



Médaille d'or 2008 du CNRS

Conférence de presse

Mercredi 9 juillet 2008
CNRS – Paris

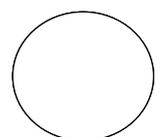
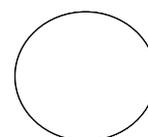
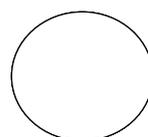
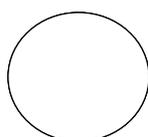
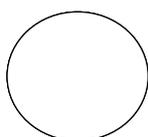
DOSSIER DE PRESSE

Contact médaillé

Jean Weissenbach
T 01 60 87 25 02
jsbach@genoscope.cns.fr

Contact presse

Priscilla Dacher
T 01 44 96 46 06
priscilla.dacher@cns-dir.fr





Conférence de presse

Médaille d'or 2008 du CNRS

SOMMAIRE

> Communiqué de presse

- Médaille d'or 2008 du CNRS : Jean Weissenbach, pionnier de l'exploration et de l'analyse des génomes

> Jean Weissenbach, généticien

> Curriculum vitae de Jean Weissenbach

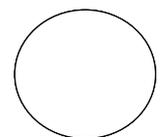
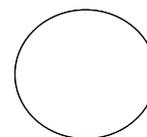
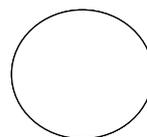
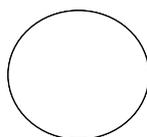
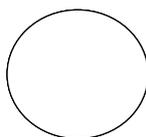
> Ce qu'ils disent...

> Partie de cartes

> À la tête du Genoscope

> Le génome humain : de qui, pour qui, pourquoi ?

> Visuels disponibles



MÉDAILLE D'OR 2008 DU CNRS : JEAN WEISSENBACH, PIONNIER DE L'EXPLORATION ET DE L'ANALYSE DES GÉNOMES

COMMUNIQUÉ DE PRESSE - PARIS - 9 JUILLET 2008

www.cnrs.fr/presse

La Médaille d'or 2008 du CNRS, plus haute distinction en France pour des travaux de recherche scientifique, est décernée à un généticien de renommée internationale : Jean Weissenbach, directeur de recherche au CNRS. Ce chercheur de 62 ans est à l'origine de la première carte génétique humaine de haute résolution. Grâce à cet outil de référence, des centaines de gènes associés à des maladies génétiques ont pu être découverts, ce qui a permis le diagnostic précoce de ces pathologies. Jean Weissenbach a également participé au grand projet de séquençage du génome humain et mis au point des techniques innovantes pour explorer le génome d'organismes modèles en biologie (drosophile, riz...). Il dirige, depuis 1997, le Genoscope-Centre national de séquençage (CEA) et l'unité mixte de recherche Génomique métabolique (Université d'Evry/CNRS/CEA), tous deux situés sur le campus du Genopole. Depuis quelques années, il a réorienté son laboratoire vers l'étude des micro-organismes de l'environnement, à l'origine des biocatalyseurs nécessaires à la chimie de demain.

Après des recherches en biologie moléculaire dans les années 70 à Strasbourg, sa ville natale, Jean Weissenbach commence à travailler sur les gènes¹ d'interférons² humains. À l'Institut Pasteur, il se familiarise alors avec les techniques encore très récentes de l'ADN³ recombinant qui permettent de cloner des fragments d'ADN et d'isoler des gènes. Ceci l'a amené à la génétique moléculaire humaine, son domaine de recherche à partir de 1981. Il entreprend tout d'abord des recherches sur les chromosomes sexuels. Son équipe parvient notamment, pour la première fois, à cartographier le chromosome Y et à cerner le segment d'ADN qui contient le gène responsable de la détermination du sexe masculin.

Une carte pour trouver des gènes de maladies

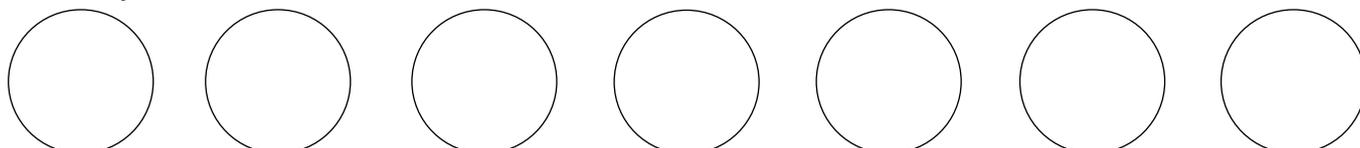
Comment trouver "le" gène responsable d'une maladie génétique donnée dans l'immense territoire du génome⁴ humain ? Une question sur laquelle Jean Weissenbach se penche à partir des années 90. Pour lui, la solution réside dans l'élaboration d'une carte génétique détaillée, autrement dit une collection de petites séquences d'ADN, appelées marqueurs, occupant chacun une position unique sur l'un des chromosomes, qui permettent de se repérer dans le génome et de localiser des gènes responsables de

¹ Fragment d'ADN contenant toutes les informations nécessaires pour produire un ARN ou, le plus souvent, une protéine. Un gène correspond à une instruction à effectuer par la cellule.

² Protéine impliquée dans la défense de l'organisme contre les virus.

³ Molécule support de l'information génétique, constituée d'une succession de maillons élémentaires appelés « nucléotides ».

