

L'ARN dans l'air ne

L'ARN n'est pas qu'un simple messenger : cette molécule peut aussi réduire certains gènes au silence. Et un chercheur québécois a trouvé comment elle s'y prend. Une percée médicale majeure.

par Isabelle Cuchet

Le filon est énorme. Il pourrait supplanter la prometteuse thérapie génique. Le mécanisme naturel baptisé « interférence de l'ARN » – ou **ARNi** – vient à peine d'être identifié que déjà les biologistes ne jurent plus que par lui. Fin décembre, la revue *Science* l'a même élu « Découverte de l'année 2002 ». Au même moment, un chercheur du Centre de Recherche en Rhumatologie et Immunologie à l'Université Laval, Patrick Provost, a désigné ce qui lui semble être la clé du processus. Il vient de publier dans les *Proceedings of the National Academy of Science* et *The European Molecular Biology Organization Journal* ses découvertes sur une protéine appelée *Dicer*, qui paraît jouer un rôle clé dans le mécanisme d'ARNi.

Pendant des dizaines d'années, on a cru que la molécule d'ARN, ou acide ribonucléique, n'était que le messenger obéissant d'une molécule d'ADN toute-puissante, contrôlant le mode d'emploi de l'organisme. Dans le noyau de la cellule, les gènes codants pour une protéine sont transcrits en ARN messenger. Muni de ces précieuses informations génétiques, celui-ci se déplace ensuite vers le cytoplasme, là où la protéine sera effectivement fabriquée. Mais on découvre aujourd'hui que l'ARN est aussi capable de réduire au silence certains gènes. Plus précisément, de minuscules morceaux d'ARN présents dans le cytoplasme peuvent se fixer sur leurs homologues messagers. Et

les détruire avant que la machinerie cellulaire n'ait lu leurs informations. Derrière son masque d'émissaire docile, l'ARN est en fait un régulateur interne de l'organisme. Il le protège de l'emballement de certains gènes et sans doute de l'invasion de virus. Avec l'ARNi, les biologistes ont mis le doigt sur un mécanisme de défense immunitaire de la cellule complètement inconnu.

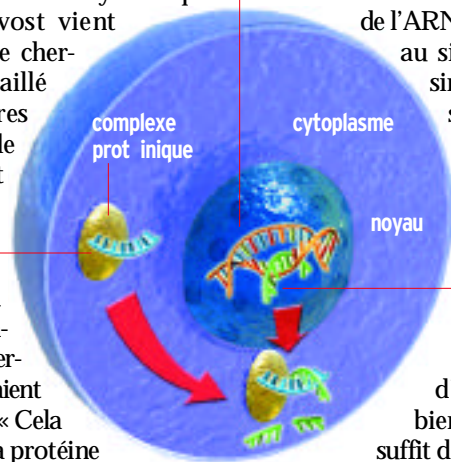
Quand se déclenche l'interférence et qui gouverne le processus ? C'est un pan entier de ce mystère que Patrick Provost vient d'éclaircir. Le chercheur a travaillé sur des levures à qui il a ôté le gène codant pour une protéine baptisée *Dicer*. Il s'est aperçu qu'en l'absence de *Dicer*, certains gènes étaient surexprimés. « Cela signifie que la protéine contrôle l'expression de l'ADN dans la cellule de façon endogène, explique-t-il. Je pense que c'est elle qui gouverne le mécanisme d'interférence. Elle enclenche le processus afin d'empêcher certains gènes de produire de trop grandes quantités de protéines. » À l'intérieur de la cellule, *Dicer* se lie avec certains brins d'ARN et les découpe en de minuscules morceaux. Libérés, ces petits segments

partent à la recherche de l'ARN messenger avec qui ils sont complémentaires pour le détruire.

Quelques mois après ses recherches sur la levure, Patrick Provost a retrouvé la protéine *Dicer* chez les êtres humains. Le chercheur s'attellera désormais à confirmer son rôle de chef d'orchestre cellulaire chez l'homme.

Tandis que les théoriciens concourent à qui comprendra le premier le fonctionnement précis de l'ARNi, les compagnies pharmaceutiques lui prédisent déjà un brillant avenir médical. L'interférence de l'ARN réduit les gènes au silence de façon simple, sans qu'il soit nécessaire de les attaquer directement, comme c'est le cas en thérapie génique « classique ».

Fabriquer une molécule d'ARNi n'est pas bien compliqué. Il suffit d'assembler entre eux une vingtaine de nucléotides bien choisis. Les médecins rêvent d'un médicament composé de segments d'ARN qui ensommeillerait sur demande un gène de l'obésité, un gène impliqué dans certains cancers ou même dans la maladie d'Alzheimer. Mieux encore, ils s'imaginent enfin capables de lutter efficacement contre les virus dits « à l'ARN » comme le sida. **CS**



ADN, ou acide deoxyribonucléique : support génétique d'un organisme vivant. L'ADN est situé dans le noyau de la cellule et contient les informations qui servent à fabriquer les protéines.

ARN messenger, ou acide ribonucléique : son rôle est de copier les informations génétiques de l'ADN et de les transporter du noyau vers le cytoplasme cellulaire, où les protéines sont effectivement fabriquées.

ARN interférent, ou **ARNi** : l'expression a été inventée en 1998 par le biologiste Andrew Fire qui a découvert le mécanisme chez un ver de terre. Elle désigne le processus qui permet certains minuscules fragments d'ARN de se lier avec les ARN messagers de la cellule pour les briser et éviter la production de certaines protéines. Ces morceaux d'ARN « interférent » avec le processus « normal » de fabrication des protéines, d'où leur nom.

MICHEL ROULEAU