

# Gènes, mutations et maladies: nouveaux liens entre recherche fondamentale, industrie et clinique<sup>1</sup>

■ S. Catsicas

<sup>1</sup> Texte extrait de la leçon inaugurale prononcée par le professeur Stefan Catsicas, Faculté de médecine de l'Université de Lausanne.

## Summary

*Catsicas S. [Genes, mutations and diseases: new links between basic, industrial and clinical research.] Schweiz Arch Neurol Psychiatr 1998;149:163–9.*

Every year, our knowledge of the human genome expands with exponential rate. In parallel to these progresses, molecular biology and bioinformatics allow us to identify genetic mutations that are responsible of major human diseases. This new information has invaluable implications for biomedical research. Indeed, knowing that a genetic alteration is responsible – or is one of the causes – of a disease indicates that therapeutic strategies should concentrate on the mechanism of action of the gene involved. This approach, commonly referred to as «gene functional analysis» requires skills that we can find distributed among academic, clinical and industrial research centers.

*Keywords: apoptosis, genes, Alzheimer's disease, synapsis, pharmacological treatments*

## Résumé

Notre connaissance du génome humain augmente chaque année avec un rythme exponentiel. Parallèlement à ces progrès, la biologie moléculaire et la bioinformatique permettent d'identifier des mutations qui sont responsables de maladies importantes. Cette nouvelle information est d'une importance capitale pour la recherche biomédicale. En effet, le fait de savoir qu'une altération du génome est responsable – ou est l'une des causes – d'une maladie permet de cibler les approches thérapeutiques sur le mécanisme d'action du gène impliqué. Cette approche, dite «caractérisation

génétique fonctionnelle» nécessite des compétences que l'on retrouve distribuée parmi les centres de recherche cliniques, académiques et industriels.

*Mots clé: apoptose, gènes, maladie d'Alzheimer, synapses, traitements pharmaceutiques*

## Introduction

Cette présentation traite deux sujets principalement. D'une part, l'importance croissante de la génétique humaine en recherche biomédicale; d'autre part, la possibilité d'organiser la recherche orientée vers le patient selon une meilleure synergie entre laboratoires académiques et industriels. Ces principes peuvent s'adapter à toutes les thématiques que l'on rencontre dans une recherche orientée vers la résolution d'une pathologie, mais je vais rester dans le domaine des neurosciences parce que c'est mon domaine de travail, mais aussi parce que c'est une thématique très présente sur le campus de notre Université.

Au cours de la première partie, je vais essayer de vous donner quelques éléments de neurobiologie et neurologie de base pour permettre aux non-spécialistes de suivre cette présentation. Dans la deuxième partie, je vais donner un exemple de recherche typiquement expérimentale dirigée vers le patient mais qui a été planifié sans tenir compte des nouvelles données que nous fournit le génétique humaine. Enfin, dans la troisième partie, je vais présenter une recherche expérimentale qui est dirigée, dès le moment de sa planification, vers une cible thérapeutique identifiée par des études épidémiologiques et génétiques.

## Neurosciences de base

Le cerveau se forme à partir de cellules qui prolifèrent et qui se différencient, comme tous les autres tissus. Après les étapes de prolifération et de migration, le jeune neurone va produire un prolongement très spécialisé, l'axone. Les axones vont s'allonger sur des distances considérables

Correspondance:  
Stefan Catsicas,  
Institut de biologie cellulaire et de morphologie,  
Faculté de médecine,  
Université de Lausanne,  
9, rue du Bugnon,  
CH-1005 Lausanne

(parfois plus d'un mètre, comme dans le cas des motoneurones). Au bout de ce processus, une «organelle», le cône de croissance, va choisir son trajet, va lire les informations moléculaires de son environnement et va permettre au neurone d'entrer en contact avec ses «partenaires», soit d'autres neurones du système nerveux, soit des tissus périphériques. Au moment du «choix du partenaire», le cône de croissance va se transformer en une autre structure hautement spécialisée, la synapse et, de ce fait, forme une connexion nerveuse.

