La Génomique et l'Après-Génome: Promesses et Défis

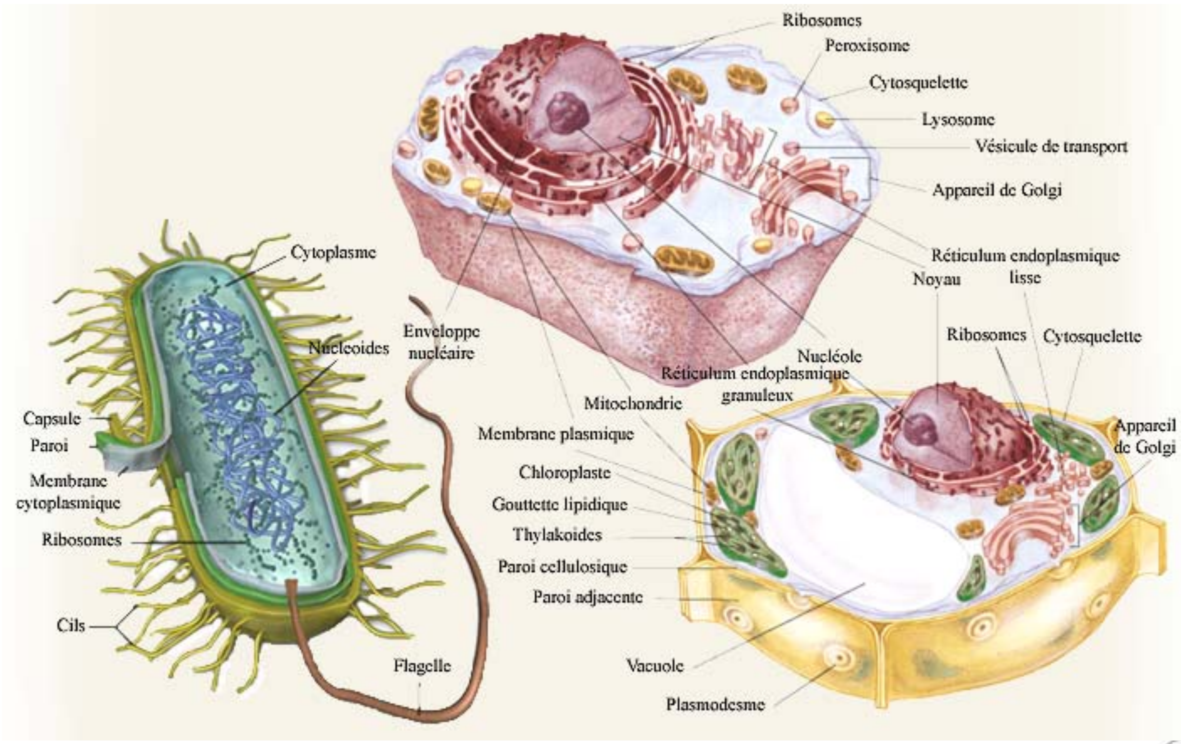
Jean-Philippe Vert

Inserm

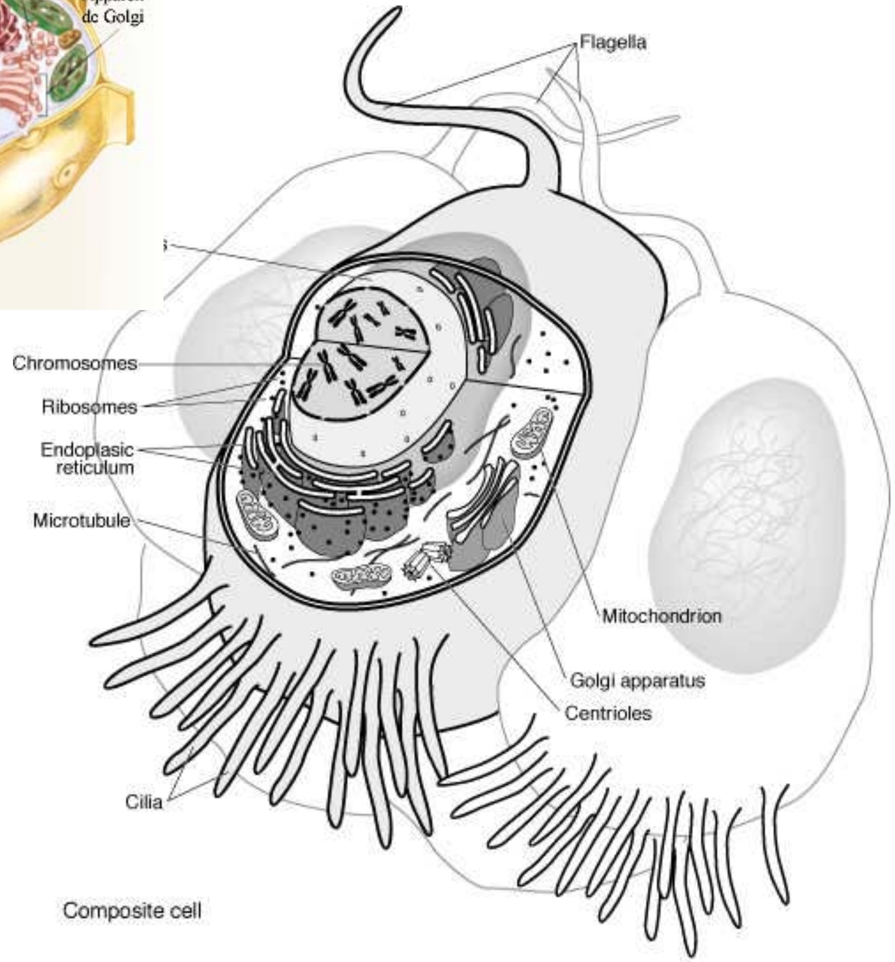
MINES ParisTech

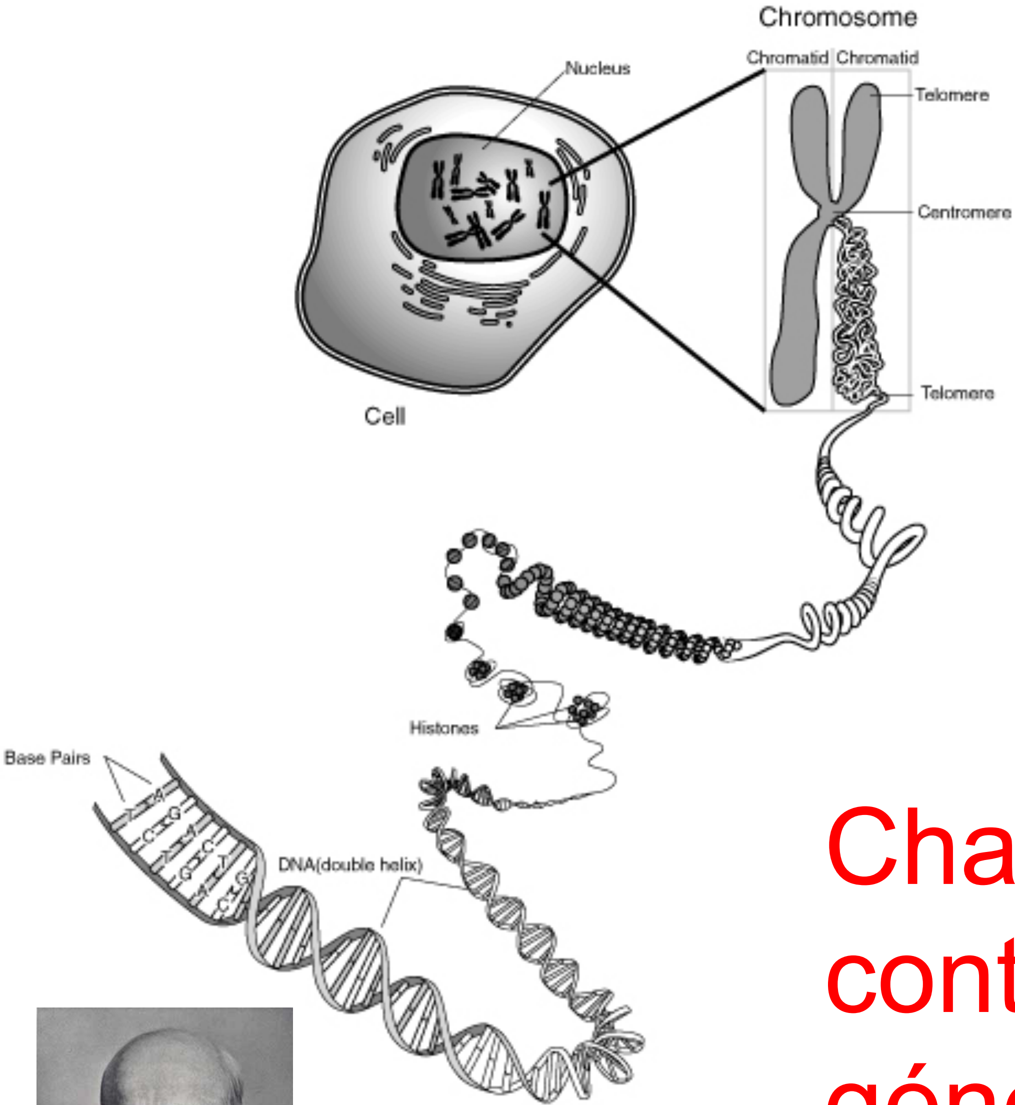
institut Curie

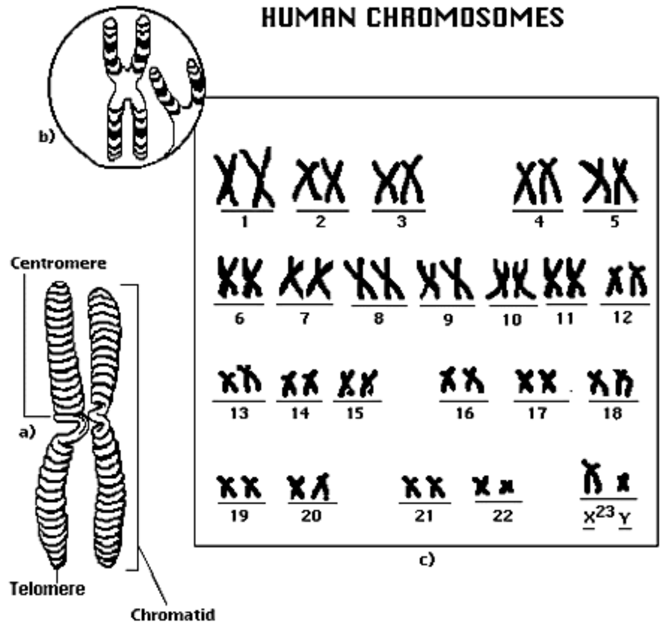
Ensemble, prenons le cancer de vitesse.

