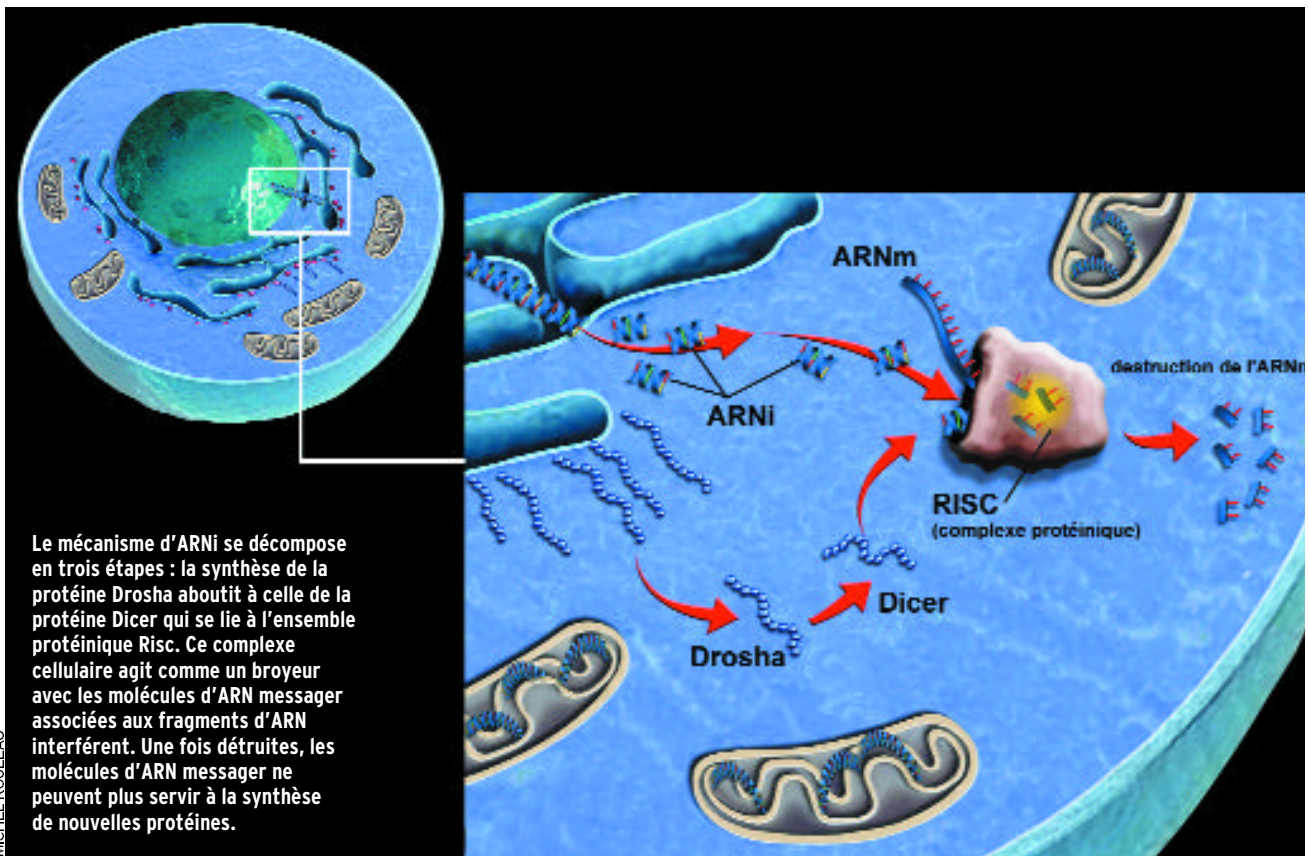


Le nouveau Graal

L'ARN n'est pas qu'un messenger, il contrôle aussi l'expression des gènes.

par Isabelle Cuchet



Le mécanisme d'ARNi se décompose en trois étapes : la synthèse de la protéine Drosha aboutit à celle de la protéine Dicer qui se lie à l'ensemble protéinique Risc. Ce complexe cellulaire agit comme un broyeur avec les molécules d'ARN messenger associées aux fragments d'ARN interférent. Une fois détruites, les molécules d'ARN messenger ne peuvent plus servir à la synthèse de nouvelles protéines.


MICHEL ROULEAU

Ensommeiller un gène de l'obésité... Réduire au silence une séquence d'ADN impliquée dans un cancer ou liée à la maladie d'Alzheimer... Se débarrasser définitivement du virus du sida... De nombreux biologistes rêvent d'un traitement universel qui pourrait réaliser toutes ces avancées. Leur nouveau Graal : « l'interférence de l'ARN », ou ARNi, un mécanisme cellulaire naturel découvert il y a cinq ans à peine et que la médecine pourrait détourner pour servir de thérapie à de très nombreuses maladies.