C'est au travers des synapses que les neurones font passer l'information. Le microscope électronique permet de visualiser l'organisation de la synapse qui apparaît remplie de petites vésicules de 50 nm qui sont à leur tour pleines de substances pharmacologiquement actives que l'on appelle les neurotransmetteurs. Lorsque l'influx nerveux arrive dans la synapse, ces petites vésicules fusionnent, relâchent la substance active et ainsi de suite la stimulation se distribue dans les réseaux de neurones.

Il faudra se rappeler, pour suivre le message que je voudrais faire passer, que le neurone est une cellule fortement polarisée, le corps cellulaire d'une part et les synapses d'autre part. C'est au moment de la prise de contact avec son partenaire que le neurone en développement doit faire face à un choix très surprenant. Soit il meurt, soit il survit et il continue sa maturation et sa différenciation définitive. Ce choix, en fait, est très important puisque près de 50% des cellules qui sont générées dans notre cerveau vont mourir au cours de cette période du développement que l'on appelle «période de mort neuronale naturelle» [1, 2]. Si la synapse ne se forme pas au cours du développement, la cellule meurt. De nombreuses données suggèrent que les neurones meurent après avoir initié un programme de destruction qui implique toute une série de gènes et d'interactions moléculaires qui commencent à être élucidées. Il existe différents types de mort cellulaires [2] et les neurones en développement semblent subir principalement un type de mort cellulaire particulier que l'on appelle apoptose. Apoptose vient du grec «chute depuis le haut». C'est Andrew Whaley [3] qui a donné ce nom à la cellule en train de mourir parce qu'il a trouvé que les fragments de membrane qui se détachent rappellent la chute des feuilles en automne – d'où «apoptose». C'est très poétique pour un mécanisme aussi destructeur ...

Grâce à nos collègues immunologistes, nous savons qu'une famille de protéines, appelée «famille Bcl2», joue un rôle très important dans la

mort cellulaire. Certains membres de la famille Bcl2 sont des gènes sauveurs. Le fait d'entrer en apoptose va dépendre, entre autres mécanismes, de la quantité relative de l'expression dans la cellule de gènes sauveurs et de gènes tueurs [4, 5].

Passons à une brève description de la maladie d'Alzheimer elle-même, qui sera au centre de la recherche clinique dont je vais vous parler. Elle est caractérisée par la perte de la fonction cérébrale cognitive et nous atteint au cœur même de notre conscience en nous faisant perdre notre capacité de penser, de réfléchir, de nous souvenir. Il existe plusieurs types de maladie d'Alzheimer. On peut les grouper en Alzheimer tardif qui se développe après 60–65 ans – par définition – et qui représente la très grande majorité des cas (plus de 95%) et en Alzheimer précoce qui – par définition – se développe avant 60–65 ans. L'Alzheimer précoce a une composante génétique héréditaire dominante. Il n'y a pas à l'heure actuelle de traitement pour la maladie d'Alzheimer. Certains nouveaux médicaments permettent une amélioration très partielle du niveau d'activité du cerveau, mais aucun résultat convaincant ne prouve une amélioration des facultés mentales de manière significative. La maladie d'Alzheimer se caractérise par une étiologie, une histopathologie et une génétique complexes. Pour ce qui est de la pathologie cellulaire, un examen en microscopie optique permet de détecter deux sortes de formation anormales. D'une part des dépôts extracellulaires qu'on appelle des «plaques» et qui sont caractérisés par la présence de protéines peu solubles et de fragments de protéines qui se sont déposés dans l'espace extracellulaire. On y trouve notamment un fragment peptidique important, le peptide bêta-amyloïde. D'autre part, on trouve également des dépôts intracellulaires, les lésions fibrillaires. Il s'agit également de dépôts protéiques qui viennent principalement de composants du cytosquelette – c'est-à-dire, de l'infrastructure moléculaire qui assure le maintien de la forme – et d'importantes fonctions – de la cellule. La composition exacte des plaques et de lésions fibrillaires n'est pas encore connue mais fait l'objet d'importantes recherches à travers le monde. Néanmoins, la question essentielle de savoir si la présence de ces dépôts est la cause ou une simple conséquence de la maladie reste sans réponse.

