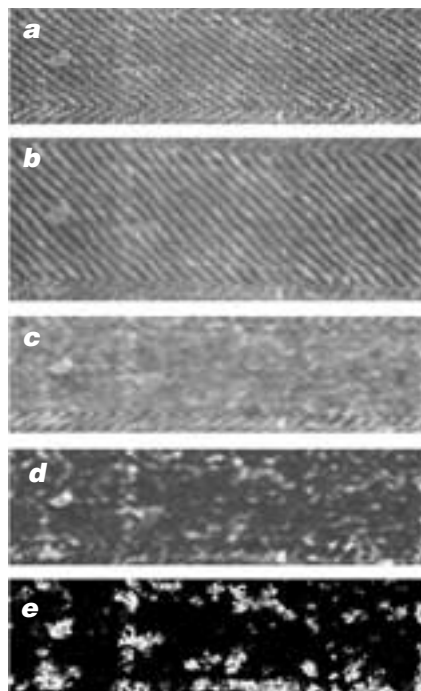




À partir de la numérisation des clichés photographiques du suaire (a), on dilate et on étale parallèlement aux chevrons l'image des bâtonnets clairs (b). Puis on réalise le même étalement perpendiculairement aux chevrons, on élimine les creux résiduels et on ramène l'image à ses proportions initiales (c). Enfin, on concentre les informations pertinentes de toutes les images ainsi traitées sur une seule (d), à laquelle on applique différents filtres pour faire ressortir les caractères (e), ici les lettres PEZ<sup>ω</sup>.

La diagonalisation de cette matrice permet de combiner linéairement les images afin de concentrer l'information pertinente dans une seule image. Le traitement numérique de cette image, à l'aide de plusieurs filtres agissant directement sur ses points ou sur les fréquences spatiales a enfin été réalisé : adoucissement ou renforcement des contours, élimination de points aberrants, nettoyage du fond, régularisation de la forme des lettres.

Nous avons ainsi révélé, sur la verticale droite du U interne, écrits de bas en haut, les deux mots latins IN NECE, partie sans doute de IN NECEM IBIS, «tu iras à la mort». Sur la verticale gauche du U externe, apparaissent, plus gros, de haut en bas, les caractères grecs ΨΣΚΙΑ. Une interprétation y voit ΟΨ ΣΚΙΑ qui signifie «ombre de visage», ou «visage à peine visible». Sur la verticale droite du U externe, on lit, de haut en bas, un ensemble de lettres qui pourrait former le mot grec ΝΑΖΑΡΗΝΟΣ, «le Nazaréen». L'interprétation de ces inscriptions, ainsi que l'analyse paléographique des caractères, qui semblent davantage antiques que médiévaux, permettront-elles de lever un coin du voile ?

André MARION, Institut d'optique, Orsay

# Du gène au traitement

WILLIAM HASELTINE

*En identifiant les gènes humains responsables de maladies, les généticiens fabriquent des protéines qui ont des propriétés thérapeutiques potentielles. Des médicaments efficaces contre diverses maladies devraient naître de ces recherches.*

