulaire et moléculaire: concepts et expériences* .Ed : De Boeck, p : 773.
- [19] Gercor, 2010. *Traitement du cancer*, p : 214
- [20] Geoffrey M Cooper, 1999. *La cellule est une approche moléculaire*. Ed : De Boeck, Bruxelles, paris, p : 674
- [21] Griffith, Miller, Suzuki, Lewontin, Gelbert, 2002. *Introduction à l'analyse génétique*. Ed: De Boeck, p: 847
- [22] Hanahan D, Weinberg RA, 2000. *The hallmarks of cancer cell*, pp:57-70
- [23] Hoerni B et al, 2001. *Cancérologie et hématologie*, paris, p : 328
- [24] Indeg B, 2004. *La biologie de A à Z*. Ed : Dunod, p : 333
- [25] Isabelle Sorin-Soubayran, 2009. *Exploration de HIPK2 et p53 dans les carcinomes colorectaux : analyse étagée de l'expression par RT-PCR et immunodétection multiplexée sur tissu microarray*
- [26] Ivan Diaz-Padilla, Lillian L situ, Ignacio Duran, 2009. *Cyclin-dependent kinase inhibitors as potential targeted anticancer agents*. Ed: Springer science + Business Media, pp: 586-594
- [27] Jack J, 2003. *Génétique moléculaire humaine*. Ed : De Boeck, Bruxelles, paris, p : 511
- [28] J Bernadou, M Debaert, 2002. *Approches thérapeutiques diverses*, p : 785
- [29] Jean-Louis Serre et Coll., 2002. *Les diagnostics génétiques*, Ed : Dunod, paris, p : 191
- [30] J.F.Heron, 2009. *Progression du cancer*, p : 110.

- [31] Kamoun P, Lavoine A, Deverneuil H et al, 2003. *Biochimie et biologie moléculaire*. Ed : Flammarion, p : 473
- [32] Khayat D et Jacob O, 2005. *Les chemins de l'espoir: comprendre le cancer pour l'éviter et le vaincre*. p450
- [33] Larra F, 1984. *Manuel de cancérologie*. Ed : Doin éditeurs, Paris, pp : 5-120
- [34] Laurent Ségalat, 2007. *La thérapie génique*, Ed : Ellipses, paris, p : 124
- [35] Leclers D, 2004. *Conception de récepteurs circulants antilymphogéniques par clonage de la séquence codant du gène humain VEGF-R3. Application en cancérologie*. thèse. N100F. Université de Limoges, faculté de médecine, pp : 156-180
- [36] Lleddo G, Artru P, 2003. *Club de réflexion des cabinets et groupes d'hépatogastroentérologie*. pp : 7-15
- [37] Louis Gabriel, 1985. *Toxicologie génétique*, p : 485
- [38] Luc Bodin, 2004. *Biologie moléculaire des gènes*. Inter Ed : Paris S.A, p : 722
- [39] Mauro Giacca, 2010. *Gene Therapy*. Ed: Springer-Verlag Italia, pp: 139-281
- [40] Michete Cornet, 2008. *Biologie 4^e*. Ed : De Boeck, paris, p : 206
- [41] N Pénal, J Bonneterre, 2003. *Thérapie génique du mélanome : synthèse des études cliniques publiées*. Ed : Elsevier, pp : 443-451
- [42] Palan PR, 1996. *Clin. cancer. Res* 2 : 181-185
- [43] Pierre Cordelier, Louis Buscail, 2005. *La thérapie génique : une réalité pour demain*. Ed : Masson, paris, pp : 724-731
- [44] Pierre G et Marie C, 2006. *Le cancer*, p : 125
- [45] Rousseau R, Bollard C, Heslap H, 2001. *Apport des biothérapies anticancéreuses dans le traitement des leucémies de l'enfant*. Ed : Elsevier, pp : 289-306

- [46] Rossignol J, Berger R, Deutsch J, Fellous M, L-Isnard C, O-Kalogeropoulos, Picard M et Dominique V, 2000. *Génétique : Gènes et génomes*, Ed : Dunod,p : 231
- [47]Scotti F,Colonna P, Andrien JM, 2002. *Cancérologie*. Ed : Ellipses, paris, pp : 9-56
- [48] Sévrine Wack, 2005. *Etude modalités multi thérapeutiques et diagnostiques appliquées au cancer du pancréas*, université de louis pasteur
- [49]Sophie Fleury, 2006. *La biologie moléculaire*, p : 710
- [50]Soussi.T, 2001. *Génétique et cancer* .Ed : Elsevier, pp : 365-415
- [51]Stéphanie Baudisson, Kahina Belaid, Emilie Huyghues des etages et Marion Pasini et Fanny Provost, 2006. *Les thérapies anti cancéreuses ciblées*
- [52]Stewart B,Kleihues P, 2005. *Le cancer dans le monde*. Ed: IARC Press Lyon, p: 357
- [53]Tubiana –Mathieu N, 2002. *Cancers : prévention et dépistage*, Paris, p : 430
- [54]V.Costes, F.P.Chatelet, 2005. *Génétique*,peapson education, p : 704
- [55] Vogelstein B and Kinzler KM, 1993. *The multistep nature of cancer* Trends Genet 9: 138-141
- [56]Weinstein IB, 1998. *The origins of human cancer: molecular mechanisms of carcinogenesis and their implications for cancer prevention and treatment-twenty-seventh G.H.A clows memorial award lecture cancer research* 48: 4135-4143
- [57]Whittington R,Bryer MP,Haller DG,Solin LJ,Rosato EP, 1991. *Adjuvant therapy of resected adenocarcinoma of the pancreas.Int.J.Radiat.Oncol.Biol.phys* 21(5): 1137-1143
- [58]William Klug,Michael Cummings.Chanlotte Spencer, 2006. *Génétique*, p: 704
- [59]Yaker A, 1985. *Cancérologie générale*, p : 353
- [60]Yamasaki.H, 1991. *Aberrant expression and function of gapJunctions during carcinogene-sis*, pp: 98-106
- [61]Yves M, 2003. *Petit Larousse de la médecine* .paris, p : 1087

