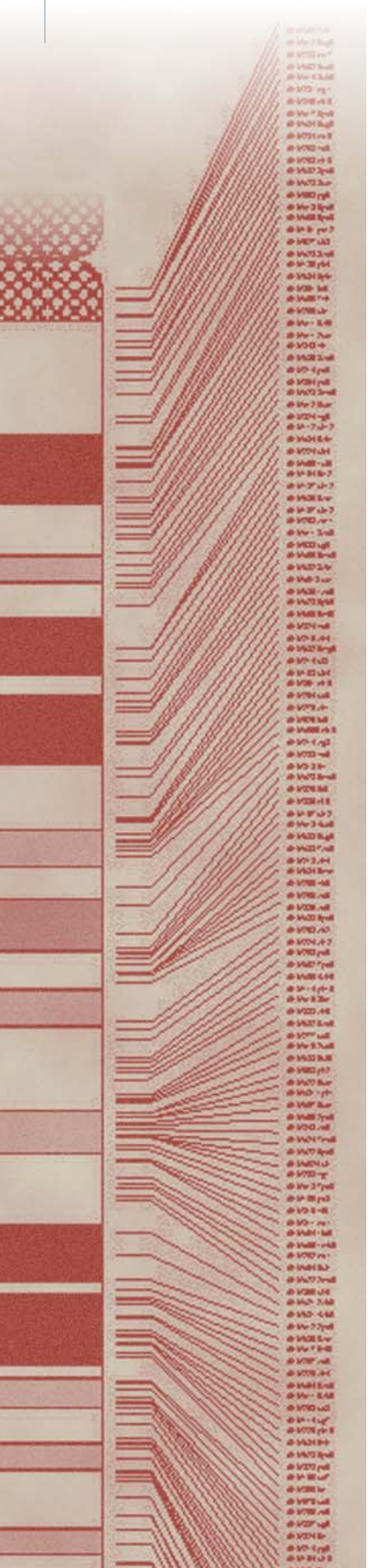
Exploiter la séquence du génome

16

I. Trouver les gènes des maladies mendéliennes

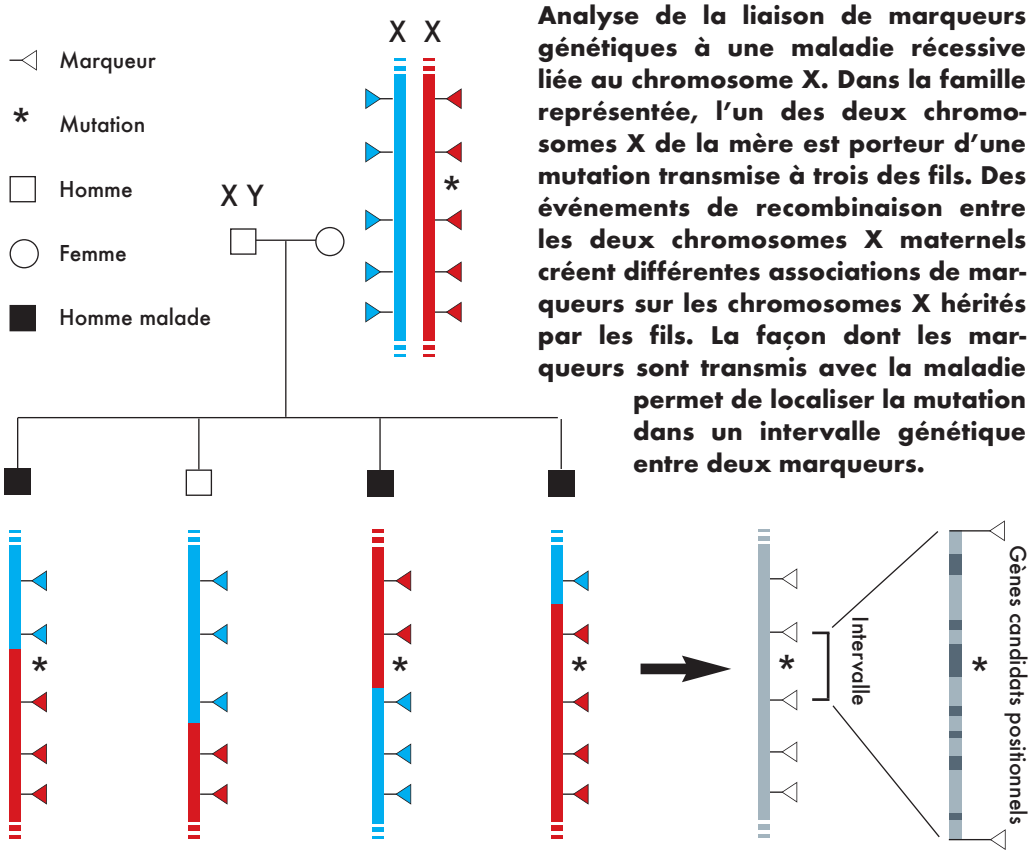


A quoi servira la séquence du génome humain ? En premier lieu, cette séquence va faciliter la recherche des gènes impliqués dans les maladies humaines *(voir* L'annotation du génome humain*)*. En fait, les progrès dans cette recherche ont été sensibles avant même la fin du séquençage. Pour mesurer l'ampleur des changements accomplis en génétique médicale depuis le début du projet génome humain, revenons sur l'identification des premiers gènes de maladies "génétiques" ; ces maladies, dites encore mendéliennes ou monogéniques, sont causées par la transmission d'un allèle d'un unique gène (même si, dans certaines maladies, le gène impliqué n'est pas toujours le même).

De l'avènement du génie génétique, au milieu des années 1970, jusqu'au milieu des années 1980, les généticiens se sont surtout intéressés aux maladies dont ils connaissaient ou suspectaient les mécanismes. Dans certains cas, il est par exemple possible d'identfier l'activité biologique qui est déficiente chez les malades, puis d'isoler la protéine responsable de cette activité afin de remonter au gène. Cette stratégie a notamment servi à isoler, ou cloner, le gène dont la mutation cause la phénylcétonurie, une maladie métabolique dépistée chez les nouveau-nés, ou encore le gène du facteur VIII de coagulation, dont la mutation est responsable d'une forme d'hémophilie.

Malheureusement, les gènes susceptibles d'être clonés de cette façon sont peu nombreux. Pour la grande majorité des maladies mendéliennes, on ne dispose pas d'indices fonctionnels suffisants pour accéder à la protéine responsable. Des généticiens ont alors proposé de traquer le gène sur la seule base de sa position dans le génome, grâce à l'analyse de marqueurs génétiques polymorphes répartis le long des chromosomes humains.

(suite au dos)