Il existe trois gènes qui portent des mutations dominantes responsables des cas dits précoces ou familiaux avec composante héréditaire (tableau 1). Il s'agit du gène qui code pour la protéine APP (protéine précurseur de l'amyloïde) et de deux gènes identifiés récemment, dont on ne connaît pas la fonction, appelés «prosenilines» I et II [6].

**Tableau 1** Résumé des mutations associées avec la maladie d'Alzheimer. La colonne de gauche indique le nom du gène. S182 et STM2 sont aussi appelés prosenilins I et II. Ch. indique le chromosome sur lequel est situé le gène. La colonne de l'âge indique l'âge moyen du début de la maladie. La colonne de droite indique la fréquence de la mutation par rapport au nombre total de cas d'Alzheimer.

facteurs génétiques			
pas d'association		>75 ans	10–40%
ApoE	ch. 19	60 ans	50–90%
S182	ch. 14	40 ans	2%
APP	ch. 21	50 ans	20 familles
STM2	ch. 1	50 ans	7 familles

Le fait que des mutations de la protéine dont provient le fragment peptidique présent dans les plaques (le peptide bêta-amyloïde) causent la maladie est une indication de l'importance des plaques et de la piste suggérée par la pathologie classique. De plus, il semble que les mutations des prosenilines affectent directement le métabolisme de la protéine APP et provoquent une augmentation du niveau de peptide amyloïde. Bien que la totalité des cas de maladie d'Alzheimer précoce est inférieure à 5%, cette convergence de données est très encourageante et a poussé le développement de stratégies thérapeutiques visant à diminuer la production de peptide bêta-amyloïde. Jusqu'à très récemment, la maladie d'Alzheimer tardive, dont le traitement reste la cible principale à atteindre, a été considérée comme n'ayant pas d'association génétique. Mais le travail d'Allen Roses et de ses collaborateurs à Duke University en Caroline du Nord a clairement démontré la présence d'un facteur à risque génétique dans la grande majorité de cas d'Alzheimer tardif [7, 8]. Le gène impliqué est celui qui code pour l'apolipoprotéine E (ApoE). Cette découverte met une fois de plus l'accent sur le rôle que peuvent jouer des gènes encore inconnus dans le développement de maladies graves, pour lesquelles nous ne soupçonnons pas encore de trait héréditaire.

Il faut préciser la différence importante entre mutation dominante (APP et les prosenilines) et facteur à risque (ApoE). Dans le premier cas, si la mutation du gène est présente, le patient va développer inévitablement la maladie. Dans le second cas, celui du facteur à risque, il s'agit d'une augmentation de la probabilité de développer la maladie, par rapport à des individus qui ne présentent pas la mutation. La plupart des composantes génétiques sont des facteurs à risque. C'est pour cela que cette notion est d'une importance fondamentale pour le grand public. Elle doit démystifier le

côté inexorable des modifications du génome et faire prendre conscience du dialogue continu entre génome et environnement, pouvant tous deux contribuer des facteurs à risque devant s'ajouter pour que la maladie se développe. Le jour où nous comprendrons que d'avoir une mutation génétique ne signifie pas une fatalité de développer une maladie, il y aura beaucoup moins de peurs et de réticences à considérer le génome comme une source d'information légitime pour la recherche de nouvelles solutions thérapeutiques. En résumé donc, la variabilité des manifestations que l'on rencontre dans la maladie d'Alzheimer fait que de nombreuses hypothèses sont possibles pour déterminer sa cause. Néanmoins, il est clair qu'elle se traduit par une perte massive de neurones (de leur corps cellulaires) et de synapses. Retenons donc que les synapses sont essentiels pour la survie du neurone au cours du développement et que la mort cellulaire est la caractéristique principale de la maladie d'Alzheimer.