⁴ Ensemble de l'information génétique d'un organisme contenu dans chacune de ses cellules sous la forme de chromosomes. Le support matériel du génome est l'ADN.



maladies. Pour suivre leur transmission au fil des générations, les marqueurs présentent de petites différences d'un individu à l'autre afin de pouvoir les distinguer. Jean Weissenbach pense, comme d'autres, avoir trouvé dans les microsatellites⁵, les marqueurs idéaux.

Pour mener à bien ce projet dans les années 90, il prend part à la création du Généthon entièrement financé par l'Association française de lutte contre les myopathies (AFM), présidée par Bernard Barataud. En deux ans, il constitue une équipe, la forme et obtient une première carte très prometteuse. Quatre ans plus tard, plus de 5 000 marqueurs ont été repérés et constituent dès lors la première carte génétique de haute résolution.

Immédiatement, des équipes du monde entier s'emparent de la carte. Grâce à elle, elles peuvent désormais localiser les gènes responsables de maladies génétiques et ce, en quelques mois seulement. Environ 700 gènes seront découverts, certains d'entre eux par l'équipe de Jean Weissenbach. Une première étape indispensable pour mettre au point des tests de diagnostic prénatal. Pour étudier les gènes incriminés et aller plus loin dans la compréhension de ces pathologies, il est ensuite nécessaire d'accéder à la séquence et aux mutations des gènes recherchés. Un processus qui restera très laborieux jusqu'à l'établissement de « la séquence du génome humain ».

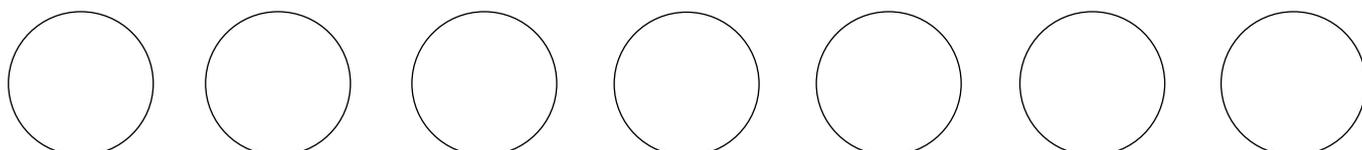
Une séquence pour aller plus loin...

En 1997, Jean Weissenbach est nommé à la tête du Genoscope qu'il met sur pied. Il rejoint le consortium public international qui, malgré la concurrence initiale du privé, est le seul à obtenir une séquence complète du génome humain en 2003. Reste alors à repérer les gènes au sein de cette séquence. Pour cela, l'équipe de Jean Weissenbach compare la séquence du poisson tétraodon avec celle de l'homme et identifie les régions conservées au cours de l'évolution qui, le plus souvent, contiennent les gènes. Ceci lui permettra de faire une première estimation réaliste du nombre de gènes dans le génome humain.

Se succéderont le séquençage des génomes de l'arabette (une plante-modèle), de l'anophèle (un moustique vecteur du paludisme), du riz, de la paramécie (un organisme-modèle unicellulaire), de la vigne, mais aussi celui de bactéries inconnues impossibles à cultiver. Jean Weissenbach est en effet persuadé que la biodiversité des micro-organismes a énormément de choses à nous apporter et a décidé de leur donner la priorité au Genoscope. Son équipe se penche notamment sur les communautés bactériennes qui vivent dans les boues d'épuration dans le but d'identifier de nouvelles activités enzymatiques utiles à l'industrie chimique.

Pour l'ensemble de ses travaux sur le génome, Jean Weissenbach a reçu de nombreux prix comme la médaille d'argent du CNRS en 1994 et le Grand Prix de la Fondation de la recherche médicale en 2007. Il est également membre de l'Académie des Sciences et de plusieurs sociétés savantes internationales comme l'EMBO (*European molecular biology organization*) et HUGO (*Human genome organization*).

⁵ Séquences d'ADN présentant un court motif de maillons répété (ACACACAC). Ces séquences sont nombreuses, régulièrement réparties sur l'ensemble du génome et de longueur variable entre individus (polymorphismes).



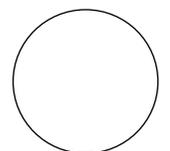
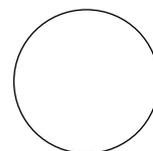
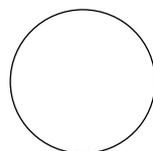
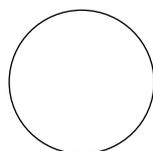
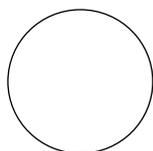
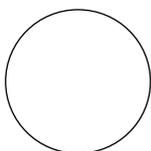
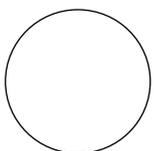


Portrait de Jean Weissenbach
© CNRS Photothèque – Christophe Lebedinsky

CONTACTS

Contact chercheur
Jean Weissenbach
T 01 60 87 25 02
jsbach@genoscope.cns.fr

Contact presse
Priscilla Dacher
T 01 44 96 46 06
priscilla.dacher@cnrs-dir.fr



Jean Weissenbach, généticien



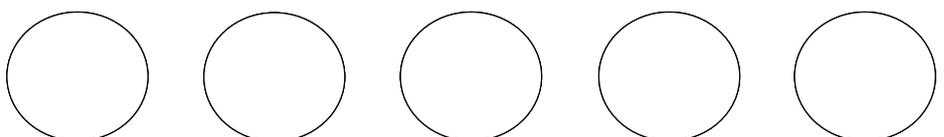
© CNRS Photothèque – Christophe Lebedinsky

