

Muscle, sexe et cerveau en Cazier

Le site du Bois du Cazier à Marcinelle résonne encore dans la mémoire de beaucoup comme un des endroits les plus sinistres de l'activité minière belge avec les 262 victimes que l'on sait. Longtemps délaissé puis judicieusement rénové, l'endroit offre aujourd'hui son cadre et ses structures d'un autre âge en décor à des manifestations diverses. Le 20 avril dernier, c'est à la 7e réunion annuelle de génétique qu'il réservait ses vastes espaces ceints de briques patinées.

Des maladies du muscle...

Après les classiques allocutions de bienvenue adressées à un auditoire par avance acquis aux thèmes abordés, la journée commence par trois communications de synthèse, offertes par quelques *pointures* de la génétique contemporaine. **Louis Kunkel** de la Harvard Medical school de Boston est le premier à prendre la parole et, l'espace d'une trentaine de minutes, brosse un historique des recherches, découvertes et applications thérapeutiques diverses dans le domaine des dystrophies musculaires; celles de Duchenne et de Becker. Les années '80 – et plus particulièrement entre 1985 et 1988 – ont été particulièrement déterminantes en la matière. C'est en effet à cette époque – il y a donc vingt ans – que les gènes responsables (DMD & BMD) ont été identifiés sur le bras court du chromosome X. Les nombreuses altérations pathologiques de ce très grand gène sont identifiées et le locus concerné, long de 4 millions de paires de bases, est cartographié. La dystrophine mise en cause dans la maladie est également caractérisée ainsi que les liens biochimiques complexes qu'elle entretient avec les membranes plasmiques. Le diagnostic précoce devient également possible, y compris dans un registre prénatal.

... à leur traitement

Les thérapies se précisent aussi; le traitement pharmacologique – en particulier en faisant appel aux stéroïdes – est mis à contribution en première intention, mais d'autres, plus axées sur les techniques naissantes des années '90 se profilent: une greffe de cellules myoblastiques (l'option retenue dès 1992 par l'équipe de Kunkel) est proposée. Elle s'avère toutefois peu efficace en dépit d'une persistance du greffon dans certains cas. Dans une mouvance identique mais nettement plus contemporaine, c'est sur les cellules souches – principalement puisées dans la moelle osseuse hématopoïétique – que l'équipe américaine et quelques autres ont jeté depuis 2002 leur dévolu. Les résultats restent à venir.

C'est en revanche dans le domaine de la thérapie génique que la hollandaise **Judith van Deutekom** – qui prend la parole ensuite – s'est engagée. Elle opte pour l'option « *antisens* » dont le but est de « sauter » la transcription d'une séquence altérée du gène (l'exon 51) responsable de la transcription de la protéine anormale. Ce sont bien entendu des modèles murins qui font les frais des tentatives de première intention; avec succès, apparemment puisque les premiers essais cliniques humains sont tentés dès l'été 2006 avec la perspective d'une phase II inscrite à l'horizon 2008. Pour l'heure, il apparaît que les prélèvements effectués chez des volontaires sains 28 jours après une injection modérée rendent compte d'une efficacité significative de la méthode. Encourageant.

... puis à celles du cerveau

Avec **Alexis Brice**, qui prend la parole ensuite, le registre change diamétralement puisqu'avec ce spécialiste parisien des maladies du cerveau, c'est la dégénérescence neurale qui fait suite à celle du muscle. Plus particulièrement, c'est de la maladie de Parkinson dont il est question et dont on connaît le tableau symptomatologique évolutif: bradykinésie, rigidité, tremblement au repos, mais réactivité – au moins temporaire – à la levodopa. Au

niveau tissulaire, le spécialiste note la dégénérescence nigrostriatale des neurones dopaminergiques ainsi que l'apparition assez massive des corps de Lewy caractéristiques. Face à un parterre trié de généticiens, ce que l'orateur évoque plus particulièrement c'est l'implication des gènes dans l'émergence de la maladie, qu'elle soit à connotation dominante ou récessive.

Lorsqu'un gène est impliqué », c'est souvent dans l'une ou l'autre famille où sa transmission est généralement bien documentée, mais qui ne reflète obligatoirement qu'une dimension épidémiologique hautement ponctuelle sans grande signification pour les cas les plus nombreux d'apparition sporadiques de la maladie; à une exception près peut-être: le gène LRRK2 retrouvé de façon régulière chez une part non négligeable de ces cas les plus fréquents.

thérapie génique

C'est dans un registre connexe qu'intervient, au cours de l'après-midi, **Christine van Broekhoven** de l'Université d'Anvers. Le thème retenu pour sa présentation est en effet celui des implications génétiques dans les démences: les maladies d'Alzheimer, de Parkinson, de Kreutzfeldt-Jakob, mais aussi la démence fronto-temporale et quelques autres. A l'évidence, plusieurs gènes se retrouvent liés à ces troubles de la cognition, que ce soit de façon isolée ou multiple. Leur dysfonctionnement se traduit nécessairement par des altérations dans les transcrits puis dans les protéines synthétisées, à tel point que l'oratrice propose de requalifier toutes les pathologies évoquées en « protéopathies ». A ce titre, la maladie d'Alzheimer combine une Amyloïdose et une Tauopathie, les plaques séniles caractéristiques de cette pathologies étant constituées d'une agrégation de protéines β -amyloïdes et de protéine Tau fibrillaire. Dans un registre identique et à titre d'autre exemple, la maladie de Kreutzfeldt-Jakob peut être requalifiée en Prionopathie. On peut toutefois augurer que si cette identification venait à gagner en intérêt, elle a peu de chance de sortir des laboratoires de recherche. Que des gènes soient impliqués dans des maladies dont la démence est une des composantes ouvre néanmoins et sans

aucun doute, des voies de recherches et de possibles perspectives de thérapie.

