

## **De la cellule au chromosome. Notre patrimoine génétique décrypté**

**par Catherine Vincent**

Une étape majeure dans l'histoire de l'humanité : lundi 26 juin, la première ébauche du génome humain a été présentée par les pays impliqués dans ce projet mondial. Une révolution dans la connaissance du vivant et l'approche diagnostique et thérapeutique des maladies humaines

On l'avait tout d'abord attendu pour 2001, puis pour cette année, puis pour le mois de juin. Cette fois, on y est ! Lundi 26 juin, en fin de matinée, Roger-Gérard Schwartzberg et Jean Weissenbach, respectivement ministre de la recherche et directeur général du Genoscope, ont présenté le bilan de la participation française au séquençage du génome humain. Le même jour, une annonce similaire a été faite dans les capitales de la Grande-Bretagne, du Japon et de la Chine, pays impliqués dans le consortium public " Projet du génome humain " (HGP). Pour les Etats-Unis, grand leader de ces travaux, la présentation de cette première ébauche du génome a été faite simultanément à Washington par deux équipes qui ont chacune présenté l'aboutissement de leurs recherches concurrentes : celles publiques menées par les NIH (National Institutes of Health) et celles privées de la société Celera Genomics.

Grâce au programme international, financé depuis dix ans par 18 pays, l'essentiel des trois milliards de paires de bases qui composent notre patrimoine héréditaire est désormais décrypté. Encore imparfaite, cette " version de travail " du HGP va maintenant être mise gratuitement à la disposition de tous, et permettre aux scientifiques du monde entier de s'atteler à la compréhension de ce grand livre de la vie. Le séquençage du génome, sorte de programme Apollo de la biologie, est quasiment achevé. Avec quinze ans d'avance sur ce qui était prévu en 1989, lors de son lancement officiel.

Le projet, d'une ambition folle, avait été rêvé bien avant cette date. Dès 1973, la percée de la biologie moléculaire était telle que le premier séminaire international de cartographie du génome humain répertoriait déjà 64 emplacements de gènes sur les 23 paires de chromosomes de notre espèce étant estimé composé de 30 000 à 100 000 gènes, la possibilité de disposer au plus vite d'une cartographie complète du patrimoine héréditaire humain et, pourquoi pas, de décrypter une à une les trois milliards de bases enchaînées le long de nos vingt-trois chromosomes, ne devenait plus qu'une affaire de temps, d'énergie et de moyens financiers.

Mais quels moyens ! Au bas mot, 3 milliards de dollars sur 15 ans. C'est le prix, estimé à ses débuts de cette formidable conquête biologique. Le coup d'envoi en est donné en octobre 1989, à San Diego (Californie), à l'occasion d'un congrès international qui réunit plusieurs centaines de spécialistes. Leur enthousiasme est à la mesure de l'enjeu : la compréhension et le dépistage, voire la prévention, des milliers de maladies génétiques humaines répertoriées à ce jour. Et un outil d'une puissance exceptionnelle pour comprendre les mécanismes du vivant.

Tout reste alors à inventer. L'organisation des recherches; le stockage des données, dont la gestion s'annonce d'une complexité terrifiante; et, surtout, les méthodes de décryptage proprement dites. " Si nous devons continuer l'exploration du génome au rythme actuel, sa séquence complète ne serait pas réalisée avant l'an 2050 ! ", admet à l'époque Charles Cantor, directeur du Centre sur le génome humain du laboratoire de Berkeley (Californie). Pour gagner la partie au plus vite, tout le monde s'accorde à penser qu'il faut augmenter l'efficacité du séquençage, tout en en réduisant le coût. Ce que les Etats-Unis feront quelques années plus tard, dans un contexte économique-scientifique encore insoupçonnable.

En attendant, l'Europe se ressaisit. D'abord surprises par la vitesse à laquelle les Américains ont initié le projet, la Grande-Bretagne, puis la France, entrent dans la course. En octobre 1990, Hubert Curien, ministre de la recherche et de la technologie, annonce le lancement d'un programme national, fondé sur une approche pragmatique : la cartographie du génome humain. L'objectif : " baliser " l'ensemble de l'ADN. Une étape préalable au séquençage, qui devrait permettre aux chercheurs de trouver plus rapidement les gènes d'intérêt médical, et de mieux se repérer dans le dédale de nos chromosomes.