Il possède ce mélange de rigueur et d'humanité qui fait les maîtres et affirme en souriant que les années l'ont assagi. L'homme est modeste. De ces modesties sincères qui ne nuisent pas à la satisfaction du travail accompli. À soixante deux ans, Jean Weissenbach, directeur du Genoscope-Centre national de séquençage, n'a rien perdu de la passion qui l'a poussé, très jeune, vers les sciences. Pourquoi la recherche ? « *C'était une manière de ne pas rentrer dans la vie active* », plaisante-t-il avant d'ajouter : « *J'aime savoir qu'il existe une part d'inconnu dans la vie et, en même temps, c'est rassurant de mettre de l'ordre dans les phénomènes naturels. Même si au final, les connaissances qu'on accumule sont toujours incomplètes, inexactes, ou sujettes à remise en question.* » Directeur de recherche au CNRS, cet expert mondial du génome a reçu de nombreuses distinctions tout au long de sa carrière. Aujourd'hui, c'est la médaille d'or du CNRS qui vient saluer ses travaux, des travaux qui ont modifié de façon décisive notre approche des pathologies d'origine génétique.

C'est au début des années 1990 qu'il se lance avec Daniel Cohen¹, et en partenariat avec l'Association française contre les myopathies (AFM) responsable du Téléthon, dans l'élaboration des cartes du génome humain. « *Je rêvais d'une carte génétique, lui d'une carte physique* », se souvient-il. Dans l'intimité de son bureau, alignant les polycopiés destinés à ses étudiants, il se fait pédagogue : « *La première répertorie les différences entre les gènes transmis par les parents afin d'identifier les segments prédisposant aux maladies génétiques. La seconde situe précisément ces fragments les uns par rapport aux autres sur notre ADN.* » Un pari fou qui a alimenté quelques critiques, ces cartes ne permettant pas de guérir les patients. Mais ce succès est couronné par une gigantesque banque de données pour les scientifiques, et des avancées considérables pour le diagnostic.

La réussite de notre chercheur n'est pas vraiment le fruit du hasard : dans les années 1970, son travail de thèse porte sur le séquençage des ARN de transfert, des molécules qui interviennent dans la synthèse des protéines. Lors de son stage postdoctoral, il se réoriente vers le clonage des gènes d'interférons humains, ces protéines capables de protéger l'organisme de pathogènes viraux. Dès lors, il ne quittera plus la biologie moléculaire, dirigeant plusieurs laboratoires associés au CNRS et

¹ Fondateur en 1982 du Centre d'étude du polymorphisme humain.

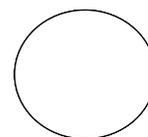
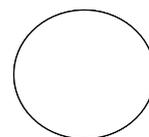
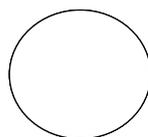
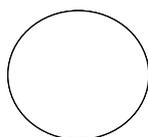
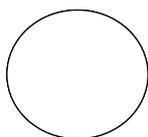


une unité de l'Institut Pasteur. Viennent alors les cartes génétiques de l'humain. Une fois celles-ci établies, il se consacre avec un dynamisme inaltéré à la grande aventure du Genoscope, structure créée à Évry en 1997 et entièrement dédiée à l'étude des génomes. Dans le cadre du programme international ayant abouti en 2003 au séquençage du génome humain, son équipe se charge du chromosome 14. Mais ce travailleur infatigable est aussi à l'origine en 2000 de la première estimation fiable de la taille de notre génome (30 000 gènes au lieu des plus de 100 000 supposés !)². « *Cela avait fait plonger les valeurs boursières des biotechnologies* », se souvient-il.

À l'heure où la relève se charge d'identifier les variations prédisposant aux maladies, l'éthique demeure au centre des préoccupations de Jean Weissenbach : « *Les craintes concernant l'eugénisme sont fondées mais à relativiser : un génotype à risque pour une maladie ne garantit pas de tomber malade, et peut même protéger d'une autre menace. Il n'y a pas de génome idéal.* » Une chose est sûre : « *La mise sous tutelle de la nature prônée par Descartes a prouvé ses limites* », affirme-t-il sans ambages.

Dans les années 2000, une page s'est tournée. Passée la première vague de séquençage des génomes les plus cruciaux (homme, souris, bactéries pathogènes...), Jean Weissenbach participe à celui du poisson tétraodon en 2004, de la paramécie (en collaboration avec plusieurs équipes du CNRS) en 2006 et, récemment, de la vigne. Mais l'homme aime à se lancer de nouveaux défis et met donc aussi ses compétences au service de l'environnement : il contribue aujourd'hui à l'inventaire d'activités enzymatiques microbiennes qui pourraient être utilisées dans le cadre d'une chimie respectueuse des écosystèmes. « *Comme nous ne savons pas cultiver ces micro-organismes, nous les étudions par l'intermédiaire de leur génome : extraction de l'ADN, séquençage, puis recherche expérimentale de nouvelles activités codées par ces séquences.* » Une mission qui l'éloigne de la recherche biomédicale ? Pas tout à fait : « *Pour être en bonne santé, il faut vivre dans un bon environnement !* », conclut-il dans un sourire.

² Un chiffre aujourd'hui estimé entre 20 000 et 25 000.





Curriculum vitae de Jean Weissenbach

Né le 13 février 1946 à Strasbourg.

