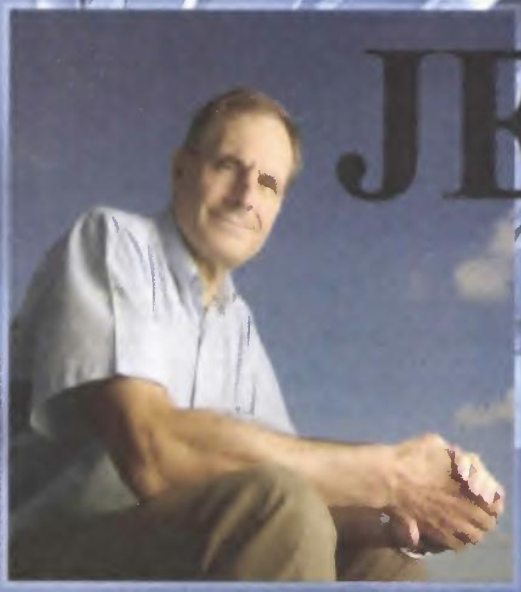
Science revue
www.lafontpresse.fr

N° et date de parution : 53 - 01/10/2012
Diffusion : 5000
Périodicité : Trimestriel
ScienceRevue_53_34_302.pdf
Site Web : www.lafontpresse.fr
Page : 34
Taille : 95 %
2529 cm2
Press Index

JEAN W



pionnier de l'exploration et de l'analyse des génomes

Copyright (Science Revue)
Reproduction interdite sans autorisation

Science revue
www.lafontpresse.fr

N° et date de parution : 53 - 01/10/2012
Diffusion : 5000
Périodicité : Trimestriel
ScienceRevue_53_34_302.pdf
Site Web : www.lafontpresse.fr
Page : 35
Taille : 95 %
2529 cm2
Press Index

ISSENBACH

La Médaille d'or 2008 du CNRS, plus haute distinction en France pour des travaux de recherche scientifique, a été 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 gènes d'interférons (1) humains. À l'Institut Pasteur, il se familiarise alors avec les techniques encore très récentes de l'ADN 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.

(1) Protéine impliquée dans la défense de l'organisme contre les virus.

Copyright (Science Revue)
Reproduction interdite sans autorisation

Science revue
www.lafontpresse.fr

N° et date de parution : 53 - 01/10/2012
Diffusion : 5000
Périodicité : Trimestriel
ScienceRevue_53_34_302.pdf
Site Web : www.lafontpresse.fr
Page : 36
Taille : 95 %
2529 cm2
Press Index

Une carte pour trouver des gènes de maladies

Comment trouver "le" gène responsable d'une maladie génétique donnée dans l'immense territoire du génome (2) 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 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 microsatellites (3) les marqueurs idéaux.
C'est au début des années 1990 qu'il se lance avec Daniel Cohen (fondateur en 1982 du Centre d'étude du polymorphisme humain), et en partenariat avec l'Association française contre les myopathies (AFM) responsable du Téléthon, dans l'élaboration des cartes du génome humain en prenant part à la création du Généthon. « 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 puisque 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.
Myopathie de Duchenne, mucoviscidose, ataxie de Friedrich... sont des maladies génétiques causées par la défaillance d'un seul gène. 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.

Avec les cartes génétiques, les chercheurs procèdent de la façon suivante. 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 chromosomes 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

Robot pipeteur utilisé pour préparer l'ADN avant la réaction de séquençage, à Evry.

© CNRS Photothèque / RAGUET Hubert

(2) 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. - (3) 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.

Copyright (Science Revue)
Reproduction interdite sans autorisation

Science revue
www.lafontpresse.fr

N° et date de parution : 53 - 01/10/2012
Diffusion : 5000
Périodicité : Trimestriel
ScienceRevue_53_34_302.pdf
Site Web : www.lafontpresse.fr
Page : 37
Taille : 95 %
2529 cm2
Press index

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 ont donc été ainsi localisés, parmi lesquels les gènes responsables de paraplégies spastiques (4), de surdités, de rétinopathies, d'ataxies cérébelleuses (5), de la maladie de Crohn (6), du syndrome de Coffin-Lowry (7), de cardiomyopathies hypertrophiques… Une première étape essentielle pour concevoir des tests de dépistage et identifier les gènes responsables.

Une fois les cartes génétiques de l'humain établies, Jean Weissenbach 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. Pour étudier les gènes incriminés et aller plus loin dans la compréhension de ces pathologies, il est en effet 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 ».