### Recherche fondamentale orientée vers le patient

Si l'on veut développer une recherche de base orientée vers le patient souffrant d'Alzheimer, on peut suivre la piste suggérée par la génétique, par la pathologie (ou par les deux dans le cas de la protéine APP) ou par des hypothèses expérimentales visant le contrôle du programme de mort cellulaire. Dans la deuxième partie de cette leçon, je vais décrire cette dernière approche qui a été l'objet d'une longue collaboration initiée par le Dr Jean-Claude Martinou. Notre but était de trouver un traitement pour les maladies neurodégénératives en essayant de bloquer le mécanisme de mort neuronale, indépendamment de la cause exacte de la maladie.

Stan Korsmeyer et ses collaborateurs ont montré que les membres de la famille Bcl2 sont capables de s'associer pour former des dimères [4, 5]. Dans le cas où deux protéines identiques s'associent, on parle d'homodimères. Dans le cas où il s'agit de protéines différentes, on parle d'hétérodimères. Si l'on prend le cas de Bcl2 (le prototype de la famille – et un gène sauveur) et de Bax (un autre membre de la famille – et un gène tueur), on aurait donc la possibilité de deux homodimères, Bcl2-Bcl2 et Bax-Bax, ou d'un hétérodimère, Bcl2-Bax. Lorsque Bax forme un homodimère, il tue la cellule. Lorsque Bcl2 est suffisamment abondant dans la cellule pour empêcher la dimérisation de Bax (en induisant la formation du dimère Bcl2-Bax), le programme de mort cellulaire est bloqué.

Ces expériences réalisées initialement dans des cellules du système immunitaire ont été confirmées par Jean-Claude Martinou et ses collègues qui ont utilisé des neurones «in vitro» [9]. La prochaine étape était de démontrer que cet effet protecteur de Bcl2 pouvait se manifester également chez l'animal «in vivo». Pour réaliser cette expérience, nous avons utilisé une «cassette génétique» qui permet de régler l'expression d'un gène dans le système nerveux de souris transgéniques [10]. Nous avons donc placé le gène de Bcl2 sous le contrôle de cette «cassette» et avons obtenu des résultats surprenants à bien des égards [11]. Les cerveaux des animaux transgéniques exprimant des quantités élevées de Bcl2 ont plus de neurones que les cerveaux témoins. Ce résultat s'explique par le fait que Bcl2 a pu bloquer une partie importante de la mort neuronale naturelle que l'on observe normalement chez l'embryon. D'autre part, en collaboration avec de nombreuses équipes dans le monde, Martinou et ses collègues ont pu démontrer que les neurones du cerveau de ces souris transgéniques résistent à de nombreuses manipulations qui induisent une dégénérescence du système nerveux chez des souris témoins. En résumé, nous savons que ces neurones résistent à l'axotomie (coupure de l'axone), à la toxicité induite par la déprivation de facteurs neurotrophiques, à la toxicité induite par le peptide bêta-amyloïde et enfin que le cerveau de ces souris est partiellement protégé dans des modèles d'ischémie expérimentale [11]. Ces données sont très encourageantes, mais une expérience réalisée par le groupe d'Anne Kato à l'Université de Genève nous rappelle que la nature est souvent plus compliquée que nous ne le voudrions. Le groupe genevois a croisé la souris Bcl2 avec un mutant naturel que l'on appelle «PMN» et qui subit une mort neuronale massive au niveau de la moelle épinière. Il s'agit d'un mutant naturel qui n'a pas été généré par l'homme et qui nous rappelle que la nature pratique le génie génétique depuis très longtemps, mais sans avoir des fins thérapeutiques, aussi bien chez l'homme que chez les animaux et les plantes. La souris PMN vit normalement les premières semaines, mais elle perd petit à petit toutes ses facultés motrices et finit par mourir. La souris PMN a été croisée avec la souris Bcl2 pour que la descendance de ce croisement soit d'une part porteuse de la maladie (comme les PMN) et d'autre part porteuse du gène Bcl2. Le résultat est remarquable [12]. D'une part, les neurones ne meurent plus et sont donc devenus résistants. D'autre part, les souris développent la maladie, perdent les facultés motrices et meurent, comme les souris PMN non croisées. Une des interpréta-