Formation

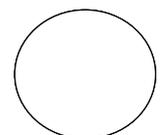
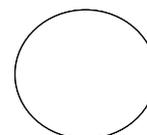
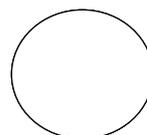
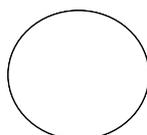
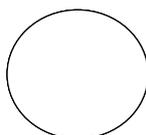
- > Études secondaires au Lycée Kléber à Strasbourg
- > 1969 : Pharmacien, Université de Strasbourg
- > 1977 : Docteur ès Sciences, Université de Strasbourg

Carrière

- > 1969 à 1973 : Faculté de Pharmacie, Strasbourg (Laboratoire Dirheimer)
- > 1974 à 1977 : Institut de Biologie moléculaire et cellulaire du CNRS, Strasbourg
- > 1978 à 1980 : Stage post-doctoral, Institut Weizmann (Israël) (Institut Pasteur)
- > 1981 à 1989 : Institut Pasteur, Laboratoire Tiollais (INSERM U163)
- > 1990 : Centre d'étude du polymorphisme humain
- > 1990 à 1993 : Direction de l'unité Génétique moléculaire humaine (Institut Pasteur)
- > 1990 à 1996 : Directeur du projet de Cartographie génétique de l'homme (à Généthon)
- > 1991 à 1994 : Directeur de l'unité Génome des mammifères, CNRS URA 1445 (Institut Pasteur)
- > 1995 à 1997 : Directeur du "Laboratoire des maladies génétiques humaines", CNRS URA 1922 (à Généthon)
- > Depuis 1997 : Directeur général du Genoscope – Centre national de séquençage (CEA)
- > 2000 à 2005 : Directeur du laboratoire Structure et évolution des génomes (Université d'Evry/CNRS/CEA) (au Genoscope)
- > Depuis 2006 : Directeur du laboratoire Génomique Métabolique (Université d'Evry/CNRS/CEA) (au Genoscope)
- > Depuis 2007 : Chef de l'Institut de Génomique du CEA

Publications et ouvrages

- plus de 400 publications scientifiques dans des revues internationales
- a donné plus de 80 conférences internationales invitées

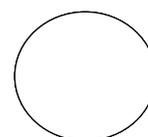
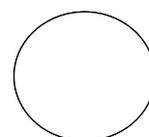
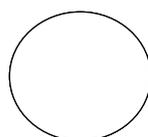
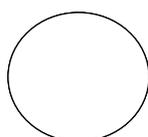
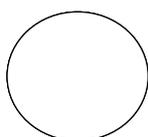


Comités éditoriaux de revues scientifiques

- > 1992 à 1997 : Cytogenetics and Cell Genetics
- > 1994 à 1998 : Human Molecular Genetics
- > 1994 à 2002 : Annals of Human Genetics
- > 1995 à 2004 : Genome Research
- > 2001 à 2006 : Current Opinion in Genetics & Development
- > 2002 à 2004 : Human Genomics
- > 2007 : Current Opinion in Microbiology (éditeur de la section génomique)

Prix et distinctions

- > 1978 : Prix de thèse du Lion's club, Université de Strasbourg
- > 1978 : Prix de thèse de la Faculté de Pharmacie de Strasbourg
- > 1979 : Prix Maurice Nicloux, Société de chimie biologique
- > 1988 : Membre de l'EMBO (European molecular biology organization)
- > 1992 : Prix Mergier-Bourdeix de l'Académie des Sciences
- > 1994 : Médaille d'argent du CNRS
- > 1995 : Prix Mauro Baschiroto, European Society of Human Genetics
- > 1996 : Prix de la Fondation Athena décerné conjointement par la Fondation Athena et l'Académie des Sciences
- > 1998 : Membre de l'Académie des Sciences (correspondant de 1993 à 1998)
- > 1999 : Platinum Technology 21st Century Pioneer Partnership Award de la Smithsonian Institution
- > 2001 : Prix de l'Ordre national des pharmaciens
- > 2001 : Prix du Prince des Asturies 2001 pour la science et la technique
- > 2002 : Prix International de la Fondation Gairdner, Canada
- > 2005 : Membre associé de l'Académie nationale de pharmacie
- > 2007 : Grand prix de la Fondation de la recherche médicale





Ce qu'ils disent...

... de lui

« Je suis fan de l'homme et du scientifique. J'apprécie la chaleur humaine et la discrétion du personnage, la rigueur et la détermination sans faille dont il fait preuve face à de grands projets. »

Jean-Louis Mandel – Directeur-adjoint de l'Institut de génétique et biologie moléculaire et cellulaire, Illkirch/CU Strasbourg

« C'est quelqu'un qui allie doute et humour, probité et lucidité. Il est indépendant mais pas rebelle. Au plan scientifique, il est à la fois visionnaire et pragmatique. Il aime le débat d'idées et respecte celles des autres, travailler avec lui est un authentique plaisir. Il aime dire sa fierté d'être "serviteur" (et quel serviteur !) du service public. »

Christine Petit – Directrice de l'unité de Génétique et physiologie de l'audition, Paris

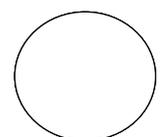
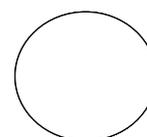
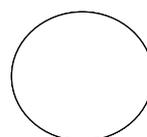
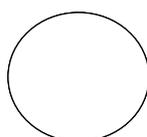
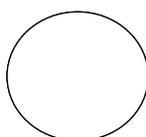
« C'est un homme d'une exceptionnelle intégrité doublée d'un sens aigu du bien public et du devoir envers la communauté scientifique. C'est très rare. C'est un véritable scientifique. Pour lui, la découverte de la vérité prime sur toute autre considération. »

Bernard Dujon – Professeur à l'Université Pierre et Marie Curie et à l'Institut Pasteur

