

4-5 Recherche en interface

une évolution majeure en santé

sommaire

6 La recherche en santé :
une force vive en Lorraine

7-8
LEXIQUE

9 À l'origine
était le code...

10 Séquençage
du génome:
le comment du pourquoi ?

11 « THE »
bioinformaticien
de Lorraine !

12 A l'heure du
Big Data
et de la Science
des données

13 - Du diagnostic à l'évaluation
anticipée du risque de maladie

15 L'ARN,
élément clé du vivant

14 Maladies rares
du métabolisme :
la recherche
passe par Nancy

Mécanismes de l'obésité
et du vieillissement,
même combat ?

17

16 Génomique
cardio-vasculaire :
et si le VEGF était un biomarqueur ?

18 De l'influence
de l'hérédité ou
de l'environnement
sur la longueur
des télomères

19 Le designer
de souris
transgéniques

éditorial

La recherche en santé est fondamentale pour les CHRU qui y puisent les ressources de leurs principales missions. Aujourd'hui, elle est résolument orientée vers des innovations concrètes pour que les patients bénéficient d'une médecine personnalisée la plus efficace possible à l'échelle individuelle.



Dans le domaine de la recherche, Nancy se situe à la 10^e place des CHU français (indices nationaux SIGAPS-SIGREC). Les dynamiques de découvertes et de progrès sont d'autant plus indispensables qu'elles sont associées aux financements institutionnels ou privés des grands établissements hospitaliers comme des grandes universités. L'amélioration passe obligatoirement par la structuration des forces vives avec les acteurs médecins, personnels hospitaliers et scientifiques, tous fédérés par des projets d'envergure et des plateformes de haute technologie.

Nancy attire des chercheurs fondamentaux à la recherche clinique grâce à son programme de contrats d'interface qui relie l'hôpital à une dizaine de laboratoires de recherche non seulement en biologie santé mais également en mathématique, chimie, informatique et automatique. Des liens effectifs ont été formalisés à travers deux FHU (programmes Fédératifs Hospitalo-Universitaires) validés en 2014 : CARTAGE, sur les maladies cardiovasculaires et le vieillissement, et ARRIMAGE, sur les maladies digestives, nutritionnelles et ostéo-articulaires (<http://www.fhu-cartage.com> & <http://arrimage.univ-lorraine.fr>). Ces FHU rassemblent de nombreuses compétences et expertises, individuellement reconnues au niveau international, associées désormais pour mieux répondre aux besoins des patients et valoriser les atouts de la région. Pour preuve ? La très récente sélection du RHU lorrain « FIGHT-HF » crédité d'un financement ministériel de plus de 9 millions d'€ dans un appel d'offre extrêmement sélectif du Grand Emprunt.

La recherche en santé, c'est aussi des technologies sophistiquées maintenant organisées en plateformes d'imagerie, de biologie, de génétique,... La Région Lorraine et le Grand-Nancy y contribuent, aux côtés de l'Etat, à travers le projet « Innovations Technologiques, Modélisation et Médecine Personnalisée » qui verra une augmentation du nombre d'équipements de ces plateformes. Nancy dispose de séquenceurs à haut débit permettant de décrypter l'ensemble d'un génome humain et de recueillir des masses d'informations considérables. L'ère est au « Big-Data », nom générique de ces banques de données qui tirent leurs milliards d'informations des études fondamentales et cliniques menées simultanément à travers le monde. Du croisement de ces données émergent de nouvelles hypothèses que les médecins chercheurs analysent en travaillant avec des spécialistes de très haut niveau en génétique fonctionnelle, épigénétique, bioinformatique.

Ces spécialistes sont aussi à Nancy, disponibles pour la recherche clinique, comme ils l'expliquent dans ce numéro 2 de Re.Med. Comprendre le fonctionnement du plus petit dénominateur commun du corps humain, la cellule et son ADN, avec des outils permettant de travailler à l'échelle des grandes bases de données internationales : médecins, chercheurs et patients ont tout à gagner de cette richesse partagée.

Re.Med.

La Revue de la Recherche Médicale du CHRU de Nancy
<http://recherche-innovation.chu-nancy.fr>

Directeur de la publication : Bernard Dupont, directeur général du CHRU de Nancy
Responsable éditorial : Pierre-Yves Marie, vice-président recherche du Directoire du CHRU de Nancy
Rédaction : Laurence Verger, responsable communication recherche
Mise en page : Délégation à la Communication CHRU de Nancy
Crédit photos : Inserm - Laurence Verger
Contact : l.verger@chu-nancy.fr
Impression : Hélio Service



Recherche en interface

une évolution majeure en santé

interview

Les « contrats d'interface », initiés en Lorraine en 2012, unissent la recherche clinique à la recherche plus expérimentale des laboratoires. Signés entre le CHRU, l'Université et des agences de recherche (Inserm, CNRS,...), ils seront une vingtaine d'ici 2016 comme le confirme Pierre-Yves Marie, vice-président Recherche de CHRU.

« Une recherche structurée à long terme au CHRU de Nancy se devait d'intégrer à la recherche clinique, au lit du malade, une recherche expérimentale en biologie, pour mieux comprendre et mieux soigner les maladies. Cela concerne aussi des recherches en mathématiques, chimie, informatique, ou psychologie médicale. Il s'agit de confronter la logique médicale, mieux soigner, à celle des scientifiques, mieux comprendre, ce qui n'est pas tout à fait la même chose. Les découvertes expérimentales les plus brillantes ne sont pas toujours les plus utiles pour améliorer les soins à court ou moyen terme ! Cette recherche dite « translationnelle » passe, au-delà des publications purement scientifiques, par la volonté d'orienter une partie de la recherche expérimentale vers cet objectif. C'est une évolution majeure qui voit médecins et chercheurs travailler ensemble.

Mariage d'amour ou mariage de raison ?

Il ne s'agit pas ici de demander aux chercheurs fondamentaux de faire un autre métier en se formant à la recherche clinique et vice-versa. La recherche translationnelle multidisciplinaire va bien au-delà du simple couple médecin-chercheurs. Elle impose aussi de manager des équipes d'envergure rassemblant services et pôles hospitaliers et laboratoires de recherche travaillant sur des programmes précis comme les projets Fédératifs Hospitalo-Universitaires (FHU) ou les projets de Recherche Hospitalo-Universitaire (RHU). C'est une logique de productivité et d'efficacité qui passe par cette capacité à répondre à de grands appels d'offre nationaux ou internationaux.

Travailler pour plusieurs structures est-ce valorisant pour le chercheur en interface ?

La question suscite des débats dans les établissements de recherche concernés, l'INSERM, le CNRS et les Universités. Ce n'est pas évident pour eux d'accepter qu'une partie du temps de travail de leurs chercheurs se fasse au CHRU ou dans des structures de recherche associées. Ce n'est possible que si le programme engagé permet aussi de valoriser leurs activités de recherche à travers des programmes comme ceux formalisés à Nancy : les FHU, CARTAGE et ARRIMAGE, et le RHU FIGHT-HF, qui impliquent tous les chercheurs en contrat d'interface. Nous gérons les questions de brevets et de propriété intellectuelle, avec un service spécialisé de l'Université de Lorraine. Le chercheur de haut niveau en contrat d'interface devient de fait salarié à temps partiel du CHRU. Après quelques années, ses publications scientifiques peuvent être comptabilisées dans les recettes financières de l'établissement.

La génétique est-elle emblématique de cette recherche translationnelle ?

Elle l'est certainement mais pas uniquement. Si la plateforme de génétique n'est qu'une parmi celles utilisées par la recherche translationnelle, c'est vrai qu'à Nancy elle a bénéficié de très importants investissements. La recherche sur « l'expression des gènes » est une des clefs de voûte de la médecine personnalisée, mieux adaptée aux caractéristiques des patients, leurs maladies et leurs éléments de fragilité. Contrairement à ce qu'on croyait, peu de problèmes de santé sont définitivement inscrits dans les gènes à la naissance. Une minorité de nos gènes s'exprime et cette expression varie tout au long de la vie, en fonction entre autres de l'environnement et des habitudes de vie. La recherche en génétique d'aujourd'hui, c'est comprendre comment l'expression de gènes isolément ou en association, peut aboutir à des facteurs de risque ou de fragilité, à des maladies ou à des résistances à certains traitements par exemple. Pour être un centre expert dans ce domaine, Nancy a dû recruter des chercheurs en contrats d'interface dans de nombreux domaines dont le séquençage,

« La recherche sur « l'expression des gènes » est une des clefs de voûte de la médecine personnalisée »



Magnus BACK
Athérosclérose et valvulopathie
Magnus.Back@ki.se



Christiane BRANLANT
Transcriptomique-ARN-protéines-structure-fonction
christiane.branlant@hotmail.fr



