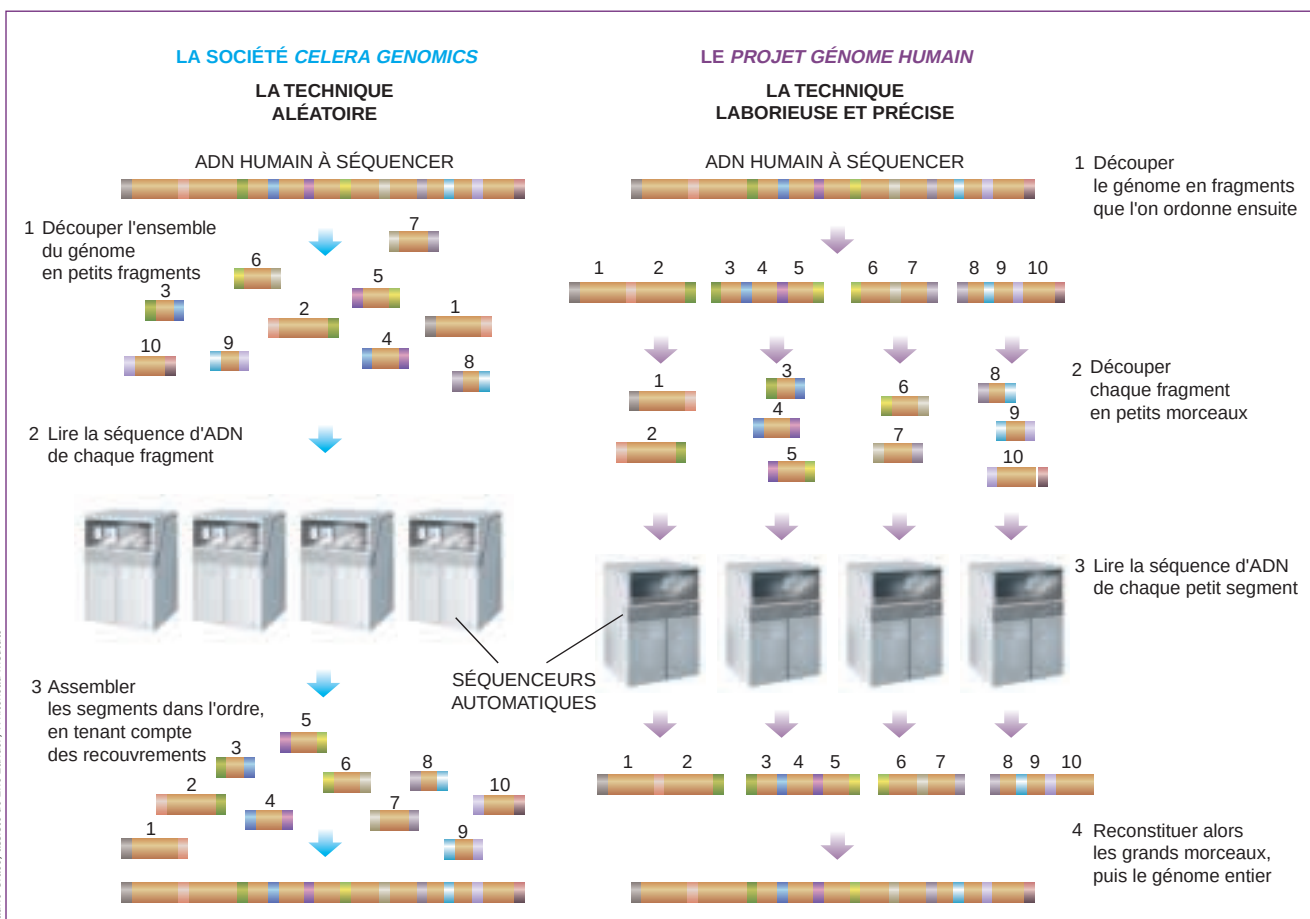




### 3. LES STRATÉGIES DE SÉQUENÇAGE.

autre version du même médicament. D'autres sociétés mettent au point des tests sanguins qui détecteront des gènes pathogènes et prévoiront, par exemple, l'apparition de la maladie de Huntington. Enfin, ultime Graal, la thérapie génique, qui vise à réintroduire directement des gènes fonctionnels dans l'organisme du malade, suscite de nombreux espoirs.

