

Génétique : la découverte qui vous concerne

Jeudi dernier, le 6 septembre 2012, une série d'articles scientifiques de portée historique a été publiée dans les plus grandes revues scientifiques : *Nature*, *Science*, *Genome Research*, *Genome Biology*, *Journal of Biological Chemistry*.

Ce sont les conclusions d'un immense projet de recherche, financé par le gouvernement américain, impliquant 440 scientifiques de 32 laboratoires, qui a duré neuf ans : le projet ENCODE, *Encyclopedia elements of the human genome*, qui visait à décrire de façon complète les fonctions de chaque élément du génome humain.

Vous êtes concerné par les découvertes publiées. Mais comme il est difficile d'y comprendre quoi que ce soit en lisant la presse (et ne parlons pas de la télévision), voici de quoi y voir clair sur cette découverte « révolutionnaire » et ce que vous pouvez en attendre pour votre santé.

Bref rappel sur l'ADN

Lorsque vous avez été conçu, vous n'étiez qu'une seule cellule, issue de la rencontre d'un spermatozoïde et d'un ovule.

Mais cette cellule contenait un minuscule noyau. Dans ce noyau se trouvaient des filaments d'ADN, entortillés comme des pelotes, groupés en 46 chromosomes, eux-mêmes formant 23 paires. L'ADN de cette première cellule était hérité, pour moitié, du spermatozoïde de votre père, et pour l'autre moitié, de l'ovule de votre mère. Ce qui faisait de cette cellule une cellule neuve et totalement unique, avec un ADN unique.

Cette cellule unique s'est d'abord divisée en deux cellules filles, chacune contenant une copie de l'ADN de la première cellule. Ces deux cellules se sont divisées à leur tour pour produire quatre cellules à la 50ème heure, chacune avec sa propre copie de l'ADN de la première cellule. A la 60ème heure, il y avait huit cellules, chacune contenant toujours une copie de l'ADN de la première cellule.

A la division suivante, le futur bébé est constitué de 16 cellules. L'œuf a l'aspect d'une masse arrondie ressemblant à une mûre. Il migre alors vers l'utérus, où la division cellulaire va pouvoir commencer sérieusement. En effet, mieux vaut ne pas perdre de temps car, dans neuf mois, à la naissance, le petit devra compter... soixante-dix mille milliards de cellules ! Toutes issues de cette même première cellule.

Les cellules ne peuvent pas se contenter de se diviser, en produisant toujours des cellules identiques. Le résultat ne serait qu'un amas informe. Pour que le bébé ait toutes ses fonctions vitales, il faut que les cellules se différencient, et qu'elles jouent chacune leur rôle : former le squelette, les muscles, les organes vitaux...

Cela paraît compliqué et cela l'est en effet. Mais il se trouve que les filaments d'ADN qui sont dans les cellules contiennent toute l'information nécessaire pour diriger ce délicat processus.

L'ADN est comme une mémoire d'ordinateur

Sur les filaments d'ADN de la première cellule se trouve en effet toute l'information nécessaire pour

piloter le développement de votre organisme, jusqu'à la fin de votre vie.

Cette information est contenue dans l'ADN sous une forme très proche de l'information gravée sur une mémoire d'ordinateur. L'ADN n'utilise pas un système d'information binaire mais un système quaternaire. Alors que les unités d'information dans un ordinateur sont le 0 et le 1, l'ADN est codé sous forme de T, A, C et G. Ces unités s'appellent des nucléotides.

Sur une mémoire informatique, vous avez une suite de 0 et de 1, par exemple, 10011101011000111. Sur les filaments d'ADN, c'est une succession de T, A, C, et G, par exemple AATGGCTTGGC. Mais au fond, cela revient au même.

Si vous deviez lire toute l'information stockée sur votre ADN, cela ferait un livre très indigeste avec des milliers de pages remplies de T, A, C et G, tout comme votre disque dur est rempli de 0 et de 1. Votre ADN contient en effet 3000 milliards de paires nucléotides. Ce livre a néanmoins été écrit, en 2003, par un groupe de chercheurs qui avaient passé 12 ans à décoder le génome humain.

De l'ADN à l'organisme humain

Toute l'information nécessaire à construire un organisme est contenue dans l'ADN de la première cellule.

Votre organisme contient plus de 200 types de cellules différentes, mais tout a commencé avec cette seule cellule.

