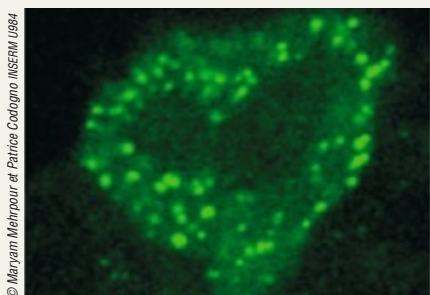


Retour sur des sujets déjà traités dans nos colonnes

→ MÉCANISMES MOLÉCULAIRES DE L'AUTODESTRUCTION

Quand une cellule eucaryote (ayant un noyau) manque de nutriments (des acides aminés par exemple) ou d'énergie, elle est capable de consommer ses propres constituants pour survivre. Ce phénomène, nommé autophagie, permet notamment à la cellule de résister à un stress extérieur, de ralentir son vieillissement et de lutter contre certaines infections (voir *S'autodétruire pour survivre*, *Pour la Science*, mai 2006, <http://bit.ly/plsoer343>). Comment est-il contrôlé? Alfred Meijer, du Département de biochimie médicale à Amsterdam, et Patrice Codogno, de l'INSERM 984 à l'Université Paris-Sud 11 de Châtenay-Malabry, présentent les travaux de deux équipes américaines qui détaillent les voies de signalisations intracellulaires reliant le manque de nutriments ou d'énergie et le déclenchement de l'autophagie (*Current Biology*, mars 2011). L'autophagie est inhibée par la voie dite mTor, qui est elle-même activée par une augmentation des quantités d'acides aminés disponibles pour la cellule. Et le manque d'énergie cellulaire stimule la voie de la protéine kinase activée par l'AMP (AMPK), qui inhibe mTor et active ainsi l'autophagie. Les auteurs de ces études montrent que l'AMPK peut aussi stimuler directement l'autophagie en modulant l'activité de protéines impliquées dans la machinerie autophagique. Ces données soulignent l'importance de l'autophagie dans l'intégration des modifications des conditions nutritionnelles.



© Maryam Mehraoui et Patrice Codogno INSERM U984

En situation de stress, la formation de structures nommées autophagosomes (en vert) permet à la cellule de consommer une partie de ses constituants pour survivre.

→ UNE PROTÉINE DE LÉZARD VIEILLE DE 50 MILLIONS D'ANNÉES

Des composés organiques peuvent résister à la fossilisation, sous certaines conditions, et se conserver durant des millions d'années. Les paléontologues retrouvent ainsi dans des os de dinosaures des matériaux organiques, par exemple des restes de cellules sanguines et osseuses (voir *Dinosaures: on a retrouvé leur sang*, *Pour la Science*, avril 2011, <http://bit.ly/plsoer402>). C'est maintenant au tour des lézards: l'équipe dirigée par Roy Wogelius et Phil Manning, de l'Université de Manchester en Angleterre et de l'Université de Pennsylvanie à Philadelphie, a identifié des amides dans la peau d'un lézard bien conservé et trouvé dans des sédiments de l'Utah aux États-Unis, datant de 50 millions d'années (*Royal Society Proceedings B: Biological Sciences*, mars 2011). Les amides sont des composés organiques possédant un atome d'azote lié à un groupe carbonyle; ils forment la liaison peptidique entre les différents acides aminés des protéines, les briques élémentaires de la vie. Pour les voir et les caractériser dans la peau du lézard, les géochimistes ont utilisé trois techniques (l'imagerie infrarouge, l'imagerie aux rayons X et la spectroscopie de masse) et ont montré que les molécules organiques originales de la peau qui se sont décomposées il y a 50 millions d'années ont formé des liaisons chimiques avec des traces de métaux. Ces derniers auraient joué le rôle de « ponts », évitant la destruction totale des composés organiques par les sédiments.

→ POUMONS AU REPOS

Lorsqu'ils hibernent, les mammifères tels la marmotte ou le hamster doré de Syrie ralentissent considérablement leur métabolisme, et leur température corporelle chute de 37°C à un ou deux degrés au-dessus de la température ambiante. Toutefois, cette « torpeur » est entrecoupée de brefs réveils, à intervalles réguliers, qui s'accompagnent d'une remontée de la température (voir *Sommeil d'hiver*, *Pour la Science*, février 2007, <http://bit.ly/plsoer352>). On commence à comprendre les mécanismes cellulaires favorisant une diminution du métabolisme cellulaire lors de ces épisodes de torpeur, mais on ignore comment les organes – notamment les poumons – de ces mammifères résistent à de telles variations de températures. En effet, soumis à de basses températures, la plupart des organes des mammifères subissent des lésions et ne pourraient résister à une hibernation. Fatemeh Taleai, de l'Université de Groningen, aux Pays-Bas, et ses collègues ont montré que les tissus des poumons du hamster doré changent de struc-



