

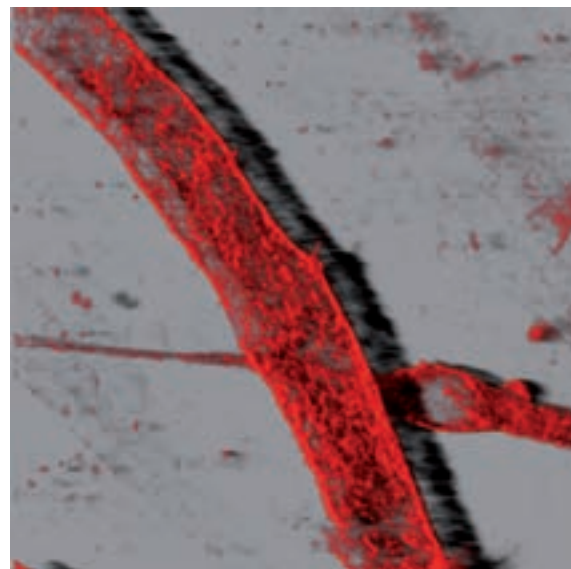
Myopathie de Duchenne

Comprendre pour guérir

A l'Université de Poitiers, une équipe de l'unité mixte de recherche CNRS 6187 mène des travaux de recherche fondamentale et biomédicale sur le muscle et la myopathie de Duchenne. Leurs travaux sur les cellules musculaires pourraient déboucher sur des applications thérapeutiques

Par Sarah Caillaud Photo Sébastien Laval

Combattre la myopathie de Duchenne : c'est l'objectif ambitieux d'une équipe de recherche de l'Institut de physiologie et de biologie cellulaire de l'Université de Poitiers. Considérée comme l'une des plus graves maladies héréditaires touchant le système musculaire, cette maladie génétique touche aujourd'hui un garçon sur 3 500. Porté par le chromosome X, le gène muté responsable de cette dystrophie musculaire se transmet de mère en fils. La plus fréquente des myopathies se caractérise par une dégénérescence progressive et irréversible des muscles du patient. L'espérance de vie des malades dépasse rarement 30 ans. Aucun traitement curatif n'a pu à ce jour être mis au point, mais les promesses thérapeutiques sont grandes, notamment grâce aux recherches de cette équipe Physiologie et Physiopathologie musculaires dirigée par Christian Cognard, directeur de recherche au CNRS. Formée des chercheurs Bruno Constantin et Stéphane Sébille, et de doctorants, l'équipe est soutenue financièrement par l'Association française contre les myopathies (AFM), connue pour l'organisation du Téléthon. Le but de ces recherches est donc de comprendre les mécanismes en cause dans cette myopathie. Le gène muté impliqué dans cette maladie code¹



Ci-dessus : marquage de la dystrophine réexprimée dans les cellules musculaires de souris MDX : le marquage fluorescent analysé en microscopie confocale permet de révéler le réseau formé par cette protéine.

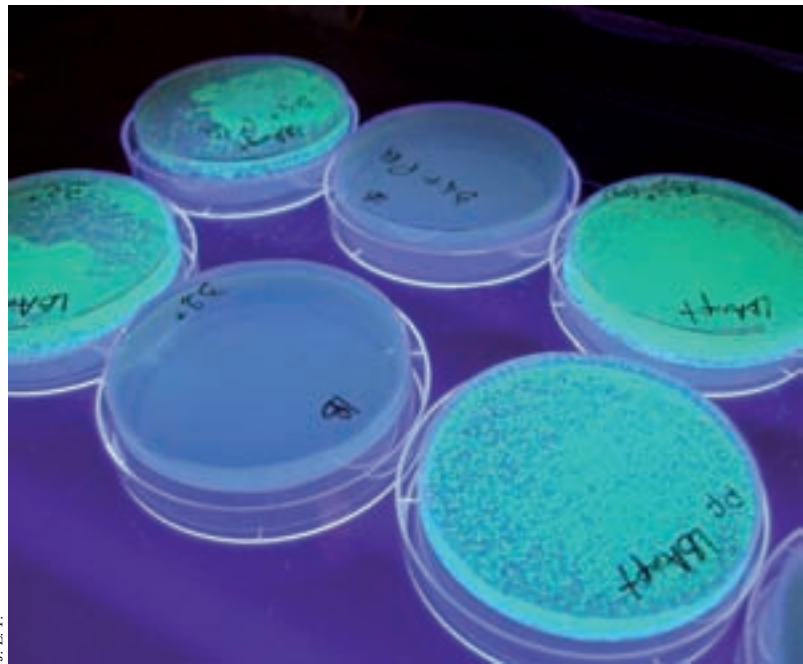
1. Le gène contient l'information pour fabriquer une protéine.

pour une protéine du cytosquelette de la fibre musculaire appelée dystrophine. Chez les malades, cette molécule est absente et cause la mort progressive des cellules musculaires. L'équipe poitevine a découvert que les cellules malades présentaient un problème de régulation de calcium. Ainsi, les travaux menés à l'UMR CNRS 6187 ont permis de démontrer le lien entre l'absence de dystrophine et les dérèglements calciques chez les malades. La dystrophine permet de réguler les entrées de calcium dans la cellule.

