

Premier projet du génom

Et la façon dont Ottawa est devenue une p maladies neuromusculaire

Lorsqu'on lui demande comment et pourquoi il s'est lancé dans le projet de recherche qui allait devenir l'un des plus importants sur le plan médical, le Dr Ronald Worton utilise toujours la même expression : par un heureux hasard! Il a ensuite commencé à tracer la carte des chromosomes X d'une jeune fille belge. C'est en 1977 qu'il a vu ces chromosomes pour la première fois, mais il n'a aucune difficulté à se rappeler leur forme et l'entrecroisement précis des bandes pâles et foncées.

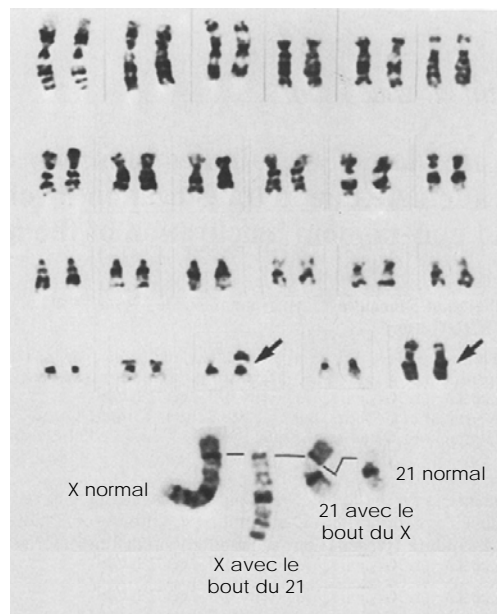
Ce sont ces chromosomes qui ont mené à la découverte du gène responsable de la dystrophie musculaire de Duchenne (DMD), le tout premier gène à l'origine d'une maladie identifié sans savoir au préalable quelle protéine il pouvait coder. Ce gène se révélera d'ailleurs être le plus imposant gène humain jamais découvert. Il est 100 fois plus grand que la moyenne! Les connaissances acquises en cours de route ont bien sûr pavé la voie au flot de découvertes géniques qui ont eu lieu vers la fin des années 80 et le début des années 90, ainsi qu'au lancement du Projet du génome humain lui-même.

« À l'époque, nous savions que nos travaux étaient extrêmement importants pour les personnes atteintes de la DMD, mais je ne pense pas que nous nous soyons rendu compte de leur importance pour la science », avoue aujourd'hui le Dr Worton, 20 ans après la découverte du gène.

« À l'époque, nous savions que nos travaux étaient extrêmement importants pour les personnes atteintes de la DMD, mais je ne pense pas que nous nous soyons rendu compte de leur importance pour la science. »

Le Dr Ronald Worton

Même s'il a fait cette découverte dans son laboratoire de Toronto, c'est à Ottawa que le Dr Worton est devenu une sommité du monde de la recherche en santé, ces 11 dernières années, en tant que PDG et directeur scientifique de l'Institut de recherche en santé d'Ottawa, l'établissement de recherche de L'Hôpital d'Ottawa affilié à l'Université d'Ottawa. Il a recruté et soutenu les meilleurs scientifiques des quatre coins du pays et de la planète et ainsi aidé à faire d'Ottawa une plaque tournante pour la recherche sur



Les quatre rangées du haut montrent les chromosomes (en paires) de la jeune fille chez qui on a découvert le gène de la dystrophie musculaire de Duchenne. Normalement, les paires devraient être identiques, mais dans le cas de cette jeune fille, le bout d'un des chromosomes X (agrandi dans la rangée du bas) est interchangé avec le bout d'un chromosome 21.

les maladies neuromusculaires et les cellules souches. Bien des gens croient d'ailleurs que c'est ce type de recherche qui permettra de mettre au point un traitement pour ces maladies.

La découverte du gène de la DMD ne s'est cependant pas faite sans problèmes. Par exemple, l'équipe du Dr Worton a identifié le gène chez une fille, et on sait que la DMD touche presque toujours les garçons. Pour quelle raison? C'est une question de chromosomes - les structures qui portent tous nos gènes dans un ordre défini. L'être humain possède deux copies de chaque chromosome, sauf l'homme, qui ne possède qu'une seule copie du chromosome X. La DMD, comme d'autres maladies génétiques, touche principalement les garçons parce que l'origine du problème se situe sur le chromosome X. Comme ils n'ont qu'une seule copie de ce chromosome, les garçons ne peuvent pas compenser le problème de la même façon que les filles.

sous du

ome humain au monde

laque tournante pour la recherche sur les es et les cellules souches

Dans les années 70 et 80, le D^r Worton dirigeait le laboratoire de génétique cellulaire au Hospital for Sick Children « SickKids » de Toronto et s'intéressait tout particulièrement aux maladies associées aux chromosomes. C'est en 1977 que la pédiatre belge Christine Verellen s'est jointe à l'équipe de recherche du D^r Worton en apportant avec elle les fameux chromosomes qui allaient permettre d'identifier le gène de la DMD.