Céline CAKIR KIEFER
Biologie du vieillissement
celine.cakir-kiefer@univ-lorraine.fr



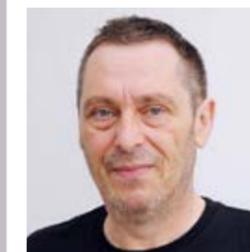
David COELHO
Nutrition - Génétique
david.coelho@univ-lorraine.fr



Cécile DENIS
Coagulation - Thrombose
cecile.denis@inserm.fr



Marie-Dominique DEVIGNES
Information - Base de données
marie-dominique.devignes@loria.fr



Remi HOULGATTE
Bioinformatique
remi.houlgatte@inserm.fr



Frederic JAISSE
Physiologie cardio-renal
frederic.jaisse@ccc.jussieu.fr



Zhenlin LI
Ingénierie génétique
zhenlin.li@upmc.fr



Patrick LACOLLEY
Biologie cardio-vasculaire
patrick.lacolley@inserm.fr



Nathalia LOPEZ ANDREZ
Biomarqueurs cardio-rénaux
nathalia.lopez.andres@navarra.es



Jacques MAGDALOU
Bioingénierie articulaire
jacques.magdalou@univ-lorraine.fr



David MEYRE
Génétique
meyred@mcmaster.ca



Jean-Marie MONNEZ
Mathématiques
jean-marie.monnez@univ-nancy.fr



Freddy ODILLE
Imagerie-Informatique
freddy.odille@inserm.fr



Mohamed OUZZIN
Biologie articulaire
mohamed.ouzzine@univ-lorraine.fr



Anne PIZARD
Biologie cardiaque et métabolique
anne.pizard@inserm.fr



Véronique REGNAULT
Biologie - Thrombose
veronique.regnault@inserm.fr



Bruno ROSSION
Neurosciences cognitives
bruno.rossion@uclouvain.be



Sophie SIEST
Génétique cardio-vasculaire
sophie.visvikis-siest@inserm.fr



La recherche en santé : une force vive en Lorraine



Boostée par l'essor du numérique, la recherche scientifique, dont celle en santé, voit les cartes de ses organisations et de son fonctionnement nécessairement rebattues. Il est question aujourd'hui d'une recherche dite « finalisée », c'est-à-dire inscrite dans des enjeux de société, pour des biens publics, à finalité collective et participant à l'accroissement des connaissances. La Lorraine y contribue à travers le Contrat Plan Etat Région 2015/2020 dont, entre autre, le programme d'action « Sciences et technologies pour la santé » qui intègre le projet « IT2MP ». Décryptage avec son coordonnateur scientifique le Pr Faïez Zannad du Centre d'Investigation Clinique du CHRU de Nancy.

« IT2MP comme « Innovations Technologiques, Modélisation et Médecine Personnalisée ». Ce projet s'inscrit dans l'ambition plus large, affichée par la Région, de développer des interactions avec une cinquantaine d'entreprises du secteur de la santé, en particulier dans les domaines de la bio-ingénierie, des biothérapies cellulaires, des mathématiques et informatiques appliquées à la santé et de la télémédecine. Il s'agit, grâce à des financements de l'ordre de 8 à 9 millions d'€, de renouveler ou d'accroître les équipements des structures engagées dans cette recherche spécifique. Ces innovations technologiques concernent l'imagerie, la télémédecine, la modélisation via les banques de données et le Data-Mining. En fait, tout ce qui converge vers la médecine personnalisée que l'on pourrait résumer ainsi : le bon médicament ou la bonne thérapeutique au bon patient, à la bonne dose et au bon moment. C'est aujourd'hui un des moteurs de la recherche à Nancy.

« La médecine personnalisée c'est aujourd'hui un des moteurs de la recherche à Nancy »

Quelles structures vont en bénéficier ?

Pour le CHRU de Nancy par exemple, c'est l'achat d'une nouvelle IRM, ce sont aussi des équipements pour Nancyclo-
tep, la plateforme de recherche bio-

médicale dont le plateau technique en imagerie sert aux études sur le modèle animal, et chez l'homme en cancérologie, cardiologie, neurologie, pharmacologie, toxicologie et les maladies inflammatoires ou infectieuses. C'est également des moyens techniques pour le CIC ainsi que la télémédecine. Soyons clairs : il ne s'agit pas là de nouveaux programmes de recherche. Ces équipements à venir concernent des programmes déjà en cours, intégrés dans la thématique AG.I.R. (AGing Innovation Research), le vieillissement pathologique des organes et des tissus, et regroupés dans des programmes FHU et RHU que des jurys composés d'évaluateurs nationaux et internationaux ont jugé porteurs et pour lesquels la Lorraine a été évaluée de façon très favorable.

Le budget est assez conséquent...

C'est bien connu, « on ne prête qu'aux riches » ! Si la plus grosse part de ce financement vient de la Région, de l'Etat et des organismes comme l'Inserm, le CNRS, l'INRIA, le LORIA, il est abondé par des financements européens (FEDER) qui s'aligne proportionnellement sur la mise de base engagée par les institutions. Pour un euro investi, le fonds européen verse un euro. C'est une cagnotte difficile à gérer parce qu'il y a une dizaine de

contributeurs avec des règles de gestion très compliquées et nous avons désigné l'Inserm comme manager gestionnaire de l'ensemble du budget à mes côtés. Cela vient s'ajouter aux autres crédits de l'Agence Nationale de la Recherche qui nous a octroyé 9 millions d'€ pour le RHU « FIGHT HF » ainsi que les programmes européens coordonnés au CIC.

C'est Bysance ?

C'est vrai que mis bout à bout les moyens sont loin d'être négligeables. Pendant trop longtemps nous nous sommes plaints du manque de ressources. Aujourd'hui, nous avons des moyens de mener des recherches inscrites dans la durée. 2016 marquera un essor pour la recherche en santé en Lorraine, une année de montée en puissance. Nous avons de quoi être créatif et progresser car nous avons enclenché un cercle vertueux pour les quelques années à venir. Il y a une vraie convergence : nous avons agi simultanément sur plusieurs leviers.

Diriez-vous qu'en matière de recherche en santé la Lorraine a quitté ses sabots ?

C'est vrai ! Disons qu'elle a chaussé maintenant des chaussures de marathonnienne ! Elle participe à des courses de fond, de niveau international et avec ses forces vives et jeunes, nous avons le potentiel pour gagner.»



LÀ OÙ ILY A DU GÈNE

Lexique à l'usage des lecteurs de Re.Med.

La génétique est l'étude de la transmission et des variations des gènes.

L'ADN est située dans les noyaux des cellules et est regroupée dans des **chromosomes**. L'ADN est la molécule qui contient toute l'information génétique propre à chaque individu, transmise de génération en génération, et dont l'ensemble constitue le **génome**.

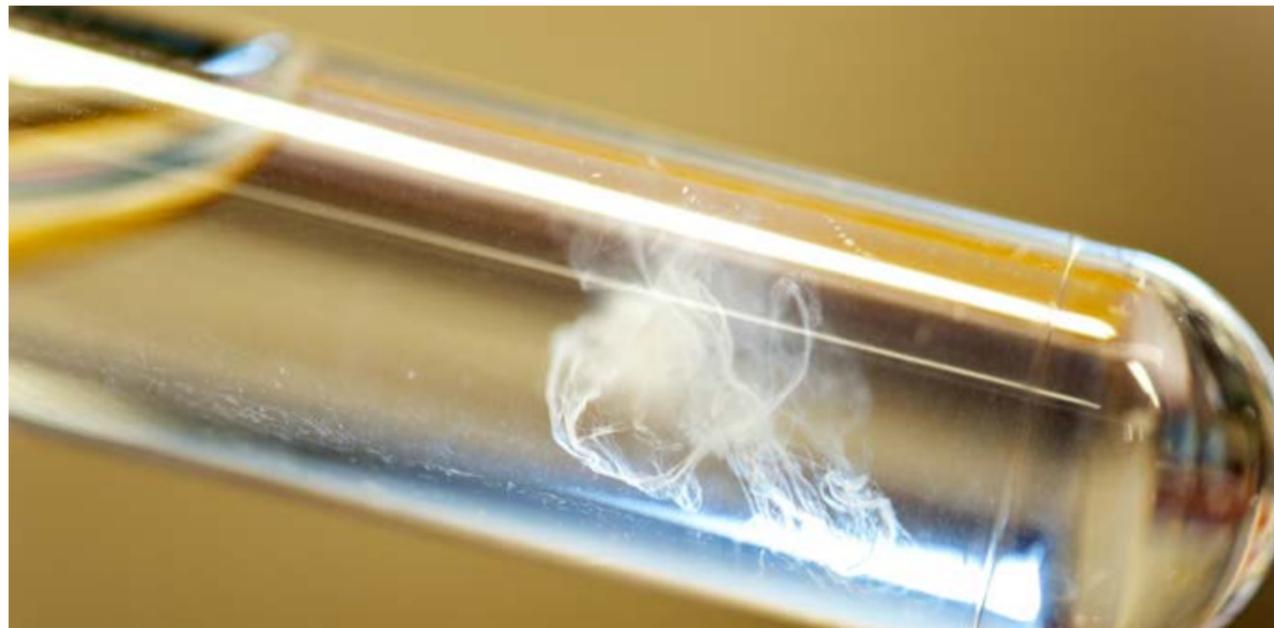
Le génome comprend environ **23 000 gènes**, chaque gène permettant de coder pour la synthèse d'une **protéine** particulière. Chaque protéine joue un rôle dans la structure et/ou le fonctionnement du corps humain.