L'ADN de cette seule cellule contenait toute l'information dans son code, composé uniquement de T, A, C et G, pour construire 70 000 à 100 000 milliards de cellules, de 200 types différents.

Certaines de ces cellules sont des cellules immunitaires, d'autres sont des cellules coniques qui sont dans votre œil pour voir, d'autres sont des cellules d'os, de muscle, de cerveau ou de moelle, d'autres encore sont des cellules du pancréas, des reins, d'ongle, de cœur, de sang, etc.

Mais l'information de l'ADN permet aussi, tandis que l'organisme grandit et se développe, de créer une dizaine de « systèmes » vitaux. On les appelle des « systèmes » parce qu'ils sont composés de deux organes ou plus, fonctionnant ensemble.

Par exemple, le système circulatoire comprend, entre autres, le cœur, le sang, et les vaisseaux sanguins. Le système digestif inclut, entre autres, la bouche, l'œsophage, l'estomac, les intestins.

L'information de l'ADN est aussi utilisée pour fabriquer plus de trente organes dans le corps humain.

Imaginez l'information nécessaire à créer vos os :

Votre corps contient 206 os. Chacun d'eux a une forme et des caractéristiques uniques : si vous vouliez en faire un dessin en trois dimensions sur ordinateur, vous auriez, inscrites sur votre disque dur, toutes les informations concernant la forme de cet os, d'une façon très similaire à la façon dont elles sont inscrites sur votre ADN.

Bien entendu, l'os n'est pas seulement défini par sa forme : votre ADN spécifie aussi l'itinéraire de tous les nerfs qui courent dans vos os ; il détermine la place de la moelle osseuse ; il fixe la place de chacune des cellules de cette moelle et son fonctionnement. Tout cela est écrit dans l'ADN de votre première cellule.

Et nous avons à peine effleuré la surface de ce que fait l'ADN : il faudrait lire des bibliothèques entières d'anatomie humaine et de physiologie pour décrire toutes les fonctions connues de l'être humain, et chacune d'entre elles est codée dans l'ADN du minuscule noyau de votre première cellule.

Les promesses de la génétique

Lorsque les chercheurs se sont aperçus du caractère universel des effets de l'ADN, ils ont tout de suite imaginé la chose suivante : puisque l'ADN détermine tout, il suffit, pour modifier le fonctionnement du corps, de modifier l'ADN de la personne.

En particulier, quand on observe un problème de fonctionnement quelque part, donc une maladie, il devrait être possible de le corriger en changeant l'ADN !

Il n'en fallut pas plus pour que le monde entier se mettent à rêver d'un avenir radieux où l'être humain pourrait se contrôler lui-même en changeant son ADN comme on change les pièces d'une voiture. On inventa le terme de « thérapies géniques » comme s'il s'agissait d'une réalité alors qu'aucune thérapie génique n'existait, et on promit à la fois :

- la fin des maladies ;
- le remplacement de n'importe quel organe, que l'on pourrait faire pousser en laboratoire ;
- l'éternelle jeunesse.

Ce n'était qu'une question de temps, et bien sûr de sous accordés à la recherche... et aux chercheurs. « Donnez-nous quelques milliards aujourd'hui, et demain nous vous apporterons le philtre de l'immortalité », promirent-ils, en quelque sorte.

Le virus qui guérit

La chose paraissait d'autant plus à portée de la main que des chercheurs avaient trouvé un moyen remarquable de modifier l'ADN d'un très grand nombre de cellules. En effet, le problème de la thérapie génique n'est pas seulement de déterminer quel bout d'ADN pose problème dans votre code génétique. Encore faut-il être capable d'aller modifier effectivement votre ADN dans des milliards de cellules, dont la plupart se trouvent à l'intérieur de votre corps !

Eh bien la solution fut néanmoins trouvée. La lumineuse idée de ces chercheurs fut d'utiliser un virus.

Les virus sont de petits agents infectieux capables de transférer leur propre matériel génétique dans les cellules humaines. De plus, ils sont capables de se propager très rapidement d'une cellule à l'autre, comme le savent toutes les personnes qui ont été mises à genou, puis au lit, par le virus de la grippe, par exemple.