« Nous avons examiné les chromosomes d'une jeune fille atteinte de la DMD que la D^{re} Verellen avait traitée en Belgique. Nous avons immédiatement constaté que quelque chose ne fonctionnait pas, ajoute le D^r Worton. Normalement, chaque chromosome présente un entrecroisement unique de bandes pâles et foncées. Chez la jeune fille, l'entrecroisement de certains chromosomes était différent. Il semblait que l'extrémité supérieure d'un chromosome X avait échangé sa place avec l'extrémité supérieure du chromosome 21 – une réorganisation que l'on nomme translocation. »

Ils ont décidé de publier leurs résultats. Peu de temps après, en 1982, des groupes de chercheurs de différents pays avaient, eux aussi, réussi à repérer cinq autres jeunes filles atteintes de dystrophie musculaire présentant une réorganisation similaire sur le chromosome X.

« La plus simple interprétation était que chez chaque jeune fille, le gène responsable de la DMD avait été perturbé par la coupure dans le chromosome X, précise le D^r Worton. Une cause génétique explique pourquoi elles présentaient les symptômes de la DMD, même si elles avaient toujours un chromosome X normal, mais le plus important de l'histoire, c'est que cette coupure très visible allait peut-être fournir, à nous et à d'autres chercheurs, le moyen d'identifier le gène. »

Deux grandes équipes – celle du D^r Worton à Toronto et celle du D^r Lou Kunkel à Boston – se sont lancées dans une course mondiale contre la montre pour identifier le gène. Ils

ont adopté des approches très différentes, qui comportaient des problèmes tout à fait uniques. L'équipe du D^r Worton a purifié les chromosomes de la jeune Belge en fusionnant ses cellules avec celles d'une souris. Elle a ensuite utilisé une astuce génétique spéciale pour sélectionner uniquement les cellules présentant un seul chromosome

humain – celui où se trouvait le gène de la DMD perturbé. Cette partie s'est avérée la plus facile. Il leur a fallu près d'un an de manipulations moléculaires fastidieuses – et d'expériences aux noms bizarres comme « zoo blotting » et « marche sur le chromosome » – pour trouver le point de cassure de la translocation. On a confirmé par la suite qu'il se trouve bien dans le gène de la DMD.

Même si les laboratoires des D^{rs} Worton et Kunkel se livraient une véritable compétition, ils ont aussi travaillé ensemble et échangé leurs résultats. Ils se sont entendus pour publier une partie de leurs travaux communs en 1986, ce qui a donné lieu à une frénésie médiatique. Curieux hasard cette fois : l'une des histoires les plus intéressantes, survenue quelques semaines seulement après la découverte, n'a jamais été publiée.

« La D^{re} Margaret Thompson, du SickKids, donnait cette année-là des

conseils génétiques à une femme dont la famille avait des antécédents de DMD, raconte le D^r Worton. Son frère et son neveu étaient tous les deux atteints de la maladie, et elle était porteuse du gène. Elle voulait désespérément avoir un autre enfant, mais elle savait que si elle mettait au monde au garçon, il aurait 50 % de chances d'être atteint de la maladie. Quand elle a consulté la D^r Thompson, elle était déjà enceinte et nous avons décidé de lui offrir la possibilité d'obtenir un diagnostic prénatal. Nous avons fait passer des tests à son frère. Il était porteur de la mutation dans le gène de la DMD. Nous avons fait passer les tests à la patiente. Elle était effectivement porteuse d'une copie du gène défectueux. Nous avons finalement examiné les cellules du bébé à naître et déterminé que c'était un garçon, mais qu'il ne portait pas le gène mutant. Quatre mois plus tard, elle



Le D^r Ronald Worton dans son laboratoire de recherche à Toronto

avait un petit garçon en parfaite santé, comme en témoignaient les photos qu'elle nous a envoyées! Elle était vraiment reconnaissante. Nous venions de poser le premier diagnostic prénatal de la dystrophie musculaire au monde. Ce fut un moment mémorable de ma carrière. »