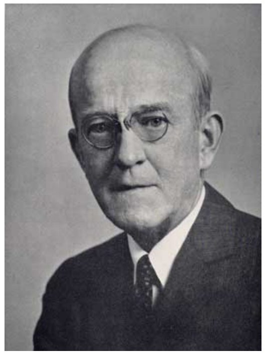


Tous les êtres vivants sont faits de cellules





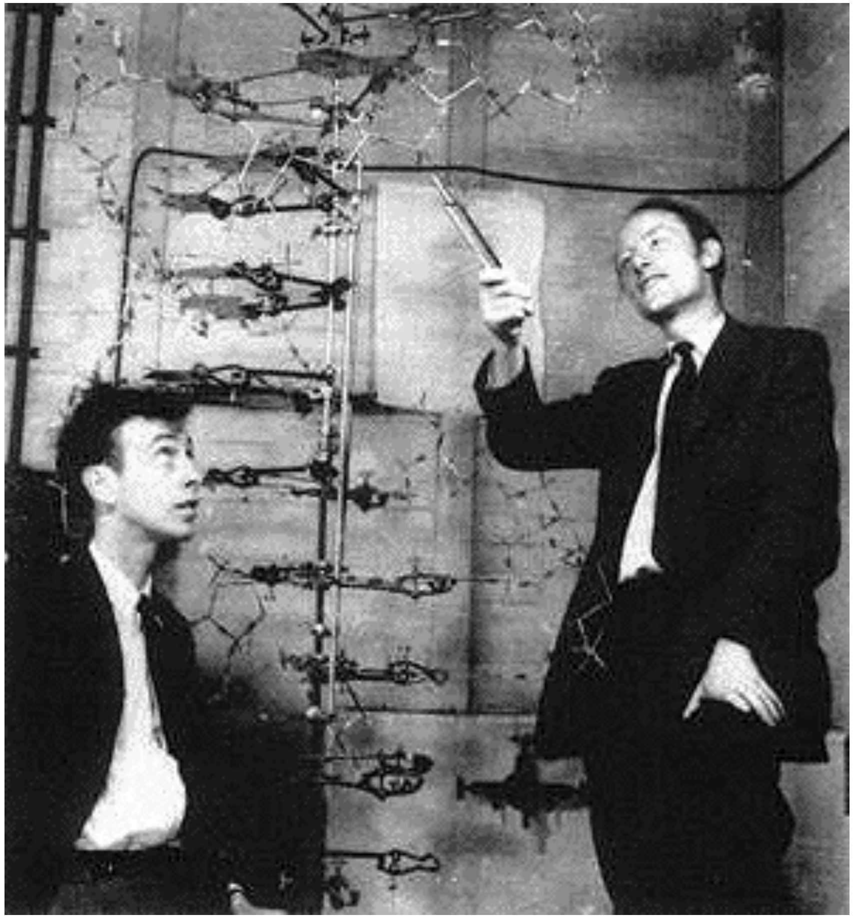


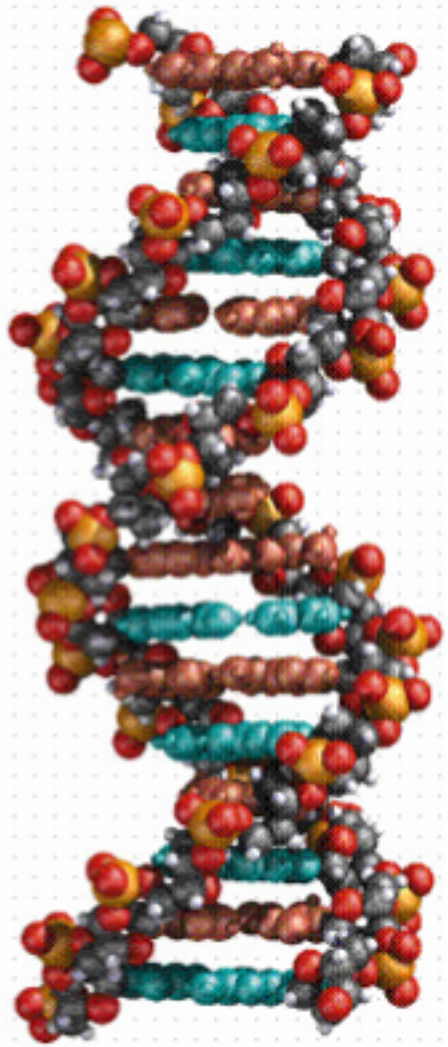


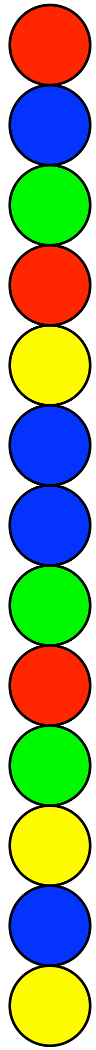
(Avery, 1944)

Chaque cellule contient le patrimoine génétique de l'individu sous forme d'ADN

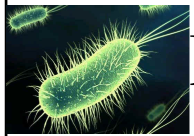
Structure de l'ADN



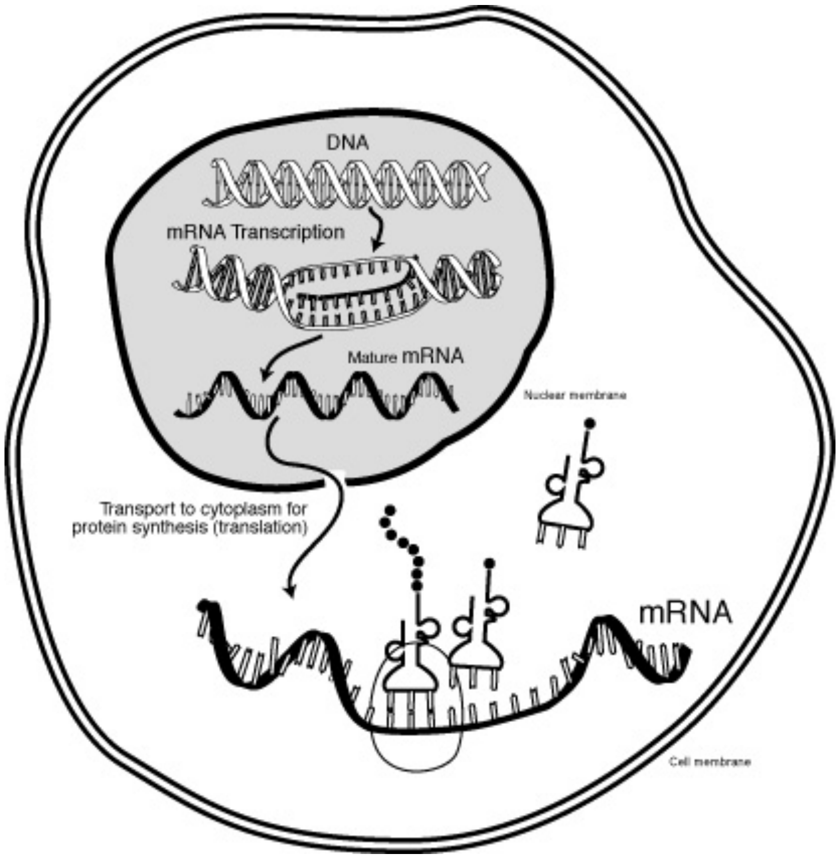




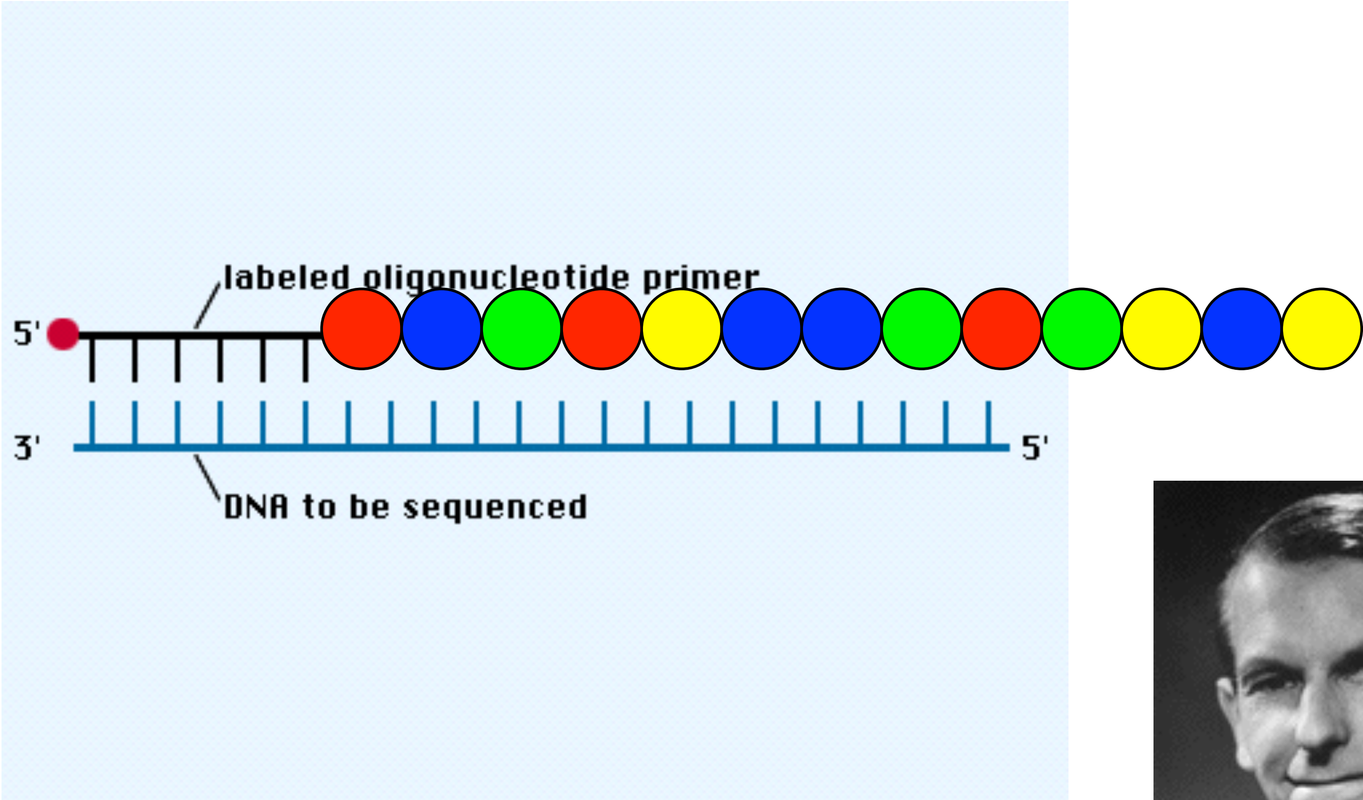
J.D. Watson & F.H.C. Crick (1953) Molecular structure of Nucleic Acids. *Nature*, **171**:737-738.