... de ses travaux

« Sa carte génétique humaine, et les premières cartes physiques auxquelles il a contribué, ont été des outils absolument cruciaux pour la recherche sur les maladies génétiques, comme en témoigne le nombre extraordinaire de citations. Mon équipe en a directement bénéficié. Cela a donné aussi un coup d'accélérateur pour le séquençage du génome humain. »

Jean-Louis Mandel



« Ce fut l'un des premiers à comprendre la révolution génétique et génomique qui s'annonçait grâce à la détection du polymorphisme de l'ADN. En décidant de générer la carte génétique des chromosomes humains prenant appui sur les microsatellites, il allait être l'initiateur d'un véritable bond en avant dans l'isolement des gènes responsables de maladies. »

Christine Petit

« C'est lui qui a permis à la France de participer au programme international sur le génome humain. Et les retombées de ce projet ne sont même pas à discuter. C'est la référence universelle qui permet tous les travaux de recherche non seulement en génétique humaine, mais aussi sur l'histoire de l'humanité ou les différences entre les individus. »

Bernard Dujon

... de son parcours

« J'admire qu'il ait entamé, après tous ses succès dans le domaine de la génomique humaine, un nouveau et passionnant programme sur les métagénomés¹ de populations bactériennes. »

Jean-Louis Mandel

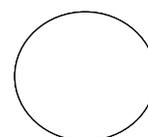
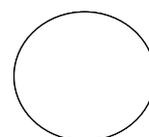
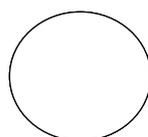
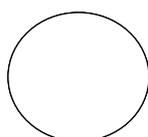
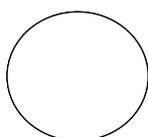
« La communauté scientifique française des généticiens, des phylogénéticiens et des spécialistes de l'évolution lui est immensément redevable. »

Christine Petit

« Alors qu'il pourrait, vu son CV, se reposer sur ses lauriers, il effectue, en plus de ses propres recherches, un travail intense et irremplaçable au service de la communauté scientifique en dirigeant de façon exceptionnelle le Genoscope. »

Bernard Dujon

¹ Ensemble des génomes des populations bactériennes d'un milieu donné.





Partie de cartes

Myopathie de Duchenne, mucoviscidose, ataxie de Friedrich... sont des maladies génétiques causées par la défaillance d'un seul gène¹. Mais si on ne sait pas quel gène précisément, il est impossible de mettre en place des tests de dépistage, de comprendre leur rôle dans un contexte normal et pathologique et donc d'imaginer des traitements. Au début des années 80, Jean Dausset et ses collaborateurs créent le Centre d'étude du polymorphisme humain (CEPH) qui coordonne une collaboration internationale. Leur objectif : construire une carte génétique² pour faciliter le repérage des gènes. Cette carte répertorie des séquences d'ADN³ qui diffèrent entre les génomes⁴ de deux individus, ce qu'on appelle des marqueurs, et offre ainsi des points de repère pour borner les gènes incriminés. Seulement voilà, les marqueurs choisis ne sont que rarement différents au sein des familles étudiées, on ne peut donc ni les différencier, ni suivre leur transmission.

C'est alors que Jean Weissenbach a l'idée de faire appel à des marqueurs qui varient beaucoup plus fréquemment au sein de la population, les microsatellites⁵. Grâce à ces jalons, le chercheur est convaincu de pouvoir élaborer une carte génétique de bien meilleure résolution. Mais il a besoin, dans un premier temps, de mettre au point une méthode efficace pour repérer et isoler ces séquences. Daniel Cohen, qui travaille au CEPH, lui ouvre alors les portes de son laboratoire et lui fait part du projet de Bernard Barataud, président de l'Association française de lutte contre les myopathies (AFM). Ce dernier souhaite construire un laboratoire entièrement dédié à la recherche sur les maladies génétiques et l'idée de commencer par établir des cartes le séduit.

La carte génétique établie par le CEPH avait en effet permis de localiser le gène de quelques maladies fréquentes comme la mucoviscidose, grave maladie pulmonaire, et de mettre au point un test de diagnostic prénatal. Une carte plus précise, faite des marqueurs microsatellites, laisse envisager de nouvelles avancées très utiles pour les autres maladies génétiques, même les plus rares. Après s'être penché sur ce projet au CEPH, Jean Weissenbach s'installe au Généthon fin 1990, constitue une équipe de 25 personnes, la forme... et retient son souffle jusqu'à l'obtention de la première version de la carte en 1992. Tout se passe comme prévu, 800 marqueurs ont pu être identifiés. Ces premiers résultats, très encourageants, rassurent le chercheur et motivent l'équipe à poursuivre ce travail fastidieux. Ils répéteront pendant encore 4 ans les mêmes gestes : isolement

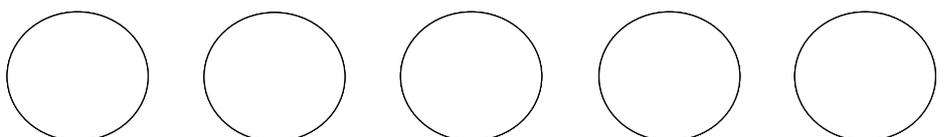
¹ Fragment d'ADN contenant toutes les informations nécessaires pour produire un ARN ou, le plus souvent, une protéine. Un gène correspond à une instruction à effectuer par la cellule.

² Ensemble de séquences d'ADN caractéristiques localisées avec précision sur le génome étudié. Ces séquences constituent des marqueurs et permettent la localisation des gènes par rapport à eux.

³ Molécule support de l'information génétique, constituée d'une succession de maillons élémentaires appelés « nucléotides ».

