

Brice Marcet IPMC

Volet 2 de notre dossier scientifique, nous rencontrons Brice Marcet, chargé de recherches au CNRS, membre de l'équipe « Physiologie Génomique des Eucaryotes » à l'Institut de Pharmacologie Moléculaire et Cellulaire. Il vient de recevoir la médaille de bronze du CNRS en Octobre 2012, qui fait de lui un chercheur reconnu dans son domaine. Son domaine, c'est la biologie cellulaire, et sa thèse sur le canal ionique CFTR, une molécule permettant les échanges d'ions et d'eau à la surface des cellules épithéliales, lui a permis de se spécialiser dans la recherche de la mucoviscidose. En effet, c'est la mutation du gène codant pour CFTR qui est responsable de la mucoviscidose.



« J'ai fait ma thèse à Marseille sur la pharmacologie du canal CFTR, au cours de laquelle nous avons découvert une famille de molécules qui augmente l'ouverture du canal CFTR. Cette découverte a fait l'objet d'un brevet CNRS.

Ensuite, j'ai effectué un stage post doctora à l'Université Libre de Bruxelles en Belgique, au cours duquel je me suis intéressé à la réponse inflammatoire dans la mucoviscidose. Bien que m'éloignant de la pharmacologie du canal CFTR, je gardais ainsi une thématique mucoviscidose en me focalisant sur le côté immunologique de la maladie.

Après, je suis rentré en France en 2007 : direction l'IPMC de Sophia Antipolis, dans l'équipe de Pascal Barby. En gardant toujours un œil sur la pathologie, je commençais alors à me consacrer à l'étude de mécanismes génomiques capables d'interférer avec la réparation du tissu respiratoire et plus particulièrement avec la fabrication des cils vibratiles qui recouvrent les cellules ciliées des voies respiratoires. Ces cils vibratiles aident à l'évacuation du mucus et des particules nocives inhalées et font défaut dans la maladie. Mon attention s'est à ce moment plus particulièrement focalisée sur de nouveaux régulateurs de l'expression génique, les microARNs.»

VAINCRE LA MUCOVISCIDOSE

Qu'est-ce ?

Les microARNs sont des petites molécules produites de façon naturelle par la cellule et qui sont capables de réguler de nombreux processus biologiques. Nous avons récemment identifié une petite molécule appelée microARN miR-449 qui est indispensable à la fabrication des cils vibratiles. Sa découverte ouvre ainsi de nouvelles perspectives pour le traitement de maladies respiratoires chroniques comme la mucoviscidose, la broncho-pneumopathie chronique obstructive ou encore la dyskinésie ciliaire. Nous avons montré que le rôle de miR-449 était retrouvé aussi bien chez l'amphibien que chez l'homme, preuve que le mécanisme s'est bien conservé au cours de l'évolution... Cela suggère son importance fonctionnelle !

Dans quelle mesure cette découverte peut-elle aider les patients ?

L'idée, à terme, serait d'administrer des microARNs dans les poumons des patients afin de relancer la fabrication de ces cils vibratiles..

Vos découvertes ont-elles été brevetées ?

Oui, ces résultats ont fait l'objet d'une publication dans la prestigieuse revue *Nature Cell Biology* et d'un brevet international CNRS. Nous sommes à présent en négociation avec des laboratoires pharmaceutiques pour vendre la licence.

Quelles sont les phases en cours ?

Nos premiers travaux ont été menés in vitro chez l'homme et in vivo chez la grenouille, avec une perspective thérapeutique sur des maladies respiratoires comme la mucoviscidose. Nous cherchons aujourd'hui à démontrer in vivo chez la souris qu'une injection intranasale de ce microARN serait capable de réparer le tissu respiratoire. Mais il reste encore du chemin à parcourir avant d'espérer passer à d'éventuels essais cliniques.

Concernant la recherche sur la mucoviscidose, des bonnes nouvelles nous sont venues cette année des approches pharmacologiques, auxquelles nous nous intéressons aussi depuis de nombreuses années. Un nouveau traitement pour cette maladie, le Kalydeco®, fabriqué

par le laboratoire Vertex Pharmaceuticals, a été récemment commercialisé. Cette molécule

permet à certains canaux CFTR mutés de fonctionner correctement. Ce traitement n'est malheureusement accessible qu'à certains patients « mucos ». En effet, Kalydeco® n'est actif que sur certaines mutations de CFTR, touchant environ 1000 patients en Europe. De nouvelles molécules sont actuellement développées, et certaines d'entre elles devraient corriger la forme mutée majoritaire DeltaF508 du canal CFTR. Des essais cliniques ont déjà commencé. Quand on voit la rapidité avec laquelle Kalydeco® a passé toutes les phases d'essais cliniques, cela crée beaucoup d'espoir vis-à-vis des futures molécules...

Que peut-on vous souhaiter ?

Que nos résultats in vivo soient concluants pour inciter les laboratoires pharmaceutiques à lancer des essais cliniques...