EMBARGO JUSQU'A MERCREDI 2 OCTOBRE 20H
(2pm Eastern Time)

Séquence du génome du moustique *Anopheles gambiae* : les perspectives

Le paludisme tue un enfant toutes les 30 secondes en Afrique, selon le programme « Roll Back Malaria » (OMS, PNUD, Unicef). Deux milliards d'individus, soit 40% de la population mondiale, sont exposés et on estime à 300 millions le nombre de cas cliniques survenant chaque année. Aujourd'hui, il n'existe pas de vaccin contre la maladie et le parasite responsable (*Plasmodium*) résiste de plus en plus aux médicaments anti-paludéens. La lutte contre le paludisme repose en grande partie sur la lutte contre le moustique vecteur, l'anophèle, responsable de la transmission du parasite à l'homme. Mais ce moustique devient résistant aux insecticides actuels.

Il est donc crucial de comprendre la biologie du moustique et ses interactions avec le parasite afin de mettre au point de nouveaux moyens de lutte.

Dans ce contexte, la connaissance de la séquence génomique du moustique et l'étude de ses gènes représentent un moyen rapide pour obtenir les informations qui permettront aux chercheurs de connaître la biologie de l'anophèle et donc, à terme, de développer des moyens pour contrôler la transmission du parasite et ainsi mieux lutter contre le paludisme.

Dans les années 1990, plusieurs équipes dans le monde avaient entrepris des études génétiques de l'anophèle, et notamment de ses interactions avec *Plasmodium*, qui effectue une partie de son cycle de vie chez l'insecte. L'identification des gènes par les moyens classiques est toutefois fastidieuse, si bien que les spécialistes de l'anophèle ont alors envisagé le séquençage de grandes parties, voire de la totalité du génome de l'insecte. Grâce aux progrès engendrés par le programme de séquençage du génome humain, un tel projet n'était plus déraisonnable.

La France a été la première à entreprendre un programme de séquençage à grande échelle du génome de l'anophèle. Dès 1998, le Genoscope et l'Unité de Biochimie et de Biologie Moléculaire des Insectes à l'Institut Pasteur ont séquencé et analysé les extrémités de 12 000 grands fragments génomiques, à partir d'une "banque" constituée par Frank Collins à l'université Notre Dame (Etats-Unis). Ce premier aperçu du génome de l'anophèle a livré de nombreux marqueurs chromosomiques et permis l'identification de nouveaux gènes. Mais ces données trouvaient aussi leur utilité dans la perspective d'un séquençage du génome entier.

En mars 2001 se constitua en effet un consortium international* pour le séquençage de l'anophèle. Le Genoscope y a participé en assurant une partie du travail de séquençage proprement dit. La majeure partie du séquençage est revenue à l'entreprise américaine Celera Genomics, qui a bénéficié d'un financement de 9 millions de dollars du NIAID (*National Institute of Allergy and Infectious Diseases).*

La stratégie qui a été retenue pour le séquençage des 280 millions de bases (Mb) de l'anophèle est celle du « séquençage aléatoire global » (whole genome shotgun), déjà utilisée en 2000 par Celera pour séquencer le génome de la drosophile. Elle consiste à déterminer la séquence de petits fragments aléatoires (près de 5 millions, dont 500 000 séquencés au Genoscope) provenant de l'ensemble du génome et représentant plusieurs fois sa longueur totale. Les fragments sont assemblés sur la base de leurs chevauchements mais, du fait des aléas de l'échantillonnage, ces assemblages (*contigs*) ne couvrent pas l'ensemble du génome et sont donc séparés par des « trous », qui sont ici près de 20 000. D'autres informations de séquence, dont les données préliminaires du Genoscope, ont permis d'ordonner et d'orienter ces assemblages de fragments en « ossatures » (*scaffolds*). Celera a couvert de la sorte une grande partie du génome du moustique par de telles ossatures.

L'ancrage des ossatures sur le génome a notamment tiré parti d'une carte établie à partir des chromosomes des moustiques, qui offrent l'avantage d'être "géants" dans certains tissus. L'ébauche génomique résultante est librement accessible depuis mars 2002. Les gènes y ont été délimités par des moyens informatiques par Celera et le « Groupe bioinformatique Ensembl » (European Bioinformatics Institute/ Wellcome Trust), au Royaume-Uni. Toutefois, ce travail "d'annotation" est loin d'être définitif. En outre, le degré important de polymorphisme de la souche d'anophèle séquencée a entraîné des difficultés dans l'assemblage. Par conséquent, des modifications substantielles risquent d'être apportées lorsque le travail de finition sera entrepris. L'Institut Pasteur et le Genoscope poursuivent leur collaboration en vue d'améliorer la qualité et l'interprétation des données de séquence.

Il y a à peine trois ans, les banques de données contenaient moins de 10 gènes complets de l'anophèle. A présent, les chercheurs estiment disposer avec cette ébauche génomique de 14 000 gènes. Cette masse considérable d'informations va leur permettre de mieux comprendre la biologie de l'anophèle. L'identification des gènes du moustique impliqués dans la transmission du parasite, dans la résistance aux insecticides, dans l'olfaction du moustique, dans son immunité… devrait conduire, à terme, au développement de moyens de contrôle de la transmission du paludisme par ce vecteur.

