

Recherche « Le séquençage du génome n'explique pas tout »

Une rencontre scientifique internationale vient de s'achever à Illkirch. Elle fait le point sur les dernières avancées de la recherche sur la dégradation de molécules intervenant dans des processus physiologiques normaux et pathologiques.

L'ADN du noyau de nos cellules est transcrit en ARN dit messenger, qui va subir des étapes de maturation et sortir du noyau pour être traduit ensuite en protéines par une usine à fabriquer les protéines qu'on appelle le ribosome.

Des équilibres fragiles

« Il y a un équilibre très important à maintenir entre la formation de ces ARN messagers et leur destruction, pour éviter toute accumulation, ou au contraire pénurie de telle ou telle protéine qui peut être catastrophique pour la cellule, l'organe ou l'organisme tout entier », explique Bertrand Séraphin, chercheur à l'Institut de génétique et de biologie moléculaire et cellulaire (IGBMC), qui dirige le laboratoire « Réseaux et complexes protéiques régulant la dégradation des ARN messagers eucaryotes » du département Génomique fonc-

tionnelle & cancer de l'IGBMC.

Détenteur de plusieurs prix, dont la médaille d'argent du CNRS en 2007 et nommé inventeur de l'année en 2008, c'est en raison de la notoriété internationale de ses recherches que Strasbourg accueille la 5^e édition de la conférence scientifique internationale sur la dégradation de l'ARN, organisée sous l'égide de l'EMBO, une organisation européenne de biologie moléculaire. Car cette dégradation constitue une étape clé dans les processus physiologiques, surtout quand il s'agit de se débarrasser de transcrits défectueux, potentiellement pathogéniques.

Une fonction catalytique

« Le séquençage du génome effectué il y a une dizaine d'années a montré que l'homme avait environ 30 000 gènes », relève de son côté Imed Gallouzi, chercheur à Montréal et intervenant dans la rencontre scientifique internationale de l'EMBO organisée à l'IGBMC. « Ceci n'explique pas le nombre élevé de processus normaux et des maladies ni les différences existant entre l'homme et d'autres espèces animales avec lesquelles nous partageons pourtant 70 à 90 % de ce génome. »

Ce qui fait la différence et qui est très important, c'est ce qu'on appelle l'expression des gènes, c'est-à-dire la façon dont ce qui fait notre identité est traduit en ARN et en protéines. « Pendant longtemps, poursuit le chercheur, on pensait que l'ARN n'avait qu'une fonction d'intermédiaire entre le gè-



Imed Gallouzi, Elisa Izaurralde et Georg Stoecklin sont parmi les meilleurs spécialistes du métabolisme des ARN et sont intervenus lors de la 5^e conférence internationale sur le sujet, qui s'est déroulée à Illkirch.
Photo Dominique Gutekunst

ne (ADN) et la protéine. » Mais dans les années 1980, Sidney Altman et Thomas R. Cech ont découvert que l'ARN pouvait avoir une fonction catalytique, comme les protéines enzymatiques, ce qui leur a valu le prix Nobel de chimie en 1989.

« On pense qu'il y a quelques milliards d'années, note Georg Stoecklin, qui travaille à Heidelberg, les premiers organismes n'avaient pas toute la palette de machinerie cellulaire observée aujourd'hui. C'est l'ARN qui avait des fonctions à la fois catalytiques et génétiques. Puis,

avec le temps et l'évolution, les protéines ont pris l'action catalytique et l'ADN est devenu le support génétique ». Mais l'ARN a gardé certaines fonctions importantes. « Il y a un phénomène régulateur de l'expression de nos gènes qu'on appelle silencing ou extinction de certains gènes pour empêcher leur expression, explique Elisa Izaurralde, directrice scientifique à l'Institut Max Planck à Tübingen. Ce processus passe par l'action de toutes petites molécules d'ARN, ou micro-ARN, qui sont transcrits à partir de gènes mais qui ne sont pas traduits en protéines. S'il y en a trop ou pas

assez, ou s'ils ont subi des mutations, ils vont provoquer des susceptibilités à certaines maladies, dont le cancer ou la maladie d'Alzheimer. »

Personnalisation des traitements

« Cela explique, renchérit Imed Gallouzi, que pour des cancers ou des maladies neurodégénératives, on connaissait l'existence d'un facteur génétique sans pour autant trouver le ou les gènes impliqués. Aujourd'hui, on arrive à bloquer ou à activer ces petits ARN et cela nous aide à

mieux comprendre les mécanismes dans lesquels ils sont impliqués. »

Aujourd'hui, de nombreuses firmes pharmaceutiques développent des méthodes pour faire parvenir ces petites molécules dans les organes malades et avoir ainsi des propriétés thérapeutiques. « Ça marche dans l'œil ou sur la peau », précise Bertrand Séraphin. Et il poursuit : « On utilise aussi l'analyse de l'expression de ces ARN pour suivre le développement de la maladie. Ceci nous donne des indications sur le meilleur traitement à appliquer à chaque personne, ce qui participe de la personnalisation des traitements, beaucoup plus efficaces. »

Geneviève Daune-Anglard

Repères

- La 5^e conférence scientifique sur les ARN de l'EMBO (Organisation européenne de biologie moléculaire) intitulée « Métabolisme de l'ARN des eucaryotes : des aspects structuraux aux maladies » a été organisée avec un soutien financier de l'EMBO à hauteur de 28 000 € et celui, logistique, de l'IGBMC.
- Elle s'est tenue pour la première fois en France depuis sa création en 2003, du 21 au 24 avril, avec 180 participants, un nombre toujours croissant et qui témoigne du développement de cette recherche.
- Ainsi, des étudiants en fin de thèse ont pu présenter leurs travaux durant ces quatre jours et se confronter avec les meilleurs spécialistes de la question venus du monde entier, comme les chercheurs cités ci-contre.