Les chercheurs réussirent à sélectionner un virus, à éliminer dans son ADN les séquences associées à la maladie qu'il transmettait, et à les remplacer par les séquences du gène thérapeutique (le gène qui guérit). Ainsi, en inoculant le virus à la personne malade, ce virus allait rapidement « infecter » des millions de cellules mais, au lieu de leur inoculer une maladie, il allait leur donner le bon gène qui allait leur permettre de guérir ! La seule précaution à prendre était évidemment que le virus reste

dans l'organisme de la personne traitée, et qu'il ne lui prenne pas la mauvaise idée d'aller contaminer des milliers de personnes n'ayant rien demandé. Mais, apparemment, ce danger-là était, lui aussi, maîtrisé par les scientifiques.

Avec de telles promesses, ils n'eurent pas de mal à convaincre les gouvernements et un grand nombre d'investisseurs privés, de leur verser des dizaines de milliards d'euros pour des recherches en thérapies géniques, faisant la fortune d'innombrables créateurs de « start-up » de « biotechnologie » dans la Silicon Valley et de laboratoires universitaires.

Déconvenues

Malheureusement, plus les chercheurs progressèrent dans la recherche sur l'ADN, plus ils s'aperçurent que tout cela était en fait... effroyablement compliqué.

Ils se mirent à investir dans des systèmes de plus en plus chers, notamment des supercalculateurs, mais chaque nouvelle découverte rendait le problème encore plus obscur.

En effet, alors qu'on imaginait au départ que l'information de l'ADN pouvait se lire par sections, sur des gènes correspondant à une protéine particulière, et qu'il suffisait de remplacer un gène défectueux par un autre, on s'est vite aperçu que, en réalité :

- l'ADN n'était pas une simple « double hélice », mais pouvait prendre toutes sortes de formes variées (les formes B, A, Z, G...), beaucoup plus compliquées ;
- la plupart des informations liées à des maladies ne se trouvaient pas sur les parties d'ADN codant des gènes, mais sur les sections intermédiaires, dont on pensait pourtant qu'elles ne servaient à rien ;
- que les gènes, déterminant la fabrication des protéines, étaient tantôt actifs, tantôt inactifs, sans qu'on sache pourquoi (entre deux personnes porteuses du même gène d'une maladie, l'une peut être gravement malade, l'autre se porter comme un charme) ;
- que les gènes interagissaient entre eux d'une façon si embrouillée qu'il est la plupart du temps impossible de retracer le rapport entre un gène et un trait particulier de la personne (ainsi par exemple, contrairement à ce que des millions d'écoliers ont appris, il se peut parfaitement que deux parents aux yeux bleus donnent naissance à un enfant aux yeux marrons).

Aujourd'hui, la *totalité* des thérapies géniques ont conduit à l'échec, et ce n'est pas faute d'avoir essayé.

Une lumière d'espoir s'est allumée, en 1998-99, lorsqu'on parvint à traiter de très jeunes enfants atteints du SCID-X et souffrant d'une immunodéficiences sévère (des "bébé bulles"). Mais elle s'est rapidement éteinte, dans des circonstances dramatiques.

Ces enfants ont reçu un traitement de thérapie génique visant à rendre actifs leurs lymphocytes T déficients (des cellules immunitaires). La thérapie a consisté à transférer dans les cellules sanguines de ces bébés un gène restaurant la fonctionnalité du récepteur à l'interleukine-2. Dans un premier temps, l'entreprise s'est révélée être une réussite totale. La plupart des bébés ont pu sortir de leurs bulles et vivre normalement. Cependant, sur la vingtaine d'enfants traités, quatre ont rapidement développé une leucémie mortelle, dont on a pu montrer qu'elle était un effet secondaire direct imputable à la « thérapie » génique elle-même.

En voulant corriger un problème sur l'ADN, on avait déclenché une maladie plus grave encore.

Le résultat de ces expériences a néanmoins abouti à une conclusion certaine : que le mystère de l'ADN n'a pas encore été percé, et n'est pas prêt de l'être. Ce qui m'amène à la fameuse découverte publiée jeudi dernier :

La grande nouveauté d'ENCODE

On imaginait jusqu'à présent que seule une petite partie de l'ADN humain servait à coder des gènes, et contenait donc des informations utiles pour le développement de l'organisme. Or, ce nouveau projet de recherche, ENCODE, a découvert qu'une très grande partie de l'ADN considéré comme inutile sert en fait à réguler l'action des gènes. Certains chercheurs parlent de 80 % de l'ADN qui serait porteur d'information, alors qu'on pensait jusqu'à présent que ce n'était que 1 à 3 %.