⁴ Ensemble de l'information génétique d'un organisme contenu dans chacune de ses cellules sous la forme de chromosomes. Le support matériel du génome est l'ADN, sauf chez certains virus où il s'agit d'ARN.

⁵ Séquences d'ADN présentant un motif répété de maillons élémentaires (ACACACAC). Ces séquences sont nombreuses, régulièrement réparties sur l'ensemble du génome et de longueur variable entre individus (polymorphismes).



des marqueurs, séquençage, sélection, localisation... pour au final obtenir une carte génétique composée de plus de 5 000 marqueurs.

Le succès est immédiat. Avant même que cette carte ne soit terminée, les généticiens commencent à l'utiliser. Comment procèdent-ils exactement ? Ils disposent souvent de collections d'ADN des membres de plusieurs familles touchées par une maladie qu'ils étudient depuis des années. Ces ADN sont alors analysés à l'aide des fameux marqueurs qui balisent les chromosomes⁶ de chaque individu, malade ou pas. En suivant leur transmission au fil des générations et en la comparant à celle de la maladie, par l'intermédiaire de lois statistiques et génétiques, on parvient à encadrer le gène incriminé par les deux marqueurs les plus proches. La dernière étape consiste à explorer l'intervalle qui sépare ces deux marqueurs pour trouver le gène recherché. Cette nouvelle carte riche en marqueurs permet de réduire la zone de recherche : celle-ci ne contient en moyenne que quelques dizaines de gènes.

Cette carte génétique de haute résolution permet et facilite, sans commune mesure, la localisation des gènes à l'origine de maladies génétiques. Plus de 700 gènes seront ainsi localisés, parmi lesquels les gènes responsables de paraplégies spastiques⁷, de surdités, de rétinopathies, d'ataxies cérébelleuses⁸, de la maladie de Crohn⁹, du syndrome de Coffin-Lowry¹⁰, de cardiomyopathies hypertrophiques... Une première étape essentielle pour concevoir des tests de dépistage et identifier les gènes responsables.

Au cours des années 90, certains de ces gènes seront identifiés, notamment grâce à la carte physique¹¹ de Daniel Cohen. Mais le procédé reste laborieux et coûteux. La plupart des chercheurs devront attendre la fin du séquençage du génome humain, en 2003, pour découvrir les mutations en cause dans les gènes qu'ils étudient.

⁶ Élément constitutif du génome, composé d'une longue molécule d'ADN. Le génome humain est constitué de 46 chromosomes (23 paires).

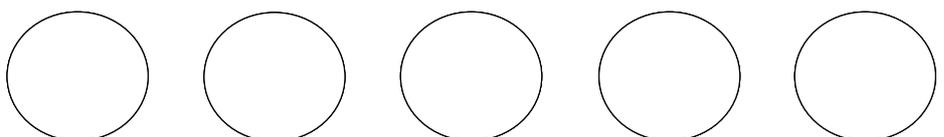
⁷ Faiblesse musculaire et raidissement progressif des membres inférieurs.

⁸ Troubles de la coordination des mouvements volontaires liés à une lésion du système nerveux.

⁹ Affection inflammatoire chronique touchant le tube digestif et les poumons.

¹⁰ Retard mental et anomalies du squelette liés au chromosome X, qui affecte beaucoup plus sévèrement les garçons que les filles.

¹¹ Ensemble de fragments d'ADN ordonnés les uns par rapport aux autres et positionnés le long des chromosomes. Ces fragments permettent d'avoir directement accès aux gènes et de pouvoir les isoler.





A la tête du Genoscope

Objectif génome humain

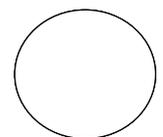
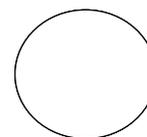
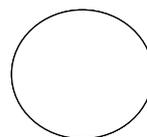
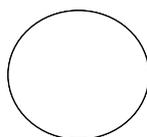
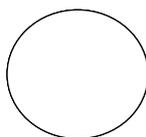
Le séquençage du génome humain, seule approche qui permette de révéler la séquence et la structure des gènes, est un travail colossal. Il s'agit de découper chacun de nos chromosomes en millions de petits bouts, de déterminer l'ordre d'enchaînement des quatre lettres qui constituent ces fragments d'ADN puis de les recoller dans le bon ordre. Pour réussir à séquencer les 3 milliards de lettres de notre génome dans un délai raisonnable, 20 centres de séquençage – situés aux Etats-Unis, au Royaume-Uni, au Japon, en France, en Allemagne et en Chine – ont décidé de s'associer sous la forme d'un consortium public international.

Le Genoscope, dirigé par Jean Weissenbach, est créé en 1997 pour prendre part à ce « projet Apollo de la biologie ». Sa mission : séquencer le chromosome 14, soit environ 3 % du génome. Après un premier travail de cartographie pour repérer les fragments à analyser et les positionner sur le chromosome, le séquençage commence. Il faudra alors quatre années de lecture intensive, réalisée à l'aide de séquenceurs automatiques, pour obtenir la séquence complète et sans trou du chromosome 14. Un an plus tard, en avril 2003, la totalité de la séquence du génome humain est officiellement achevée. Mais tout n'est pas terminé. Il faut encore faire l'inventaire des gènes. Un travail loin d'être simple puisque les régions codantes occupent moins de 10 % de l'ADN.

Où sont les gènes ?