tions possibles de cette expérience fait appel à la notion de polarisation du neurone: corps cellulaires d'une part et synapses d'autre part. Imaginons deux scénarios. Dans le premier, une cellule nerveuse fonctionne bien, elle transmet donc l'information, et puis elle est attaquée au niveau du corps cellulaire. Le corps cellulaire va mourir, l'information ne passe plus et le patient développe des symptômes. Dans ce cas, si l'on bloque le mécanisme de mort cellulaire – par exemple avec Bcl2 – on devrait pouvoir traiter le patient. Imaginons un deuxième scénario. Dans ce cas ce sont les synapses, et non pas les corps cellulaires, qui sont attaquées. La synapse va perdre la fonction, donc dès ce moment le patient développe des symptômes parce que le réseau ne fonctionne plus. Et c'est seulement secondairement que la cellule va mourir parce qu'elle n'a plus de synapse. Dans ce cas, bloquer le mécanisme de la mort cellulaire permettrait au patients d'avoir des neurones vivants mais pas nécessairement de restaurer la fonction synaptique (et les facultés mentales).

Bien que le blocage de la mort neuronale est en soi un facteur important, par exemple pour gagner du temps en attendant un traitement restaurant la fonction, on voit qu'il n'est pas nécessairement suffisant dans le cas de maladies qui commencent au niveau de la synapse. On voit aussi qu'elle peut-être la limite d'une expérience dont le but est de découvrir un nouveau traitement et qui est planifiée sur la base de données expérimentales qui ne tiennent pas compte de la validité clinique de l'hypothèse de départ.

### **Recherche fondamentale, patients et génétique**

La deuxième approche que je voudrais décrire est basée sur la génétique. La démarche va être la même. Il s'agit d'identifier un mécanisme que l'on doit pouvoir manipuler en vue d'un traitement thérapeutique. La différence avec l'approche précédente est que – par définition – si l'on parvient à identifier le mécanisme en rapport avec la mutation, la génétique suggère qu'il devrait être possible de traiter les patients porteurs de la mutation. Quelles sont les premières étapes de cette approche de recherche orientée vers le patient?

Pour identifier le gène, il faut trouver des familles qui sont porteuses de ce gène. Il faut donc collaborer avec des cliniciens spécialisés, afin d'identifier avec précision les phénotypes cliniques que l'on peut regrouper. Une erreur de diagnostic à ce niveau dilue l'information et met en danger toute l'étude moléculaire qui va suivre.

**Tableau 2** Répartition des génotypes ApoE possibles, fréquence dans les populations occidentales et âge moyen du début de la maladie.

génotype	% de la population	âge moyen pour le début de la maladie
2/2	<1	?
2/3	11	90
2/4	5	85
3/3	60	85
3/4	21	75
4/4	2	65

La deuxième étape, qui nécessite évidemment l'accord des patients et des comités d'éthique, consiste à rechercher dans le génome des patients les gènes dominants ou les facteurs à risque qui sont associés avec la maladie. Pour cela, il faut d'abord identifier le chromosome responsable, puis, au sein de ce chromosome, la région incriminée et, au sein de la région incriminée, le gène qui porte la mutation et enfin la mutation elle-même. Cette première étape est essentielle, mais ce n'est que le début d'un travail de très longue haleine. Il faudra ensuite remettre en marche la recherche de base pour comprendre la fonction et trouver, dans le mécanisme d'action du gène quel est le «maillon faible» qui sera susceptible d'être manipulé par un traitement pharmaceutique.