Encore faut-il comprendre comment fonctionne l'interférence de l'ARN. Patrick Provost, professeur associé au Centre de recherche en rhumatologie et immunologie à l'Université Laval, est le seul scientifique au Québec à s'être engagé dans cette voie de recherche neuve mais prometteuse. Entre novembre 2002 et septembre 2003, il a publié pas moins de trois articles, dans *The Proceedings of the National Academy of Science*, *The European Molecular Biology Organization Journal* et enfin dans la revue *Nature*, cha-

cun décryptant un peu plus cet étrange mécanisme de défense immunitaire de la cellule.

À la base du processus, la molécule d'ARN, ou acide ribonucléique, n'est pas une inconnue. Son rôle fondamental est d'être l'émissaire des gènes à l'intention de l'usine à protéines de la cellule. Cette molécule d'ARN messenger passe son temps à voyager du noyau, où sont installés les gènes, vers le cytoplasme, où sont effectivement fabriquées les protéines.



En 1998, deux savants des États-Unis, Andrew Fire de la Carnegie Institution à Washington, et Craig Mello, de la University of Massachusetts Medical School, ont découvert que son rôle ne s'arrêtait pas là. La molécule d'ARN a aussi la capacité de réduire au silence ses propres « patrons », les gènes.

Elle agit en empêchant les émissaires de transmettre leur message de fabrication à l'usine cellulaire. Pour cela, de minuscules séquences d'ARN, qui nagent dans le cytoplasme, se fixent sur leurs propres collègues, d'autres brins d'ARN porteurs de leur missive, les stoppant net dans leur circuit. « Derrière son masque d'émissaire docile, il semble que l'ARN soit en fait un régulateur interne de l'organisme. Il le protège de l'emballage de certains gènes et sans doute de l'invasion de virus », explique Patrick Provost. Avec l'ARNi, les biologistes ont mis le doigt sur un mécanisme de défense immunitaire de la cellule complètement inconnu.

Quand se déclenche l'interférence et qu'est-ce qui gouverne le processus? Patrick Provost travaille à lever le voile sur ce mystère. Il a d'abord étudié des levures, auxquelles il a ôté le gène codant pour une protéine baptisée Dicer. Il s'est aperçu que certains gènes étaient surexprimés. « Cela signifie que la protéine contrôle l'expression de l'ADN dans la cellule, explique-t-il. Elle enclenche le processus d'ARNi afin d'empêcher certains gènes de produire de trop grandes quantités de protéines. » En observant en détail l'intérieur des cellules, le chercheur québécois a découvert que Dicer se lie à un complexe protéinique appelé Risc qui s'attache alors à certains brins d'ARN du cytoplasme. Ces éléments partent ensuite à la recherche de l'ARN messager avec lequel ils sont complémentaires pour s'y fixer et le détruire.

À la suite de ces premiers résultats, Patrick Provost a collaboré avec une équipe coréenne. Ils ont découvert une nouvelle protéine située en amont de Dicer qu'ils ont baptisée Drosha. « Drosha est la protéine précurseur de Dicer. Grâce à ces derniers travaux, on comprend désormais que le processus d'ARNi nécessite trois étapes fondamentales : la production de Drosha déclenche celle de Dicer qui se lie au complexe Risc, le véritable acteur de l'ARNi dans la cellule. »

Patrick Provost ne quitterait pour rien au monde son travail de décryptage du mécanisme d'ARNi. Mais d'autres que lui tentent dès à présent d'utiliser ces découvertes pour mettre au point de véritables thérapies. On pourrait ainsi imaginer fabriquer des molécules d'ARN aptes à s'accrocher au messager d'un gène impliqué dans le diabète ou celui du virus du sida de façon à empêcher la fabrication des protéines délétères. Pour produire de telles molécules d'ARN, il suffit d'assembler entre eux une vingtaine de nucléotides bien choisis.

Les premiers essais de traitements par ARNi viendront sans doute des États-Unis. Des entreprises, comme Alnylam Pharmaceuticals située à Cambridge dans le Massachusetts, fondée par des anciens du Massachusetts Institute of Technology, ou Sirna Therapeutics dans le Colorado, ont chacune affirmé récemment qu'elles seraient les premières à tester des thérapies d'ARNi sur des humains en 2004 ou 2005. La course est lancée. **CS**