Le sexe, pour finir

Le dernier orateur à se présenter est, cerise sur le gâteau, un spécialiste du sexe et plus précisément – et scientifiquement – de sa détermination génétique. **Malcolm Ferguson-Smith**, de Cambridge, a en effet consacré toute sa – très - longue carrière à ce thème particulier; d'abord chez l'humain avant de passer résolument, et depuis une dizaine d'années, à l'animal. S'il est d'abord question de ces anomalies qui ont permis d'en savoir un plus sur le rôle des gènes dans l'orientation sexuelle des humains, telles que le Turner (XO), le Klinefelter (XXY), le XX mâle et le XY « féminisant », il en vient aux gènes eux-mêmes impliqués tant dans l'identification sexuelle que dans le développement des organes associés. En vrac, on y reconnaît SRY, DAX1, WNT4, WT1, DMRT1 et plusieurs autres, sur lesquels l'auteur s'appuie ensuite, revenant à l'animal, pour dresser un possible arbre évolutif propre aux grands groupes de vertébrés; en pointant au passage quelques particularités tel que le rôle de la température dans la détermination du sexe des crocodiliens et, dans une moindre mesure dans celle des poissons, lézards et tortues. Il offre également un parallèle, pour quelques espèces prises à titre d'exemple, dans la répartition des gènes à implication sexuelle sur les chromosomes. S'ils sont sur les X et Y des humains, ils peuvent se retrouver sur les 1, 4 et 12 du poulet, par exemple.

Des cas hors normes

Enfin, par ce que la nature recèle des ressources et particularités infinies, il s'arrête un long moment sur le cas des monothrèmes, ces animaux australiens aux allures de mammifères, mais qui portent bec, épines et qui pondent des œufs; des animaux que l'on connaît mieux sous leur nom générique d'ornithorynque et d'échidné. Des cas vraiment particuliers, y compris au plus profond de leur génome; si en effet la plupart des espèces de vertébrés ont une formule chromosomique avec deux chromosomes sexuels (de type XX/XY comme chez

l'homme ou ZZ/ZW comme chez les oiseaux) ces protothériens ont une formule qui inclut 10 chromosomes sexuels, minuscules parfois! De quoi faire comprendre à l'auditoire en majorité composé de spécialistes du génome humain qu'ils doivent s'estimer heureux d'avoir à compter avec un nombre finalement très confortable de chromosomes.

La conclusion

C'est sur cette note animale et pour le moins surprenante que s'est terminée la journée qui a bien entendu, à l'occasion de plusieurs sessions intercalées, laissé une part belle aux communications libres – forcément très « pointues » - ainsi qu'aux posters qui l'étaient tout autant. A en juger à l'affluence des participants jusqu'à la fin de la journée (un vendredi largement ensoleillé, cependant) permet de penser qu'il y a une ferveur particulière à posséder les éléments qui permettent d'accéder à ce mode merveilleux mais étonnamment complexe de fonctionnement du vivant. **Christine Verellen-Dumoulin**, responsable avec son équipe de Gosselies de l'organisation de la journée avait toute raisons de se féliciter d'un tel intérêt partagé par près de 200 participants. Pour l'allégorie, on aurait souhaité qu'ils soient quelques dizaines de plus et avec un nombre proche de 262 rappelé d'entrée; une façon d'accorder à l'unité près à une note sombre de l'histoire locale, une dimension résolument positive, orientée vers l'avenir. Si la concordance des nombres ne s'y est pas exactement prêtée, l'esprit y était. Incontestablement.

Jean-Michel Debry

Article publié dans le n°29 du **Généraliste**

A l'initiative du **Centre de Génétique Humaine de Gosselies (Institut de Pathologie et de Génétique www.ipg.be)** le 7^e congrès annuel de la Société belge de génétique humaine s'est tenu à Charleroi (site du Bois du Cazier, Marcinelle) le vendredi 20 avril 2007 sur le thème « Muscle, brain and sex ». Toute information complémentaire peut être obtenue en se référant aux personnes concernées sur le site dont l'adresse est fournie ci-dessus.

Les orateurs évoqués

Louis Kunkel est spécialiste des bases moléculaires des maladies génétiques. Il est également professeur de pédiatrie et de génétique au Children's hospital de Boston. Il a récemment été élu Fellow de l'American Academy of Arts and Science.

Judith van Deutekom est biologiste moléculaire attachée au département de génétique du centre médical de l'université de Leiden (NL). Elle a également travaillé au centre médical de Pittsburgh, Pennsylvanie.

Alexis Brice est médecin clinicien, chef de service au département de génétique, cytogénétique et génétique médicale de l'Hôpital de la Salpêtrière, Paris. Il a récemment reçu le Prix de la Fondation pour la recherche médicale.

Christine van Broekhoven est spécialiste en biologie moléculaire et génétique à l'université d'Anvers. Elle est directrice de recherche à l'Institut Borne-Bunge et directrice scientifique au département de génétique moléculaire, de l'Institut interuniversitaire de biotechnologie des Flandres.

Malcolm Ferguson-Smith est professeur et chercheur au département de médecine vétérinaire de l'Université de Cambridge. Né en 1931, diplômé en médecine en 1955, il s'est très tôt spécialisé dans les altérations du sexe et de la fertilité. Il est membre de nombreuses sociétés et académies.

Christine Verellen-Dumoulin est professeur de génétique à l'Université catholique de Louvain et directrice du Centre de génétique humaine de Gosselies (Charleroi).