

Le projet Génome vu de l'intérieur

Jean Weissenbach

A lors que le projet Génome américain entre dans sa quatrième année d'exécution et qu'en France une action publique d'envergure semble enfin prendre corps, le débat sur ce projet s'est quelque peu étioilé dans une sorte de consensus mou. Un certain nombre de vraies questions sur le bien-fondé et les conséquences du projet ont été reformulées récemment dans ces colonnes, je voudrais apporter ici le point de vue d'un acteur et revenir sur quelques-unes des critiques les plus fréquemment adressées au projet.

L'objectif primordial est clair : il ne s'agit pas de séquencer le génome mais d'essayer de disposer d'un inventaire, si possible exhaustif, des gènes d'un certain nombre d'organismes modèles et de l'homme. Mais est-il nécessaire de faire un tel inventaire ? Est-ce un projet réaliste ? Quelle est la manière la plus efficace d'y parvenir ?

Sur le plan biologique, on peut effectivement discuter de l'utilité d'un catalogue de gènes. Classiquement, la biologie part de l'observation d'une fonction ou d'un effet pour aboutir à l'identification des agents assurant cette fonction. De même, on remonte du phénotype au génotype. Même si des démarches inverses vont se généraliser, on continue à rechercher activement les gènes touchés par des mutations, que ce soit dans les maladies chez l'homme ou dans des souches mutantes d'autres espèces, sans parler du nouveau champ des QTL* qui commence à se développer aussi bien chez les animaux que les végétaux. Mais les approches fonctionnelles, qu'elles soient directes ou inverses (transgénèse et inactivation par recombinaison homologue), ont leurs limites. Le séquençage d'un chromo-

some de levure nous l'a bien montré en mettant en évidence tout un ensemble de nouveaux gènes sur lesquels les mutations semblent sans effet et qui souligne avant tout les limitations actuelles de l'analyse génétique où tant de phénotypes restent inaperçus. Peut-être avons-nous mis le doigt sur des acteurs de l'hérédité multifactorielle. La compréhension de ces fonctions énigmatiques nécessitera d'imaginer de nouveaux protocoles d'observation : c'est un des défis de la biologie moderne. Mais essayerions-nous de comprendre la fonction de ces gènes si nous ignorions leur existence ?

Un inventaire de gènes aura au moins le mérite de nous aider à mesurer notre ignorance et à préparer l'avenir. Cela est particulièrement évident pour les petits génomes (bactéries modèles, levure, nématode, et autre arabette) ou pour les collections d'ADNc où l'information se retrouve sous forme concentrée et directement utilisable. L'accumulation des données des encyclopédistes a été le levain de l'explosion scientifique du XIX^e siècle, les programmes génomes peuvent avoir les mêmes retombées.

Il est effectivement saugrenu de vouloir séquencer le génome de l'homme pour appréhender le vivant. Les organismes modèles, petits et grands, sont scientifiquement bien plus pertinents. Mais le projet Génome humain concerne avant tout les maladies génétiques. Pendant de trop nombreuses générations, nous avons été totalement désarmés devant cette fatalité. Au-delà du diagnostic anténatal, la thérapie génique deviendra réalité avant la fin du millénaire. Mais il reste des milliers de gènes morbides à identifier et nous ne pouvons négliger les maladies les moins fréquentes, quand elles sont graves. Il ne s'agit pas d'une priorité scientifique mais d'une nécessité morale. A l'heure où des possibilités