Hamster doré (*Mesocricetus auratus*)

ture moléculaire dans les phases de torpeur (*The Journal of Experimental Biology*, mars 2011). Les alvéoles des poumons sont entourées de muscles lisses et de collagène, une protéine qui favorise l'adhérence de ces alvéoles aux muscles. Les biologistes ont montré que, quand l'animal sombre dans la torpeur, la quantité d'actine – un composant des filaments musculaires – augmente progressivement, puis diminue pour retrouver son niveau initial deux heures après la sortie de la torpeur. De plus, la quantité de collagène augmente dans les premières 24 heures de l'hibernation avant de diminuer jusqu'au réveil. Ainsi, chez les hamsters, la structure moléculaire des alvéoles pulmonaires peut changer rapidement et de façon réversible. Or les êtres humains souffrant d'asthme ou de troubles obstructifs chroniques présentent le même type de modifications moléculaires dans leurs poumons. Peut-être pourra-t-on éviter ces anomalies chez l'homme quand on saura comment le hamster retrouve si vite des poumons fonctionnels lors de ses réveils.

→ Bénédicte Salthun-Lassalle

Photo : © Shutterstock/Vishnensky Yasyly

POINT DE VUE

Coup de pouce pour la thérapie génique

Une nouvelle réglementation permettra à des associations à but non lucratif d'explorer les ressources de la thérapie génique pour traiter les maladies rares dont l'industrie pharmaceutique se désintéresse.

Pierre TAMBOURIN

Le 22 mars 2011, le Parlement français a adopté divers amendements au Code de la santé publique. L'un d'eux a une importance particulière. Quand les décrets d'application seront publiés, il permettra à des organismes à but non lucratif – après accord des autorités de santé – de créer un établissement pharmaceutique afin de produire des « médicaments de thérapie innovante », c'est-à-dire issus des diverses approches de la thérapie génique et cellulaire.

Alors que jusqu'à présent seule une société privée pouvait obtenir le statut d'établissement pharmaceutique, la nouvelle réglementation est une réponse bienvenue au manque cruel de médicaments pour traiter les maladies rares. À plus long terme, elle pourrait aussi accélérer la mise au point de traitements pour des maladies répandues, tels les cancers.

Une maladie rare touche moins de une personne sur 2 000, selon la définition européenne. On connaît quelque 7 000 maladies rares, nombre qui augmente sans cesse à mesure qu'on les identifie. La plupart sont dues à un dysfonctionnement causé par un gène muté. Environ trois à quatre millions de personnes sont concernées en France, près de 25 millions en Europe. Un exemple de maladie rare est la myopathie de Duchenne, maladie dégénérative des muscles qui touche un garçon sur 3 500 environ, et pour laquelle il n'existe pas de traitement.

Sur les milliers de maladies rares, seules une trentaine peuvent être traitées par des médicaments existants. Et le marché pour chacune des maladies rares étant très restreint, les industries pharmaceutiques sont peu intéressées par la recherche de nouvelles molécules. Le long processus qui va de la découverte d'une molécule potentiellement intéressante à la commercialisation d'un nouveau médicament, en passant par les essais cliniques et l'autorisation de mise sur le marché, coûte extrêmement cher. Les industriels ne s'y engagent que si la rentabilité est à la clef. Ce qui suppose à la fois

LE GÉNÉTHON A DES MOYENS importants, entièrement dédiés aux recherches destinées à soigner les maladies rares.

un marché suffisamment vaste et une certaine pérennité du médicament développé.

Face aux maladies rares, les industriels privilégient la démarche consistant à examiner l'ensemble des molécules pharmaceutiques existantes pour rechercher si certaines d'entre elles pourraient être utiles. L'une des approches est celle du généticien Daniel Cohen, créateur de la nouvelle Société Pharnext : par modélisations théoriques, il recherche de nouvelles applications à des molécules déjà commercialisées.

Cependant, une autre stratégie possible, plus innovante, est d'essayer de corriger

l'anomalie génétique elle-même par thérapie génique. L'idéal serait d'éliminer dans les cellules du malade le gène défectueux et de le remplacer par la version normale du gène. Pour l'instant, on a réussi à le faire chez la souris, mais pas chez l'homme. Chez l'homme, on se contente d'introduire la version normale du gène, qui cohabite donc avec le gène muté et compense son dysfonctionnement – du moins l'espère-t-on. L'introduction du gène normal dans les cellules se fait à l'aide d'un « vecteur », généralement un virus rendu inoffensif dans lequel le gène thérapeutique a été inséré.