Jean Weissenbach, généticien

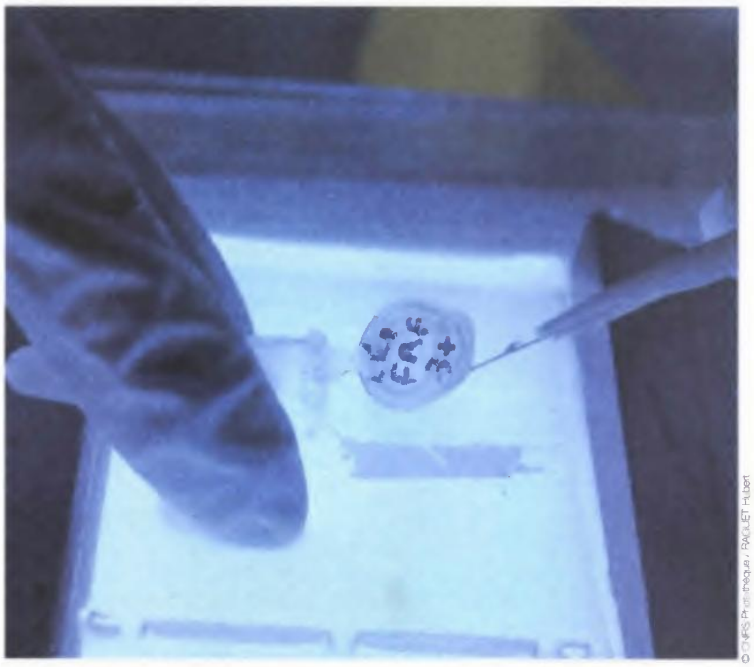
Il possède ce mélange de rigueur et d'humanité qui fait les maîtres et affirme en souriant que les années l'ont assagi. L'homme est modeste. De ces modesties sincères qui ne nuisent pas à la satisfaction du travail accompli. À soixante deux ans, Jean Weissenbach, directeur du Genoscope- Centre national 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. L'an dernier, c'est la médaille d'or du CNRS qui est venue saluer ses travaux, des travaux qui ont modifié de façon décisive notre approche des pathologies d'origine génétique.

Une séquence pour aller plus loin…

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 par le consortium public international, malgré la concurrence initiale du privé.

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. 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 il possède de



© CNRS Photothèque / RAUJET Hubert

Découpe d'une bande de gel contenant les fragments d'une certaine taille de l'ADN à séquencer. Ces fragments seront insérés dans un "vecteur" avec lequel on transformera la bactérie qui les multipliera.

Copyright (Science Revue)
Reproduction interdite sans autorisation

Science revue
www.lafontpresse.fr

N° et date de parution : 53 - 01/10/2012
Diffusion : 5000
Périodicité : Trimestriel
ScienceRevue_53_34_302.pdf
Site Web : www.lafontpresse.fr
Page : 38
Taille : 95 %
2529 cm2
Press Index

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 en fait pas plus de 25 000 gènes.

« Cela avait fait plonger les valeurs boursières des biotechnologies », se souvient Jean Weissenbach. À l'heure où la relève se charge d'identifier les variations prédisposant aux maladies, l'éthique demeure au centre des préoccupations du chercheur : « 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.

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'oeil » 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 ».

DR

Le gène-ome ?

Le mot « génome » est la combinaison des mots « gène » et « chromosome ». C'est l'ensemble de l'information génétique d'un organisme contenu dans chacune de ses cellules sous la forme de chromosomes, longues molécules d'ADN au nombre de 46 chez l'homme (23 paires). Le support matériel du génome est l'ADN, sauf chez certains virus où il s'agit d'ARN.

Le gène est un 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.

Salle des thermocycleurs. La réaction de séquençage de l'ADN se fait dans ces appareils.

Copyright (Science Revue)
Reproduction interdite sans autorisation

Science revue
www.lafontpresse.fr

N° et date de parution : 53 - 01/10/2012
Diffusion : 5000
Périodicité : Trimestriel
ScienceRevue_53_34_302.pdf
Site Web : www.lafontpresse.fr
Page : 39
Taille : 95 %
2529 cm2
Press Index

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.

Passée la première vague de séquençage des génomes les plus cruciaux (homme, souris, bactéries pathogènes…), Jean Weissenbach participe à d'autres séquençages. Outre le tétraodon, l'arabette (plante-modèle très utilisée en génie génétique), l'anophèle, le riz, la paramécie, la vigne… l'ADN de toutes ces espèces 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 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.

Carte à trou

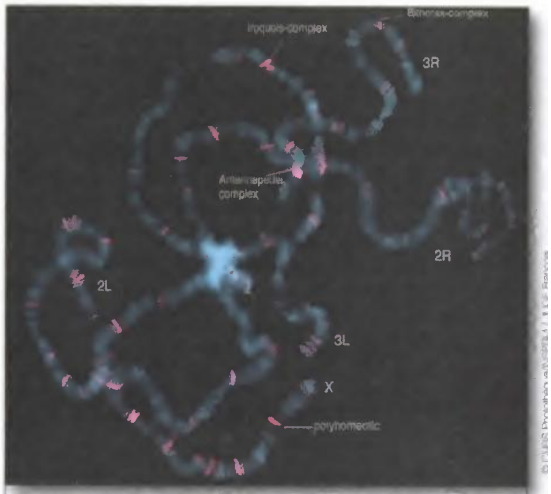
« Seulement » 90 % de notre génome a été séquencé. Pourquoi pas 100 % ? Parce qu'une partie de notre ADN, constitué de fragments hautement répétés, est très difficile à séquencer et pratiquement vide de gènes. Dans un premier temps, les chercheurs ont donc décidé de concentrer leurs efforts sur la partie « 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 peuvent jouer ces régions.

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.

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).



En bleu, coloration de l'ADN des chromosomes polytènes de drosophile. Ces chromosomes géants contiennent jusqu'à 1 000 brins d'ADN appariés et permettent une cartographie des caractéristiques structurales des chromosomes à une résolution inégalée. En rouge, on peut voir l'immunocoloration d'une protéine chromosomique de drosophile. Cette protéine forme un complexe biochimique capable de réprimer l'expression de ces gènes cibles.

Copyright (Science Revue)
Reproduction interdite sans autorisation