On estime qu'il faudrait à peu près **500 volumes de 800 pages** chacun pour transcrire toute l'information contenue dans l'ADN d'un noyau sous forme d'une encyclopédie. Rechercher une ou plusieurs **modification(s) de l'ADN**, en lien avec une maladie, revient à rechercher un mot ou une petite phrase mal écrite dans ces 500 volumes.

On appelle **polymorphisme génétique** les variations innées des séquences d'ADN qui sont très nombreuses et fréquentes et qui expliquent la diversité de nos caractéristiques physiques comme la couleur des cheveux ou de la peau, et qui expliquent aussi la diversité de nos métabolismes biologiques, ce qui peut avoir une influence sur l'apparition de certaines maladies.

Les mutations génétiques sont des variations accidentelles des séquences d'ADN, qui sont rares (moins de 1% de la population) et qui peuvent être à l'origine de maladies congénitales ou d'apparition plus tardive comme certains cancers.





LÀ OÙ ILY A DU GÈNE

Lexique à l'usage des lecteurs de Re.Med.

L'**épigénétique** est l'étude des changements d'activité et d'expression des gènes qui sont transmis au fil des divisions cellulaires ou des générations sans faire appel à des mutations de l'ADN.

Les **séquenceurs à haut débit** permettent aujourd'hui de caractériser l'ensemble du génome d'un individu (les 500 volumes) et d'identifier les gènes qui s'expriment (ARN, méthylation de l'ADN...).

Les analyses en recherche de données de génomique et d'épigénétique obligent à recueillir des masses considérables d'informations dans de très grandes **bases de données** (« Big-data »).

Seulement une **minorité de nos gènes s'exprime**, et cette expression est très variable en fonction du type de cellule, mais aussi de l'âge (elle varie avec le temps) et des conditions de vie (environnement, alimentation...). Les variations de cette expression jouent un rôle très important dans une très grande proportion des maladies les plus communes, c'est pourquoi elles font l'objet d'une recherche très intensive pour **la médecine personnalisée** (cardio-vasculaire, cancérologie, neurologie, ostéo-articulaire...).

La **bioinformatique** utilise des méthodes d'analyse statistique et informatique très spécialisées pour analyser ces données.



« La biologie moderne et son évolution prévisible résultent en grande partie de l'interaction entre biologie et informatique. La réalisation du séquençage du génome humain a vu les informations croître et se complexifier. La montée en puissance de la génétique et des déclinaisons de « l'omique » (génomique, transcriptomique, protéomique, métabolomique) réorientent la recherche médicale. Le séquençage à haut débit, révolution parmi les plus récentes, produit des masses de données dans des délais de plus en plus courts. Les questions, d'une part de leur stockage, de leur gestion, de leur mise à disposition et, d'autre part, celles de leur exploitation et de leur interprétation, se posent aujourd'hui avec acuité. Elles constituent pour l'avenir un domaine de recherche interdisciplinaire vaste et passionnant », dit le Pr Eliane Albuissou, Déléguée BioBase de la Plateforme d'Aide à la Recherche Clinique (PARC) du CHRU.



e.albuissou@chu-nancy.fr

La première performance d'un ordinateur c'est sa capacité à stocker et à restituer des données. Les ordinateurs comprennent le langage binaire, 0 ou 1, et il faut transformer toute donnée dans ce code pour la rendre accessible à la machine. Même s'il est parfois tentant de rapprocher scientifiquement ou philosophiquement ce code binaire du code de l'ADN, composé des quatre bases nucléotidiques symbolisées par les lettres A, T, G, C, les analyses réalisées en génétique/génomique font appel à un formalisme bien plus complexe.

« Cette logique algorithmique constitue une sorte de langage universel en informatique. »

On peut, dans ce contexte, distinguer deux aspects différents et complémentaires : le recueil et le stockage, qui permettent aux chercheurs d'accéder aux données, et les méthodes d'analyse cherchant par exemple à comprendre et à expliquer les mécanismes impliqués (quelle est la fonction d'un gène en particulier ?). Aujourd'hui, ces technologies, qui utilisent, entre autres, des algorithmes, donnent accès et permettent de traiter de grandes quantités de données ou d'informations. L'algorithme, dans sa définition la plus simple, est constitué d'une suite d'instructions qui

seront exécutées séquentiellement dans un programme informatique. Pour écrire un algorithme, il faut avoir un, ou des point(s) de départ, un ou des point(s) d'arrivée et déterminer toutes les étapes dans le bon ordre pour les joindre. Cette logique algorithmique constitue une sorte de langage universel en informatique.

Dans le monde, chaque jour, la recherche crée des flots ininterrompus de données. Les chercheurs peuvent accéder à ces données soit directement par Internet soit par l'intermédiaire de plateformes comme la GenBank, d'origine américaine qui est une des plus conséquentes. Globalement on distingue deux types de plateformes :

- les banques de données généralistes, souvent publiques rassemblant des données sur l'ADN, les protéines, chez l'humain, les animaux, les végétaux...
- les banques de données spécialisées, souvent privées : leurs données sont plus ciblées soit sur une espèce ou sur une thématique.

En parallèle, la recherche clinique ne peut utiliser les données génétiques des patients que dans le cadre de la loi (Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL), consentement des patients) et les modalités de recueil de stockage et d'exploitation y sont très encadrées (<http://esante.gouv.fr/services/referentiels/securite/hebergeurs-agrees>).

Aujourd'hui plus que jamais, la recherche a besoin de nouvelles méthodes, d'intuition et d'imagination pour gérer et analyser les données produites. Pour autant, il ne faut pas en attendre de miracle : les découvertes actuelles génèrent beaucoup de nouvelles questions. Désormais, la recherche a en filigrane la composante génétique / génomique parce qu'elle concerne tout le vivant et qu'elle devrait permettre de mieux comprendre les mécanismes impliqués. Les progrès vont dépendre de la créativité des chercheurs, de leur collaboration et du partage des informations.



Séquençage du génome : le comment du pourquoi ?



iouri.motorine@univ-lorraine.fr

La Fédération de recherche BioIngénierie Moléculaire, Cellulaire et Thérapeutique (FR3209) dirigée par le Pr Didier Mainard, est installée dans le Biopôle sur le campus de l'Université Lorraine. Elle dispose de plusieurs Plateformes, dont une Plateforme de séquençage à haut débit de nouvelle génération qui peut analyser plusieurs milliards de bases de génome en même temps (le génome humain en compte 3 milliards). Une performance technologique aux effets collatéraux immédiats : accélération des processus, élargissement des possibilités et plus grande efficacité. Rencontre avec Iouri Motorine, responsable de la plateforme.

« En amont, je rencontre le médecin pour définir le projet de séquençage et dresser le profil des échantillons nécessaires. Chaque séquençage étant original, le donneur d'ordre doit savoir ce qu'il veut obtenir pour tirer parti des données. Il fournit les échantillons d'ADN bien sélectionnés (d'où le choix primordial de la cohorte ou du groupe de patients) en s'assurant de leur bonne qualité. Nous faisons toute la partie « humide » (fragmentation et préparation de l'ADN) et nous lançons le séquençage. Une fois terminé, une nouvelle réunion a lieu avec le médecin pour le traitement des résultats bruts obtenus. Enfin, la masse considérable d'informations bio-informatiques, rangées selon ses directives, lui est fournie. À lui d'en faire l'interprétation.

C'est quoi le séquençage ?

Le séquenceur ne peut analyser que des petits morceaux d'ADN. C'est pourquoi nous découpons le génome en morceaux qui seront rassemblés à la restitution des résultats. Le génome humain est constitué de séquences d'ADN dont 98 à 99% codent pour rien ! C'est pourquoi, pour une pathologie donnée, un génome n'est pas séquencé intégralement (dans notre milieu nous disons « Ce serait enfoncer un clou avec un microscope ! »). Généralement, nous ne retenons que les exons qui codent les protéines et qui font donc fonctionner les cellules.