Dès sa création, et en parallèle du séquençage du génome humain, les chercheurs du Genoscope élaborent les outils qui leur permettront de repérer les gènes dans la séquence. C'est ainsi que l'équipe menée par Jean Weissenbach entreprend le séquençage du génome du poisson *Tetraodon nigroviridis*. Le génome de ce petit poisson d'Asie est en effet très compact, ce qui réduit le travail de séquençage, et possède de grandes similarités avec celui de l'homme. Les scientifiques comptent sur ces homologies pour repérer les gènes dans le vaste territoire du génome humain car, ils le savent, les séquences conservées au cours de l'évolution sont le plus souvent des gènes.

Pour effectuer cette comparaison, les chercheurs mettent au point une procédure informatique capable d'identifier les régions communes entre les génomes du poisson et de l'homme. Après de nombreux calibrages, la technique est au point. L'équipe s'empresse alors d'estimer le nombre de gènes présents chez l'homme. Nous sommes fin 1999 et seul un tiers des séquences des génomes du tétraodon et de l'homme est disponible. Les données sont extrapolées, les chiffres vérifiés, et le verdict tombe. L'homme posséderait environ 30 000 gènes, soit quatre fois moins que prévu. Certains ont du mal à le croire... l'homme aurait seulement deux fois plus de gènes que la mouche et moins qu'un grain de riz (37 000 gènes) ! Cette estimation sera confirmée par les analyses



plus détaillées du génome humain en 2001 et même revue à la baisse par la suite. Nous n'aurions pas plus de 25 000 gènes.

Depuis, la séquence du génome humain a radicalement changé la façon de travailler des généticiens en leur offrant à portée de main l'ensemble des gènes. Dès lors, ils peuvent rechercher les gènes associés à des maladies et déceler d'un « simple coup d'œil » les mutations existantes. A présent, les connaissances sur des maladies complexes telles que le diabète, certains cancers, l'hypertension, la sclérose en plaques... ont aussi commencé à progresser grâce au projet « génome humain ».

Le tétraodon, témoin du passé

Mais le tétraodon n'a pas encore livré tous ses secrets. Les chercheurs se remettent donc au travail pour essayer de répondre à une question qui fait débat depuis quelques années : les poissons osseux ont-ils oui ou non dupliqué leur génome au cours de l'évolution ? Ce processus est en effet très répandu chez les plantes, plus rare chez les animaux et peut entraîner l'apparition de nouvelles fonctions biologiques.

Pour arriver à ses fins, l'équipe de Jean Weissenbach va positionner les gènes identifiés sur les 21 chromosomes du poisson. En représentant les chromosomes sur un cercle en regard les uns par rapport aux autres et en reliant les gènes dupliqués, les chercheurs mettent en évidence la duplication globale du génome chez les poissons.

Les chercheurs entreprennent alors « d'éliminer » les doublons pour reconstituer le génome de l'ancêtre des poissons. Ils obtiennent un génome plus compact, constitué de seulement 12 chromosomes, qui serait également celui de l'un de nos ancêtres. En effet, la duplication du génome chez les poissons aurait eu lieu juste après la séparation des lignées « poissons » et « mammifères », il y a 450 millions d'années.

Des organismes modèles

Tétraodon, arabette¹, anophèle², riz, paramécie³, vigne... Toutes ces espèces ont un point commun. Leur ADN est passé sur les séquenceurs du Genoscope. En effet, depuis sa création, des équipes de recherche françaises mais parfois aussi étrangères sollicitent le centre de séquençage français pour explorer le génome d'un animal ou d'une plante d'intérêt. Les séquences obtenues, mises à la disposition de la communauté scientifique, sont alors utilisées pour connaître l'évolution de ces espèces, améliorer leur productivité ou leur résistance aux pathogènes, trouver des molécules d'intérêt pour l'homme...

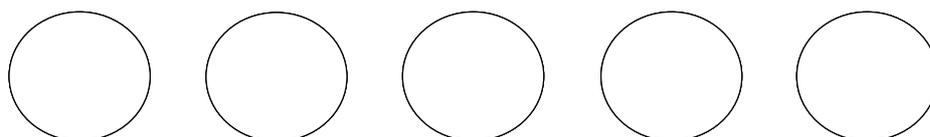
Par exemple, le CNRS a choisi de séquencer la paramécie, un petit protozoaire cilié fréquemment utilisé pour étudier la transmission et la transformation des gènes d'une génération à l'autre. Grâce aux outils développés pour le tétraodon, trois duplications de génome successives ont été mises en évidence, permettant de comprendre la façon dont les gènes ont été modelés au cours de l'évolution.

L'Inra, en coopération avec l'*Istituto di Genomica Applicata* d'Italie, a opté pour le séquençage du génome de la vigne. Les premiers résultats de cette étude ont apporté de nouvelles informations sur l'évolution des plantes mais aussi sur les gènes impliqués dans les caractéristiques aromatiques des

¹ Plante-modèle très utilisée en génie génétique (appelée aussi *Arabidopsis thaliana*).

² Moustique vecteur du paludisme.

³ Modèle d'organisme unicellulaire, la paramécie est une cellule eucaryote de grande taille (120 micromètres), recouverte de cils vibratiles.



vins. Les chercheurs comptent également sur cette séquence pour sélectionner ou créer des variétés de vignes résistantes aux pathogènes et pouvoir, à terme, réduire l'utilisation des pesticides.

