

LA TRANSGENESE ANIMALE ET SES APPLICATIONS AGRONOMIQUES

Louis-Marie HOUDEBINE

Unité de Différenciation Cellulaire
Institut National de la Recherche Agronomique
78352 JOUY-EN-JOSAS Cedex

La transgénèse animale est devenue un outil essentiel pour l'étude des gènes et l'étude des fonctions biologiques. Elle est également un outil précieux pour créer des modèles nouveaux pour l'étude des maladies humaines.

Le transfert de gène chez les mammifères se fait essentiellement par la microinjection directe de l'ADN dans l'un des pronuclei de l'embryon au stade une cellule. Cette méthode est d'une efficacité limitée, surtout chez les gros mammifères domestiques. Le coût élevé de cette technique freine encore son utilisation en routine chez les espèces d'intérêt agronomique. Cependant, des lapins et des porcs sont obtenus en routine dans quelques laboratoires dans le monde. Des moutons, des chèvres et des vaches transgéniques sont également préparés mais, essentiellement, dans des laboratoires industriels.

La microinjection de gènes n'est que difficilement applicable aux oiseaux. Chez ces espèces, en effet, l'embryon précoce est peu manipulable et son développement totalement *in vitro* est possible mais maîtrisé par peu de laboratoires. Des vecteurs rétroviraux ont été utilisés avec succès pour transférer des gènes étrangers dans des cellules précurseurs des cellules germinales de l'embryon dans l'oeuf fraîchement pondu. Le nombre d'oiseaux transgéniques reste très faible.

Des cellules totipotentes dérivées de l'embryon au stade blastocyste (cellules ES) ou des cellules primordiales germinales (cellules EG) peuvent être cultivées, transférées puis réintroduites dans un embryon au stade blastocyste. Ce procédé conduit à la génération d'animaux chimères et mosaïques pour le transgène. Des vecteurs appropriés permettent de sélectionner les intégrations de gène qui se sont faites selon un processus de recombinaison homologue dans les cellules totipotentes. L'ensemble de ces techniques permet donc de cibler très précisément l'intégration du transgène et donc, en pratique, d'inactiver un gène donné, de le muter ponctuellement ou de le remplacer par un autre, dans l'animal entier. Ces techniques, qui apportent des informations d'un intérêt majeur, ne sont applicables actuellement qu'à la souris. La maîtrise de la manipulation des cellules totipotentes n'est, en effet, que partielle chez les autres espèces.

Les cellules précurseurs des spermatozoïdes réintroduites dans un testicule adoptif ou dans le cytoplasme d'un ovocyte énucléé sont des véhicules potentiels de gène, en partie équivalentes aux cellules totipotentes.

Les applications agronomiques de la transgénèse sont actuellement à peu près inexistantes. Des animaux domestiques transgéniques sont toutefois utilisés ponctuellement comme modèles pour des études biomédicales. Ainsi, des lapins transgéniques sont utilisés pour l'étude de l'athérosclérose, du SIDA et de certains cancers.

Les animaux domestiques transgéniques sont également utilisés comme fermenteurs vivants. Des lapins, des porcs, des chèvres, des moutons, des vaches produisent dans leur lait des protéines recombinantes en très grande quantité (facteurs de coagulation, facteurs antithrombotiques, anticorps, etc...). Ces protéines sont en général mieux conformées que celles obtenues à partir des bactéries recombinées. Ce procédé est maintenant passé à l'échelle industrielle puisque trois protéines extraites du lait d'animaux transgéniques doivent être soumises en 1996 à des tests précliniques.

Les porcs sont également sollicités pour servir de source d'organes pour l'homme. Le rejet hyperaigu qui détruit très rapidement les xénogreffons doit être contrôlé. C'est en partie chose faite puisque des coeurs de porcs transgéniques exprimant des gènes humains qui inactivent le complément responsable du rejet suraigu ont pu survivre jusqu'à deux mois chez les primates. Il reste toutefois beaucoup d'obstacles à franchir avant que la xénogreffe ne devienne une réalité clinique.

Les applications spécifiquement agronomiques sont encore très peu nombreuses. Des moutons transgéniques exprimant le facteur de croissance IGF₁ dans leur follicule pileux ont une croissance accélérée de leur laine de 5 %.

Parmi les applications agronomiques de la transgénèse animale, la résistance aux maladies apparaît un objectif accessible. Les succès remportés chez les plantes incitent à l'optimisme. Les gènes conférant une résistance aux maladies n'ont, pour la plupart, que peu de chance d'interférer avec le métabolisme de l'animal. De tels animaux sont, par ailleurs, probablement assez facilement acceptables par les consommateurs les plus pointilleux.

Le changement de composition du lait paraît également possible. Divers projets sont en cours. Ils visent à améliorer la qualité des laits actuels en modifiant la composition ou la concentration des protéines. Le lait peut également être rendu plus semblable au lait humain en y rajoutant des protéines du lait humain, telles que la lactoferrine, via la transgénèse. Plus généralement, la sécrétion dans le lait d'anticorps protecteurs contre des maladies du tractus digestif des animaux et de l'homme est possible.

Le changement des caractères génétiques majeurs (croissance, qualité de la viande, prolificité, ...) n'apparaîtra que plus lentement. Les gènes qu'il serait utile de transférer avec quelque chance de succès sur le plan agronomique sont rares. La cartographie des génomes qui est en cours devrait contribuer à identifier de tels gènes.

BIBLIOGRAPHIE

- L.M. HOUDEBINE, 1992, La transgénèse animale et ses applications. Cahiers Agricultures, n° 1, pp. 217-324.
- L.M. HOUDEBINE, 1994, Production of Pharmaceutical Proteins from Transgenic Animals, J. Biotechnology, n° 34, pp. 269-287.
- L.M. HOUDEBINE, 1995, Manipulations génétiques et amélioration du cheptel : perspectives d'avenir. Actualités en Diététique, n° 18, pp. 728-740.
- L.M. HOUDEBINE, 1995, La transgénèse animale et ses risques. Courrier de l'Environnement de l'INRA, n° 23, pp. 45-55.