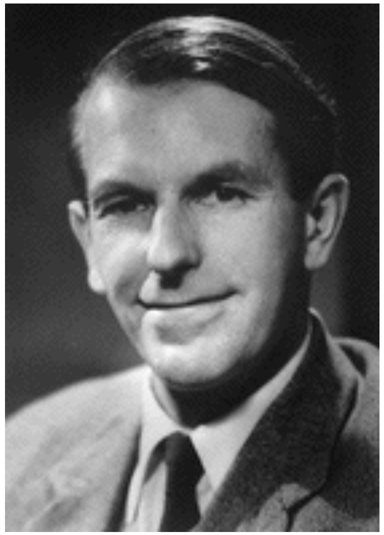
Organisme	Chromosomes	Taille du génome	
 Bactéries	1	400,000 à 10,000,000	*< 1*
 *La recherche du temps perdu…*	*7*	*9,609,000*	*1*
 Levure	12	14,000,000	*1,5*
 Mouche	4	300,000,000	*30*
 Homme	46	6,000,000,000	*600*
 Tulipe	60	30,000,000,000	*3,000*

L'ADN est le «programme» de la cellule



Séquençage de génome
= lire le programme

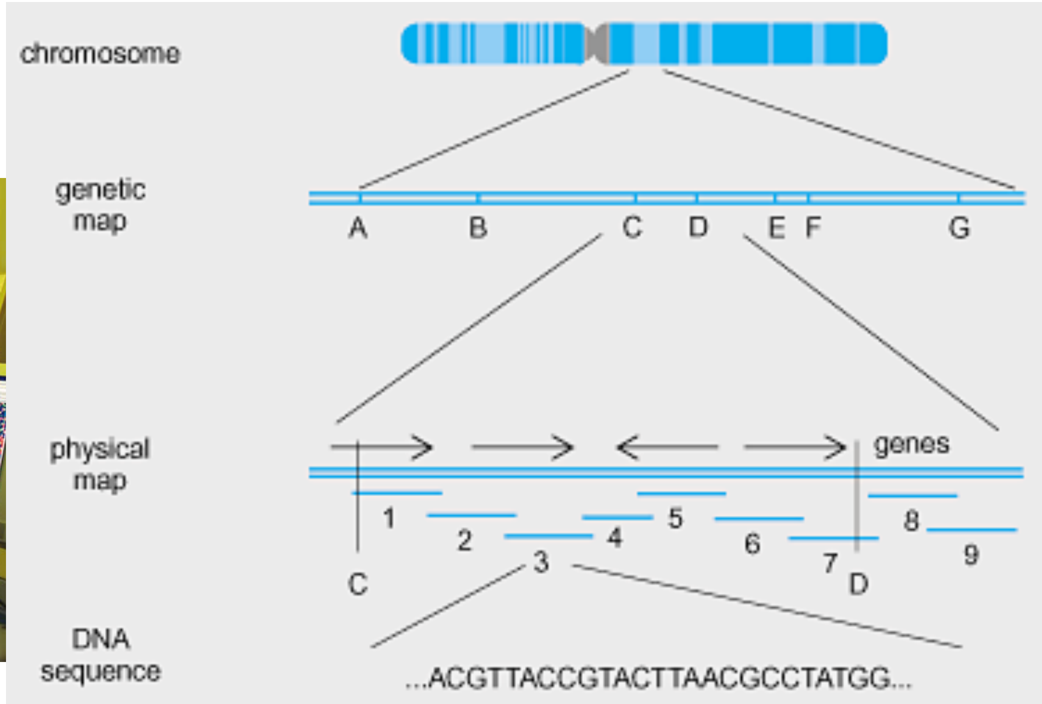




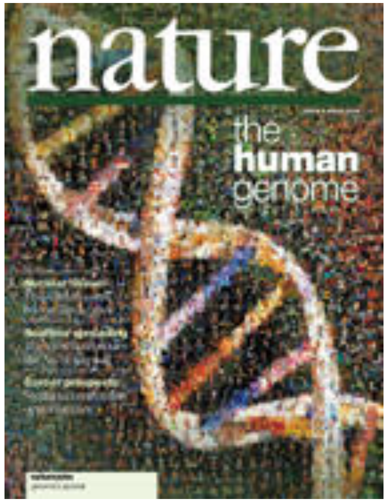
Frederick Sanger, Nobel 1958/1980

Projet Génome Humain (1990-2003)

- But : séquencer les 3,000,000,000 de bases du génome humain
- Consortium de 20 laboratoires, 6 pays
- Coût : environ $3,000,000,000



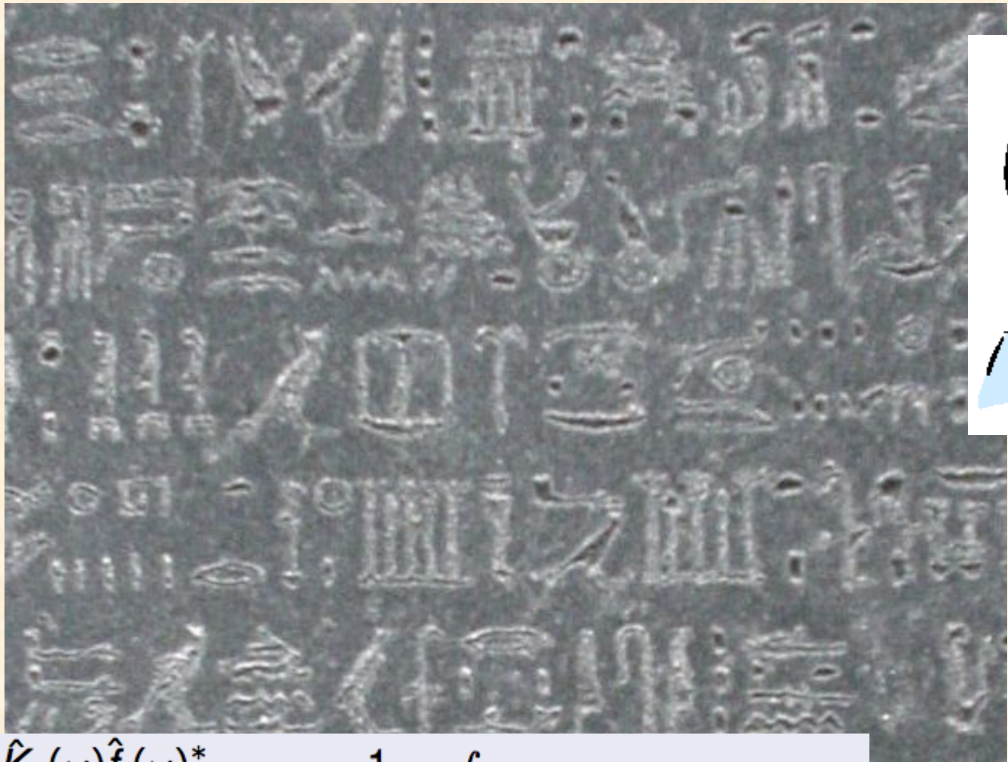
Février 2001 :
Ebauches du génome humain



Avril 2003: Version finale!

50 Years of DNA: *From Double Helix to Health*
A Celebration of the Genome

Le « décryptage » du génome

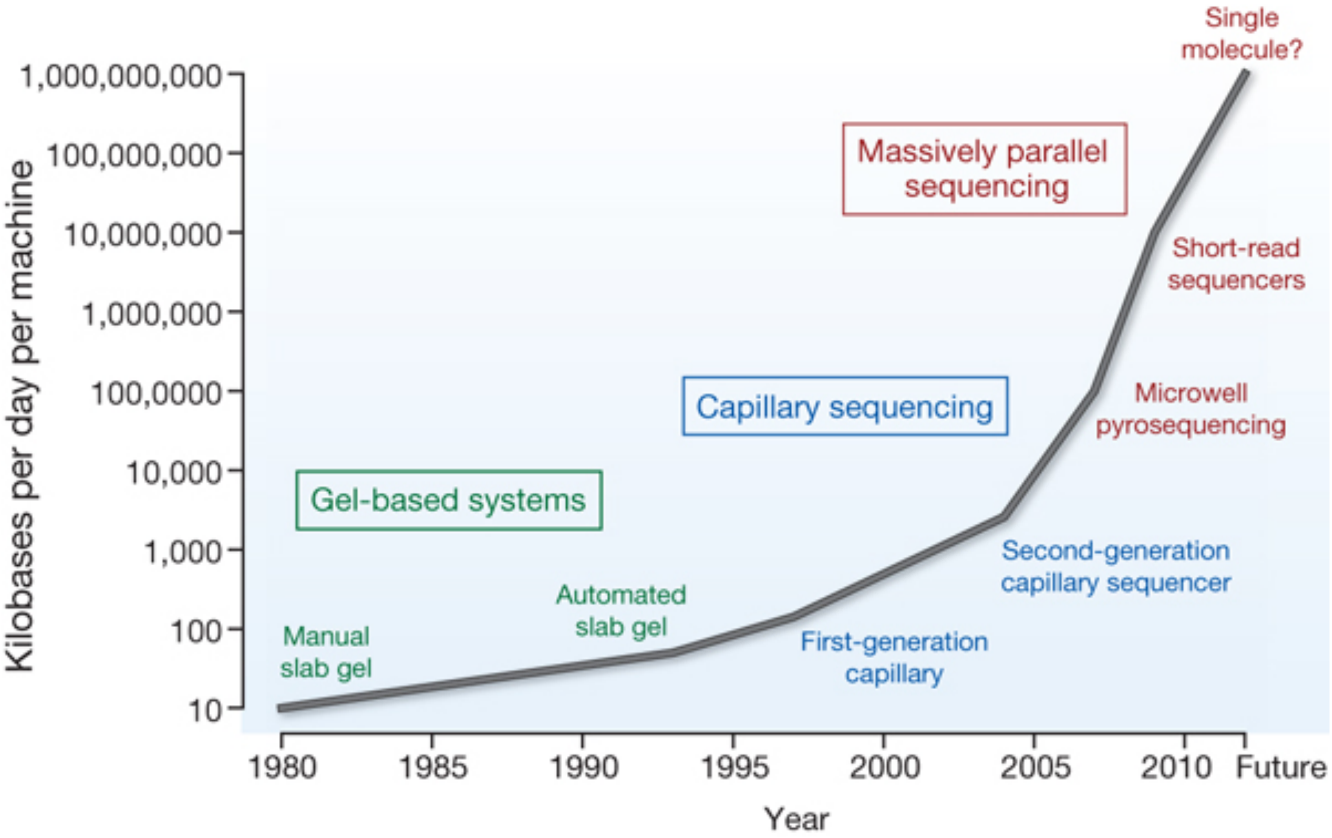


$$\langle f, K_x\rangle_{\mathcal{H}} = \frac{1}{(2\pi)^d}\int_{\mathbb{R}^d} \frac{\hat{K}_x(\omega)\hat{f}(\omega)^*}{\hat{\kappa}(\omega)}\, d\omega = \frac{1}{(2\pi)^d}\int_{\mathbb{R}^d} \hat{f}(\omega)^*\, e^{-i\omega.x} = f(x)$$

$$K(\mathbf{x}, \mathbf{y}) = \sum_{k=1}^{\infty} \lambda_k \psi_k(\mathbf{x})\, \psi_k(\mathbf{y}) = \langle \Phi(\mathbf{x}), \Phi(\mathbf{y})\rangle_{l^2}$$