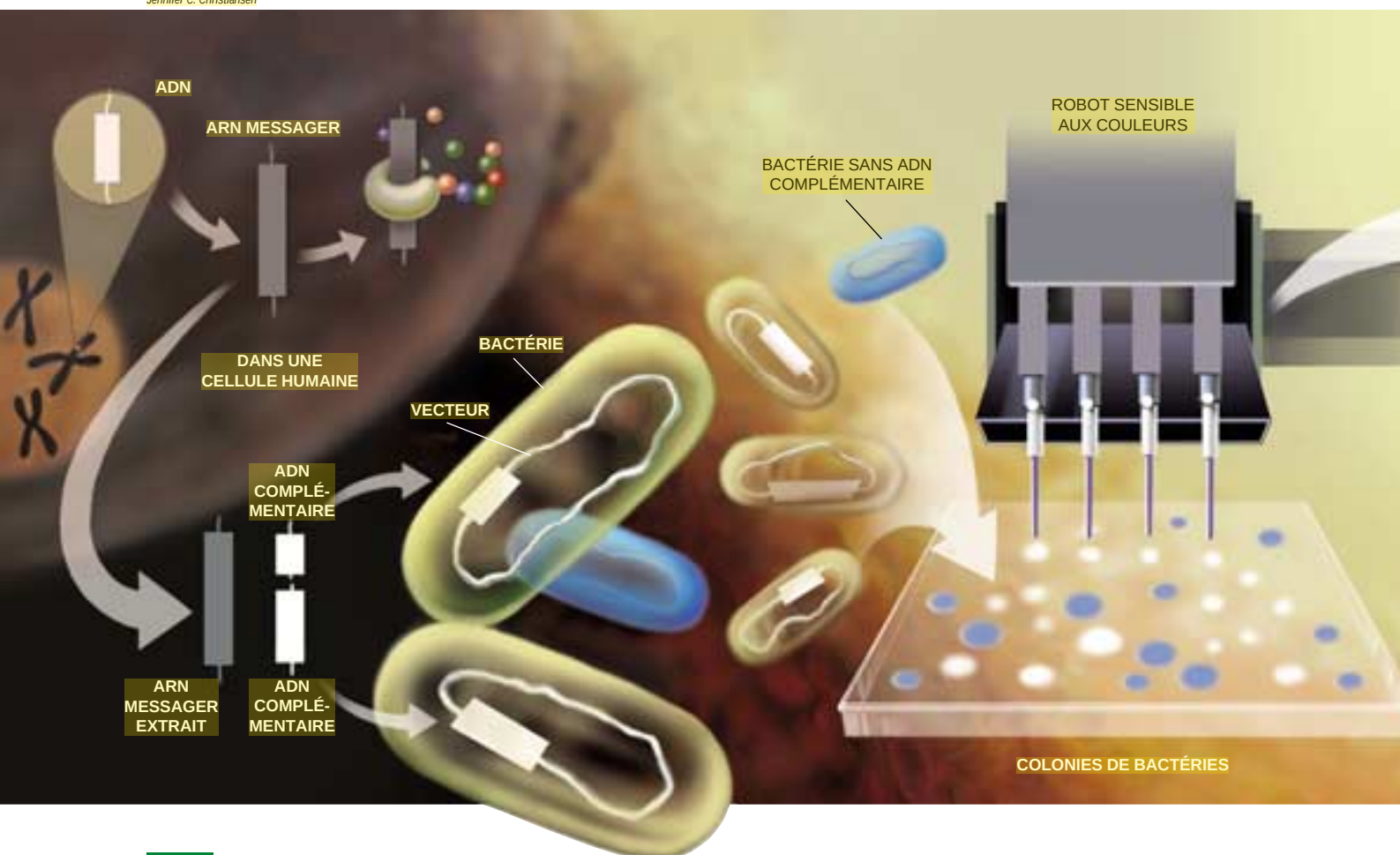
**O**n sait depuis Gregor Mendel (1822-1884) que les gènes transmettent les caractères héréditaires, de génération en génération, et les biologistes ont découvert l'importance des gènes dans les maladies : des gènes défectueux sont à l'origine de nombreuses maladies, et pas uniquement des maladies héréditaires. Le cancer, l'athérosclérose, l'ostéoporose, l'arthrite ou la maladie d'Alzheimer, par exemple, sont caractérisés par des modifications spécifiques de l'ac-

tivité de certains gènes. Même les maladies infectieuses déclenchent souvent l'activation de divers gènes du système immunitaire. De surcroît, une exposition répétée au cours de la vie à des rayonnements ionisants et à certaines molécules entraînerait certaines des modifications liées au vieillissement.

Il y a quelques années, nous avons compris que, si nous découvrions où et quand les divers gènes de l'organisme sont activés, nous saurions mieux prévoir, prévenir, traiter, voire guérir

les maladies. Lorsqu'un gène est actif (les généticiens disent qu'il «s'exprime»), la séquence de ses sous-unités, des groupes chimiques nommés bases, sert de modèle pour la fabrication de la protéine qu'il code. Les protéines assurent toutes les fonctions cellulaires : ce sont des éléments de structure, des catalyseurs des différents mécanismes chimiques de la vie, et des éléments de régulation de la reproduction, de la spécialisation cellulaire et de l'activité physiologique. Le déve-

Jennifer C. Christiansen



loppement d'un être humain, de l'œuf fécondé à l'adulte, résulte d'une modification bien orchestrée de l'expression des gènes dans les tissus.

Notre raisonnement était donc le suivant : si nous connaissions les gènes exprimés dans les tissus sains et dans les tissus pathologiques, nous pourrions identifier les protéines nécessaires au bon fonctionnement de ces tissus et les anomalies qui déclenchent les maladies. Nous pourrions alors mettre au point de nouveaux tests diagnostiques et des traitements qui compenseraient l'activité des protéines ou des gènes défectueux.