Après s'être uniquement intéressés aux 99,9 pour cent de nos gènes que nous partageons avec nos voisins, les généticiens et les sociétés pharmaceutiques ont compris l'intérêt des 0,1 pour cent de nos gènes qui varient : la modification, ou polymorphisme, d'un seul nucléotide, tel un T à la place d'un C dans la séquence d'un gène, peut entraîner un dysfonctionnement.

Ces variations génétiques ténues expliquent les variations d'efficacité d'un grand nombre de médicaments : certains ne sont efficaces que sur 30 à 50 pour cent de la population ; dans des cas extrêmes, un produit qui sauve une personne peut en intoxiquer une autre. Par exemple, la Rezu-

line, administrée contre certains diabètes, a été associée à plus de 60 pour cent de décès par empoisonnement hépatique. Un test génétique individualisé serait utile en déterminant si un tel médicament peut vous soigner efficacement ou risque de vous tuer.

Des géants de la pharmacie s'associent à de plus petites sociétés spécialistes de génomique : aujourd'hui, la médecine personnalisée n'en est qu'au stade de l'éprouvette, mais certains experts lui prédisent un avenir florissant.

#### Des brevets...

La connaissance du génome modifiera, sans doute aussi, la conduite des essais thérapeutiques et inaugurerait une nouvelle médecine. Pourtant, les difficultés restent de taille. Certaines sont d'ordre technique : on devra chercher la fonction réelle des gènes qui seront trouvés dans le génome. Des problèmes sociaux et politiques se posent aussi : le diagnostic d'une maladie incurable qui se manifesterait dans 20 ans est-il sou-

haitable ? Enfin, l'un des points délicats est celui des brevets : comment peut-on breveter un gène ?

Personne ne s'alarme lorsqu'une marque de voitures dépose un brevet pour un nouveau modèle ou quand une société de micro-électronique protège un nouveau système. En revanche, beaucoup s'indignent quand les groupes industriels revendiquent des droits sur l'ADN humain. Le problème est complexe, car de tels brevets sont parfois, pour les sociétés, le seul moyen de mettre au point des tests ; ainsi, sans brevets, la Société *Myriad Genetics* n'aurait pu mettre au point les tests de dépistage de mutations dans les gènes *BRCA1* et *BRCA2*, associées au cancer du sein et de l'ovaire.

De nombreux biologistes conviennent que les brevets semblent nécessaires, mais certains se plaignent que les sociétés privées profitent des découvertes qui ont demandé un travail de séquençage contraignant avec les fonds publics. Les données accessibles sur le site *GenBank* fournissent au monde entier un aperçu sans

précèdent sur ce qui constitue un être humain : en avril 2000, 35 000 personnes ont consulté sur *Internet*, chaque jour, le site *GenBank*. Certaines de ces personnes travaillent dans des sociétés qui établissent des catalogues de gènes, afin d'en breveter les utilisations potentielles. Par exemple, la Société *Incyte* a obtenu plus de 500 brevets de gènes complets, et elle en a demandé 7 000 autres. Pourtant, la fonction des gènes brevetés parfois n'est pas connue. Simultanément, la Société *Incyte* – et d'autres – vendent par *Internet* la séquence de plus de 100 000 gènes ou des exemplaires réels de ces gènes.

De nombreux biologistes craignent que de telles activités ne ralentissent les recherches : si l'accès aux informations est protégé ou si l'utilisation des gènes est limitée par des brevets, l'étude de nombreuses maladies sera entravée.

### ...et des tests

Alors que le débat fait rage, les États ajoutent à la confusion. Ainsi, en mars 2000, au cours d'une déclaration à la presse ambiguë, Bill Clinton et Tony Blair ont revendiqué un libre accès aux résultats bruts des études de séquençage : les sociétés privées de génomique qui avaient précieusement protégé leurs séquences semblaient visées. Suite à la conférence de presse et, surtout, à la chute des cours des actions en Bourse des sociétés concernées, les dirigeants de certaines d'entre elles ont annoncé la mise à disposition gratuite de leurs résultats bruts sur le génome. Cependant, dans les semaines suivantes, des responsables du gouvernement américain ont précisé que les brevets pour de nouveaux produits de santé d'origine génétique restaient autorisés.

