

**Avertissement:** Notes prises au vol. Erreurs possibles. Prudence

Mardi 11 janvier 2011

Hôpital cantonal de Genève

**Flash: On peut difficilement transgresser les lois élémentaires de la biologie**

Dr J. Villard

L'article c'est «Dystrophin Immunity in Duchenne's Muscular Dystrophy» et ça paraît dans le NEJM du 7 octobre 2010. (N Engl J Med 2010; 363:1429-1437 October 7, 2010)

J'ai pas tout compris!

La maladie de Duchenne est une maladie héréditaire dans laquelle une mutation du gène codant pour la «dystrophine» qui est une protéine jouant un rôle entre autre dans la fixation du réseau du cytosquelette de la cellule musculaire sur la membrane du myocyte. Donc pour faire court, si on manque de dystrophine on a la myopathie de Duchenne.

Ensuite on prend le gène sauvage, c'est à dire non muté, et on l'introduit dans un adénovirus, que l'on transfère a des volontaires avec la maladie en question avec l'espoir que le virus, infectant les cellules du patient va intégrer son DNA et se mettre à produire la protéine manquante soit la dystrophine. Sa c'est le concept de thérapie génique.

6 volontaires sont testés, ça marche un peu, on retrouve un peu de dystrophine au début, je ne sais plus chez combien de patients, mais en gros après 3 mois tout a disparu.

La question c'est: est ce que la dystrophine aurait disparu à cause des lymphocytes T du patient qui auraient reconnu la dystrophine comme n'étant pas du «self» et l'auraient détruite ?

Pour rappel, il faut dire que ce sont les lymphocytes T qui au cours des 1ers mois de vie du nourrisson apprennent à reconnaître les protéines qu'elles rencontrent comme des protéines du self, donc de bonnes protéines «à garder»; par ailleurs toutes les protéines que le lymphocyte T va rencontrer par la suite vont être étiquetées «non self» ou encore «à détruire».

La 2e partie expérimentale du papier en question, c'est de prendre les lymphocytes T de chaque patient dans une boîte de Petri et de regarder ce qui se passe si on rajoute de la dystrophine dans la boîte.

Dans 4 cas sur 6 les lymphocytes T ont produit de l'interféron gamma en réponse à la dystrophine, c'est donc qu'ils considèrent cette substance comme «non-self» (ce qui est normal vu qu'il ne l'ont jamais rencontrée avant, car la mutation entraînait son absence). Chez 4 patients sur 6 la dystrophine a été éliminée par les lymphocytes T qui l'on considérée comme «non-self».

Mais , est c'est là que ça devient intéressant, les lymphocytes T de 2 patients n'ont pas réagi...c'est donc qu'ils considèrent que la dystrophine c'est du «self» donc qu'ils on en déjà rencontré...et pourtant il y a une mutation qui empêche sa synthèse, donc ils ne peuvent pas l'avoir rencontré. Bizarre...

Et pourtant si...Ce qui est arrivé, c'est que la cellule musculaire a fabriqué un «révertant» de la dystrophine grâce à une autre mutation.

Le révertant c'est donc une protéine issue d'une 2e mutation, permettant de compenser l'effet de la 1<sup>ère</sup> mutation. Parfois c'est parfait, ça marche, parfois c'est imparfait, comme dans notre cas: ça suffit à sensibiliser le lymphocytes T mais ça ne suffit pas à empêcher la maladie.

Ai-je été clair?  
Je crains que non.

J'ai toujours pas compris pourquoi chez ces 2 patients la dystrophine a quand même disparu....mais maintenant je sais ce que c'est un «révertant»...

Trop cool...

Allez....à la semaine prochaine

Compte-rendu du Dr Eric Bierens de Haan  
[ericbdh@hin.ch](mailto:ericbdh@hin.ch)

transmis par le laboratoire MGD  
[colloque@labomgd.ch](mailto:colloque@labomgd.ch)