La découverte du rôle d'ApoE dans la maladie d'Alzheimer est le fait d'Allen Roses et de ses collaborateurs de Duke University. Le tableau 2 montre l'effet sur la probabilité de développer la maladie d'Alzheimer des différentes isoformes d'ApoE que l'on rencontre dans les populations humaines. Ces données montrent que le gène ApoE existe sous trois formes: les isoformes 2, 3 et 4. Portant un gène en provenance de la mère et un du père, nous avons tous une des combinaisons suivantes: 2-2, 3-3, 4-4, 2-3, 2-4 ou 3-4. La combinaison 4-4 augmente la probabilité de développer la maladie d'Alzheimer au point que, à l'âge de 70 ans, la moitié des individus 4-4 auront développé la maladie. La combinaison 2-3 par contre réduit cette probabilité au point que, statistiquement, personne à 70 ans ne devrait avoir la maladie (tableau 2). C'est un effet remarquable que l'on doit attribuer à la seule différence entre les isoformes 2, 3 et 4. ApoE 2 possède deux cystéines en position 61 et 112 de la chaîne peptidique. ApoE 3 possède une arginine en position 61 (et donc une différence par rapport à ApoE 2). ApoE 4 possède une arginine en position 61 et une deuxième en position 112 (et donc une différence par rapport à ApoE 3 et deux différences par rapport à ApoE 2).

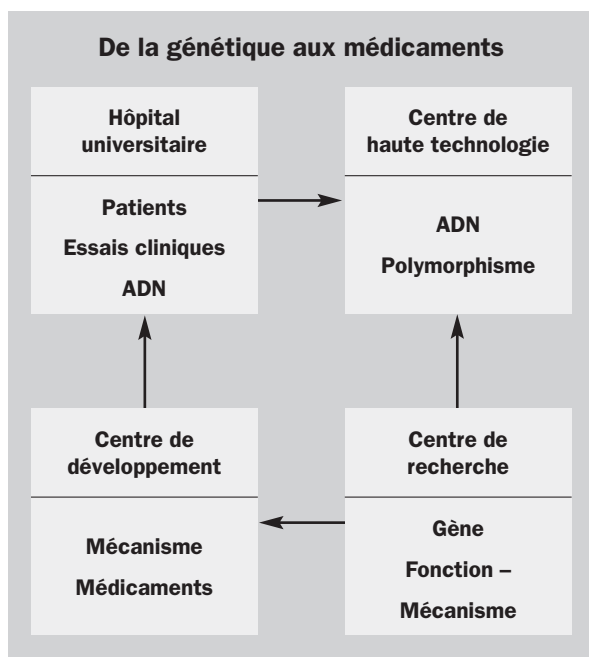
Ces différences sont responsables d'une délai de 30 ans dans la probabilité de développer la maladie d'Alzheimer dite non-héréditaire [7, 8]! De plus, il ne s'agit pas d'une mutation dominante, c'est-à-dire qu'il n'y a pas la certitude de développer la maladie, mais une probabilité très accrue. Pour passer du gène au traitement, il faut étudier la fonction et il faut identifier le mécanisme d'action. On a commencé avec les cliniciens, puis sont intervenus des spécialistes de l'ADN pour identifier les mutations, et maintenant – avant de passer à l'étape du développement pharmaceutique – il faut faire appel à des chercheurs de base. Dès ce moment, on remarque qu'une chaîne de collaborations peut se mettre en place, regroupant laboratoires cliniques, académiques et pharmaceutiques – tous ayant à long terme un but commun: développer un nouveau traitement pour soigner des maladies graves.