Le choix portera chance à la recherche française, comme le feront les opérations d'incitation à la charité publique. Forte du financement gouvernemental, forte, surtout, de l'existence du Généthon, structure hors du commun créée grâce au Téléthon sous l'impulsion du Centre d'étude du polymorphisme humain (CEPH) et de l'Association française contre les myopathies (AFM), une équipe de recherche, dirigée par Daniel Cohen et Jean Weissenbach, annonce en 1992 avoir réalisé une première et grossière cartographie du génome.

En 1993, les mêmes chercheurs français publient la première carte physique de " 90 % du génome humain ". En 1995, la revue Nature propose un premier bilan, sous la forme d'un épais Genome Directory (Annuaire du génome) rédigé par deux cents co-auteurs. Une carte à grande échelle couvrant plus de 75 % de nos chromosomes, une autre, plus fine, portant sur quatre d'entre eux (les chromosomes 3, 12, 16 et 22), le séquençage partiel de plus de 30 000 gènes. Le projet mégalo-maniaque a bel et bien pris sa vitesse de croisière.

C'est à ce moment que se manifeste celui qui va lui donner son second souffle : Craig Venter, " l'enfant terrible " du génome. Chercheur reconnu des NIH américains, il a quitté la recherche publique en 1992, après y avoir mis au point une technique de séquençage - partiel, mais massif - des gènes d'une redoutable efficacité. Il a fondé l'Institute for Genome Research for Genome Research (TIGR), une structure de recherche associée à une société commerciale, Human Genome Sciences (HGS). Son but : séquencer des gènes potentiellement impliqués dans des maladies humaines, les breveter et vendre l'information à l'industrie pharmaceutique.

En 1995, le nouvel homme fort de la génomique américaine force le trait, et annonce avoir séquencé partiellement plus de 60 000 gènes humains, dont 40 000 inconnus jusqu'alors. Venter, en bon chercheur, se déclare tout à fait désireux que ces données soient accessibles à tous. Mais l'homme de science est aussi homme d'affaires, et pose une condition : que revienne à HGS un droit prioritaire sur leurs retombées financières. C'est ainsi que commence, sur fond d'interrogations éthiques (peut-on breveter l'information génétique ?) et de concurrence économique, la grande course pour la dernière ligne droite. Elle opposera désormais deux équipes

: le consortium public HGP et Celera Genomics, la société privée, créée en 1998 par Craig Venter.

L'ONU, dès lors, peut bien adopter en 1998 une " Déclaration sur le génome humain et les droits de l'homme ", charte destinée à ériger un rempart contre d'éventuelles dérives. Les considérations morales attendront. L'essentiel est ailleurs. La compétition farouche et fratricide qui se joue entre le public et le privé a pour effet immédiat de provoquer une formidable accélération des recherches.

Premier round : au printemps 1998, Craig Venter affirme pouvoir " achever de façon substantielle le séquençage du génome humain dans les trois ans à venir ", puis achever " le décryptage de 99 % du génome humain en 2001 ". Le tout avec un budget de 200 à 250 millions de dollars. Moins du dixième de celui (3 milliards de dollars) des NIH. Coup de bluff ? La promesse-la menace ? - est prise d'autant plus au sérieux que Craig Venter s'est associé à Perkin-Elmer leader mondial des équipements d'analyse de l'ADN.

La stratégie de séquençage de Venter n'en comporte pas moins une faille. Rapide et peu coûteuse, elle ne livre pas la séquence complète de l'ADN, mais seulement une séquence à " trous ", qui, de surcroît, est éparpillée en milliers de fragments. Là réside la force de la recherche publique, dont la technique de séquençage, plus lente et plus coûteuse, peut offrir en revanche un décryptage intégral de l'ADN. La réponse des pouvoirs publics ne se fait guère attendre. En septembre 1998, le HPG annonce qu'ils dressera, lui aussi, la carte génétique complète de l'homme d'ici à l'an 2003, grâce à une rallonge budgétaire de 60,5 millions de dollars. " Nous devrions pouvoir fournir une ébauche grossière du génome humain dès l'année 2001 ", ajoute Francis Collins, directeur aux NIH de l'Institut national de recherche sur le génome humain (NHGRI).