Pourquoi parle-t-on de technologies de « nouvelle génération » ?

Dans les années 90, le séquençage se faisait base par base. Puis, les perspectives scientifiques se sont élargies et la génétique est devenue un enjeu mondial. Depuis une dizaine d'années ces technologies de « nouvelle génération » permettent de séquencer des milliers, voire des millions, de bases en même temps. À Nancy, nous utilisons un séquenceur HiSeq 1000 qui intègre une cellule fluïdique à usage unique. Au final, les codes

traduits en couleurs sont traités par un ordinateur qui tourne 24 heures sur 24, pendant 12 jours d'affilée.

Pourquoi le séquençage est encore peu utilisé pour la diagnostique des maladies rares ?

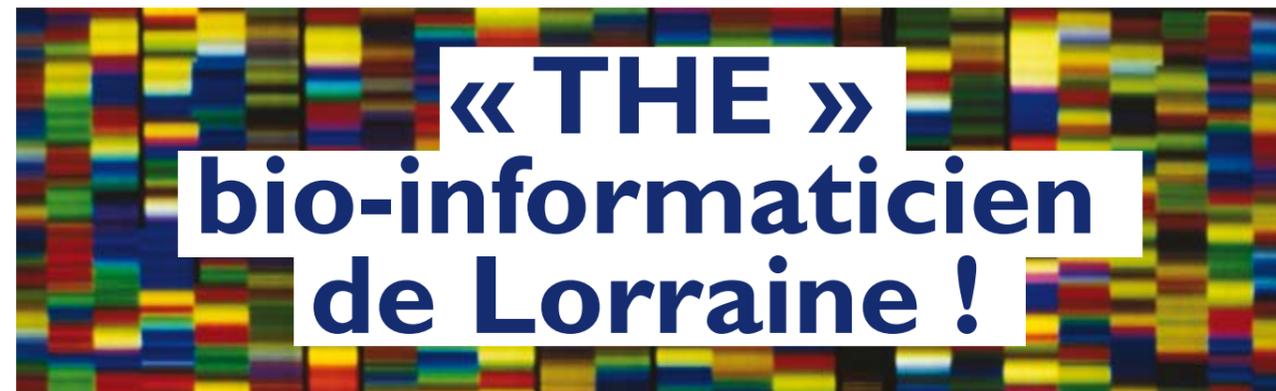
Il ne peut pas être utilisé pour un diagnostic clinique de routine car même si son coût a été considérablement réduit, il reste onéreux (500 € auquel s'ajoutent les frais de fonctionnement, etc.). Un séquençage implique de comparer des quantités conséquentes d'échantillons pour obtenir des résultats significatifs car seule la partie des mutations du génome liée à la pathologie est intéressante. Cette phase bio-informatique requiert du personnel spécialisé. C'est le point faible actuellement partout car il n'y a pas assez de spécialistes pour exploiter

« Le génome humain est constitué de séquences d'ADN dont 98 à 99% codent pour rien ! »

les données. Il y a un problème de recrutement dans cette discipline, très technique. Le bio-informaticien assure une sorte de prestation au service d'un projet de recherche mais nous avons du mal à le positionner sur une grille des métiers de la recherche scientifique dans le public. D'où un secteur souvent entre les mains du privé qui facture au prix fort.

Est-ce qu'une mutualisation des plateformes pourrait être une solution ?

L'hypothèse d'une plateforme régionale, intégrant Strasbourg par exemple qui est aussi très développée dans ce domaine, pourrait être évoquée. Reste que si la Lorraine ne s'était pas équipée, nous n'aurions jamais pu créer cette importante activité en génétique car la proximité est essentielle. Il faut d'abord améliorer notre collaboration avec les médecins par une meilleure communication sur nos activités : nous séquençons et ils interprètent, car le cœur de la recherche reste la maladie et les malades. »



La génomique se divise en deux branches : structurale, correspondant au séquençage du génome, et fonctionnelle, prenant en compte l'ADN qui s'exprime par la synthèse de l'ARN sur laquelle travaille Rémi Houlgatte. Directeur de recherche à l'U954 Inserm de l'Université de Lorraine et en contrat d'interface depuis 4 ans, aux côtés du Pr Pierre Feugier, chef du service Hématologie et Médecine interne du CHRU de Nancy, ce biologiste est également informaticien. Il est donc une des rares personnes en France à pouvoir se targuer d'être un vrai bio-informaticien, capable d'interpréter les masses de données obtenues après séquençage des génomes ou des ARN. Une expertise rare mise au service de tous.



remi.houlgatte@inserm.fr

« La génomique est un outil de mesure qui regroupe beaucoup de techniques. Des résultats plus puissants sont obtenus et des problèmes peuvent être résolus sans avoir recours à une phase expérimentale sur les animaux. Nous avons développé à Nancy une plateforme de traitement automatisé des données de génomique : données de puce ADN, séquençage massif, etc. que nous mettons gratuitement à la disposition des médecins. Mettre son expertise au service du plus grand nombre, c'est forcément en tirer des bénéfices indirects.

Nous travaillons beaucoup sur les lymphomes, les tumeurs des ganglions lymphatiques. À partir de cellules malades, nous cherchons des biomarqueurs pour prédire la gravité de la maladie et améliorer les traitements. Il y a deux ans, nous avons publié une étude sur les « lymphomes b diffus à grandes cellules (DLBCL) », l'entité la plus courante et la plus grave dans ces cancers, qui a permis de montrer l'efficacité à 100%

d'un type de chimiothérapie désormais adoptée par tous les centres de soins. Nous sommes en train de rédiger une deuxième publication sur un marqueur génétique de gravité des tumeurs.

Nous démarrons également un programme de recherche inédit, à partir d'ADN et d'ARN, sur le syndrome de Richter (complication possible des leucémies). Quand nous aurons terminé de rassembler un panel d'échantillons homogène (via le CHRU de Nancy et d'autres en France), les expériences seront menées ici, avec la plateforme de séquençage à haut débit de la fédération de Recherche. Nous travaillons déjà avec cette plateforme

le service d'Hématologie-Oncologie de l'hôpital St Louis à Paris.

Etudier l'ARN à travers le séquençage massif, c'est d'abord organiser une somme d'images gigantesque pour ne conserver que les séquences intéressantes afin de les compacter en quelques gigas. Le plus difficile, c'est ensuite d'interpréter ces résultats, comme nous le faisons ici. Il y a peu de spécialistes en France. Je forme un étudiant tous les deux ans environ car cela prend au moins 4 ans d'études pour maîtriser ces spécialités. La génomique et la bio-informatique révolutionnent aujourd'hui la biologie, au même titre que la physique théorique a

en charge. Parmi les grandes victoires de la génomique, il y a le rôle de la mutation des gènes BRCA1 et BRCA2 dans le cancer du sein ou de l'ovaire. Les personnes qui en sont porteuses savent aujourd'hui qu'elles ont un risque augmenté. Ce sont les prémices de la médecine personnalisée qui nécessite des techniques qui n'existent pas encore.

Tout reste à inventer ! Ainsi, il y a quelque temps, plusieurs laboratoires à travers le monde se sont unis pour séquencer 1000 génomes humains. Sachant qu'un génome compte 3 milliards de caractères, il est difficile de se représenter cette masse d'information. De même, il est impossible aujourd'hui d'aller

voir son généraliste pour lui demander de séquencer son génome : nous en sommes techniquement incapables à grande échelle. Il faut attendre les progrès en manipulation et en traitement automatisés et bien sûr voir arriver les « cerveaux » qui vont avec.»

« La génomique et la bio-informatique révolutionnent aujourd'hui la biologie, au même titre que la physique théorique a révolutionné la physique. »

sur le séquençage du génome d'un autre type de cancer, le lymphome de la zone marginale (MZL), pour une recherche menée aussi avec

révolutionné la physique. Ce qui est certain, c'est que cela va aboutir à une meilleure compréhension des pathologies et donc des prises

À l'heure du Big Data et de la Science des données



Marie-Dominique Devignes, chercheuse CNRS en bio-informatique au LORIA (laboratoire LORrain de Recherche en Informatique et ses Applications ; UMR 7503 : CNRS, Université de Lorraine, Inria), collabore avec plusieurs médecins du CHRU de Nancy. Prochainement en contrat d'interface avec le Pr Albuissou dans le cadre de Biobase, elle ambitionne d'essayer ces pratiques innovantes où informaticiens, statisticiens, biologistes et médecins unissent leurs spécialités pour, à l'image des chercheurs d'or, fouiller dans des milliards de données et en extraire des pépites de connaissance !

marie-dominique.devignes@loria.fr

« La Science des données, concept récent, consiste à croiser, regrouper et analyser des données, de préférence massives, quantitatives ou qualitatives, pour y chercher des régularités et faire émerger des modèles ou connaissances. En informatique, une connaissance c'est ce qui sert à résoudre des problèmes comme, par exemple, une règle qui permet de classer une personne dans un groupe de patients répondant à tel traitement. Le problème c'est qu'en biologie et en médecine, ces données massives (« Big Data » ou « méga-données ») sont souvent hétérogènes et brouillées. Par exemple, avec le Pr Wahl, nous avons constaté qu'à partir de plus de 11 000 patients et 15 000 prélèvements, la préparation des données n'a fait émerger qu'environ 400 cas réellement exploitables. Cette phase de préparation des données est très coûteuse en temps et en énergie, et nécessite un support en ingénierie informatique.

