



© FRANÇOIS GUÉNÉT/INSERM

# Génie des gènes

**Depuis vingt ans maintenant, elle travaille avec succès à l'avancée des thérapies géniques au service des malades... Une carrière prestigieuse couronnée cette année par le prix Irène Joliot-Curie.**

Elle est la « femme scientifique de l'année ». Directrice de recherche Inserm et directrice du centre d'investigation clinique (CIC) en biothérapie de l'hôpital Necker-Enfants malades à Paris, Marina Cavazzana-Calvo (☞) a, en effet, reçu le prix Irène-Joliot-Curie, le 23 novembre dernier. Et à s'entretenir avec elle ce soir-là dans son bureau, au Carré Necker, on comprend aisément pourquoi ! Tandis qu'elle retrace sa carrière à une cadence soutenue, avec son bel accent italien, on sent la

battante. Vive, élancée, la chercheuse aux grands yeux bleus s'impose avec douceur, à la fois souriante et ferme. Et c'est ainsi, entourée de son équipe à Necker et résolvant un à un les problèmes rencontrés, qu'elle est parvenue à prouver l'efficacité des thérapies géniques. « Ce prix, précise-t-elle, récompense l'ensemble des travaux qui ont permis le développement de protocoles cliniques pour guérir les déficits immunitaires, essentiellement le déficit immunitaire combiné sévère lié au chromosome X (DICS-X), mais aussi la bêta-thalassémie, maladie héréditaire du sang, dont les premiers essais cliniques ont été un succès en 2010, et enfin l'adrénoleuco-dystrophie qui touche le système nerveux. » L'histoire débute en mars 1999, lorsque Marina Cavazzana-Calvo, Alain Fischer (☞), chef du service d'immunologie et d'hématologie pédiatrique de Necker, et Salima Hachein-Bey-Abina (☞), aujourd'hui professeur d'immunologie à l'université Paris-Descartes et co-coordinatrice du CIC en biothérapie, traitent pour la première fois par thérapie génique des enfants atteints de DICS-X, une maladie qui les prive de défenses immunitaires. À l'époque, seule une

☞ Marina Cavazzana-Calvo, Alain Fischer, Salima Hachein-Bey-Abina : unité Inserm 768 - Université Paris Descartes, Développement normal et pathologie du système immunitaire, CIC Biothérapie-Necker-HEGP-Cochin, hôpital Necker-Enfants malades

## EN BREF

☛ La Société de biologie cellulaire de France vient de décerner son **Prix Jeune Chercheur 2012** à **Jacky Goetz** de l'équipe « Impact du microenvironnement sur l'angiogenèse et l'invasion tumorale » (unité 682 Inserm - Université de Strasbourg, De l'homéostasie tissulaire au cancer et à l'inflammation).

☛ **Matthew Albert**, de l'Unité d'immunobiologie des cellules dendritiques à Paris (unité 818 Inserm/Institut Pasteur/Centre d'immunologie humaine - Université Pierre-et-Marie-Curie), est lauréat du **Grand Prix de médecine et de la recherche médicale de la Ville de Paris « Jean Hamburger »**.

☛ **Alain Fischer**, de l'unité Inserm 768 - Université Paris Descartes, Développement normal et pathologie du système immunitaire, CIC Biothérapie-Necker-HEGP-Cochin, hôpital Necker-Enfants malades, a reçu le **Grand Prix de médecine et de la recherche médicale de la Ville de Paris « Claude Bernard »**.

## EN 5 DATES

- **2012** Prix Irène-Joliot-Curie de la « femme scientifique de l'année »
- **2010** Premier résultat positif d'un essai clinique en thérapie génique pour la bêta-thalassémie
- **2005** Directrice du Centre d'investigation clinique (CIC) en biothérapie
- **2000** Premiers résultats positifs par la thérapie génique du DICS-X



☛ Marina Cavazzana-Calvo et Alain Fischer (avril 2000)