[62] **Anonyme 1** : La ligue contre le cancer .Disponible sur :

<<http://www.ligue-cancer.net/article/le-cancer/qu-est-ce-que-le-cancer->>

(Consulté le 02/04/2011)

[63] **Anonyme 2** : Pollution atmosphérique. Disponible sur :

<http://cancer.ca/ccs/internet/standard/0.3182_3649_372154langld-fr.00.html >

(Consulté le 30/03/2011)

[64] **Anonyme 3** : Doctissimo. Disponible sur :

<www.doctissimo.fr/html/nutrition/poids/nu_6987_obesite_differeents_types.htm>

(Consulté le 07/05/2011)

[65] **Anonyme 4** : Phase locale et phase générale du cancer. Disponible sur :

<<http://anapath-paris7.aphp.fr/chap14/chapit14.html> >

(Consulté le 31/03/2011)

[66] **Anonyme 5** : Mutation somatique et variabilité génétique. Disponible sur :

<<http://www.inpr.fr/Access/biologic/gpe/dossiers/p53/html/mutasoma.htm>>

(Consulté le 11/03/2011)

[67] **Anonyme 6** : Uni cancer. Disponible sur :

<<http://www.fnelce.fr/chirurgie.htm>>

(Consulté le 06/05/2011)

[68] **Anonyme 7** : le traitement des cancers : la chirurgie cancérologique. Disponible sur :

<http://www.centre-paul-strauss.fr/mm/pdf/cps_chirurgie_cancers.pdf>

(Consulté le 06/05/2011)

[69] Anonyme 8 : Passeport Santé. Disponible sur :

<http://www.passeportsante.net/fr/Maux/Problemes/Fiche.aspx?doc=cancer_vue_ensemble_p_m>

(Consulté le 09/04/2011)

[70] Anonyme 9 : Facteurs environnementaux : causes de cancer .Disponible sur :

<http://unesco.sciences-po.fr/scube2009/facteursenvironnementaux/wordpress/?page_id=82>

(Consulté le 09/04/2011)

[71] Anonyme 10 : ésitpa : thérapie génique. Disponible sur :

<http://biosol.esitpa.org/liens/gene_2005/01_intro_historique.html>

(Consulté le 04/05/2011)

[72] Anonyme 11 : Pharmacorama. Disponible sur .

<http://pharmacorama.com/Rubriques/Output/Therapie_geniquea4.php>

(Consulté le 12/03/2011)

[73] Anonyme 12 : La thérapie génique: une voie thérapeutique prometteuse. Disponible sur :

<http://tpe-myopathiededuchenne.e-monsite.com/rubrique_la-therapie-genique.601715.html>

(Consulté le 26/04/2011)

[74] Encarta, 2007

[75] Encyclopédie de J' Agora.

[76] Encyclopédie médicale

[77] Encyclopédie Médicale pratique

[78] Larousse Médicale, 2002

[79] Larousse Médicale, 2006

[80] Larousse médicale, 2011

Produced with ScanTOPDF

Résumé

Le cancer est une maladie dangereuse. Bien qu'existant depuis que la vie existe, il apparaît peu dans l'histoire et est encore aujourd'hui la cause de nombreux décès. Ces derniers sont causés par nos aptitudes de vie : le tabagisme, l'alimentation riche en graisse, et l'exposition au soleil... etc.

Les traitements habituels du cancer tels que : la chirurgie, la chimiothérapie et la radiothérapie sont efficaces dans certaines conditions et dans d'autres le sont moins. C'est pour cela que la thérapie génique s'est positionnée comme une nouvelle approche dans la prise en charge de cette pathologie et soulève de nombreux espoirs mais elle reste loin d'être utilisée en routine.

Les mots clés: cancer, cancérogénèse, tumeur, thérapie génique, vecteur, transgénèse, immunothérapie, gènes suicides.

Abstract

Cancer is a dangerous disease, although in existence that life exists, can appear in the story. He still until now cause's many deaths; they are caused by our life skills, smoking, diet rich in fat and sun exposure ... etc.

The usual treatments of cancer such as surgery, chemotherapy and radiotherapy are effective in certain conditions and in others less. That is why gene therapy has positioned itself as a new approach in the management of this disease and raises high hopes but it remains far from being routinely used.

Keywords: cancer, carcinogenesis, tumor, gene therapy vector, transgenics, immunotherapy, suicide genes.

المخلص:

السرطان مرض خطير، موجود بوجود الحياة يبدو قليلا في التاريخ و لا يزال سبب لعديد من الوفيات؛ هذه الأخيرة ترجع لعدة أسباب منها: نمط المعيشة، التدخين، النظام الغذائي الغني بالسمن والتعرض للشمس... الخ. العلاجات المعتادة لمرض السرطان مثل الجراحة، العلاج الكيميائي والعلاج الإشعاعي تكون فعالة في ظروف معينة وفي حالات أخرى أقل من ذلك، ولهذا تركز العلاج الجيني كإدارة جديدة لعلاج هذا المرض، ويثير الكثير من الأمل لكنه لا يزال بعيدا على أن يستخدم بشكل روتيني.

كلمات البحث: السرطان، السرطنة، الأورام، العلاج الجيني، الناقل، الناقل الجيني، العلاج المناعي، الجينات

الانتحاري