Composé des centres de séquençage du Whitehead Institute à Cambridge (Massachusetts), de l'Université George Washington à Saint-Louis (Missouri), du collège Baylor à Houston (Texas), tous financés par les NIH, de ceux du Département à l'énergie américain (DoE) et du centre Sanger britannique financé par la Fondation Wellcome, le consortium international a donc relevé le défi. Reste maintenant à s'atteler au principal : la localisation et l'étude de la fonction des dizaines de milliers de gènes qui, à eux seuls, réunissent à la fois le substrat et la mémoire biologique de l'espèce humaine.

## **Notre patrimoine génétique décrypté. Le bulldozer du privé**

**par Catherine Vincent**

IL est celui qui, en 1991, déposa la première demande de brevets concernant des séquences génétiques humaines. Celui qui, en proposant de considérer comme des inventions de simples fragments de gènes dénués de fonction biologique, fit prendre conscience au monde entier de l'ampleur des intérêts économiques qui se profilaient. Celui qui déclare aujourd'hui que sa société, Celera Genomics, commercialisera l'accès à ses bases de données et vendra ses interprétations du génome aux entreprises intéressées. Mais Craig Venter, businessman avisé de 53 ans, est aussi un chercheur brillant et dynamique. C'est là toute sa force.

Si les équipes de son Institute for Genome Research (TIGR) sont celles qui, au monde, ont séquencé le plus grand nombre de génomes d'organismes inférieurs (parmi lesquels le virus de la grippe, les agents du paludisme, du choléra et de la syphilis), ce n'est pas par hasard. C'est parce que leur biochimiste de patron a conçu, et osé, appliquer à ces génomes bactériens une méthode de séquençage hardie et un peu " sale ", presque une méthode de voyou. Le shotgun intégral, en effet, ne s'embarrasse pas de délicatesse : il fait voler en éclats tout le génome, dont les millions de petits fragments sont lus simultanément par un superordinateur. A charge pour un autre programme informatique de reconstituer dans le bon ordre les pièces du puzzle.

Fort de ces premiers succès, le trublion de la génomique décide d'appliquer sa stratégie au génome de la mouche drosophile (160 millions de bases), dont le séquençage intégral a été annoncé il y a quelques mois. Mais pour le génome humain et ses trois milliards de bases, les choses sont moins simples. Parce qu'il est mille fois plus grand que celui d'une bactérie, il faut, pour le décrypter, un appareil d'une puissance un million de fois supérieure. Et il faut, pour ensuite réassembler les fragments génétiques en une structure cohérente, s'appuyer sur les données du consortium public HGP. Données qui, par principe, sont immédiatement et gratuitement accessibles à la communauté scientifique.

Pragmatique avant tout, Craig Venter, sur ce point comme sur d'autres, ne s'embarrasse pas de scrupules. Au début de l'année, d'après discussions eurent lieu entre les deux parties, dans le but de trouver une formule de coopération dans laquelle chacune pourrait trouver son compte. Elles furent interrompues, fin février, sur un constat d'échec : les positions étaient inconciliables, tant sur la qualité des données que sur les conditions de leur publication. Le 6 avril, Celera Genomics annonçait, en solo, avoir " achevé le séquençage du génome d'une personne ", et indiquait commencer à " assembler les fragments séquencés du génome dans l'ordre ". Le tout serait achevé, ajoutait son atypique président, dans le courant de l'année. Il a visiblement tenu promesse.

## **Des brevets et des gènes**

**1988** : première prise de brevet américain sur un vertébré transgénique, la souris-Myc.

**1988-1992** : l'octroi de brevets sur le vivant est suspendu par l'Office des brevets américains.

**1991** : les NIH américains demandent à breveter 2 725 séquences partielles de gènes (EST). Huit ans plus tard, l'Office américain accorde les premiers brevets sur EST.

**1998** : Après un débat long de dix ans et un premier refus en 1995, le Parlement européen, la Commission et le Conseil des ministres fixent les règles européennes de brevetabilité du génome. " Un élément isolé du corps humain ou autrement produit par un procédé technique, y compris la séquence ou la séquence partielle d'un gène, peut, disent-ils, constituer une invention brevetable, même si la structure de cet élément est identique à celle d'un élément naturel. "

**2000** : le garde des sceaux, Elisabeth Guigou, déclare que la directive européenne n'est pas compatible avec les lois de bioéthique françaises. Le Comité consultatif national d'éthique

déclare le 8 juin que " la connaissance du génome humain ne peut être en aucune manière appropriée ".