Tous ces travaux de recherches sont actuellement menés à partir de cellules génétiquement modifiées. Si aujourd'hui les OGM commerciaux font l'objet de controverses, dans le cas de la recherche fondamentale, les manipulations génétiques ne présentent aucun risque puisqu'elles ont lieu en milieux strictement confinés. Au contraire, les OGM sont à l'origine de nombreux progrès sur les maladies génétiques. «Les

OGM sont des outils fondamentaux pour la recherche aujourd'hui. Il serait difficile pour nous de nous en passer, explique Bruno Constantin. Dans notre laboratoire, on prélève des cellules sur des souris naturellement atteintes d'une myopathie (MDX) et on les transforme génétiquement. Cette manipulation des gènes permet d'exprimer ou au contraire de réprimer l'expression de protéines afin d'étudier leurs fonctions.» Cela consiste par exemple à rétablir le gène qui code pour la dystrophine dans les cellules de souris myopathes. L'intérêt ? Voir si la cellule récupère ses fonctions perdues, notamment au niveau de la signalisation calcique. Les chercheurs ont ainsi pu identifier les canaux calciques normalement régulés par la dystrophine et responsables de l'entrée massive de calcium dans les cellules de souris myopathes.

Bien entendu, l'étape suivante serait d'appliquer leurs résultats à l'homme. Grâce à leurs recherches et à celles d'autres équipes financées par l'AFM, plusieurs pistes thérapeutiques se dessinent. Tout d'abord, la thérapie génique est une voie encourageante. Elle consiste à amener le gène thérapeutique directement dans les cellules des malades pour restaurer la protéine manquante et ses fonctions. Autre voie envisageable : la thérapie cellulaire. Des cellules récupérées chez un sujet sain pourraient être réinjectées chez le malade. Pour l'instant, cette issue se heurte au problème d'histocompatibilité, comme c'est le cas pour la greffe. Enfin, les travaux menés par l'équipe de Christian Cognard pourraient déboucher sur des traitements pharmacologiques. Étudiés par Bruno Constantin, les canaux calciques de la cellule, responsables de l'entrée de calcium, pourraient par exemple être une cible pour des médicaments, afin d'améliorer l'état du muscle chez les myopathes et par conséquent empêcher la mort cellulaire. ■



Dans ces boîtes de Petri, les bactéries clonées sont fluorescentes.

ECOLE DE L'ADN

Dans la peau d'un chercheur

L'école de l'ADN en Poitou-Charentes propose au grand public (de 7 à 77 ans) de s'initier aux techniques de la génétique au travers d'ateliers pratiques, notamment sur les OGM, animés par Laurent Fillion et Laurence Héchard. Comment fabrique-t-on un OGM ? Comment reconnaît-on un OGM ? Le principe est d'aborder la thématique avec une approche de laboratoire. Au cours de ces ateliers, on fabrique des bactéries *Escherichia coli* génétiquement modifiées. Le gène introduit code pour une protéine de méduse des mers de Chine : la *Green fluorescent protein* (GFP), protéine très utilisée dans la recherche fondamentale. Son avantage ? Être fluorescente. La méthode consiste à insérer le gène d'intérêt dans un morceau d'ADN circulaire, appelé plasmide. Pour permettre au gène étranger de se multiplier, le plasmide est alors introduit dans une bactérie et mis en culture. Le plasmide possède par ailleurs un gène de résistance à un antibiotique. Au milieu de culture de ces bactéries, un antibiotique a donc été ajouté. Seules les bactéries clonées (qui ont intégré le plasmide) peuvent se développer. Ces bactéries seront également fluorescentes.

Un autre atelier porte sur la reconnaissance des OGM. A partir de deux échantillons de maïs traditionnel et OGM, la technique de polymérisation en chaîne (PCR) mise au point dans les années

1980 permet de détecter la présence de gènes étrangers en multipliant à l'infini une partie d'ADN. Pour compléter ces expérimentations scientifiques, on apprend à lire les étiquettes. L'objectif : savoir distinguer dans le commerce les aliments traditionnels de ceux comportant des OGM.

www.ecole-adn-poitiers.org

PROTECTION DES CONSOMMATEURS

En 2004, un premier pas a été fait pour calmer les inquiétudes des consommateurs. L'Union européenne a renforcé l'obligation de traçabilité et d'étiquetage des aliments contenant des OGM. Dans les rayons des magasins français, l'emballage des aliments contenant plus de 0,9 % d'OGM par ingrédient doit ainsi comporter les mentions «contient des OGM» ou «produit à partir d'OGM». En dessous de ce seuil, aucune obligation d'étiquetage. Régulièrement, la Direction générale de la concurrence, de la consommation et de la répression des fraudes effectue des contrôles pour s'assurer de la fiabilité de ces étiquetages. Mais des progrès restent encore à faire. En effet, les analyses d'échantillons d'ADN ne permettent de rechercher que les gènes étrangers connus. Certains OGM ne sont donc pas détectables.