- Peu de gènes (20~25,000)
- On ignore le rôle de 97% de l'ADN

Les progrès continuent…



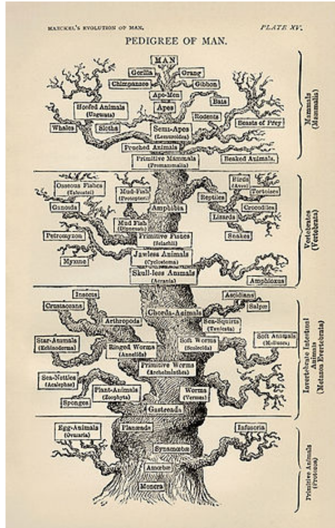
$ / € ↘

 ↗

MR Stratton *et al*. *Nature* **458**, 719-724 (2009) doi:10.1038/nature07943

Variations génomiques

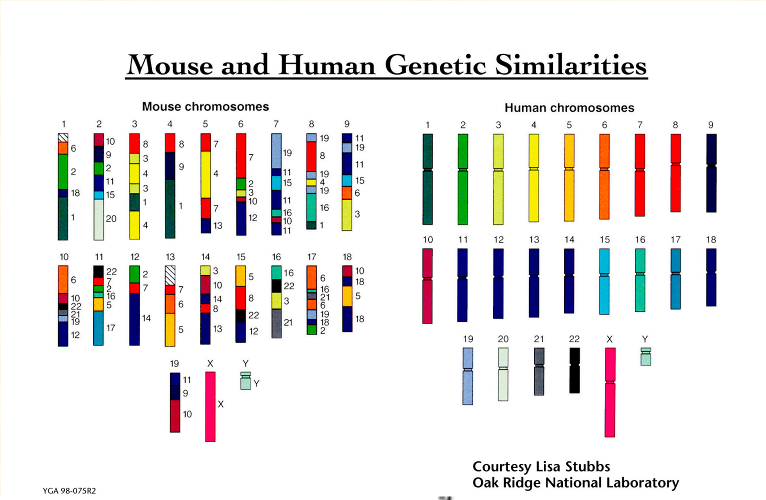
- Entre **espèces**
  - *> 1 lettre / ligne*

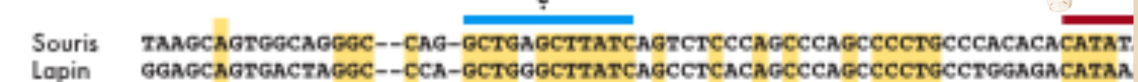


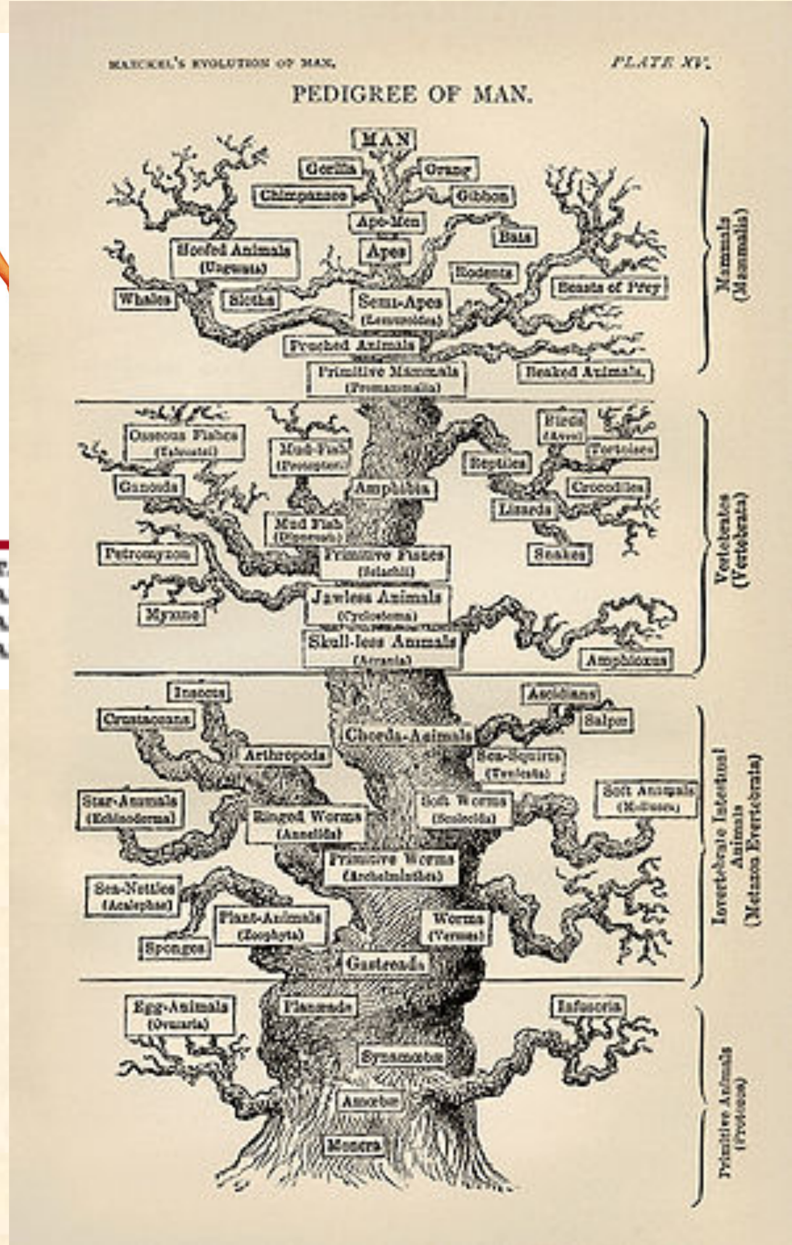
- Entre **individus**
  - *1 lettre / page*