« L'exploitation des données biomédicales suppose de faire coopérer les savoir-faire des médecins, des biologistes, des informaticiens et des statisticiens. »

La Science des données, qui inclut la statistique, propose toute une panoplie d'outils pour faire émerger :

- soit des modèles prédictifs qui permettent, par exemple, de calculer un score de survie en fonction des valeurs de certains paramètres présentés par un patient
- soit des modèles descriptifs qui caractérisent, si possible dans un langage explicite, ce que les individus d'un groupe ont en commun.

Avec le Pr Jonveaux, lors d'une recherche de gènes responsables d'une maladie (dits gènes candidats), nous avons créé divers modèles descriptifs représentant des modes d'actions possibles pour ces gènes. Ces modèles nous ont permis de

filtrer des milliers de gènes pour donner la priorité à ceux qui leur correspondaient le mieux. En effet, des filtres successifs peuvent « rétrécir » efficacement les données massives à la manière d'un entonnoir pour ne garder que les données les plus pertinentes.

Pour le RHU « FIGHT HF », coordonné par le Pr Rossignol, nous devons travailler avec les médecins sur la meilleure façon de regrouper les patients atteints d'insuffisance cardiaque chronique. À partir de cohortes de patients décrits par des variables de tous types (dosages, antécédents, imagerie médicale, données génomiques...), nous allons essayer de concevoir des algorithmes de classification pour faire émerger plusieurs groupes de patients partageant un même profil. Ces profils permettront d'orienter l'étude de nouveaux mécanismes moléculaires pour cette pathologie.

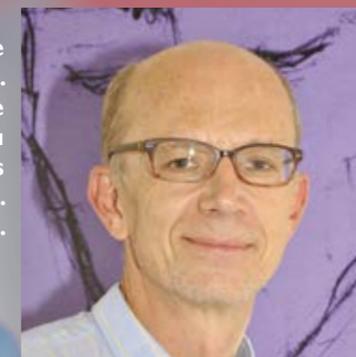
L'exploitation des données biomédicales, pour une meilleure prise en charge des patients, suppose de faire coopérer les savoir-faire des médecins, des biologistes, des informaticiens et des statisticiens. La Lorraine, dans son programme « Science et Technologie pour la Santé » du CPER (Contrat Plan Etat Région 2015-2020), a sélectionné le projet interdisciplinaire IT2MP du Pr Zannad, coordonnateur du CIC du CHRU. Ce projet implique 4 plateformes dont une relative à la Science des données, portée par le LORIA et baptisée « Simulation, modélisation, extraction de connaissances ». Cette plateforme sera l'occasion de proposer des séminaires pour faire connaître les multiples facettes de la Science des données.

Au final, même quand il a été confronté aux connaissances des experts du domaine, ou validé par un essai clinique, un modèle en Science des données reste un modèle, un élément de connaissance permettant seulement d'orienter ou d'aider la décision diagnostique ou thérapeutique. Chez le vivant, toute règle a ses exceptions et, comme l'écrivait Georges Canguilhem (philosophe et médecin français) : « La médecine, bien plus qu'une science, est un « art » au carrefour de plusieurs sciences ».

Illustration : Réf 66573 - Mentions obligatoires : Inserm / Delapierre Patrick - Légende : scan d'une puce à ADN mise sous fluorescence pour identifier le génotype de tous les marqueurs

Du diagnostic à l'évaluation anticipée du risque de maladie

Une page est tournée. La médecine génétique a fait sa mue poussée par les progrès technologiques et les connaissances scientifiques. L'approche globale, intégrative tend à remplacer la seule approche analytique. Le Pr Philippe Jonveaux dirige le laboratoire de génétique du CHRU de Nancy où les 7 praticiens et les 40 techniciens et ingénieurs du service travaillent au diagnostic et à la prévention des pathologies. Des missions menées avec les équipes de l'Université de Lorraine. Explications.



p.jonveaux@chu-nancy.fr

« À ce jour, il existe encore un fossé entre ce qui est technologiquement possible et la pratique médicale. »

« La séquence du génome humain a été décryptée en 2003. Livre ouvert sur la compréhension des maladies génétiques, la lecture de cette séquence, sur un nombre toujours plus grand d'individus, a été possible ces dernières années grâce aux progrès technologiques du Séquençage Haut Débit (SHD) inaugurant ainsi une nouvelle ère de la médecine. Dite, médecine « génomique », elle incorpore l'information sur tous les gènes et leurs interactions pour comprendre leurs effets sur la survenue potentielle d'une maladie.

Au CHRU, avec le Centre de Référence des maladies rares « anomalies du développement », nous avons mis à profit le SHD pour cribler tous les gènes à la recherche des causes de la déficience intellectuelle, de l'autisme et des syndromes malformatifs. Nous travaillons en partenariat avec les centres de Dijon, Strasbourg, Besançon et Reims. Toujours à l'aide du SHD, dans le cadre d'un test prénatal non invasif, nous avons mis en place, avec les maternités de Nancy et celle du CHR Metz-Thionville, la détection très précoce des anomalies de nombre des chromosomes (trisomie) à partir de l'ADN foetal libre issu d'un prélèvement sanguin maternel.

À ce jour, il existe encore un fossé entre ce qui est technologiquement possible et la pratique médicale. Ainsi, pour les individus bien portants, l'évaluation anticipée d'un risque (médecine de prévision) pour les maladies communes, multifactorielles, n'est pas encore validée. Les données issues du SHD nécessiteront des études complémentaires, sur de grandes populations, en associant les informations sur les antécédents familiaux, les interactions avec l'environnement, le mode de vie, l'alimentation, avant d'arriver à une stratification d'un risque de maladie, puis d'une médecine personnalisée.

Dans le champ de la prévention, avec l'Institut de Cancérologie de Lorraine, et grâce au soutien de l'INCa, nous analysons, après une consultation dédiée dans le cas d'antécédents familiaux, les gènes de prédisposition aux cancers du sein, de l'ovaire et du côlon. L'objectif est d'identifier les personnes à risque pour leur proposer un programme personnalisé de suivi qui, dans certaines situations, peut aller jusqu'à une chirurgie préventive. Afin d'améliorer l'efficacité thérapeutique, nous analysons le profil des mutations des cancers du poumon, des mélanomes, pour ajuster le traitement médical propre à la tumeur.

Face au déluge d'informations massivement recueillies, en comparant avec la séquence de « référence », une importante diversité génétique inter-individuelle est apparue, avec en corollaire la prise de conscience de l'ampleur du défi pour interpréter ces informations. À côté des médecins, des biologistes, un nouveau métier est né « bio-informaticien ». Un cadre légal sur la protection des données génomiques, la formation des praticiens à l'appropriation de cette nouvelle médecine et une communication loyale au public seront au centre du bénéfice attendu de cette révolution.

À long terme, cette médecine de précision devra s'attacher à cibler le dépistage aux personnes réellement à risque et à proposer des stratégies de prévention pour réduire le fardeau de la maladie : la notion de risque génétique immuable pourrait-elle alors devenir obsolète ?

Maladies rares du métabolisme : la recherche passe par Nancy



jean-louis.gueant@univ-lorraine.fr

Les recherches sur ces maladies sont menées dans l'Unité Nutrition-Génétique et Exposition aux Risques Environnementaux (N-GERE), labellisée Inserm et dirigée par le Pr Jean-Louis Guéant. Il travaille avec le Pr François Feillet, coordonnateur du Centre de Référence des maladies rares du métabolisme du CHRU de Nancy. Ces pathologies, dues à des mutations génétiques, ont des manifestations neurologiques, cardiovasculaires, hépatologiques. La plus fréquente d'entre elles, la phénylcétonurie, est responsable d'une arriération mentale progressive. En France, elle fait l'objet d'un dépistage systématique à la naissance dans des centres experts comme N-GERE qui dispose d'une plateforme de Séquençage à Haut Débit et qui se distingue comme un des trois centres experts mondiaux sur le métabolisme des mono carbones.