thérapeutiques commencent à s'esquisser, l'abord d'ensemble des maladies génétiques devient de plus en plus urgent. Contrairement à une opinion répandue, la caractérisation des gènes impliqués dans les maladies génétiques requiert un programme d'analyse du génome entier. Il a fallu entre cinq et dix ans d'efforts presque toujours redondants, d'équipes souvent pléthoriques, pour isoler une quinzaine de gènes dont les phénotypes ne permettaient guère de prédictions quant aux fonctions affectées. Il n'y a pas de sot métier, mais que penser de la gesticulation fébrile aux quatre coins du monde de quelques centaines de « chercheurs » isolant de dérisoires sondes d'ADN, se battant pour quelques kb de plus, marchant péniblement sur quelques dizaines d'autres. Ces gens aspirent à retourner à la biologie, mais ont avant tout besoin de cartes (physique et génétique) de bonne qualité et de collections ordonnées de clones couvrant le génome. Seuls des efforts à grande échelle — soit sous forme de travail en consortium, soit dans des structures « para-recherche » — peuvent atteindre une efficacité suffisante et soulager la communauté de ce travail stérilisant. Il faut y consacrer des moyens importants. Il reste plusieurs milliers de maladies monofactorielles dont les gènes sont à cloner, essayons de procéder de manière ordonnée. Nous économiserons beaucoup de temps et d'argent. Mais ce premier effort ne suffira pas à retrouver les gènes.

Lorsqu'on examine de plus près les quelques succès de la génétique sois-disant inverse — nouvellement qualifiée du terme barbare, mais plus approprié, de clonage positionnel —, on s'aperçoit que seuls trois gènes (ceux de la mucoviscidose, du syndrome du X fragile et — tout récemment — de la dystrophie myo-

* QTL : quantitative trait loci.

tonique de Steinert) ont été identifiés sans le concours direct de réarrangements chromosomiques. Ces gènes ont été parmi les plus difficiles à isoler (neuf ans pour l'X fragile) et pourtant leur fréquence dramatiquement élevée a permis d'atteindre une précision cartographique inespérée pour la plupart des maladies génétiques. Cela fait en outre de nombreuses années que l'on piétine pour la chorée de Huntington et la polykystose rénale, précisément en raison de l'absence de remaniements chromosomiques. Et quand la pêche aux séquences conservées est mauvaise on en est réduit à... séquencer. En revanche, le clonage et la localisation préalable de gènes permettent parfois de les identifier à ceux de maladies, cartographiées dans la même région par analyse de *linkage*. Cette approche par gène candidat se généralisera au fur et à mesure que le nombre de gènes clonés et localisés (de 2 000 à 3 000 à ce jour) grandira. La source d'avenir de gènes réside bien entendu dans les banques d'ADNc. Le séquençage et la cartographie des ADNc deviennent donc des priorités aux retombées immédiates et multiples. Mais là encore il restera à identifier une fraction de gènes directement à partir de l'ADN génomique : on ne pourra pas toujours faire l'économie du séquençage.

On reproche souvent à ce projet d'être de la mauvaise science, d'un coût exorbitant ou, inversement, d'afficher l'ambition démesurée de « comprendre comment nous fonctionnons ». Cela suggère que la vérité se situe peut-être entre ces deux extrêmes. Je déplore profondément les arguments de marchands de soupe mis en avant par certains protagonistes du projet. Mais les nombreux chercheurs du domaine que j'ai pu côtoyer n'ont jamais vu dans cette entreprise autre chose que la constitution d'une infrastructure permettant de se consacrer aux vrais défis de la biologie et de la pathologie. Reconnaissons aussi que dix ans de recherche sur le génome ont apporté des réponses essentielles à des questions majeures de la génétique humaine. Je citerai, d'une part, les cancers héréditaires, avec la mise en évidence de la perte d'hétérozygotie et le clonage des premiers anti-oncogènes, et, d'autre part, le syndrome de l'X fragile avec la découverte d'un nouveau processus

mutationnel retrouvé depuis dans deux autres affections héréditaires. Avec de bonnes cartes et une couverture extensive du génome, que de temps aurions-nous gagné !

