

# Une technique génétique inhibe la différenciation des cellules osseuses et rétablit la signalisation des BMPs dans les cellules souches humaines modèles de FOP: une nouvelle voie thérapeutique pour la FOP

Frederick S. Kaplan, M.D  
Josef Kaplan, Ph.D  
Eileen M. Shore, Ph.D

Dans le cadre de la recherche thérapeutique sur la FOP, les chercheurs du Center for Research in FOP and Related Disorders à l'Université de Pennsylvanie (États-Unis) ont développé une nouvelle approche génétique qui utilise des petites séquences d'acide ribonucléique (ARN) pour neutraliser spécifiquement la copie mutée du gène en cause dans la FOP.

Chaque cellule humaine contient deux copies d'un même gène. Chez les patients atteints de FOP, chaque cellule présente une copie saine et une copie mutée de l'ACVR1/ALK2 - laquelle altère son activité et favorise la formation osseuse.

En utilisant un ARN interférent conçu pour "silencer" spécifiquement la copie du gène ACVR1/ALK2 muté (technologie nommée ARN interférence ou ARNi), les chercheurs sont parvenus à inactiver l'ARNm cible pathogène présent dans les cellules et à rétablir la fonction cellulaire altérée par la mutation responsable de la FOP. Cette approche est d'autant plus intéressante qu'elle permet non pas de supprimer mais de modérer significativement l'activité cellulaire de l'ACVR1/ALK2.

Imaginons des jumeaux aux commandes d'un avion commercial. Rien en apparence ne les distingue l'un de l'autre, hormis une tache de naissance sur le poignet leur indiquant la façon de piloter. Or, l'un d'eux arbore une tache différente de celle de son frère. Cette seule erreur est déterminante pour le destin de tous les passagers de l'appareil.

L'approche développée par les chercheurs de l'Université de Pennsylvanie (États-Unis) utilise un ARN interférent allèle-spécifique (ici, jumeau-spécifique) capable d'identifier l'erreur de lettre qui s'est glissée dans les taches de nos deux pilotes puis d'éliminer le terroriste de sorte que l'avion atteigne sa destination sans encombre.

Le 20 octobre 2011, le Dr. Josef Kaplan (auteur principal), le Dr. Eileen Shore (co-auteur) et le Pr. Frederick Kaplan, tous du Laboratoire de Recherche sur la FOP à la Perelman School of Medicine de l'Université de Pennsylvanie (États-Unis), publient sur la version en ligne de la revue **Gene Therapy** un article présentant en détail cette nouvelle voie thérapeutique pour soigner la FOP.

La FOP est une maladie génétique rare de l'ossification hétérotopique pour laquelle il n'existe actuellement aucun traitement. Tous les patients atteints de FOP classique arborent la même mutation de l'ACVR1/ALK2, un récepteur des protéines morphogénétiques osseuses de type 1. Sachant que chaque cellule humaine contient deux copies d'un même gène, les cellules des patients atteints de FOP présentent donc une copie saine et une copie mutée du gène ACVR1/ALK2 - laquelle favorise la formation d'un second squelette hétérotopique par élévation de la signalisation des BMPs.

Dans leur étude, les chercheurs ont tout d'abord élaboré un ARN interférent double brin capable d'inactiver spécifiquement l'expression du gène ACVR1/ALK2 muté dans les

cellules souches de tissu conjonctif issues de patients atteints de FOP puis démontré que cette technique permettait de réduire la signalisation des BMPs dans les cellules lésionnelles à un taux identique à celui observé dans les cellules saines.

Les cellules utilisées dans cette étude sont des cellules souches adultes recueillies directement à partir des dents de lait de patients atteints de FOP et présentent donc la combinaison exacte de récepteurs ACVR1/ALK2 sains et mutés observée chez tous les patients atteints de FOP classique. Ces dents de lait ont été collectées auprès d'enfants sains et/ou atteints de FOP dans le cadre du programme "FOP Good Tooth Fairy".

Bien que cette approche ouvre une nouvelle voie thérapeutique prometteuse, des études complémentaires chez le modèle murin de FOP sont indispensables avant de pouvoir considérer son application chez l'Homme. Par ailleurs, nombreux obstacles demeurent dont celui de pouvoir livrer un petit ARN double brin aux cellules humaines sans risque. Les chercheurs reconnaissent: *"La route qui mène au traitement est encore longue, mais nous avons franchi une étape importante."*

La rapidité des avancées réalisées dans le développement de la technologie permettra d'améliorer la stabilité, l'efficacité, et la spécificité de l'ARN interférent pour les études *in vitro* et *in vivo* à venir. D'ores et déjà applicable aux nouveaux modèles murins de FOP, cette approche offre l'espoir d'une stratégie thérapeutique qui permettrait de limiter voire de stopper la formation osseuse hétérotopique chez les patients atteints de FOP.

\*\*\*\*\*

Cette étude a été financée par les U.S National Institutes of Health (NIH R01-AR41916) et la Rita Allan Foundation. Elle a également été soutenue par l'International Fibrodysplasia Ossificans Progressiva Association (IFOPA), le Center for Research in FOP and Related Disorders, l'Ian Cali Endowment for FOP Research, le Whitney Weldon Endowment for FOP Research, l'Isaac & Rose Nassau Professorship of Orthopaedic Molecular Medicine.