L'analyse de la séquence a déjà permis de préciser ou d'orienter certains travaux de recherche. Dans l'Unité de Biochimie et de Biologie Moléculaire des Insectes à l'Institut Pasteur, les chercheurs s'intéressent, par exemple, à certaines protéines qui pourraient être impliquées dans la résistance du moustique aux insecticides, les transporteurs ABC. Quatre d'entre eux étaient connus, on sait désormais qu'il en existe une cinquantaine ! Et l'analyse de la séquence génomique a déjà permis d'identifier des familles de gènes sur lesquelles travailler.

Par ailleurs, les comparaisons entre la séquence génomique de la drosophile (obtenue en 2000) et celle du moustique sont extrêmement utiles. Par exemple, un mécanisme capable de bloquer le développement du parasite chez le moustique est également retrouvé chez la drosophile, et un gène clé impliqué dans ce mécanisme avait été identifié chez cette petite mouche ; grâce à la séquence génomique de l'anophèle, le gène équivalent, cible potentielle pour interrompre le développement du parasite, a pu être découvert extrêmement rapidement chez le moustique par les chercheurs de l'Institut Pasteur : il aurait été beaucoup plus long de le localiser sans ces nouvelles données.

Bien d'autres possibilités d'applications vont être accélérées. Les récepteurs olfactifs du moustique, par exemple, sont probablement impliqués dans l'attraction de l'anophèle femelle vers l'homme. Toute une gamme de gènes associés à l'olfaction a été découverte. Ceci va considérablement faciliter les recherches sur ces récepteurs et probablement déboucher sur la mise au point de nouveaux répulsifs anti-moustiques ou de nouveaux attractifs. Par ailleurs, la possibilité de mieux comprendre le

métabolisme de la résistance de l'anophèle aux insecticides existants pourrait permettre une utilisation plus écologique de ces produits.

Il faut aussi signaler que la connaissance du génome de l'anophèle va augmenter le nombre de gènes cibles potentielles qui pourront être introduits par transgenèse chez le moustique. *« Je pense que les moustiques transgéniques sont un formidable outil au laboratoire, en milieu confiné, car ils vont nous permettre de caractériser des gènes d'intérêt. En revanche, transformer des moustiques et les lâcher sur le terrain est, actuellement, à mes yeux, irresponsable. Nous ne connaissons pas assez l'écologie des anophèles sur le terrain, nous n'avons pas la moindre idée de la façon dont une population de moustiques transgéniques pourrait supplanter les populations naturelles. On risquerait de modifier quelque chose sans savoir si cela va marcher dans le sens que l'on souhaite »,* souligne Paul Brey, chef de l'Unité de Biochimie et de Biologie Moléculaire des Insectes. *« Les applications les plus rapides qui se profilent vont, à mon avis, concerner l'utilisation plus rationnelle des insecticides et la mise au point de nouveaux répulsifs anti-moustiques. »*

Pour exploiter au mieux toutes les données aujourd'hui disponibles, l'Institut Pasteur va lancer un "Grand Programme Horizontal de Recherche" autour de l'anophèle : 11 équipes du campus parisien y participent ainsi que deux instituts du Réseau International des Instituts Pasteur et instituts associés (Dakar et Madagascar). Ce programme sera notamment axé sur la mise en évidence et la caractérisation des gènes impliqués lors des interactions entre l'anophèle et le parasite *Plasmodium falciparum*, dont la séquence génomique vient également d'être publiée dans la revue *Nature*.

*** Le consortium international de séquençage de l'anophèle** associe le Génoscope, l'Institut Pasteur (Paris), Celera Genomics (Etats-Unis), l'Université de Notre-Dame (Etats-Unis), Ensembl (projet commun entre le Wellcome Trust et l'European Bioinformatics Institute (Royaume-Uni)), l'European Molecular Biology Laboratory (EMBL, Allemagne), The Institute for Genomic Research (TIGR, Etats-Unis), l'Institute of Molecular Biology and Biotechnology (IMBB, Grèce), sous le patronage du programme spécial sur les maladies tropicales (TDR) géré par le PNUD, l'OMS et la Banque mondiale. (Genève, Suisse).

Le Genoscope - Centre National de Séquençage - est un grand équipement dédié à l'exploration des génomes. Il met sa capacité de séquençage au service de la communauté de recherche dans le cadre de projets collaboratifs consacrés à divers organismes (microbes, plantes, animaux) d'intéret scientifique, médical ou économique. Partenaire du Projet Génome Humain, le Genoscope vient d'achever le séquençage du chromosome 14 de l'homme. Il développe également des projets propres, comme le séquençage du poisson *Tetraodon nigroviridis*, dont le génome compact constitue un outil pour annoter le génome humain. Le Genoscope est basé à Evry, en Essonne.

Contact presse :
Yann Esnault – tél : 01 60 87 84 50 / yesnault@genoscope.cns.fr

L'Institut Pasteur est une fondation privée à but non lucratif. Depuis sa fondation, l'Institut Pasteur a toujours eu trois vocations majeures : la recherche biologique, principalement orientée vers les maladies infectieuses, les applications de santé publique ainsi que l'enseignement. Depuis septembre 1999, l'Institut Pasteur fait partie du réseau national de génopoles créé par le Ministère français de la Recherche et de la Technologie. Plusieurs équipes spécialisées dans l'étude d'organisme modèles ou pathogènes se sont donc engagées dans le séquençage complet des génomes de ces organismes et dans l'exploration à grande échelle de la structure et de la fonction de leurs gènes.

Contacts presse :

Nadine Peyrolo – tél : 01 45 68 81 47 / presse@pasteur.fr
Corinne Jamma – tél : 01 40 61 33 41 / presse@pasteur.fr