- Entres **cellules**
  - *< 1 lettre / livre*

Variations entre espèces

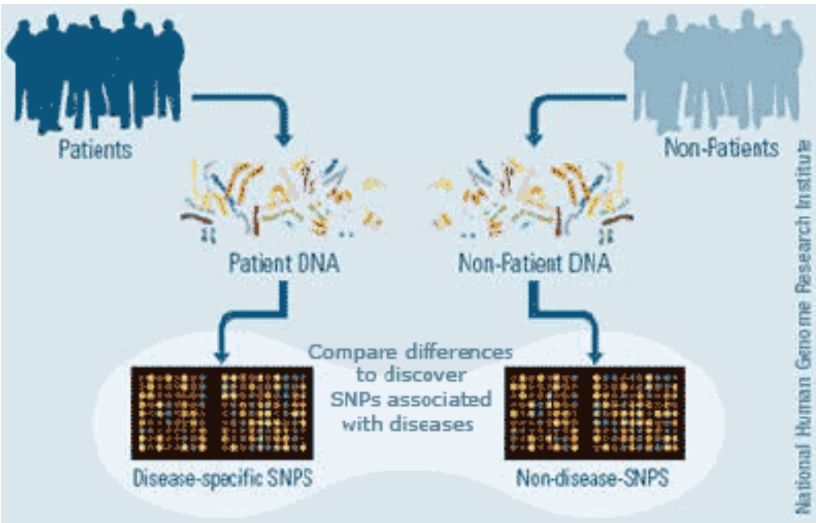




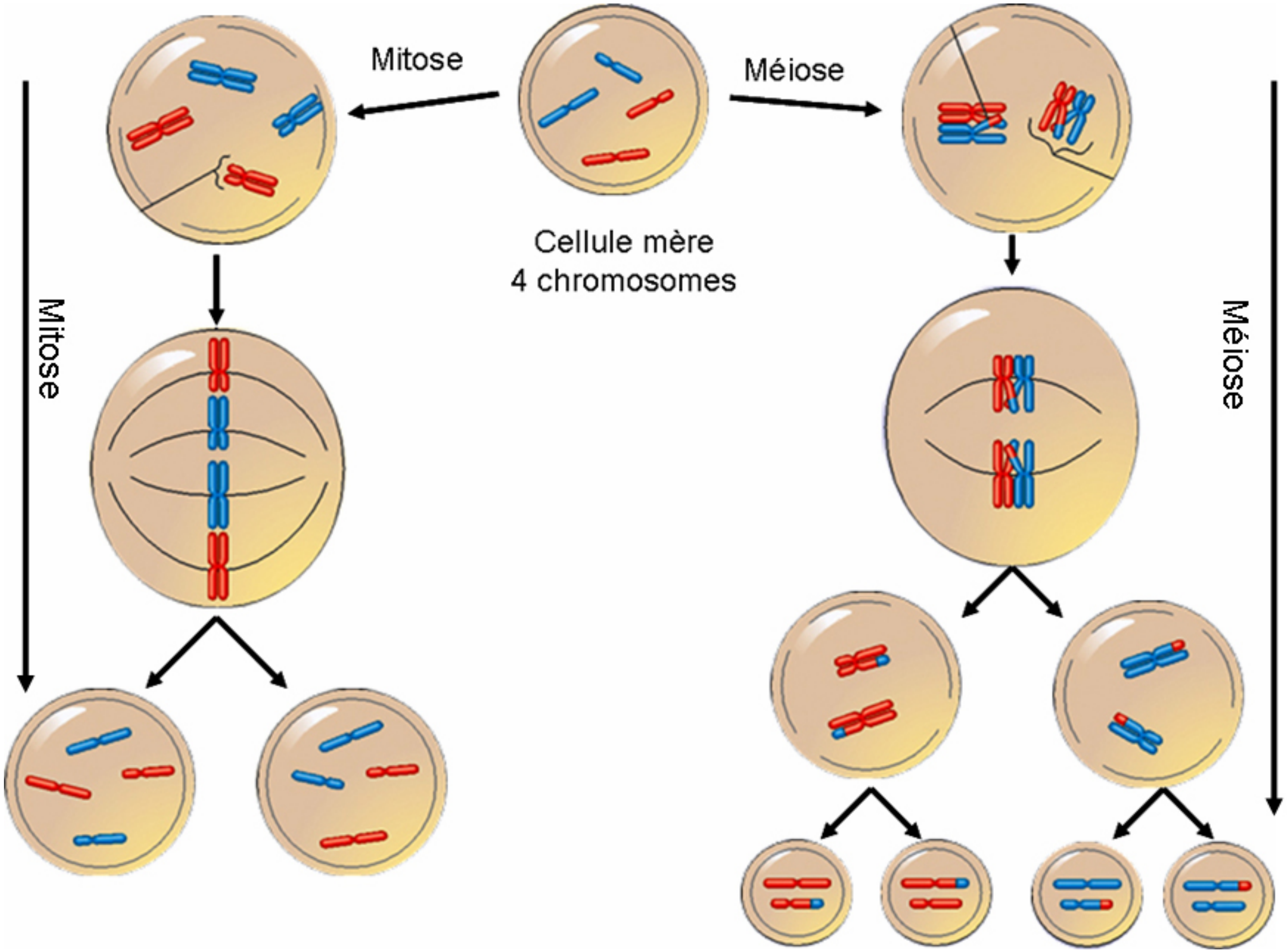


Variations entre individus

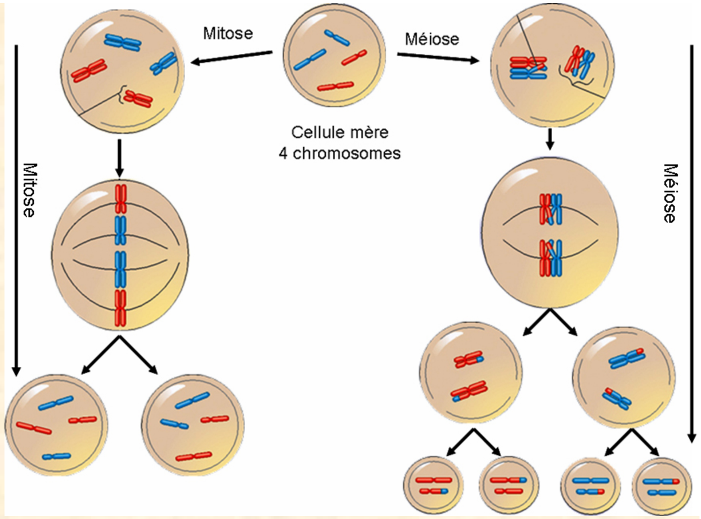
- Prédisposition génétique à des maladies
- Médecine personnalisée (« pharmaco-génomique »)
- Identification (sécurité, paternité, criminalité…)



La division cellulaire



Variations entre cellules



- Une dizaine d'erreurs de copies par division cellulaire en temps normal
- Le taux d'erreur augmente sous l'effet d'agents mutagènes

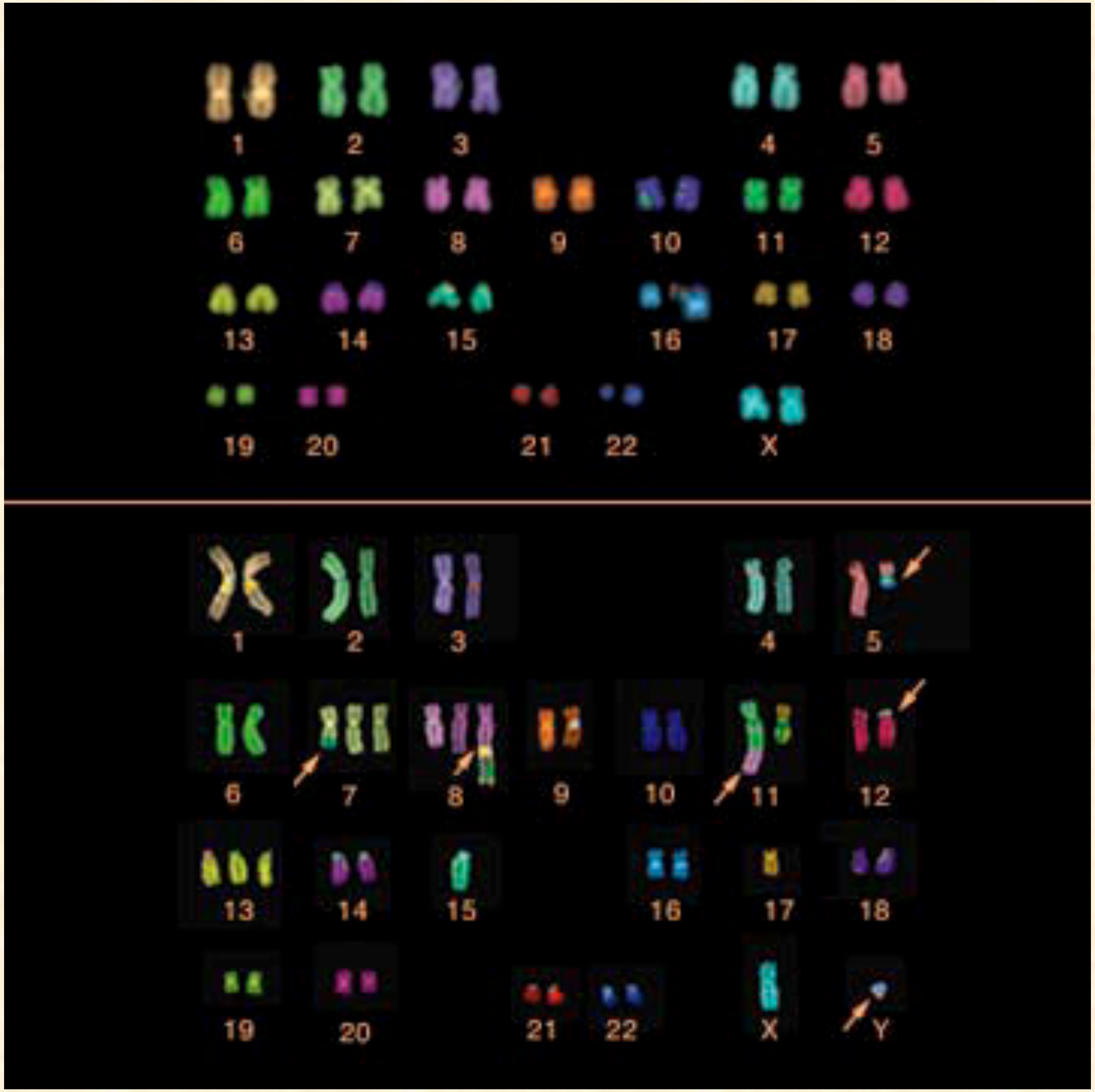
tabac

aflatoxine

Radiations ionisantes

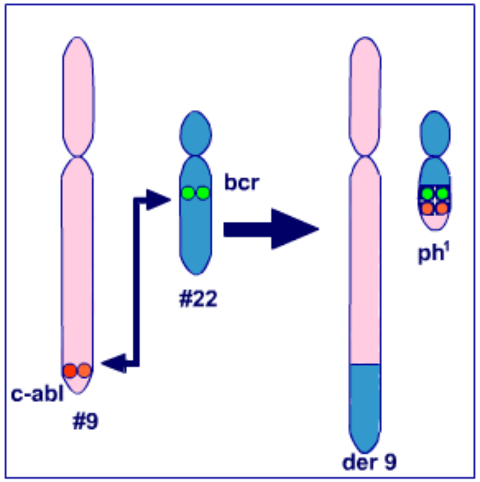
Normal

Cancer



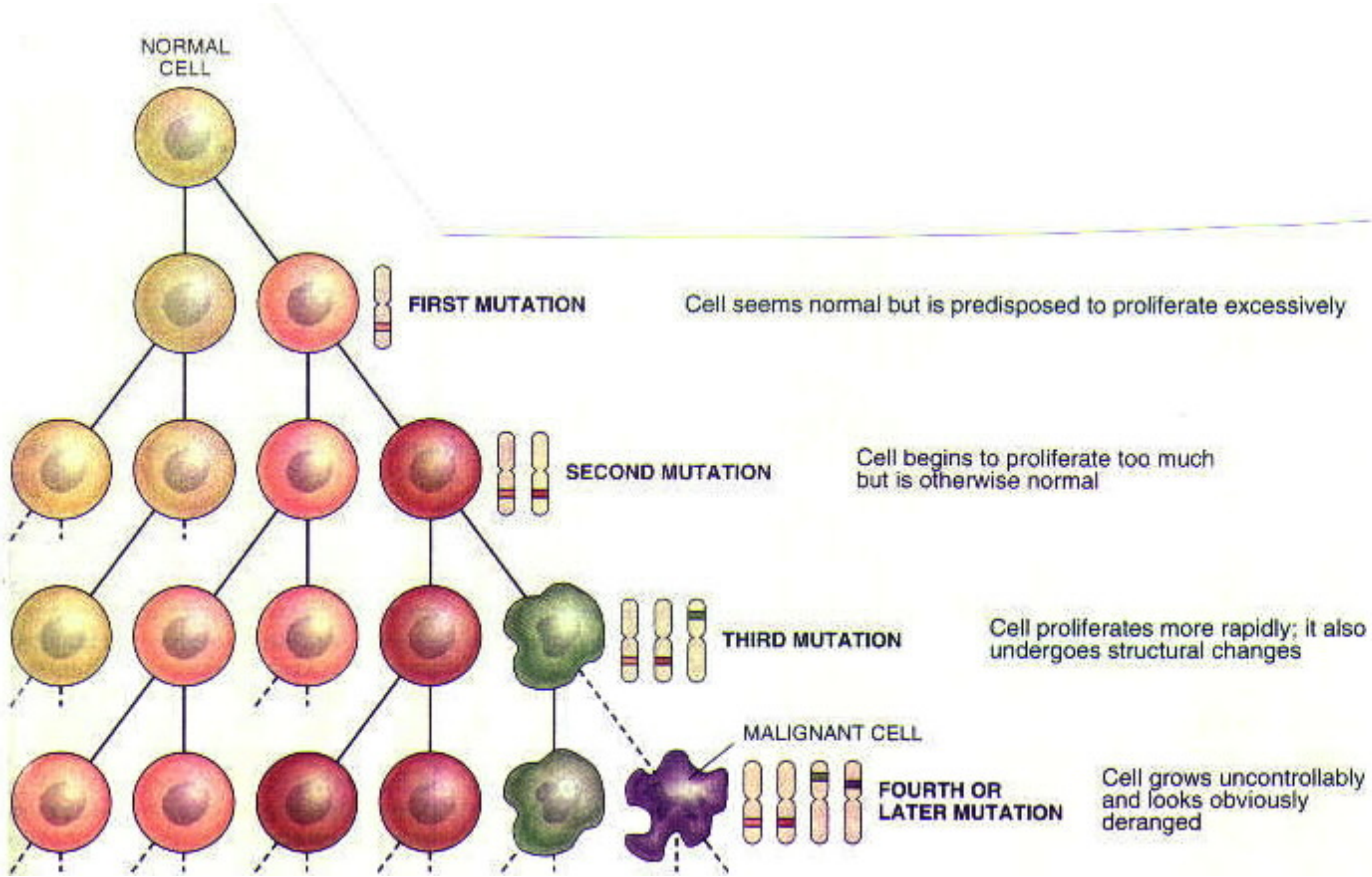
Le cancer est une maladie « génétique »?