En France, les lois de bioéthique promulguées en 1994 interdisent la commercialisation de tout produit d'origine humaine. Toutefois, au niveau européen, l'interdiction est plus floue : un élément isolé du corps humain, notamment la séquence d'un gène, peut être breveté s'il a été isolé ou produit. Le gouvernement français hésite à incorporer cette directive dans le droit français et le ministre de la Recherche reste opposé aux brevets des séquences d'ADN.

Au cœur du débat figure l'inventivité et la démonstration de l'utilité

des séquences brevetées. Aujourd'hui, les brevets découlent principalement des analyses informatiques des gènes : à partir de séquences complètes ou partielles de gènes, on détermine la séquence en acides aminés de la protéine codée par le gène. En comparant cette protéine hypothétique à des protéines connues, on cherche la fonction du gène et son utilité pour la mise au point d'un médicament ou d'un test de diagnostic. Ce résultat est la base de la demande de brevet.

Aujourd'hui, les brevets concernent plus de 740 tests génétiques qui sont déjà commercialisés ou sont en cours de mise au point. Cependant, les lacunes de la génétique sont considérables : par exemple, plusieurs années après la mise au point des tests des gènes *BRCA1* et *BRCA2*, les généticiens ignorent la contribution exacte des mutations de ces gènes au risque de cancer chez les femmes. Ce n'est qu'en août 2000 que des biologistes ont découvert que la protéine codée par le gène *BRCA1* participe, avec d'autres, au repliement de l'ADN dans le noyau des cellules et commande ainsi l'expression d'autres gènes. Pour la maladie de Huntington, le test identifie exactement la modification du gène, mais il n'indique ni l'âge auquel apparaîtront les symptômes ni la gravité et la progression de la maladie.

Les conséquences sociales de ces tests sont également importantes. La présence d'une maladie dans une famille peut inciter une personne à subir un test génétique de dépistage, et les employeurs ou les assureurs pourraient utiliser les résultats à des fins discriminatoires. Une législation pour protéger les individus et bannir la discrimination génétique est nécessaire. Ainsi, le séquençage pour porteur d'espoir, mais aussi d'abus : la possession des résultats compte moins que leur utilisation.

---

Kathryn BROWN est journaliste scientifique.

E. PENNISI, *Are Sequencers Ready to Annotate the Human Genome?*, in *Science*, vol. 287, n° 5461, page 2183, 24 mars 2000.

E. GREEN, *The Human Genome Project and Its Impact on the Study of Human Disease*, in *Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*, sous la direction de Charles R. Scriver, huitième édition, McGraw-Hill, 2000.

---

# La bio-informatique

**KEN HOWARD**

*Une nouvelle discipline issue de la biologie et de l'informatique transforme des données brutes du séquençage du génome en informations utiles aux biologistes.*

**E**n 1967, dans le film *Le lauréat*, un ami du héros lui murmure : «le plastique» ; en lui désignant le grand secteur industriel des années 1970, il l'invite à y faire carrière. Si le film était tourné aujourd'hui, le mot «plastique» serait remplacé par «bio-informatique».

Le séquençage du génome humain, c'est-à-dire la lecture des nucléotides A, C, T et G qui constituent le code génétique humain, a fourni trois milliards de bits d'information : pour les stocker, on devrait utiliser plus de 2 000 disquettes informatiques. Pourtant, aussi impressionnante soit-elle, cette information n'est rien par rapport à ce que l'on vise : on ignore encore où et quand les gènes sont activés ; quelles sont les petites différences génétiques entre individus, nommées polymorphismes mononucléotidiques ; quelles sont les structures des protéines codées par les gènes ; comment les protéines interagissent (voir l'article de Carol Ezzell) et interviennent dans les maladies... De surcroît, le génome humain ne sera exploré que si on le compare aux génomes d'organismes dits

modèles, telles la drosophile et la souris. Au total, les biologistes font face à un «raz de marée» de données. Si la bio-informatique parvient à utiliser ces données, elle changera le visage de la médecine.