Certes, la vie ne se réduit pas au déroulement d'un programme hautement intégré et hiérarchisé ? Mais le génome reste bel et bien ce qu'en disait François Jacob, ce « recueil d'instructions dont on consulte les pages en fonction du besoin », parfaitement compatible avec le « personne ne commande » d'André Lwoff. La fonction ne se déduit pas de la structure, mais le nombre de conformations que prend une protéine dans le milieu cellulaire ne semble pas infini. Le monde des motifs protéiques à fonction connue ou soupçonnée est en expansion continue, et notre capacité de prédiction sur le rôle joué par chaque protéine s'affine régulièrement. Les approches réductionnistes ont leurs limites et nous sommes totalement incapables de modéliser des systèmes biologiques complexes en raison de la multitude des paramètres parfois interdépendants, mais l'homme a toujours réussi à retrouver des îlots de déterminisme dans un océan globalement indéterminé. Cela continuera et la connaissance de l'information génétique y contribuera. Le séquençage du génome du VIH n'a certes pas permis de trouver la panacée contre le SIDA, mais où en serions-nous sans la séquence ? On peut s'étonner que les mêmes détracteurs estiment ce programme tout à la fois inopérant et redoutable, mais il est vrai que les retombées du programme Génome sont loin d'être anodines. Toute nouvelle connaissance n'est pas forcément une libération. Le déterminisme et la liberté n'ont jamais fait bon ménage. Et, paradoxalement, nous nous affranchissons. Notre pouvoir prédictif est imparfait, mais il existe, s'affinera et s'étendra de plus en plus. La tentation eugénique augmentera en parallèle.

Il est urgent que des lois fixent des limites aux pratiques sauvages en ce domaine. Mais quelles limites et quelle société voulons-nous ? Il nous reste suffisamment d'années pour y réfléchir avant que les fabricants de kits de diagnostics nous proposent un criblage génomique global. Et, pendant cette réflexion, nous pourrions déjà revenir de pratiques antérieures dont le prin-

cipe semble généralement admis. Qu'est-ce qu'un électrocardiogramme demandé par une compagnie d'assurance, sinon une sélection des individus en fonction de leur phénotype. Il y en a d'autres. En cette fin de siècle devenue l'ère de l'ego roi, peut-être réaliserons-nous qu'une solidarité accrue comprise par chacun peut nous sauver de la barbarie qui nous menace ■

J. Weissenbach

Unité de génétique moléculaire humaine, Institut Pasteur, 28, rue du Docteur-Roux, 75724 Paris Cedex 15, France.

TIRÉS A PART

J. Weissenbach.

Le 17^e symposium européen INSERM « Hormones et régulation cellulaire » se tiendra du 25 au 28 septembre 1992 au Mont Sainte-Odile (Alsace)

Thèmes du symposium • Régulation des canaux ioniques • Transduction de signal par phosphorylation de protéines • Modulation de l'action de l'hormone gonadotrope • Régulation hormonale des facteurs de transcription.

Conférenciers invités : S. Taylor (USA), E. Barnard (G.B.), J. Barhanin (F), T.J. Jentsch (Allemagne), A.W. Norman (USA), R. Irvine (G.B.), N.K. Tonks (USA), E.A. Nigg (Suisse), E. Krebs (USA), A. Chauchereau (F), D. Stocco (USA), A. Grootegoed (Pays-Bas), A.P. West (G.B.), B. Jegou (F), N. Benahmed (F), R.M. Sharpe (G.B.), R. Bernards (F), B. Groner (Suisse), H. Ponta (Allemagne), P. Baeuerle (Allemagne), M. Pfahl (USA), R. Treisman (G.B.), P. Chambon (F), P. Sassone-Corsi (F), F.F.G. Rommerts (Pays-Bas).

Date limite pour soumission de communication et inscription : 15 juin 1992

Informations et formulaires d'inscription à demander à : Pr. B.A. Cooke, Biochemistry Department, Royal Free Hospital School of Medicine, Rowland Hill Street, Londres NW3 2PF, G.B. - Tél. : (19.44) 71.794.0500 - poste 4202/4989 - Fax (19.44) 71.794.5049.