- ~1900: von Hansemann, Boveri voient des anomalies chromosomiques au microscope
- 1973: translocation de Philadelphie dans 95% des CML

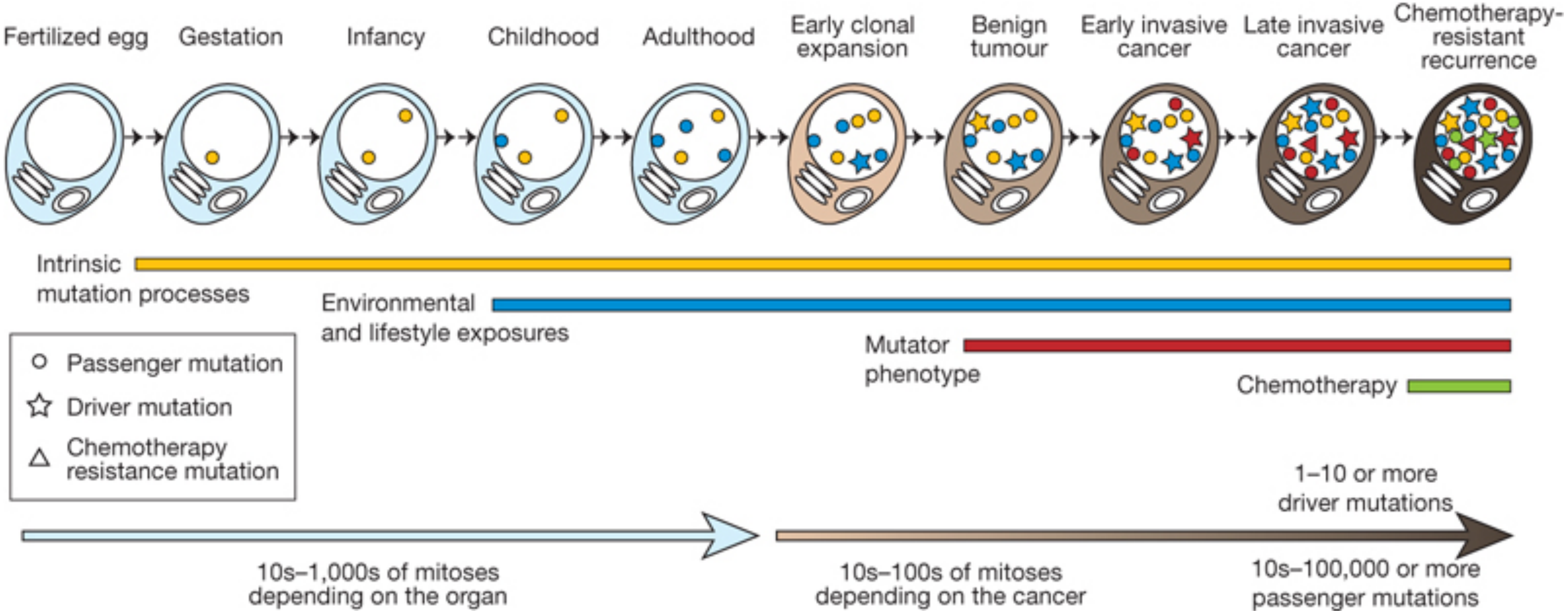


- 1982: mutation HRAS
- Depuis 1982: des centaines de « gènes du cancer »

Mutations et compétition entre cellules

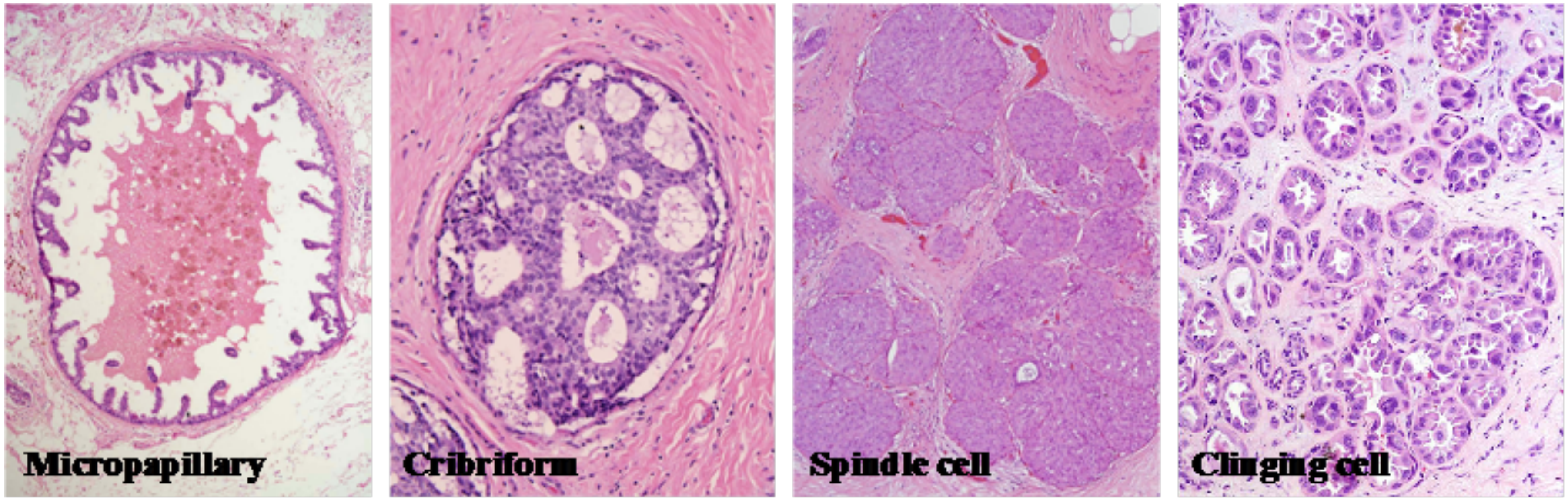


Les mutations s'accumulent au cours de la vie



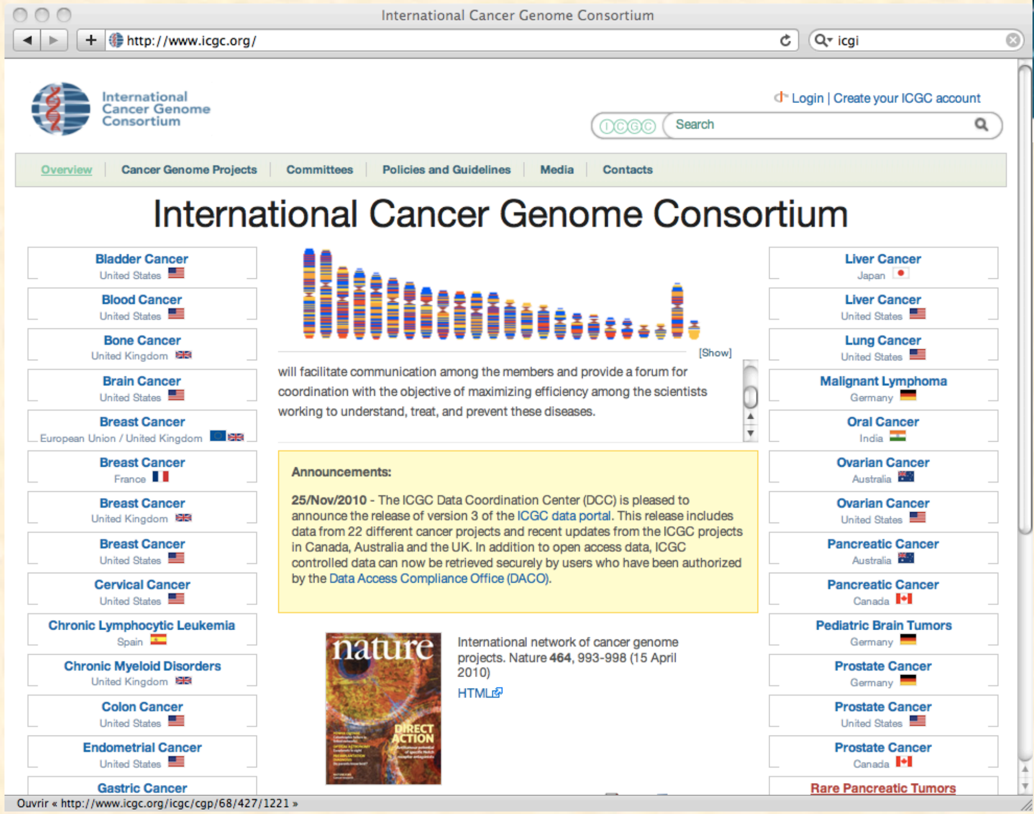
MR Stratton *et al*. *Nature* **458**, 719-724 (2009) doi:10.1038/nature07943