« Le métabolisme est la transformation des petites molécules de l'organisme assurée par des protéines appelées enzymes. Fabriquées sur la base d'un « plan » (genre plan d'architecture), dont les indications sont portées par le génome, la moindre erreur dans le codage de ce plan donnera une enzyme « bancale » : c'est cette erreur génétique qui produit une maladie rare du métabolisme. Le métabolisme des mono carbones ce sont les échanges et le greffage de petits groupements à un carbone, appelés « mono carbones », sur l'ADN, l'ARN, les protéines et les lipides. Son rôle est très important. Les modifications qu'il produit sur les gènes sont les « modifications épigénétiques ». Le diagnostic précoce des maladies rares de ce métabolisme est essentiel car un régime spécifique ou des traitements adaptés, mis en place suffisamment tôt, peuvent les corriger évitant l'apparition de manifestations pathologiques souvent très sévères.

Nous utilisons les fibroblastes, des cellules prélevées au niveau de la peau, pour le diagnostic. Étudier leur métabolisme permet de repérer des anomalies et les gènes potentiellement responsables des dysfonctionnements. Le SHD augmente l'efficacité de nos travaux puisque nous pouvons élargir les recherches sur l'ensemble du génome chez le patient et sa parentèle.

La plateforme, installée dans l'Unité il y a 3 ans, est coordonnée par Céline Chery, ingénieur en Biochimie et biologie moléculaire au CHRU qui travaille avec le Dr Abderrahim Oussalah pour les analyses bio-informatiques.

Nancy est l'un des 3 centres mondiaux experts dans le métabolisme des mono carbones ce qui explique que nous recrutons des patients et faisons des diagnostics, du séquençage et des études sur des populations à l'échelle régionale, interrégionale, nationale et internationale. Entre autre, le métabolisme de ces mono carbones modifie des protéines, ainsi que l'ADN, par des mécanismes épigénétiques qui ajoutent des groupements à un carbone (mono carbones) appelés méthyles sur certaines bases des gènes ce qui en modifie l'expression. Il s'agit de comprendre quelles sont les causes et les conséquences des modifications épigénétiques qui peuvent prédire ou influencer les manifestations d'une maladie. À Nancy, nous venons de mettre en évidence que cela peut conditionner l'apparition de maladies

rares du métabolisme en plus du risque de maladies complexes.

Pour expliquer ces liens entre métabolisme des mono carbones et mécanismes épigénétiques, nous étudions ces maladies complexes regroupées sous l'appellation Syndrome Métabolique (SMet) : diabète, stéatose hépatique (cirrhose graisseuse)... Il y a consensus entre les chercheurs pour dire que : le SMet expose à trois fois plus de risques d'accidents cardiovasculaires, que les personnes obèses sont plus vulnérables et qu'un certain nombre de mutations interviennent pendant les périodes in utero et post natale immédiate. Il faut maintenant faire la lumière scientifique sur ces constats et l'arrivée dans l'unité du Pr David Meyre, recruté en contrat d'interface sur l'appel d'offre international AG.I.R., est une réelle opportunité. En travaillant avec ce spécialiste des prédictors génétiques de l'obésité du SMet nous pourrions avancer.»

« Le Séquençage à Haut Débit augmente l'efficacité de nos travaux puisque nous pouvons élargir les recherches sur l'ensemble du génome. »

Illustration : Réf 66727 - Mentions obligatoires : Inserm / Schmitz Patrick - Légende : image d'une molécule d'ADN palindromique en bases colorées obtenue par séquençage à haut débit et séquençage en microscopie

L'ARN, élément clé du vivant

L'augmentation spectaculaire de la performance des approches moléculaires et cellulaires ouvre d'énormes perspectives pour le décryptage des mécanismes responsables de pathologies, en particulier, les défauts d'expression des gènes. L'équipe « ARN, RNP Structure-Fonction-Maturation » du Biopôle (UMR IMoPA dirigé par Jean-Yves Jouzeau) créée par Christiane Branlant y travaille activement. Cette ingénieure chimiste, convertie très tôt à la biologie, a ouvert la voie aux recherches de pointe sur les Acides RiboNucléiques (ARN) à Strasbourg dès 1970. Depuis 30 ans, elle l'a transférée à Nancy. Cette activité lui vaut une reconnaissance internationale dans l'étude des spliceosomes qui remodelent l'ARN produit à partir des gènes afin de définir la séquence des protéines à synthétiser, celle des ribosomes qui synthétisent ces protéines et celle de divers ARN non-codants qui régulent les mécanismes cellulaires.



christiane.branlant@hotmail.fr

« Depuis quelques années, nous nous intéressons aux dysfonctions de l'expression des gènes dans les pathologies, en plus du décryptage des mécanismes de base du fonctionnement des cellules. Le génome contient l'information génétique définissant chaque individu. La majorité de l'ADN est copiée en ARN, soit codants (produits des 23 000 gènes estimés de protéines), soit non-codants (produits par un grand nombre de séquences génomiques) et jouant des rôles régulateurs des fonctions cellulaires. Pour devenir des ARN messagers fonctionnels pour la synthèse des protéines, les produits des gènes subissent diverses modifications, en particulier l'élimination de séquences internes (introns). Ce tri varie selon les organes ou l'état physiologique individuel et permet de produire différentes protéines à partir d'un même gène. Mettre en évidence des « bugs » dans ce mécanisme complexe, appelé épissage, permet de comprendre l'origine d'un nombre important de

maladies génétiques. Ainsi, nous étudions : la Progéria (vieillesse précoce), la Dystrophie Myotonique (perte de tonicité des muscles), l'Amyotrophie Spinale (dégénérescence des motoneurons dirigeant les muscles) et dans le cadre des

« Les médecins doivent être sensibilisés au potentiel que représentent ces nouvelles approches de la recherche. »

études sur les ribosomes, des ribosomopathologies.

Nos travaux concernent aussi les cancers. L'épissage est influencé par les stress, subits par les cellules, en particulier le stress oxydatif. Or la chimiothérapie et la radiothérapie stimulent la production d'un stress oxydatif pour tuer les cellules cancéreuses. Pourquoi certaines résistent ? Pourquoi d'autres développent des hypersensibilités ? Nous voudrions le comprendre pour améliorer les traitements actuels. Avec le Centre Lyon Bérard, des membres de l'équipe

explorent les liens entre évolution des tumeurs et modifications des nucléotides qui composent les ARN. Des techniques de Séquençage à Haut Débit sont développées afin de réaliser ces analyses à grande échelle.

Autre axe de travail, le sida. Nous avons été leader dans l'identification des mécanismes régulant l'épissage alternatif de l'ARN du VIH et nous explorons maintenant la possibilité de bloquer la synthèse par les ribosomes de la protéine TAT ayant un rôle clé dans la multiplication virale. Sur cette base, nous testons des molécules aptes à stopper la multiplication du VIH avec une équipe de Montpellier (l'une d'elle fait déjà l'objet d'étude clinique chez les patients).

Au CHRU de Nancy, mon contrat d'interface concerne

l'insuffisance cardiaque étudiée avec les professeurs Rossignol et Zannad dans le cadre du FHU FIGHT-HF. Cette pathologie passe par un remodelage du cœur, au départ asymptomatique, dont nous cherchons des marqueurs. Si nous y parvenons, la pathologie pourra être corrigée avant d'être irréversible. Ce travail s'inscrit dans le développement de la médecine personnalisée. Il s'appuie sur le Séquençage à Haut Débit d'ARN contenus dans le sang, suivi par une analyse informatique et statistique.

Les médecins doivent être sensibilisés au potentiel que représentent ces nouvelles approches de la recherche. Néanmoins, il ne suffit pas de séquencer génome et ARN pour faire émerger des réponses. Le développement des thérapies innovantes adaptées aux malades passe également par la recherche centrée sur l'explication des mécanismes du vivant... Mieux comprendre pour mieux soigner ! »

Génomique cardio-vasculaire : et si le VEGF était un biomarqueur ?



sophie.visvikis-siest@inserm.fr

« Pour mettre en évidence des résultats probants à grande échelle, il faut croiser, comparer et interpréter une énorme quantité de données. »

1972 : publication du séquençage du premier génome, celui d'un virus. Depuis, une nouvelle discipline scientifique est née, la génomique. Elle prend en compte une quantité de données en croissance exponentielle, notamment des données pangénomiques permettant l'analyse de multiples variations du génome humain de par le monde et de leurs interactions avec des caractéristiques menant à une maladie. Explications avec Sophie Siest, directrice du laboratoire Inserm de Nancy « Interactions Gène-Environnement en Physiopathologie Cardio-Vasculaire » (UMR U1122 / IGE-PCV).