**Juin 2000** : le ministre de la recherche, Roger-Gérard Schwartzberg, défend, à Bordeaux, la possibilité de breveter les inventions issues de la recherche génétique. " Quand on identifie la fonction particulière d'un gène, et qu'à partir de là on met au point de nouveaux tests diagnostiques ou de nouveaux moyens thérapeutiques, cela devient une invention biotechnologique. C'est là, me semble-t-il, que la barre doit être fixée. "

### **Pas de réussite sans soutien politique**

La France n'a séquencé que 3 % du génome humain. C'est peu, mais plus que les Allemands, les Chinois et les Japonais. Mais, reconnaît Roger- Gérard Schwartzberg, ministre de la recherche, " l'avance initiale que nous avons \[grâce à la publication, en 1992, de la première carte du génome par l'équipe de Daniel Cohen\] n'a pas été conservée. Si des crédits publics plus importants avaient été accordés plus tôt, je pense ajoute-t-il, que l'avance française se serait maintenue ".

Rien n'est perdu pour autant. " On va maintenant passer du génome au post-génome, du séquençage à l'après-séquençage. Et là, insiste le ministre, nous sommes très bien placés. Pour l'exploitation des connaissances tirées du génome, comme pour la mise au point de nouveaux outils thérapeutiques ou diagnostiques, je crois vraiment que nous sommes très bons. Grâce notamment au Génoscope, qui se situe au septième rang des centres mondiaux de génomique; et à la très grande qualité des biologistes français. La mise en place du réseau de recherche et d'innovation technologiques GenHomme, lancé fin 1999, devrait favoriser la mise en oeuvre de projets communs entre laboratoires publics, associations caritatives et industriels. "

Le directeur du Génopôle d'Evry, Pierre Tambourin, souligne également que " depuis quinze ans, le budget des sciences de la vie, en France, a diminué globalement en volume, alors qu'il a augmenté dans tous les autres pays, notamment aux Etats-Unis (de 20 % par an), au Japon, en Allemagne et même en Grande-Bretagne ". Mais il regrette que " le projet de budget 2001 accuse encore une diminution des crédits de recherche " préjudiciable au développement de la génomique. Un certain nombre de chercheurs ont, eux aussi, manifesté leur inquiétude à ce sujet, dans une pétition - lancée notamment par Pierre Chambon et Henri Korn. "

Pierre Tambourin s'inquiète, par ailleurs, de l'avenir des biotechnologies françaises : " En France, explique-t-il, les forces sont encore du côté du secteur public. L'Etat pousse actuellement au développement d'un secteur privé au sein des génopôles. Ma crainte est qu'il se retire financièrement avant que ces structures ne soient stabilisées. "

S'il existe déjà des " start-up ", elles ne pourront survivre qu'avec un autre financement. " Il faut aussi, estime le biologiste français, que les industries pharmaceutique et agroalimentaire, premières intéressées, mobilisent leurs ressources. "

Désormais, insiste Pierre Tambourin, " la biologie se pratique à grande échelle et exige l'utilisation d'outils industriels. C'est la raison d'être, en France, des génopôles, qui permettent la

mise en commun des centres de ressources. Mais la comparaison avec ceux de l'étranger, comme celui de Cambridge, en Angleterre, montre tout le chemin qui nous reste à parcourir ".

Cette situation donne toute son importance aux débats sur la propriété industrielle appliquée au vivant. " Les prétentions de tel organisme privé de recherche américain, comme Celera Genomics, de breveter les séquences brutes du génome humain sont irrecevables au plan éthique. Elles doivent donc l'être également au plan juridique ", estime Roger-Gérard Schwartzberg.

Le ministre a tenu à rappeler qu' " un brevet sur une invention obtenue à partir d'un gène n'implique nullement l'appropriation matérielle et la patrimonialité du gène qui a été à l'origine de l'invention. Un brevet confère à son titulaire un droit sur l'invention et non pas un droit d'appropriation matérielle sur le gène ", a-t-il ajouté. Il " donne un droit exclusif d'exploitation de l'invention, mais n'empêche pas l'utilisation de celle-ci pour faire de la recherche. Un brevet ne constitue ni une appropriation matérielle ni une appropriation intellectuelle et ne fait donc pas obstacle au libre accès à la connaissance ", a-t-il conclu.