Les recherches menées les années suivantes ont permis de constater que le gène de la DMD code une protéine, baptisée dystrophine par le D^r Kunkel. Cette protéine aide à renforcer les fibres musculaires et à les protéger des blessures. La dystrophine fait partie d'un complexe multiprotéique présent sous la membrane des fibres musculaires. Chez les personnes atteintes de la DMD, c'est l'ensemble de ce complexe qui est perturbé. Ces personnes souffrent d'une faiblesse musculaire si importante que la plupart d'entre elles sont confinées dans un fauteuil roulant au plus tard entre 9 et 12 ans. La recherche sur la dystrophine a ouvert la voie à d'autres recherches sur le complexe multiprotéique. On sait maintenant que plusieurs de ces protéines peuvent être défectueuses et provoquer d'autres types de dystrophie musculaire. De plus, les techniques apprises pendant l'identification du gène de la DMD ont mené à l'âge d'or de la découverte de gènes à l'origine de maladies. Pensons notamment à l'identification du gène de la fibrose kystique par le collègue du D^r Worton au SickKids, le D^r Lap-Chee Tsui.

En mai 2007, il y aura un symposium international pour célébrer le 20^e anniversaire de la découverte du gène de la DMD à Ottawa (www.ohri.ca/dmdsymposium). Les D^s Worton et Kunkel seront les conférenciers d'honneur. Des chercheurs du domaine de la DMD viendront des quatre coins du monde pour discuter des résultats de leurs recherches et des meilleures façons d'aller de l'avant. Même s'il

n'existe toujours aucun traitement, nous avons fait des progrès considérables, en particulier du côté des cellules souches. Cette année seulement, une équipe italienne a montré qu'une transplantation de cellules souches musculaires normales pouvait traiter assez efficacement des chiens atteints de DMD. À l'IRSO, l'équipe du D^r Rashmi Kothary a récemment découvert une nouvelle technique pour améliorer le traite-

« Nous venions de poser le premier diagnostic prénatal de la dystrophie musculaire au monde. Ce fut un moment mémorable de ma carrière. »

Le D^r Ronald Worton

ment de la DMD chez les souris. Les D^s Michael Rudnicki et Jeff Dilworth ont fait des pas de géants dans la compréhension du mécanisme utilisé par les cellules souches pour produire le tissu musculaire. L'objectif est de trouver la façon la plus judicieuse d'en tirer profit pour traiter les maladies. Un certain nombre de chercheurs de l'Institut de recherche du Centre hospitalier pour enfants de l'est de l'Ontario font également des progrès importants dans la compréhension des maladies neuromusculaires connexes, soit la dystrophie myotonique et l'amyotrophie spinale.

« J'ai vraiment hâte de participer au symposium, avoue le D^r Worton. Ce sera non seulement l'occasion de voir des amis de longue date vivant à l'étranger – dont bon nombre ont joué un rôle important dans la découverte du gène de la DMD – ce sera aussi un rappel touchant de la façon dont une simple idée a pavé la voie à un nouveau domaine de recherche et à de nouvelles façons de traiter cette maladie dévastatrice. »

Message du PDG

suite de la page 1

de zéro en 1986, à environ 17 millions de dollars en 1996 et à plus de 75 millions de dollars en 2006-2007. Ces six dernières années, nous avons bénéficié de l'appui exemplaire de L'Hôpital d'Ottawa, de l'Université d'Ottawa et du conseil d'administration de l'IRSO. Je pense notamment au D^r Jack Kitts, PDG de l'Hôpital, au D^r Gilles Patry, recteur de l'Université d'Ottawa et à Jacquelin Holzman, présidente du conseil d'administration, qui nous ont soutenus de façon exceptionnelle.

Nous sommes maintenant sur le point d'entamer la troisième décennie en compagnie d'un solide groupe d'éminents chercheurs et d'un nouveau chef, le D^r Duncan Stewart, cardiologue et chercheur dans le domaine des cellules souches. Il apportera une nouvelle perspective – celle du scientifique-médecin – et pourra sans aucun doute renforcer les liens avec le personnel scientifique de l'Institut de cardiologie. Il dirigera l'élaboration du prochain plan scientifique et d'activités de l'Institut et de la nouvelle proposition pour le concours du Fonds des hôpitaux de recherche de la Fondation canadienne pour l'innovation afin que l'IRSO puisse jouir de nouvelles installations qui le propulseront à un niveau supérieur d'excellence.

Que ferai-je pendant ce temps? À titre de président de Recherche Canada, je vais continuer à plaider en faveur d'un soutien plus important et mieux planifier de la part du gouvernement fédéral. En tant que vice-président du conseil d'administration du Fonds pour la recherche en Ontario, je travaillerai avec le gouvernement provincial pour tirer le maximum des possibilités de recherche en santé dans la province. En somme, je ne me retire pas du secteur. Je me dirige seulement vers un rôle plus global, qui, je l'espère, sera profitable pour l'IRSO et tous les autres établissements qui se consacrent à la recherche en santé au Canada.