« Nos travaux consistent à mettre en évidence les mécanismes complexes qui conduisent au développement des maladies cardio-vasculaires. Les facteurs intervenant sont soit environnementaux (acquis) et correspondent aux modes de vie, soit génétiques (innés). Les facteurs environnementaux peuvent influencer l'effet de certains variants de l'ADN, appelés « polymorphismes génétiques », fréquents dans la population. Par exemple, le métabolisme de la nicotine est régulé par des polymorphismes des gènes impliqués, d'où le fait que certaines personnes présentent un risque plus grand face au tabac et au développement de cancers ou de maladies cardio-vasculaires. Pour mettre en évidence des résultats probants à grande échelle, il faut croiser, comparer et interpréter une énorme quantité de données provenant de populations très importantes en nombre et taille. Pour avoir un ordre d'idées, plus de 2 millions de polymorphismes génétiques sont identifiés et étudiés aujourd'hui, mais seule l'information sur les interactions entre les polymorphismes et/ou avec l'environnement permettra de prédire comment un individu peut avoir des facteurs de risque, puis développer une maladie.

Notre Unité est centrée sur des gènes candidats suspectés d'être à l'origine des pathologies cardio-vasculaires, notamment le gène VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor), une puissante protéine intervenant dans la fabrication de nouveaux vaisseaux sanguins. Nous cherchons à favoriser l'action de cette protéine lorsque les artères sont bouchées et que le réseau artériel est très insuffisant. En revanche, nous cherchons aussi à réduire son action dans les cancers

car la synthèse de nouveaux vaisseaux favorise la croissance tumorale. Nous avons également calculé son héritabilité, c'est-à-dire ce qui relève de facteurs génétiques, pour expliquer sa concentration dans le sang. En 1997, grâce aux familles de la cohorte STANISLAS, nous avons montré qu'elle s'élevait à plus de 60 % : une héritabilité extrêmement élevée.

Depuis, nous poursuivons nos travaux sur d'autres cohortes, notamment la cohorte « Framingham » gérée par l'Université de Boston, la plus grande cohorte familiale du monde. Ces études collaboratives expliquent la moitié de l'héritabilité du VEGF. Nous avons aussi, en partenariat avec une société privée, démontré des interactions et des associations de ces variants avec les facteurs de risque cardio-vasculaire classiques tels que les taux de cholestérol. Une avancée des connaissances qui devrait favoriser une meilleure prévention des maladies.

L'étape suivante concernera la partie fonctionnelle intégrant la transcriptomique et l'ARN (voir article sur C. Branlant) qui permettra de préciser les mécanismes responsables des maladies. Enfin, nous procéderons à la validation clinique de tests biologiques diagnostiques (les biomarqueurs) et, ensuite seulement, pourront être proposés des outils de stratification du risque de maladies au service de la médecine personnalisée et de la création de nouveaux traitements.

Les enjeux sont importants et je mets beaucoup d'espoir dans le consortium international sur le VEGF, que j'ai créé et dont j'assure la coordination, qui rassemble des experts et plusieurs cohortes internationalement reconnues.»

Illustration : Réf. 58235 - Auteurs : Inerim / Nowak, Joraban / Ghis, Clément - Canion. Le cœur est composé d'une multitude de cellules contractiles révélées sur cette image grâce à une nouvelle source génétiquement modifiée pour exprimer de manière aléatoire différents colorants dans chacune de ses cellules.

Mécanismes de l'obésité et du vieillissement, même combat ?

Mener des recherches sur l'obésité et sur le vieillissement normal ou pathologique des organes et des tissus, c'est étudier des fonctionnements biologiques fondamentaux de la vie humaine : ceux des mécanismes du stockage de l'énergie nécessaire à la vie, pour l'obésité, et ceux qui conduisent à l'usure de ces mécanismes, pour le vieillissement. D'où l'intérêt du Pr David Meyre, directeur de recherche Inserm en poste détaché au Canada depuis 2010 à l'Université McMaster pour le programme lorrain de recherche AG.I.R. (AGING Innovation Research). Avec le Pr Jean-Louis Guéant, ils veulent mieux comprendre les maladies métaboliques en développant des études d'épigénétique.



meyred@mcmaster.ca

« Pour faire simple l'épigénétique agit comme un interrupteur « on/off » sur l'activité d'un gène : c'est un mécanisme puissant qui régule la plasticité du génome. Quand un mécanisme épigénétique bloque complètement l'action d'un gène, je dirais qu'à la limite une éventuelle mutation délétère sur ce même gène n'est plus tant importante. Le programme AG.I.R. se focalise sur le vieillissement pathologique des organes et des tissus : un sujet qui m'intéresse beaucoup à titre scientifique car le vieillissement a quelque chose de fascinant. Il est admis que la machine humaine s'use mais, en fait, il semblerait que des mécanismes accélèrent soudain des changements faisant que le corps ne fonctionne plus de façon aussi optimale comme le montrent des études sur la Progeria (forme rare de vieillissement accéléré).

Or, on peut considérer, même si c'est un grand raccourci, que l'obésité est une sorte de vieillissement accéléré. D'abord parce que la prise de poids aug-

mente généralement avec l'âge, ensuite, parce que le diabète, les maladies cardio-vasculaires et certains cancers augmentent leur fréquence chez les personnes âgées au même titre que chez les personnes atteintes d'obésité sévère. D'où le choix de notre programme de recherche pour mieux comprendre les mécanismes généraux du vieillissement.

Sur la cohorte lorraine, EOS, rassemblant des personnes ayant subi une chirurgie bariatrique (chirurgie de l'estomac destinée à faire maigrir les personnes obèses), nous

données ostéo-articulaires inflammatoires, vieillissement cérébral... L'idée, c'est d'utiliser des approches modernes d'intégration comme le « Big Data Analysis », pour améliorer notre connaissance théorique des facteurs biologiques impliqués dans le syndrome métabolique. C'est la grande puissance de la révolution technologique de ces 15 dernières années : nous pouvons par exemple interroger tout le génome et faire ainsi émerger des nouveaux mécanismes.

Mon but c'est de mettre le doigt sur des découvertes

« L'idée forte c'est que les gens puissent vieillir avec une qualité de vie la plus optimale possible et le plus longtemps possible. »

allons récolter des informations biologiques très diverses : génétique, épigénétique, microbiome (composition bactérienne de l'intestin très variable d'un individu à l'autre), traits cliniques reliés principalement au syndrome métabolique,

qui, à moyen et long terme, vont améliorer la qualité des soins et surtout la prévention des maladies du vieillissement. L'idée forte c'est que les gens puissent vieillir avec une qualité de vie la plus optimale possible et le plus longtemps possible.

C'est la clef de voûte de ce projet : accroître nos connaissances théoriques sur les mécanismes du vieillissement car je pense que beaucoup ont sous-estimé la complexité des maladies métaboliques. Ainsi l'obésité qui est un déséquilibre entre la prise alimentaire et la dépense d'énergie. Or, en comprendre les mécanismes, est loin d'être trivial parce que disposer d'un stock suffisant d'énergie est un processus atavique de l'être humain pour assurer la survie de l'espèce. C'est donc un mécanisme de l'évolution humaine qui ne concerne pas un seul gène ! Pour les maladies cardio-vasculaires et le diabète c'est pareil : il y a des centaines de gènes impliqués et nous sommes face à un très grand défi en termes de compréhension.»

De l'influence de l'hérédité ou de l'environnement sur la longueur des télomères

Les dysfonctionnements organiques liés à la sénescence cellulaire et à l'instabilité des chromosomes s'accroissent avec l'âge. En cause, les extrémités des chromosomes appelées les télomères. Les personnes ayant des télomères très courts risquent d'avoir une accélération de certaines maladies dégénératives liées à l'âge. Néanmoins, cette longueur dépendant de l'usure des télomères lors du vieillissement, serait avant tout déterminée dès les premiers stades de la vie. C'est l'hypothèse sur laquelle travaille le Pr Athanase Bénétos, chef du service gériatrique du CHRU de Nancy, coordonnateur du FHU CARTAGE et du projet TELARTA soutenu par l'Agence Nationale de la Recherche.



a.benetos@chu-nancy.fr

« Pourrait-on envisager une stimulation des télomères pour les rallonger et retarder le vieillissement du génome ? »

« Les travaux sur les télomères (en grec « partie finale ») ont été popularisés à partir de 2009 date de l'attribution d'un Prix Nobel de médecine et de physiologie sur le sujet. Cette partie hautement répétitive de l'ADN, a priori non codante, située à l'extrémité des chromosomes, raccourcit avec l'âge. Des mécanismes remplacent ce qui est perdu, mais uniquement pour les cellules sexuelles et les cellules souche qui disposent de la télomérase, une enzyme qui remplace la partie télomérique perdue à chaque division cellulaire. Pour les autres cellules, chaque réplication entame les télomères, rend le chromosome vulnérable et provoque soit son vieillissement, soit une instabilité de la chromatine (les cellules deviennent incontrôlables et parfois cancéreuses).

