

ron 300 gènes uniquement exprimés dans la prostate ; parmi ces gènes, 100 environ ne sont actifs que dans les tumeurs prostatiques et 20 dans les tumeurs qualifiées de malignes par les spécialistes. Avec ces 20 gènes et les protéines qu'ils produisent, nous cherchons à élaborer des tests qui permettront de dépister spécifiquement les

tumeurs malignes de la prostate. Des recherches identiques sont en cours pour les cancers du sein, du poumon, du foie et du cerveau.

Les séquences d'ADN complémentaires servent aussi à la découverte de petites molécules potentiellement thérapeutiques. Les méthodes que les chimistes utilisent pour découvrir et tes-

ter de petites molécules ont notablement progressé au cours des dernières années. Des robots testent rapidement les effets de composés naturels et synthétiques sur des protéines humaines associées à diverses maladies. Jusqu'à présent, on manquait de protéines cibles, mais notre méthode en produit beaucoup, qui sont systématiquement tes-

Quatre décennies de progrès

Les avancées actuelles de la génétique reposent sur quatre décennies de progrès continus dans la connaissance de la mécanique génétique qui règle le fonctionnement des cellules.

Au début des années 1960, les pionniers de la biologie moléculaire, les Britanniques Sydney Brenner et Francis Crick, l'Américain James Watson et les Français François Gros, François Jacob et Jacques Monod conçoivent et mettent en évidence, d'abord chez les bactéries, l'existence d'un intermédiaire dans le fonctionnement des gènes, l'ARN messager. À la fin de la décennie, les Américains Howard Temin et David Baltimore montrent que la transcriptase inverse des rétrovirus est une enzyme capable de recopier l'ARN messager des rétrovirus en ADN complémentaire. C'est en 1975 que les Français François Rougeon et Philippe Kourilsky, et le Suisse Bernard Mach, réalisent le premier clonage dans une bactérie d'un ADN complémentaire copie de l'ARN messager contrôlant la synthèse d'une molécule d'hémoglobine. À partir de 1977, les méthodes de séquençage de l'ADN décrites par l'Américain Walter Gilbert et le Britannique Frederik Sanger donnent accès à la structure des gènes et permettent d'en déduire la conformation primaire des protéines qu'ils codent. La capacité de programmer la synthèse de protéines humaines dans des micro-organismes ouvre la voie à l'essor du génie génétique et à la production de nouveaux médicaments.

Au milieu des années 1980, un grand programme international a été conçu, visant à l'analyse complète du génome humain. L'objectif de la première phase du Projet génome humain, démarrée en 1990, a été d'établir des cartes qui permettent de localiser rapidement les régions chromosomiques contenant des gènes impliqués dans telle ou telle fonction biologique ou dans des pathologies. Le Centre d'études du polymorphisme humain (CEPH) a été fondé en 1983 par Jean Dausset. Les familles sélectionnées qui ont accepté de participer à la collecte d'ADN ont joué un rôle central dans ce travail de cartographie. Les équipes françaises de Daniel Cohen et de Jean Weissenbach (au CEPH et au Généthron), soutenues par l'Association française de lutte contre les myopathies, l'AFM, et par les donateurs du Téléthon ont apporté une contribution notable.

La seconde phase du Projet génome humain visant à déterminer la séquence complète des trois milliards de nucléotides dans les 23 paires de chromosomes est en cours d'organisation. Aujourd'hui, moins de deux pour

cent de l'ensemble a été déchiffré, et il faudra encore de longues années pour achever le déchiffrement.

Afin d'accéder plus rapidement à la connaissance de la structure fine des gènes, de leur position précise sur les chromosomes, mais aussi de leur lieu de fonctionnement dans l'organisme, plusieurs équipes à travers le monde ont entrepris à partir de 1990 le séquençage systématique de collections de clones d'ADN complémentaires. Cette initiative a été le fait de chercheurs du milieu académique, tels Sydney Brenner et moi-même en Europe, Kenichi Matsubara au Japon, James Sikela et Craig Venter aux États-Unis. Ce dernier a poursuivi son travail au sein d'un institut privé, *TIGR*, financé par la Société *HGS* de William Haseltine et le Laboratoire pharmaceutique *SmithKline Beecham*. Une autre société américaine, *Incyte Pharmaceuticals*, a également développé une importante base de données de séquences d'ADN complémentaires qu'elle met à la disposition de ses clients de l'industrie pharmaceutique.

Poursuivant l'effort que j'ai entrepris en France en 1990 avec le programme Genexpress (il s'agit d'une collaboration entre le CNRS et l'AFM réalisée avec le concours du Laboratoire Généthron et le soutien de l'Union européenne), j'ai fondé en 1993 avec mes collègues Bento Soares, de l'Université Columbia à New York, Greg Lennon, à Livermore, et Mihael Polymeropoulos, à Bethesda, le Consortium international IMAGE. Nous cherchons à collecter le maximum de données biologiques et génétiques pertinentes en favorisant l'étude des mêmes collections de clones d'ADN complémentaires de référence, et la diffusion des résultats dans les bases de données publiques internationales. Ainsi, nos efforts conjugués avec ceux de nombreux laboratoires européens, japonais et américains, notamment le centre génome de l'Université de Washington à Saint Louis, financé par la Société *Merck*, permettent aux chercheurs du monde entier d'avoir accès à des connaissances – au moins partielles – sur la majorité des transcrits des gènes humains. Une collaboration équilibrée entre les pouvoirs publics, les fondations, les associations qui soutiennent la recherche en génétique et les industriels est indispensable pour que l'on puisse déterminer dans un proche avenir la séquence complète de tous les transcrits du génome humain, comprendre la fonction des protéines qu'ils codent, et utiliser ces nouvelles connaissances pour le diagnostic, la prévention et le traitement des maladies.

Charles AUFFRAY, CNRS-UPR 420, Villejuif