En particulier, des parties de l'ADN très distantes d'un gène se retrouvent tout près lorsque l'ADN est roulée en pelote, et servent d'interrupteur pour le mettre en route ou l'arrêter.

Cette fonction est évidemment aussi essentielle que le gène lui-même. Et le problème, c'est que, tenez-vous bien, les chercheurs ont recensé pas moins de... quatre millions d'interrupteurs sur l'ADN humain, alors qu'il ne contient que 20 000 gènes.

Autrement dit, l'incroyable complexité de la génétique vient d'être multipliée à nouveau par un facteur 200 (au minimum).

Pour faire bonne figure, les chercheurs en génétique annoncent que tout cela est formidable, que le projet ENCODE leur a apporté des tonnes de nouvelles informations pour mieux comprendre les maladies.

Mais leurs capacités d'analyse sont en fait très rudement mises à l'épreuve : des moyens supplémentaires encore plus considérables sont nécessaires pour voir clair dans ce fatras d'informations de plus en plus complexes, sans aucune garantie que cela débouche sur des thérapies réelles.

Les chercheurs en sont conscients, et peut-être est-ce une explication du fait que l'annonce de cette découverte ait été menée avec des investissements en communication dignes d'un film hollywoodien, certains étant surtout préoccupés de toucher l'opinion publique (qui n'y comprend rien), gage du fait que les hommes politiques (qui y comprennent encore moins) leur attribuent de nouveaux crédits de recherche.

La conclusion pour vous

La conclusion pour vous, ami lecteur, est néanmoins extrêmement importante :

Cette découverte de l'étude ENCODE indique que le mystère de l'ADN est encore très loin d'être percé. Mais cela ramène au premier plan de la recherche médicale moderne : la question du mode de vie.

En effet, la découverte d'ENCODE prouve que vous aviez raison de vous préoccuper de ce que vous mangez, de vos émotions, de votre environnement, des bruits, des vibrations, des ondes qui vous traversent, de votre activité physique.

En effet, votre ADN n'est pas un « simple » brin sur lesquels se trouvent des gènes qui décideraient pour vous ce que vous êtes, ce que vous devenez, vos maladies, et vous enfermeraient dans une sorte de prison génétique sur laquelle vous n'avez aucune prise.

Le fait que le gène lui-même soit contrôlé par tant de facteurs externes, sur le brin d'ADN lui-même, prouve que c'est bel et bien vous qui êtes dans le fauteuil du pilote, en ce qui concerne votre santé.

Car chacun des choix que vous faites au quotidien est susceptible d'influer de façon décisive sur cette délicate technologie que sont ces millions d'interrupteurs sur votre ADN, dont la complexité outrepassera peut-être toujours les capacités d'entendement de l'être humain.

Si on ne peut pas, avant très longtemps, espérer intervenir sans risque dans les infimes détails de cette mécanique, cela veut dire qu'il faut plus que jamais vous concentrer maintenant sur les règles générales d'une bonne santé, d'une bonne vie.

L'observation, l'expérience de milliers d'années a déjà permis à l'humanité de tirer de grandes règles sur ce qui est bon, ou mauvais, pour l'organisme, sur les habitudes qui risquent le plus de déclencher une maladie, et sur le mode de vie protecteur.

Nous allons continuer à progresser dans ce domaine.

Ces dernières années, la macro et la micro-nutrition ont fait des progrès considérables. On sait que de mauvais conseils nutritionnels (comme ceux qui sont aujourd'hui diffusés par mangerbouger.fr) aggravent le risque de tomber malade.

Alors plus que jamais, réjouissons-nous : les nouveaux progrès des « super-nouvelles-technologies biomédicales » nous confirment que c'est bien la voie de la santé naturelle et du bon sens qui restent, pour quelques dizaines ou centaines d'années encore, le chemin le plus direct vers une vie meilleure et en meilleure santé.

Vous avez maintenant la preuve qu'oublier toute cette sagesse en se disant que, bientôt, les nouvelles thérapies nous guériront de tout, n'a été qu'un rêve passager de scientifiques un peu trop enthousiastes. Et c'est bien ce que vous aviez toujours pensé et pratiqué, n'est-ce pas ?

A votre santé !

Jean-Marc Dupuis