### Le cas ApoE

Pour définir la fonction d'un gène, un point essentiel est de déterminer ses caractéristiques d'expression. Quel organe? Quels types cellulaires? A quel moment du développement? Dans le cerveau, ApoE est principalement exprimée par les cellules gliales de type astrocytaire. Néanmoins, nos données récentes suggèrent que si l'on soumet le cerveau à un stress pouvant aboutir à la mort neuronale, l'expression d'ApoE se modifie. Les deux modifications principales sont une augmentation d'expression par les astrocytes et une expression très marquée par certains neurones. D'une part donc les astrocytes vont synthétiser plus d'ApoE et d'autre part le neurone lui-même change son répertoire génétique et commence à fabriquer la protéine. D'autres données préliminaires obtenues en collaboration avec le Dr Ursula Boschert de l'Institut Glaxo à Genève suggèrent que les neurones qui parviennent à exprimer des quantités importantes d'ApoE ont une probabilité accrue de survivre au stress cellulaire. Ces données sont en accord avec le résultat observé chez des animaux transgéniques où le gène de l'ApoE a été éliminé. En effet, le Dr Masliah de l'Université de Californie à San Diego a pu démontrer que l'absence du gène provoque une dégénérescence du système nerveux de la souris [13]. Ces résultats suggèrent donc, d'une part, que la protéine doit être présente pour préserver le système nerveux et, d'autre part, que ApoE a un rôle encore plus déterminant en cas de stress imposé aux neurones.

Maintenant, il reste à déterminer quel est le site d'action d'ApoE dans la cellule. Le Dr Staple, qui

**Figure 1** La «roue de la recherche biomédicale». D'après ce modèle, les cliniciens, les centres de biotechnologie, les centres de recherche et les industries pharmaceutiques collaborent sur la base d'un partage du travail en fonction des points forts de chaque groupe. Les centres cliniques prélèvent l'ADN de patients examinés selon les critères les plus performants. Les centres de haute technologie (p. ex. des «biotechs») reçoivent l'ADN et identifient les polymorphismes responsables des maladies. Cette information est transférée dans des centres de recherche académiques qui déterminent la fonction du gène en utilisant les essais fonctionnels qu'ils ont développé pour leur recherche de base. Une fois le mode d'action et le mécanisme manipulable identifié, cette information est transférée à des centres de développement qui seront le mieux à même de synthétiser des agents pharmacologiques appropriés. La dernière étape de cette collaboration pourrait être de démarrer les essais cliniques auprès de la population ayant contribué l'ADN initialement.



a rejoint l'Université de Lausanne récemment, a développé une technologie permettant de visualiser la présence et l'activité de synapses «in vitro». Sans entrer dans les détails de travaux encore préliminaires, son travail suggère que l'isoforme ApoE 4 est toxique pour les synapses. Ce résultat demande à être confirmé. Néanmoins, il est important de noter que la perte de synapses précède dans ces expériences la mort des neurones. Si l'on se place à nouveau dans le cadre des cellules polarisées que sont les neurones, on serait tenté de déduire de ces résultats que ApoE agit au niveau du maintien des synapses. Une thérapie basée sur le mode d'action d'ApoE serait donc complémentaire à celle visant le blocage de la mort cellulaire. Nous serons peut-être bientôt en mesure de développer une double thérapie afin de favoriser la survie du neurone et en même temps d'assurer la présence de synapses fonctionnelles.

En résumé, un des rôles majeurs d'ApoE dans la maladie d'Alzheimer pourrait être de participer à une réponse au stress cellulaire induit par les agents qui causent la maladie.

Dans ce cas, quel que soit l'isoforme d'ApoE portée [2, 3 ou 4], si les individus ne sont jamais exposés aux agents qui causent la maladie, elle ne se développera pas. Si ces agents sont présents, le fait d'exprimer l'isoforme 2 ou 3 aura un effet protecteur et le développement de la maladie pourra être retardé. Par contre, l'expression de l'isoforme 4 n'aura pas le même effet protecteur. Cette interprétation doit être considérée avec prudence. Néanmoins, elle a l'avantage d'expliquer les résultats expérimentaux, les observations épidémiologiques et le fait que ApoE est un facteur à risque et non pas une mutation dominante.