À la naissance, chaque télomère dispose d'un certain capital d'ADN. La réplication cellulaire, très intense au début de la vie, reproduit et amplifie de façon exponentielle leur usure. D'où l'intérêt d'en comprendre les mécanismes dès la première année de la vie où le télomère perd beaucoup d'ADN. Nous avons contribué à ces recherches en démontrant que l'usure est très précoce et qu'après l'adolescence, la variation entre les individus du nombre de bases perdues n'est plus déterminante. Autre constat, dès 65 / 70 ans, les lésions non réparées sur les cellules deviennent plus importantes. Les cellules avec un télomère long initial donc mieux protégées, se réparent mieux que les cellules avec un télomère court.

Avec le projet TELARTA, dédié aux maladies cardio-vasculaires, nous cherchons à démontrer que la longueur du télomère est un acteur majeur du vieillissement artériel et pas seulement un témoin. Deux facteurs accélèrent l'usure télomérique : toute situation de réplication cellulaire accrue et tout état d'inflammation chronique. S'ils se produisent durant les premières années de la vie, où l'activité répliquative cellulaire est très intense, les conséquences sur la longueur des télomères peuvent être très importantes. L'obésité pendant la petite enfance pourrait en être un exemple. Pour autant, une vie saine peut-elle rallonger les télomères ou prévenir leur usure ? Ce n'est pas scientifiquement prouvé car il est possible que les jeux soient faits avant. Attention, ceci ne veut absolument pas dire que s'arrêter de fumer, manger sainement ou avoir des activités physiques est inutile !

Autre question : pourrait-on envisager une stimulation des télomères pour les rallonger et retarder le vieillissement du génome ? Si techniquement cela est potentiellement possible, l'application chez l'homme est très loin d'être facile, contrairement à ce que voudraient laisser croire certaines publicités sur le Net. Il faudrait trouver un bon équilibre car une activation trop importante de la télomérase peut entraîner l'apparition de tumeurs. La longueur du télomère est donc tributaire de l'hérédité, de l'environnement et des comportements pendant la grossesse jusqu'à l'adolescence, de l'avancée en âge, mais aussi... du genre ! En effet, les télomères féminins sont en moyenne plus longs que ceux des hommes : pour elle 250 bases de plus que pour lui à 50 ans. Ceci se traduit biologiquement par un avantage « féminin » de 7 à 8 ans qui se confond avec l'écart constaté statistiquement en termes d'espérance de vie. De là à dire qu'elle est liée aux télomères, il y a un fossé que nous ne pouvons pas franchir aujourd'hui ! »

Illustration : Réf 55566 - Mentions obligatoires : Inserm / Delapierre Patrick - Légende : Relevés sous une lumière ultra violette (UV) de la réaction d'une PCR (Polymérase Chain Reaction), par une électrophorèse sur un gel d'agarose.

Le designer de souris transgéniques



zhenlin.li@upmc.fr

Les recherches nanciennes sur les maladies cardiovasculaires ont permis d'aboutir à des découvertes importantes qui ont changé certaines pratiques médicales. Un succès qui est aussi lié à la biologie moléculaire et la biologie cellulaire qui explorent l'infiniment petit pour comprendre les mécanismes initiateurs de maladies diverses. Une fois ces anomalies mises en évidence, elles peuvent être reproduites sur des modèles animaux et des solutions curatives testées avant toute expérimentation humaine. Pour comprendre le rôle de gènes associés à des maladies, il y a une étape fondamentale, appelée « l'invalidation des gènes », qui requiert l'intervention de spécialistes de haut vol en design et manipulation génétique. Un de ces spécialistes est le Dr Zhenlin Li, qui met au point des modèles de souris transgéniques ! Cet aspect de la recherche en génétique obéit à une réglementation très stricte.

« Je fais du design de souris, je les modélise. L'objectif est de construire des souris dont un ou plusieurs gènes sont mutés pour invalider ou surexprimer des protéines qui sont impliquées dans divers maladies, en particulier celles touchant le muscle cardiaque ou les vaisseaux, mon domaine de prédilection. Je travaille avec le Dr Patrick Lacolley, cardiologue au CHRU de Nancy, pour comprendre, entre autre, les mécanismes de la rigidité de la paroi artérielle et ses liens avec l'insuffisance cardiaque. Nous intervenons lorsque des études ont mis en évidence des dysfonctionnements génétiques qui entraînent des modifications de la fonction d'un organe, comme ici la perte de souplesse des artères. Je conçois alors des modèles animaux porteurs de cette anomalie génétique, car il n'y a pas d'autre méthode pour en comprendre précisément le mécanisme et ceci peut ensuite aider à identifier des traitements mieux adaptés. Ce travail nécessite d'intervenir sur le génome d'un animal vivant et sa descendance, et requiert toute une chaîne d'étapes biologiques, du tube à essai à la naissance des souris mutées.

Après avoir modifié le gène d'une souris en laboratoire, ce gène est réinjecté

dans des cellules embryonnaires ou dans des cellules souches de souris. Les difficultés sont nombreuses car il est difficile de savoir à quel endroit du gène cette modification va se situer. Elle peut se faire dans des régions qui codent pour la protéine d'intérêt mais parfois aussi dans une zone dite « silencieuse », sans aucune incidence sur la synthèse

« Nous intervenons lorsque des études ont mis en évidence des dysfonctionnements génétiques. »

de la protéine. La mise au point de ces modèles dure environ 6 mois, pour construire la séquence d'ADN, auxquels s'ajoutent deux années pour obtenir les premières souris mutées. Aujourd'hui les progrès sont si rapides que l'on peut raccourcir ces délais et aussi réaliser des modifications simultanées de plusieurs gènes pour être encore plus proche des maladies humaines (qui ne sont que rarement associées à la dysfonction d'un seul gène).

Nous travaillons aujourd'hui à Nancy sur un gène de la réponse immunitaire dont on sait qu'il est impliqué dans la perte d'élasticité des parois artérielles

des patients. Il nous faut maintenant construire le modèle de souris invalidée pour ce gène afin de pouvoir ensuite étudier les réelles conséquences sur le fonctionnement cardiovasculaire. La souris ne sera prête que dans 36 mois, une période pendant laquelle, d'autres équipes, dont d'ailleurs les nôtres, trouveront peut-être d'autres gènes... Nous

sommes dans un environnement très compétitif qui nous impose donc une organisation très rigoureuse et une grande efficacité.

Peu de chercheurs sont capables de modifier ainsi le génome d'un animal, mais c'est surtout un travail d'équipe où l'association avec les médecins-chercheurs et des corps de métiers intermédiaires (ingénieurs, techniciens...) est la seule façon d'obtenir des résultats. Cette transdisciplinarité est à la base de la recherche « translationnelle » en santé qui va du lit du malade à la paillasse du laboratoire et inversement. »

Illustration : Réf 56480 - Mentions obligatoires : Inserm / Gomme-Pereira, Mario - Légende : Accumulation des ARN amplifiés (en bleu) dans le noyau (en bleu) d'un astrocyte en (vert), chez une souris transgénique DM.

SIGAPS

Système d'Interrogation, de Gestion et d'Analyse des Publications Scientifiques
<https://sir.chu-nancy.fr/>

SIGAPS est un indicateur majeur
dans l'attribution des financements MERRI
(Missions d'Enseignement, de Recherche, de Référence et d'Innovation).

SIGAPS, qui concerne les publications scientifiques, est également un des indicateurs
d'évaluation de la recherche dans le cadre des contrats de pôles du CHRU de Nancy.
Il est aussi utilisé comme indicateur dans le cadre de la prospective Hospitalo-Universitaire.

Chaque publication donne lieu à un score **SIGAPS**.
Tous les praticiens salariés du CHRU de Nancy,
sauf les internes et les doctorants, ayant publié au moins une fois dans une revue scientifique
référéncée dans PubMed sont concernés par cet indicateur.

Que faut-il faire ?

C'est très simple et rapide :

- ▶ Vérifier que vous disposez d'un compte SIGAPS avec des identifiants personnels
- ▶ Valider, au moins une fois par an, manuellement vos publications qui sont importées directement via PubMed sur l'interface.

L'interface vous permet également de connaître votre score et d'analyser votre profil de publiant.

Contactez la DRI pour :

- ouvrir un compte SIGAPS
- obtenir vos identifiants de connexion
- compléter votre compte SIGAPS
- faire une formation sur l'interface
- poser toutes vos questions sur les SIGAPS

admins.sigaps@chu-nancy.fr

Direction de la Recherche et de l'Innovation
Hôpitaux de Brabois - TD 6