Hétérogénéité des cancers

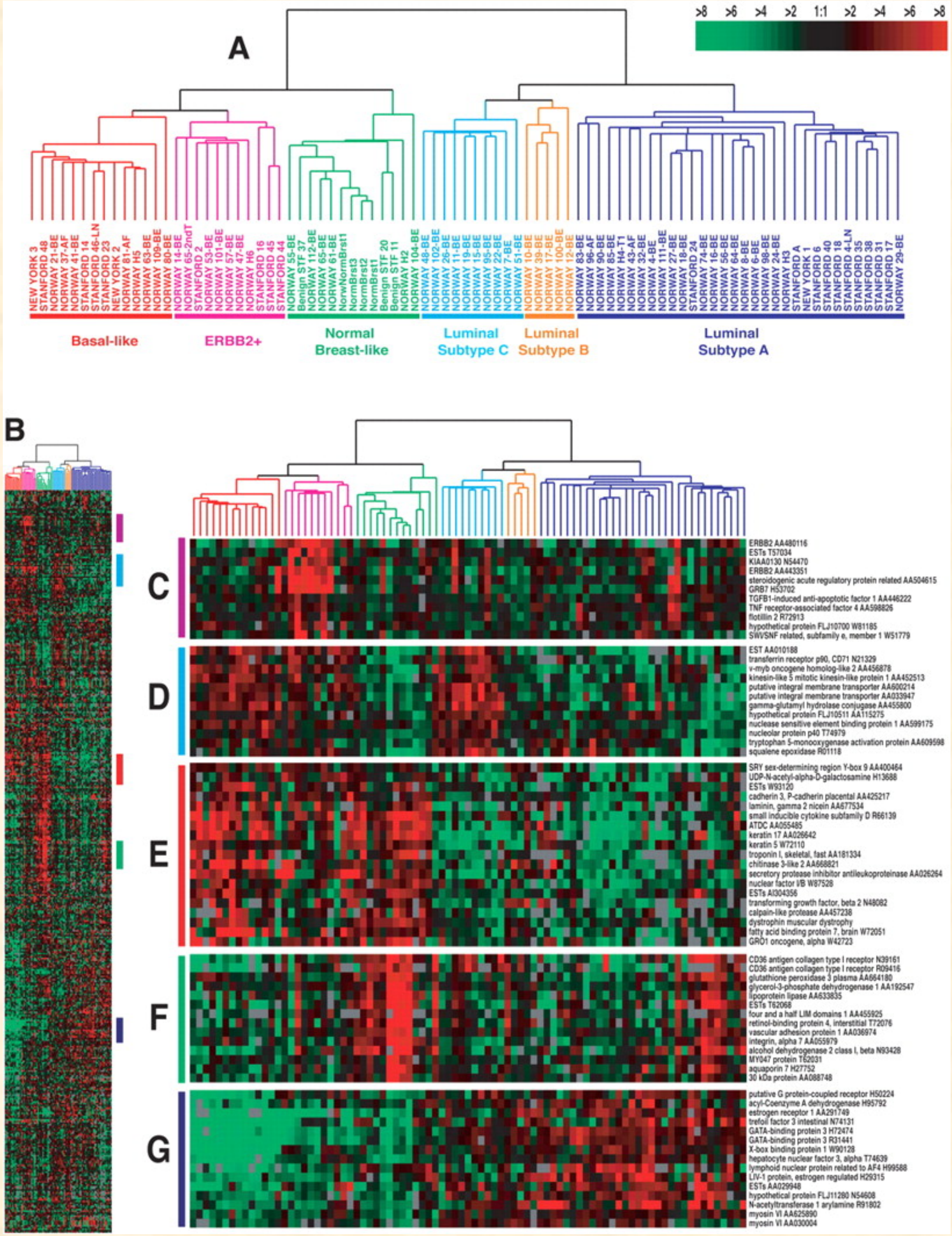


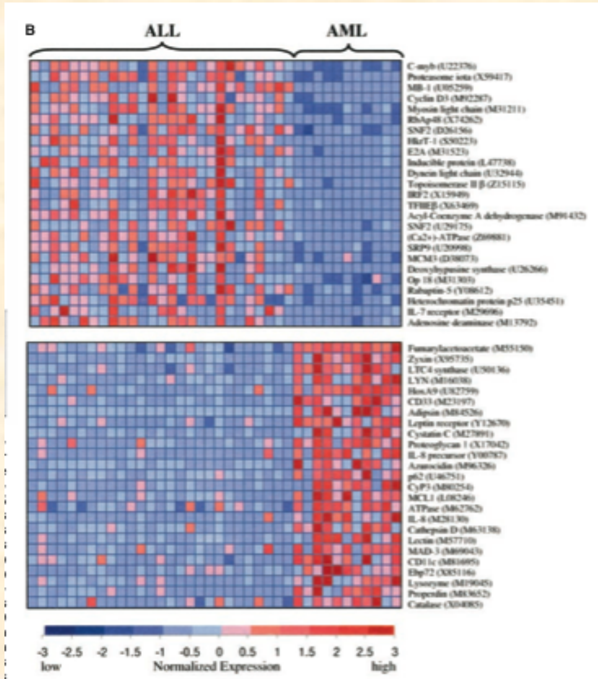
- Différences macroscopiques
- Différences dans la réponse aux traitements
- Différences de risques
- **Différences moléculaires**

Le « génome du cancer »