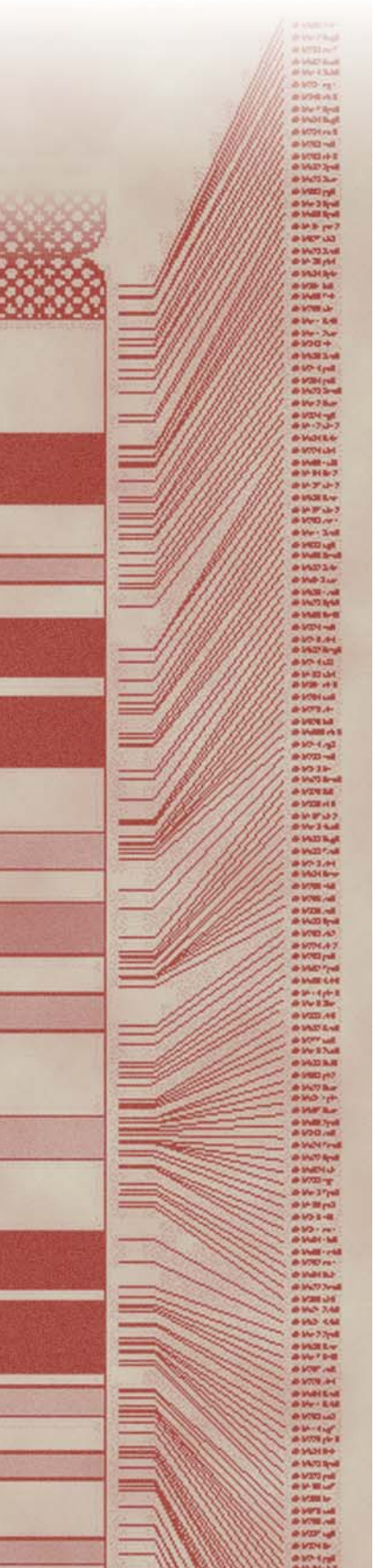


Analyse de la liaison de marqueurs génétiques à une maladie récessive liée au chromosome X. Dans la famille représentée, l'un des deux chromosomes X de la mère est porteur d'une mutation transmise à trois des fils. Des événements de recombinaison entre les deux chromosomes X maternels créent différentes associations de marqueurs sur les chromosomes X hérités par les fils. La façon dont les marqueurs sont transmis avec la maladie permet de localiser la mutation dans un intervalle génétique entre deux marqueurs.

Exploiter la séquence du génome

16

I. Trouver les gènes des maladies mendéliennes (suite)



Dans cette stratégie du “clonage positionnel”, on étudie tout d'abord la transmission héréditaire des marqueurs au sein de familles touchées par la maladie, afin de mesurer leur liaison avec le caractère morbide. A condition que les familles étudiées soient suffisamment nombreuses, cette analyse de liaison aboutit à la définition d'un "intervalle génétique" entre deux marqueurs, où le gène responsable a de fortes chances de se trouver. Au milieu des années 1990, la production de cartes génétiques très précises, fondées sur des marqueurs très polymorphes nommés microsatellites, a grandement facilité cette étape. Parfois, les chercheurs sont mis plus directement sur la piste du gène en décelant chez un malade un "accident chromosomique" à l'origine de la maladie : ils savent dès lors sur quel chromosome, et dans quelle région, concentrer leur attention.

Pour les "chasseurs de gènes" des années 1990 commençait alors la partie la plus fastidieuse du travail : l'étude d'une région génomique pouvant s'étendre sur plusieurs millions de paires de bases, et la mise en évidence du gène coupable parmi les centaines que peut contenir un tel intervalle. Plusieurs années étaient nécessaires pour établir une carte physique de la région, localiser les gènes et découvrir celui où résidait la mutation. En outre, les efforts individuels consentis sur ces petites régions du génome ne faisaient guère progresser la connaissance du génome humain dans son entier, et ne pouvaient donc profiter aux autres efforts de recherche de gènes.

Le projet génome humain et ses entreprises annexes ont changé la donne. A la fin des années 1990, un grand nombre de gènes humains avaient été caractérisés et positionnés dans le génome grâce aux séquences entières ou partielles d'ADN complémentaires *(voir la fiche correspondante)*. Parvenus à un intervalle génétique, les chercheurs disposaient désormais d’une liste de gènes déjà cartographiés dans cet intervalle, et pouvaient commencer par tester leur implication éventuelle avant de rechercher des gènes encore inconnus.

Avec la fin du séquençage du génome humain et les progrès de l'annotation, cette approche des “candidats positionnels” est arrivée à maturité. Seule l'analyse de la séquence génomique elle-même pouvait en effet indiquer l'ensemble des gènes présents dans l'intervalle. La sélection d'un ou de plusieurs gènes candidats à tester est aujourd’hui quasi immédiate. L’approche positionnelle, facilitée par cette séquence complète et annotée, peut conduire à un gène sans fonction connue, ou bien à un gène dont on n'aurait jamais suspecté l'implication dans la maladie étudiée. C’est ce qui fait sa force et la rend précieuse dans le cas des maladies les moins bien comprises. On espère désormais découvrir les gènes d’une grande partie des 5000 maladies génétiques humaines répertoriées. Seule la rareté de certaines de ces maladies, rendant plus difficile de réunir des familles nombreuses pour l’analyse de liaison, constituera un obstacle. Avec la connaissance du gène viendront des applications dans le domaine du diagnostic, mais aussi et surtout les avancées thérapeutiques permises par une meilleure compréhension des mécanismes de la maladie.