Peut-on ainsi établir l'anatomie humaine, non plus à l'échelle de l'organe, mais à celle des molécules ? L'identification exhaustive de tous les gènes exprimés dans tous les tissus de l'organisme serait une tâche titanesque : chaque cellule contient quelque 100 000 gènes, et les gènes (environ 15 000) qui s'expriment dans chaque cellule changent d'un type de cellules à l'autre. L'étude d'un ou de deux types cellulaires seulement ne fournirait aucune information sur les gènes exprimés ailleurs. En outre, l'anatomie moléculaire ne serait véritablement connue que

si l'on explorait les tissus aux stades successifs du développement, et le tout aussi bien dans les tissus malades que dans les tissus sains.

Les progrès techniques récents ont rendu cette tâche faisable : les biologistes peuvent trouver rapidement quels sont les gènes exprimés dans n'importe quel tissu. Notre programme s'est révélé le plus rapide pour l'identification de gènes thérapeutiques potentiels.

Prenons l'exemple de l'athérosclérose : au cours de cette maladie, une substance grasseuse s'accumule dans les vaisseaux qui alimentent le cœur. Les techniques que nous avons mises au point procurent une liste des gènes exprimés dans les artères normales, avec une mesure de cette expression pour chaque gène. On peut ensuite comparer cette liste à celle établie chez des personnes atteintes d'athérosclérose : les gènes (et donc les protéines) qui diffèrent entre la personne saine et la personne malade sont responsables de la maladie. On détermine aussi dans quelle mesure la maladie agit sur l'expression de ces gènes.

Connaissant les gènes, on fabrique ensuite les protéines qu'ils codent et, une fois les protéines purifiées, les bio-

logistes préparent des tests pour les doser chez les patients. Un test qui révélerait une production excessive d'une protéine des plaques d'athéromatose indiquerait une prédisposition à l'athérosclérose : une détection précoce autoriserait un traitement plus efficace. De plus, les pharmacologues pourraient utiliser des protéines purifiées pour trouver de nouveaux médicaments : tout composé inhibant la production d'une protéine de la plaque d'athéromatose est un médicament potentiel.

Notre méthode est un peu à l'écart des grandes recherches actuelles en génétique humaine. De nombreux scientifiques participent au séquençage du génome humain, une collaboration internationale destinée à établir la séquence complète des bases de l'ADN humain. Ces informations seront essentielles pour l'étude du rôle des gènes et de leur évolution, et pour celle des maladies héréditaires. Toutefois, ce séquençage n'est pas le moyen le plus rapide pour découvrir des gènes, car les gènes ne représentent qu'une petite partie de l'ADN. De plus, le programme ne précise pas quels sont les gènes impliqués dans des maladies.

## La fabrication des molécules d'ADN complémentaires

**P**our fabriquer les protéines, les cellules utilisent des ARN messagers. Pour trouver des gènes, nous n'avons pas utilisé les molécules d'ARN messager, trop fragiles, mais des copies de cet ARN messager, l'ADN complémentaire. Nous les obtenons en mélangeant une molécule d'ARN messager avec des nucléotides (les sous-unités de ces molécules) et une enzyme, la transcriptase inverse, qui recopie l'ARN sous forme d'ADN. Nous obtenons un ADN complémentaire que nous cherchons ensuite à recopier en plusieurs exemplaires, afin de déterminer les bases qui les composent. Les biologistes moléculaires ont mis au point des techniques pour insérer les molécules d'ADN complémentaires dans le génome de bactéries ; étalées sur un gel, elles se multiplient, fabriquant des copies de l'ADN complémentaire intégré.

Puis un robot repère les colonies qui ont effectivement intégré les ADN complémentaires et il les prélève. Le robot reconnaît les colonies par leur couleur : les bactéries qui n'ont pas intégré l'ADN complémentaire produisent un pigment bleu. Le robot prélève chaque jour environ 10 000 colonies bactériennes. L'ADN complémentaire des colonies sélectionnées est assez abondant pour être analysé, puis purifié automatiquement. L'ensemble des molécules d'ADN complémentaire provenant d'un même tissu forme ce que l'on nomme une banque.

Les chercheurs de la Société HGS ont préparé des banques d'ADN complémentaires humains pour presque tous les organes et tous les tissus sains, ainsi que pour de nombreux organes et tissus pathologiques.