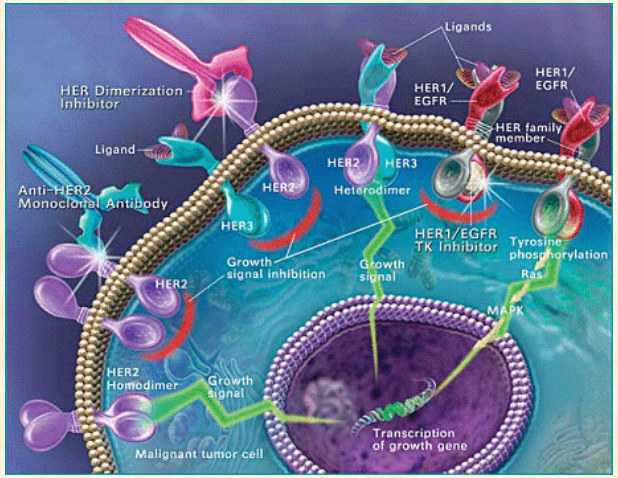


Nouvelles classifications des tumeurs

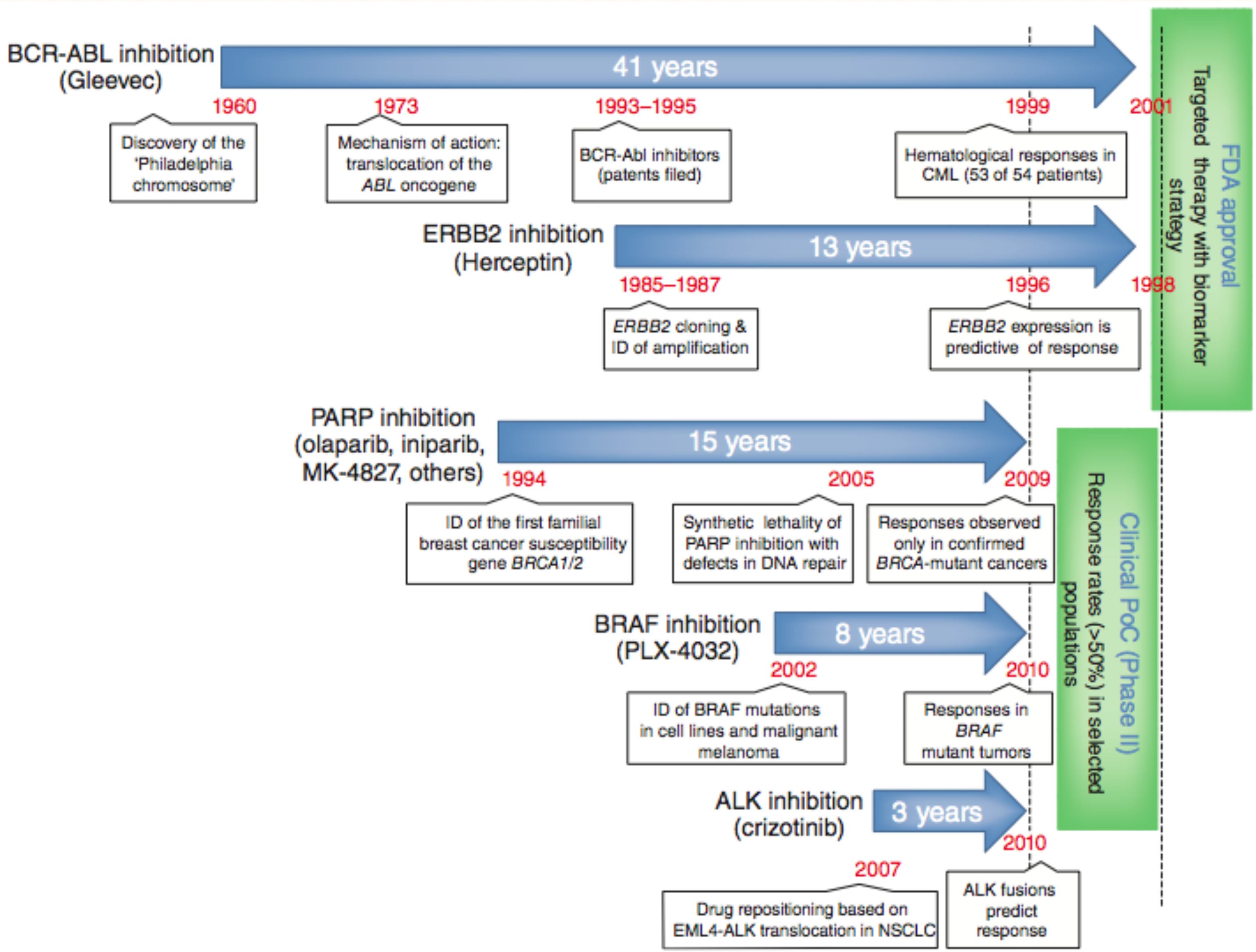




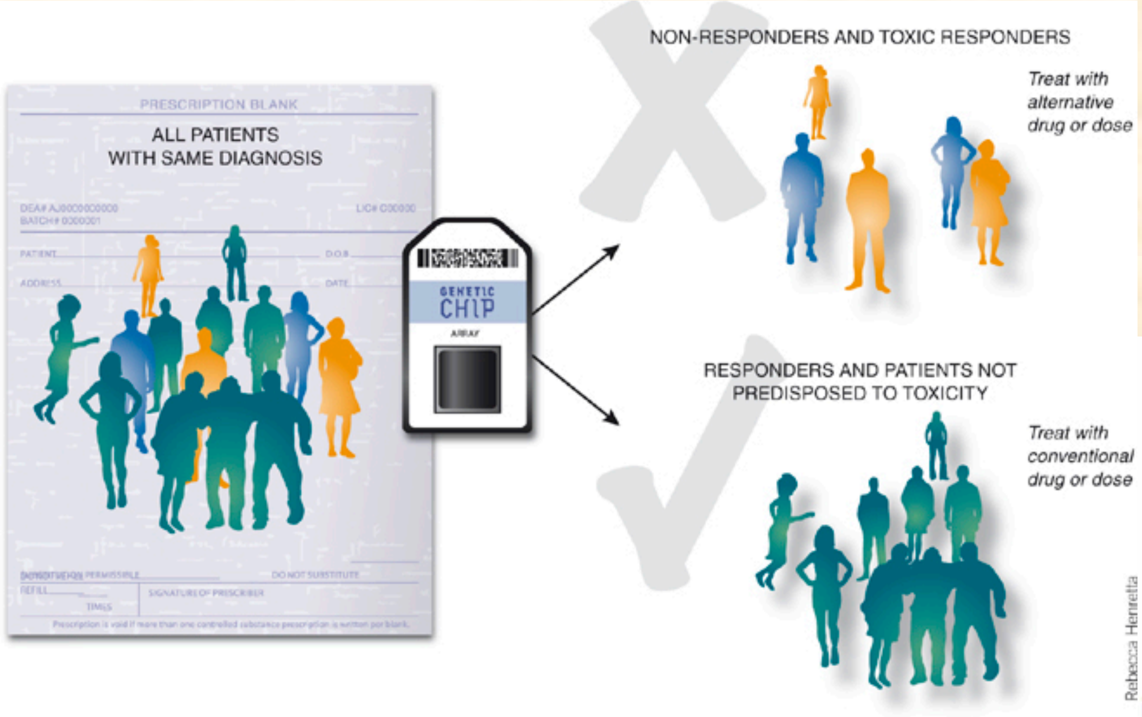
Nouvelles thérapies ciblées

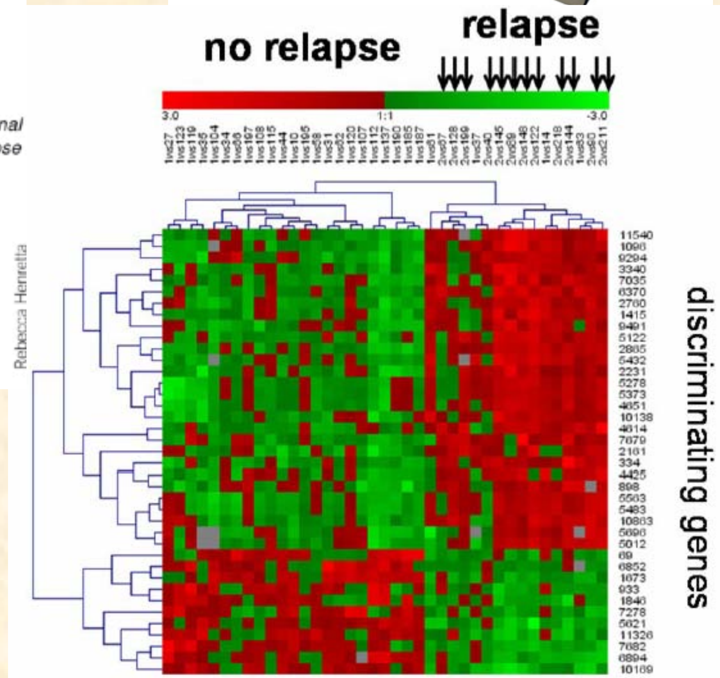


Découvertes de nouveaux traitements ciblés



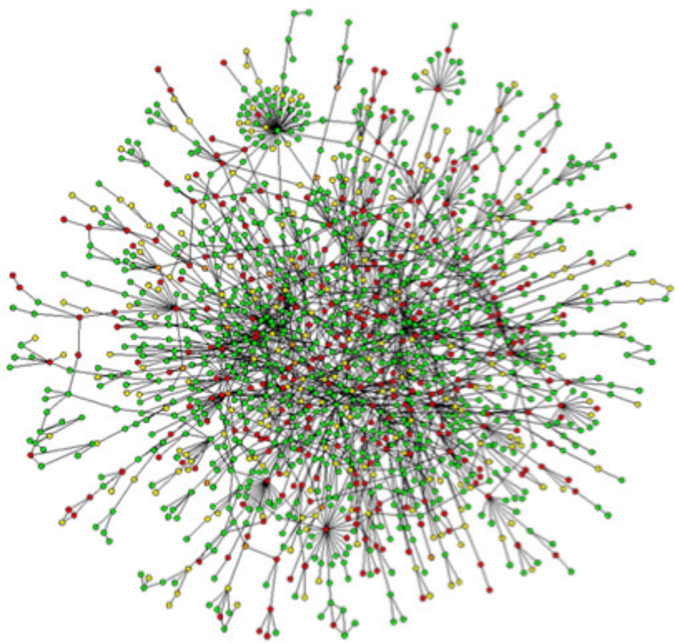
Nouveaux tests pour optimiser le choix du traitement

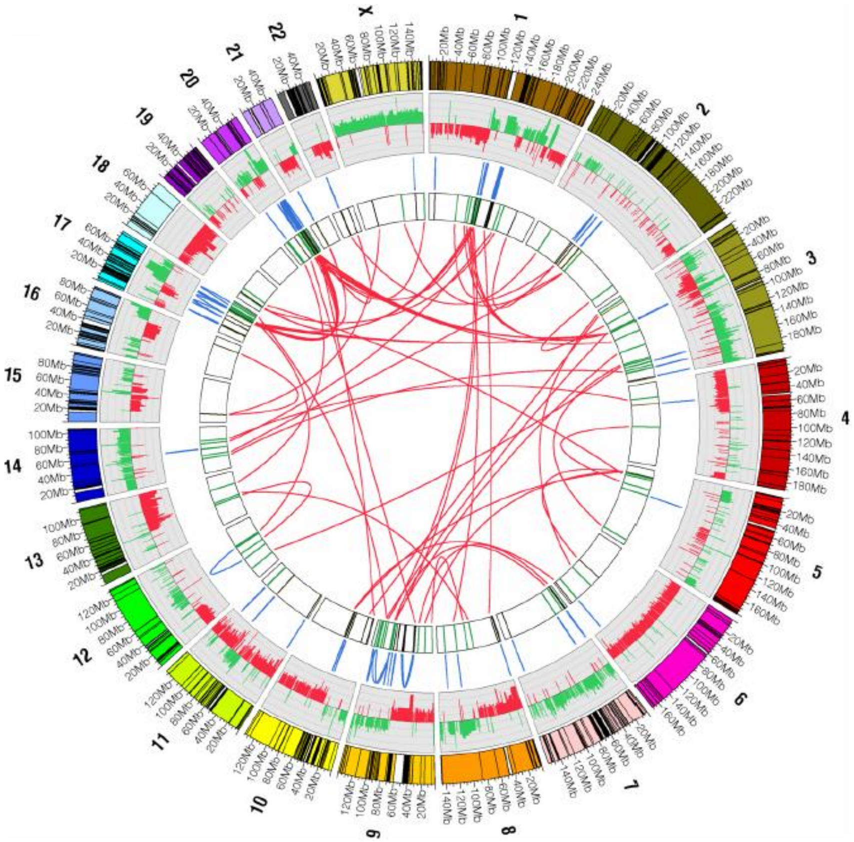




« Médecine personnalisée »

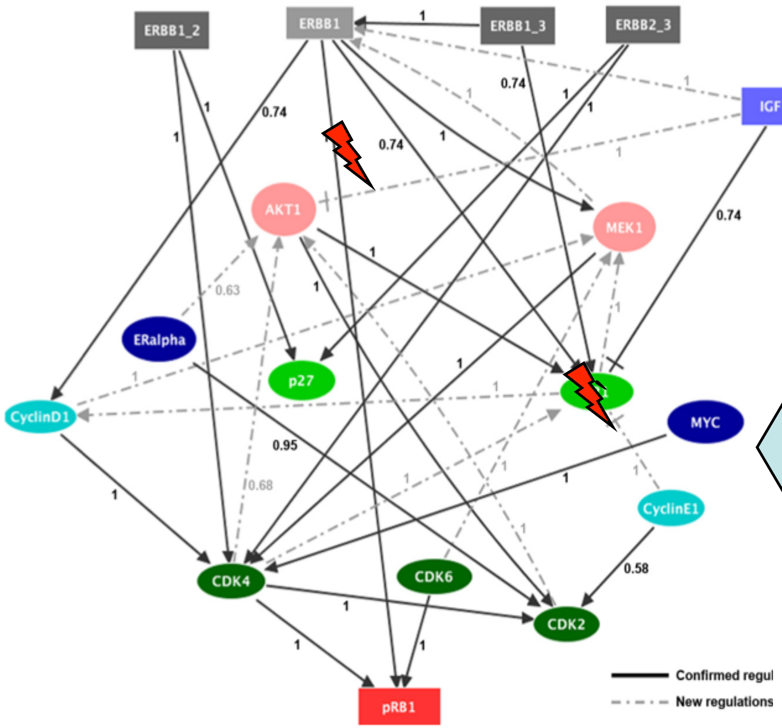
De nouveaux défis…
Appréhender la complexité du vivant

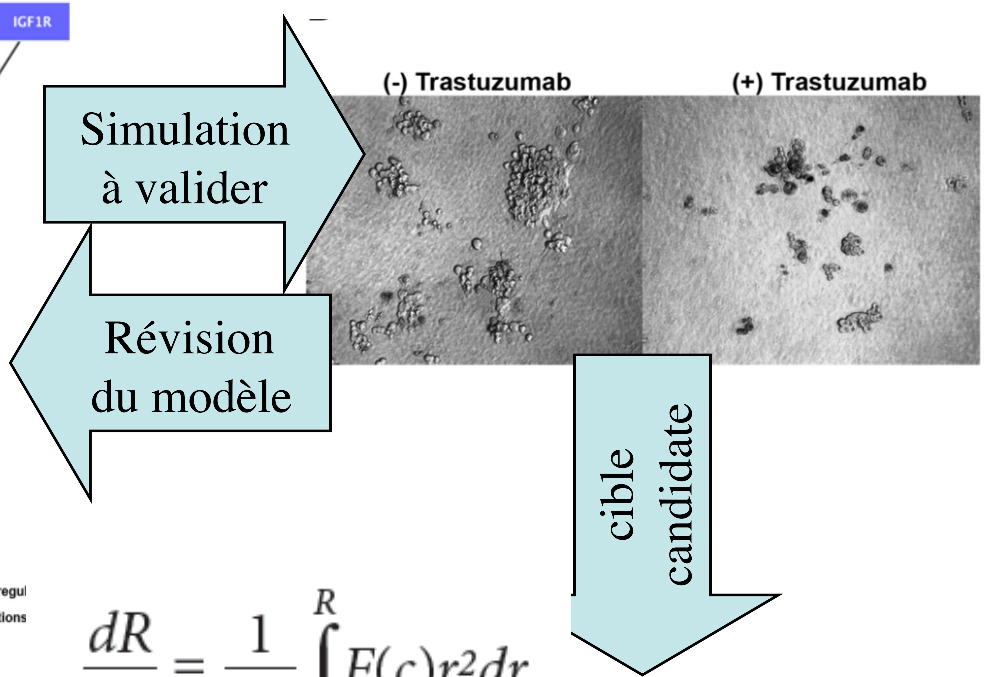




De nouveaux défis…
Modéliser et prédire

- Modéliser la réponse de la cellule au trastuzumab
- Proposer des cibles thérapeutiques pour les tumeurs résistantes





$$\frac{dR}{dt} = \frac{1}{R^2}\int_{r=0}^{R} F(c)r^2 dr$$

Research article **Open Access**

Modeling ERBB receptor-regulated G1/S transition to find novel targets for *de novo* trastuzumab resistance

Özgür Sahin*[1], Holger Fröhlich[1], Christian Löbke[1,2], Ulrike Korf[1], Sara Burmester[1], Meher Majety[1,3], Jens Mattern[1], Ingo Schupp[1], Claudine Chaouiya[4], Denis Thieffry[4], Annemarie Poustka[1], Stefan Wiemann[1], Tim Beissbarth[1] and Dorit Arlt*[1]

Des enjeux économiques de taille

- Marchés en très forte croissance!
- De nombreuses applications
  - **Santé**: nouveaux traitements, médecine personnalisée…
  - **Agro-alimentaire**: OGM, optimisation des processus de production…
  - **Energie/environnement**: biofuels, détection de polluant, remédiation environnementale, séquestration de carbone…

Des questions éthiques et sociétales à ne pas oublier!

- Bioéthique
- Brevetabilité du vivant
- Clonage
- Eugénisme
- Ingénieurie du vivant, OGM…

MERCI !