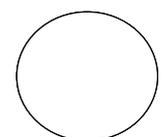
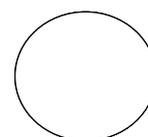
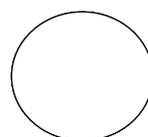
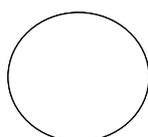
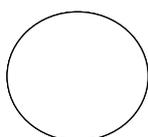
L'Institut Pasteur, de son côté, s'est intéressé à l'anophèle, principal vecteur du paludisme. Grâce au séquençage du génome de ce moustique, les chercheurs souhaitent trouver de nouvelles solutions pour lutter contre cette maladie. Ils espèrent par exemple identifier les gènes qui permettent à l'insecte de résister aux insecticides ou de reconnaître l'odeur de ses victimes.

Quand la génomique se penche sur les microbes

Près de 99 % des bactéries sont impossibles à cultiver et restent, par conséquent, inconnues. Or, la génomique offre la possibilité d'accéder à ce monde inexploré. Persuadé que la diversité des micro-organismes et de leur métabolisme ont énormément de choses à nous apporter et pourraient notamment rendre certains procédés industriels plus écologiques, Jean Weissenbach a décidé de faire avancer les connaissances dans ce domaine. Ainsi, depuis quelques années, les microbes sont étudiés sous toutes les coutures au Genoscope, des bactéries résistantes à l'arsenic, à celles qui vivent dans notre tube digestif.

Jean Weissenbach dirige lui-même une équipe qui s'intéresse aux communautés microbiennes constituant les boues des stations d'épuration. Leurs objectifs : inventorier les micro-organismes qui résident dans ces milieux, reconstituer le génome de certains de ces microbes, notamment celui des espèces que l'on ne sait pas cultiver, et enfin répertorier les gènes des activités enzymatiques nouvelles.

En élargissant la collection des enzymes, les chercheurs souhaitent en apprendre davantage sur les processus anaérobies, identifier ceux qui pourraient dégrader des polluants nocifs pour l'environnement et surtout, identifier de nouvelles activités biocatalytiques qui pourraient être utilisées par l'industrie chimique. Celle-ci devra en effet progressivement s'orienter vers des procédés non polluants et donc de plus en plus bio-inspirés.





Le génome humain : de qui, pour qui, pourquoi ?

Le gène-ome ?

Le mot « génome » est la combinaison des mots « gène » et « chromosome ».

Génome : Ensemble de l'information génétique d'un organisme contenu dans chacune de ses cellules sous la forme de chromosomes. Le support matériel du génome est l'ADN, sauf chez certains virus où il s'agit d'ARN.

Gène : Fragment d'ADN contenant toutes les informations nécessaires pour produire un ARN ou, le plus souvent, une protéine. Un gène correspond à une instruction à effectuer par la cellule.

Chromosome : Élément constitutif du génome, composé d'une longue molécule d'ADN. Le génome humain est constitué de 46 chromosomes (23 paires).

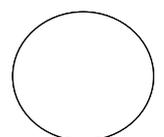
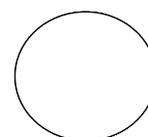
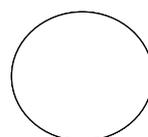
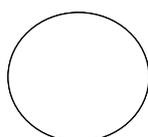
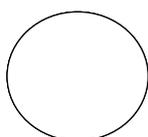
Le génome d'un seul individu ?

Non, le génome qui a été séquencé par le consortium international n'appartient pas à un seul et même individu mais à plusieurs donneurs anonymes. Leur ADN, plus précisément celui de leurs cellules sanguines, a été récolté et coupé en grands fragments par deux laboratoires américains. Les collections de ces fragments, clonés dans des bactéries, ont été distribuées aux différentes équipes du projet. Comme chaque génome est unique et résulte d'un brassage d'informations au cours de la reproduction, séquencer le génome d'un individu particulier n'était pas fondamental.

Mais depuis, les génomes d'individus uniques ont été séquencés. Par exemple celui du biologiste américain James Watson, co-découvreur de la double hélice d'ADN. Le séquençage et l'interprétation de son génome, réalisés en seulement 4 mois et demi, ont notamment démontré l'efficacité d'une nouvelle génération de séquenceurs. La technique reste pour l'instant coûteuse (1,5 million de dollars).

Carte à trou ?

« Seulement » 90 % de notre génome a été séquencé. Pourquoi pas 100 % ? Parce qu'une partie de notre ADN, constitué de fragments hautement répétés, est très difficile à séquencer et pratiquement vide de gènes. Dans un premier temps, les chercheurs ont donc décidé de concentrer leurs efforts sur la partie « séquençable » qui contient la quasi-totalité des gènes. Ils s'attaqueront très probablement aux 10 % restants dans les années à venir afin de découvrir le rôle que peut jouer ces régions.



Patrimoine de l'humanité ?

Le projet de séquençage du génome humain a été l'enjeu d'une bataille entre le consortium des laboratoires publics et une société privée créée dans ce but, la société Celera. Si celle-ci avait été la première à décrypter le génome humain, la séquence obtenue aurait été stockée dans des bases de données privées et consultables au prix fort. Mais ce scénario catastrophe a été évité. Les équipes du consortium public ont mis la séquence en libre accès sur Internet dès son obtention, avant même qu'elle ne soit complète.

Des gènes ou des séquences d'ADN ne peuvent pas être brevetés. Par contre, il est possible de breveter une application dérivée de la connaissance d'un gène. Pour obtenir le brevet en question, en Europe comme aux États-Unis, il faut que cette application soit nouvelle, innovante et utile. Trois critères qui limitent l'attribution des brevets et stimulent les recherches sur la fonction des gènes. Ainsi, entre 5 000 et 10 000 brevets auraient été attribués par l'office américain des brevets (USPTO). Plus de 20 000 demandes sont actuellement en cours.