- **1988** Intègre l'unité Inserm d'Alain Fischer à l'hôpital Necker-Enfants malades

transplantation de moelle osseuse - ou greffe médullaire - pouvait sauver ces « bébés-bulles ». « Grâce à ce traitement, il est possible de contourner les difficultés immunologiques liées à la greffe. » Puis la chercheuse explique : « La méthode ? Prélever des cellules souches hématopoïétiques (☞) malades, y insérer le gène médicament grâce à un vecteur viral qui permet son intégration au sein du génome et la production de la protéine thérapeutique, et réinjecter ces cellules souches ainsi modifiées aux patients. » Mais en 2002, quand quatre des neuf enfants soignés développent des leucémies aiguës lymphoblastiques (☞), c'est un choc pour Marina Cavazzana-Calvo et son équipe. Aussitôt ils se mobilisent. Aidés par la communauté scientifique internationale, « dont l'équipe de Christof von Kalle, oncologue de l'université de Fribourg, Philippe Leboulch au Massachusetts Institute of Technology, le Génoscope d'Evry, et grâce au séquençage du génome humain réalisé entre-temps, nous avons compris que ces complications étaient

« De la pédiatrie à la thérapie génique, une affaire de rencontres »

dues à l'intégration dans des sites inappropriés du vecteur viral utilisé pour transporter le gène médicament ». Ainsi, l'équipe a pu introduire les mutations nécessaires dans le vecteur et reprendre les essais cliniques en 2010. Et sept de ces enfants vont bien aujourd'hui et vivent une adolescence tout à fait normale. Une longue bataille elle aussi récompensée. De la pédiatrie à la recherche en thérapie génique ? « Une affaire de rencontres qui influencent l'existence », confie-t-elle. « J'hésitais entre les différentes spécialités, et c'est l'humanité du professeur Luigi Zanesco, chef du service de pédiatrie à Padoue en Italie, son rapport exceptionnel aux malades, qui m'ont convaincue. » Parce que les résultats de la chimiothérapie étaient alors « plus modestes qu'aujourd'hui », la future pédiatre, qui avoue avoir toujours eu « la bougeotte », décide d'apprendre les techniques de greffe à Paris, dans le service d'Éliane Gluckman à l'hôpital Saint-Louis. Puis, lorsqu'elle revient en France, c'est à Necker, pour travailler avec le professeur Alain Fischer, spécialiste des greffes « mais cette fois en déficit immunitaire ». « C'est cette autre personnalité très forte qui a fait prendre un autre tournant à ma carrière. » Alain Fischer, « très attaché à cette double formation des médecins en recherche et en clinique », réussit à la convaincre de faire une thèse qui portera sur les greffes non compatibles à partir d'un des deux parents. Elle la rédige, en français, tout en s'occupant de ces deux nourrissons et en créant le service de biothérapie de Necker. Enjouée, elle revient sur cette autre aventure : « Quand j'ai ouvert ce qui était alors le laboratoire de traitement des greffons médullaires, nous étions trois, deux techniciens et moi. Aujourd'hui, le département compte trois unités fonctionnelles - un hôpital de jour, une unité de thérapie cellulaire et une unité de thérapie génique - soit une quarantaine de personnes sans compter les médecins ! » Aujourd'hui, la chercheuse, qui fourmille de projets et entend s'attaquer à d'autres maladies, comme la drépanocytose (☞), travaille notamment sur la création et le renouvellement des cellules sanguines (hématopoïèse). « On a commencé la caractérisation génétique de quelques déficits très rares qui ont comme dénominateur commun une baisse significative du nombre des globules blancs. » Un parcours sans faute au service de la thérapie génique, soutenu par une volonté indéfectible, donc d'autres succès sont à espérer ! ■ **Stéphanie Arc**

☛ Dossier d'information sur la thérapie génique : [www.inserm.fr](http://www.inserm.fr) [www.institutimagine.org](http://www.institutimagine.org)

## ☞ Cellules souches hématopoïétiques

Cellules mères des cellules sanguines présentes dans la moelle osseuse et le sang du cordon ombilical

## ☞ Leucémie aiguë lymphoblastique

Cancer provoqué par la prolifération de lymphocytes défectueux qui envahissent les cellules saines de la moelle osseuse

## ☞ Drépanocytose

Maladie héréditaire de l'hémoglobine, la protéine assurant le transport de l'oxygène dans le sang

\* Voir aussi S&S n° 1, À la Une, p.4, « 2010 Année de la thérapie génique »