Plusieurs sociétés vendent des produits et des services de bio-informatique : elles proposent, par exemple, de collecter et de stocker les données, d'effectuer des recherches dans des banques de données et d'interpréter les données. Leurs clients sont des laboratoires pharmaceutiques et des sociétés de génie génétique, qui déboursent parfois des sommes importantes pour de tels services. Selon des experts financiers, le chiffre d'affaires de la bio-informatique devrait atteindre 15 milliards de francs.

Pourquoi ? Parce que la bio-informatique aide à trouver plus efficacement les principes actifs de médicaments que les méthodes classiques : en identifiant les molécules anormales qui causent les maladies, elle facilite le tri des molécules testées. Elle réduit ainsi le temps de recherche et de mise au point des médicaments et augmente donc le temps pendant lequel

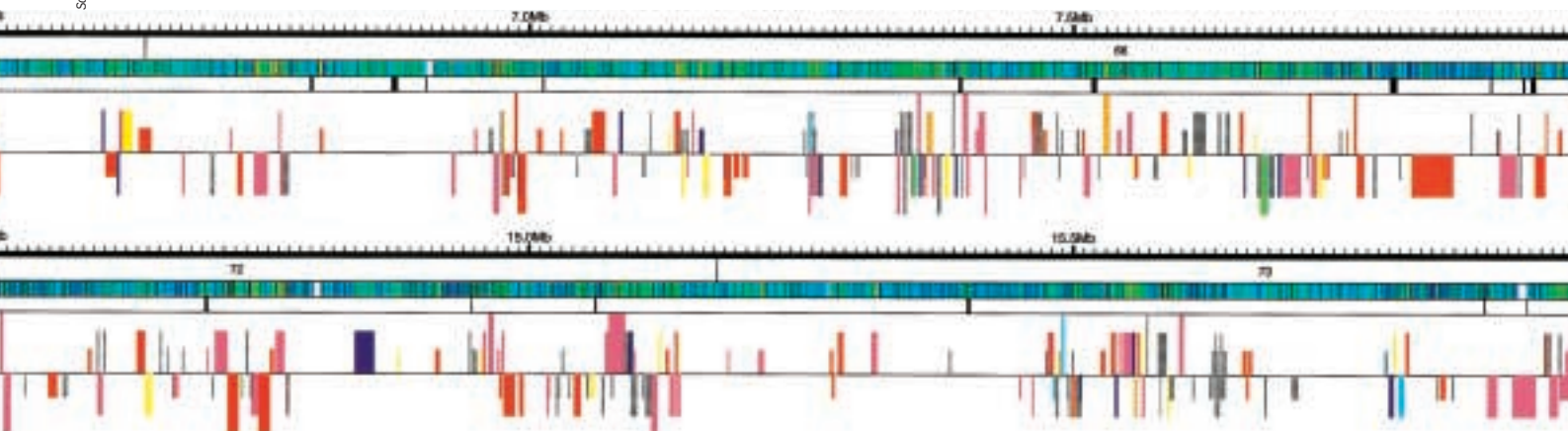
un médicament est en vente avant l'expiration de son brevet : un an de gagné dans la commercialisation d'un médicament, c'est parfois plusieurs milliards de francs de gains supplémentaires.

Toutefois, avant d'éventuelles retombées financières, les entreprises de bio-informatique doivent apprendre à assimiler la pléthore de données génomiques et affiner leur techniques d'analyse. Dans un souci de prospective, elles doivent aussi se donner des objectifs plus ambitieux, telle la recherche de relations entre les diverses informations et discerner un schéma global.

## Du bricolage à l'automatisation

La discipline est née au début des années 1980, quand le Laboratoire européen de biologie moléculaire, puis le Département américain de l'énergie ont créé les banques de données EMBL et GenBank pour enregistrer les courtes séquences d'ADN que les biologistes commençaient à obtenir. Initialement, la structure était réduite à une seule

Sciences, vol. 287, n° 5461, 24 mars 2000



1. CES CARTES DE CHROMOSOMES de la drosophile illustrent une utilisation de la bio-informatique : la comparaison des gènes de divers organismes. Les barres montrent les régions où les gènes de la mouche sont semblables aux gènes d'autres espèces.