### Nouveaux réseaux de collaboration

Avant de terminer, j'aimerais revenir sur la notion de collaboration «en série» des laboratoires de recherche biomédicale. La thérapie pharmaceutique guidée par des hypothèses issues d'études de génétique humaine comprend plusieurs étapes qui font appel à des compétences différentes. Cliniques d'abord pour l'identification de patients. Biotechnologiques ensuite pour effectuer rapidement la recherche de mutations dans les génomes des patients. Académiques dès qu'il s'agit de trouver le mécanisme d'action des gènes identifiés. Et enfin pharmaceutiques dès que la phase de développement des médicaments peut commencer.

A une époque où les ressources financières diminuent, il serait à mon avis souhaitable de mettre en place des réseaux de collaboration basés sur le partage des responsabilités pour atteindre plus rapidement le but final, c'est-à-dire la découverte de nouveaux traitements plus efficaces. On pourrait même imaginer une «roue de la recherche» (figure 1) qui permettrait d'organiser les phases d'essais cliniques avec les populations de patients qui ont été à l'origine de la découverte du polymorphisme. Cette approche n'est valable que dans les cas de maladies que l'on peut associer avec des composantes génétiques. Pour ma part, je suis prêt à relever le défi, confiant que le génome et l'environnement sont dans un dialogue perpétuel qui nous permettra d'identifier de plus en plus de maillons génétiques, contribuant à des maladies que l'on croyait non-héréditaires.

## Remerciements

J'aimerais remercier tous mes anciens collègues de l'Institut Glaxo à Genève pour d'innombrables échanges scientifiques qui sont à la base de notre travail actuel.

Je tiens également à remercier M<sup>m</sup>c C. Vaclavic pour avoir repris ce texte à partir d'un simple enregistrement amateur.

## Références

- 1 Clarke PG, et al. Historic apoptosis. *Nature* 1995;378:230.
- 2 Clarke PG. Developmental cell death: morphological diversity and multiple mechanisms. *Anat Embryol* 1990;181:195-213.
- 3 Kerr JF, Wyllie AH, Currie AR. Apoptosis: a basic biological phenomenon with wide-ranging implications in tissue kinetics. *Br J Cancer* 1972;26:239-57.
- 4 Korsmeyer SJ. Regulators of cell death [review]. *Trends Genet* 1995;11:101-5.
- 5 Sedlak TW, et al. Multiple Bcl-2 family members demonstrate selective dimerizations with Bax. *Proc Natl Acad Sci* 1995;92:7834-8.
- 6 Scott WK, et al. Presenilin-1 polymorphism and Alzheimer's disease. *Lancet* 1996;347:1186-7.
- 7 Roses AD. The Alzheimer diseases. *Curr Opin Neurobiol* 1996;6:644-50.
- 8 Roses AD. Alzheimer's disease: the genetics of risk. *Hosp Pract* 1997;32:51-5.
- 9 Garcia I, et al. Prevention of programmed cell death of sympathetic neurons by the Bcl-2 proto-oncogene. *Science* 1992;258:302-4.
- 10 Forss-Petter S, et al. Transgenic mice expressing beta-galactosidase in mature neurons under neuron-specific enolase promoter control. *Neuron* 1990;5:187-97.
- 11 Martinou JC, et al. Overexpression of Bcl-2 in transgenic mice protects neurons from naturally occurring cell death and experimental ischemia. *Neuron* 1994;13:1017-30.
- 12 Sagot Y, et al. Bcl-2 overexpression prevents motoneuron cell body loss but not axonal degeneration in a mouse model of a neurodegenerative disease. *J Neurosci* 1995;15:7727-33.
- 13 Masliah E, et al. Neurodegeneration in the central nervous system of apoE-deficient mice. *Exp Neurol* 1995;136:107-22.