Le domaine de la thérapie génique, encore au stade expérimental, évolue vite, tant par les vecteurs utilisés, que par la façon de modifier les cellules ou par le type de cellules modifiées. Les recherches sont menées par quelques laboratoires publics français et internationaux de premier plan. En revanche, les entreprises biopharmaceutiques participant au développement des thérapies innovantes sont encore rares. Si elles s'y intéressent, ce n'est pas pour les maladies rares, mais parce que le rôle des gènes et des mutations génétiques est aujourd'hui avéré dans le cancer. Ainsi, des dysfonctionnements du gène suppresseur de tumeurs p53 sont impliqués dans divers types de cancers. Si la thérapie génique progresse, elle pourrait améliorer le traitement des maladies rares, mais aussi, vraisemblablement, de certains cancers.

Comment faire progresser la thérapie génique plus rapidement ? Le secteur industriel contribue très peu à la mise au point de ce type de thérapie. Quant au secteur public, ses chercheurs s'occupent en priorité des maladies les plus fréquentes. C'est pourquoi ces recherches se sont développées là où des associations de malades – préoccupées par le manque de moyens attribués à la recherche sur les maladies rares – se sont impliquées.

En France, le principal acteur de ce type est l'AFM, l'Association française contre les myopathies, qui recueille chaque année plusieurs dizaines de millions d'euros de dons et dont une part très importante est consacrée à la recherche. Cette association, avec son Laboratoire *Généthon*, est le premier organisme concerné par la nouvelle réglementation sur les médicaments de théra-

pie innovante, et l'association a d'ailleurs joué un rôle actif dans ce changement législatif. *Généthon Bioproduct*, centre de production de vecteurs de *Généthon*, compte produire, dès 2012, ses premiers vecteurs de gènes médicaments.

Toutefois, les défis posés par la thérapie génique restent nombreux. Contrairement aux vecteurs qui ne soulèvent pas de difficultés particulières, c'est le site d'insertion du gène médicament dans la cellule qui pose problème. Quand ce dernier ne se positionne pas correctement, il risque de perturber l'expression d'autres gènes et de déclencher d'autres pathologies. Ce fut le cas pour certains des premiers enfants souffrant d'une maladie grave de leur système immunitaire et traités par thérapie génique.

Les travaux continuent également sur le type de cellules qu'il est le plus judicieux

de modifier. Des cellules souches ? Des cellules différenciées ? Tous les tissus sont-ils susceptibles de bénéficier de la thérapie génique ? Les maladies rares touchant le cerveau semblent parmi les plus problématiques.

Parce que le *Généthon* a des moyens importants entièrement dédiés aux recherches de thérapie génique destinées – du moins dans un premier temps – à soigner les maladies rares, et parce que les connaissances progressent dans ce domaine, on peut espérer que les malades qui se sentent aujourd'hui souvent oubliés seront bientôt mieux pris en compte et mieux traités. ■

Pierre TAMBOURIN est le directeur général du Groupement d'intérêt public Genopole, à Évry-Corbeil.



Réagissez en direct à cet article sur www.pourlascience.fr

ÉCONOMIE

Quand les meilleurs s'en vont

Ceux dont le travail leur permet de s'expatrier cherchent systématiquement les pays dont la fiscalité est la plus favorable. Ce sont les moins bons qui restent !

Ivar EKELAND

La France exporte deux catégories de personnes : les joueurs de football et les traders. Toutes les gloires du football français

– Platini, Cantona, Zidane, Henry – ont fait les beaux jours de clubs étrangers, et bien peu nombreux sont les titulaires de l'équipe nationale qui jouent en France. Les grandes places financières – New York, Londres, Hong Kong – s'arrachent les diplômés de nos grandes écoles et de nos masters de finance, et quand un trader de *Goldman Sachs* est convoqué devant une commission du Sénat américain... c'est bien souvent un jeune centrien. Voilà un bel hommage rendu à

la qualité des formations que nous dispensons, en football et en finance, mais pourquoi le pays n'en profite-t-il pas ? Le dernier club français à avoir gagné une finale euro-

péenne est Marseille, il y a 20 ans, et quant à nos banques, il suffit de citer le *Crédit Lyonnais*, la *Société Générale* ou *Natixis* pour que fusent les propos sarcastiques.

Pourquoi ces jeunes, formés à grands frais, choisissent-ils d'exercer leurs talents à l'étranger ? Est-ce par manque de patriotisme ? C'est ce que semble penser la Fédération française de football, et il est question d'y remédier en n'admettant dans les centres de formation que des jeunes qui donnent des garanties suffisantes. Est-ce que parce que les salaires sont plus élevés ? Difficile d'en juger, car les chiffres sont jalousement gardés. Aussi faut-il remercier la Communauté européenne, qui a réalisé cette chose

