

Evolutions à venir dans le diagnostic génétique¹

Hansjakob Müller, Patrick Imhasly, Margrit Leuthold

Le diagnostic génétique médical actuel va être largement influencé par des progrès majeurs attendus dans deux secteurs: une meilleure compréhension des modifications du génome qui peuvent avoir une influence sur la santé d'une part; et, d'autre part, des progrès dans le domaine de l'analyse génétique moléculaire qui se traduiront par le développement de tests plus efficaces.

Jusqu'à présent, le secteur de la génétique médicale a toujours été déterminé par le principe voulant que l'ADN serve exclusivement de plan pour la synthèse des protéines (fig. 1 [1]). L'ADN restant était considéré comme un déchet lié à l'évolution. De nouvelles théories permettant d'expliquer les origines de nombreuses maladies ont entre-temps gagné en intérêt. Ainsi par exemple dans le cas du syndrome de Rett ou de maladies apparentées, la chromatine a subi des modifications. D'autres composants que l'on appelle «RNA-only-genes» (ARN antisens, micro-ARN ou ARN Riboswitch) suscitent également un intérêt grandissant. Ces séquences d'ADN, et d'autres aussi, semblent influencer indirectement la fonction des gènes et ainsi être à l'origine – si elles ont muté – du déclenchement de certaines maladies. Le patrimoine héréditaire humain contient vers 25 000 gènes. Pour déceler des défauts génétiques parmi ce nombre très important de caractères,

il faut des tests plus efficaces que ceux disponibles actuellement. Les fameuses biopuces pourraient constituer une solution. Elles permettent un très grand nombre d'analyses génétiques automatisées sur une très petite surface. Quelques jours ou même quelques heures suffiront – suffisent parfois aujourd'hui déjà – pour effectuer des analyses qui, autrefois, duraient des semaines, voire des mois. Le diagnostic génétique de demain permettra de traiter des quantités d'informations toujours plus importantes avec des méthodes toujours plus rapides, efficaces et moins onéreuses.

La fonction des biopuces est d'identifier puis de capturer des molécules particulières présentes dans une solution à analyser. Pour cela, des molécules servant d'«hameçons» sont attachées sur une surface de la taille d'un ongle de pouce. Cette surface est constituée de matière plastique ou de verre et est très semblable à celle des puces en silicium utilisées en informatique – d'où le nom biopuce. Pour la majorité des biopuces, des fragments d'ADN sous forme d'oligonucléotides, de petits segments d'ADN simple brin, sont fixés sur la surface et jouent le rôle d'hameçon. Ces petits segments d'ADN cherchent sélectivement dans la solution à analyser des morceaux complémentaires de notre patrimoine génétique et se lient à ceux-ci. Sur la surface d'une puce, il peut y avoir plusieurs milliers d'oligonucléotides différents, chacun présent à plus d'un million d'exemplaires. A chacun des différents nucléotides de la surface correspond une mutation particulière ou un gène particulier.

Si un segment d'ADN de la solution à analyser se lie avec un oligonucléotide délibérément modifié présent sur la puce, cela signifie que ce morceau d'ADN porte également cette même modification génétique. L'ADN de la solution à analyser étant marqué avec un matériau fluorescent, sa présence sur la puce sera reconnaissable: la puce renverra une lumière fluorescente au moment de l'analyse. Cette procédure permet l'examen simultané de plusieurs milliers de segments d'ADN par rapport à des mutations particulières (fig. 2 [2]).

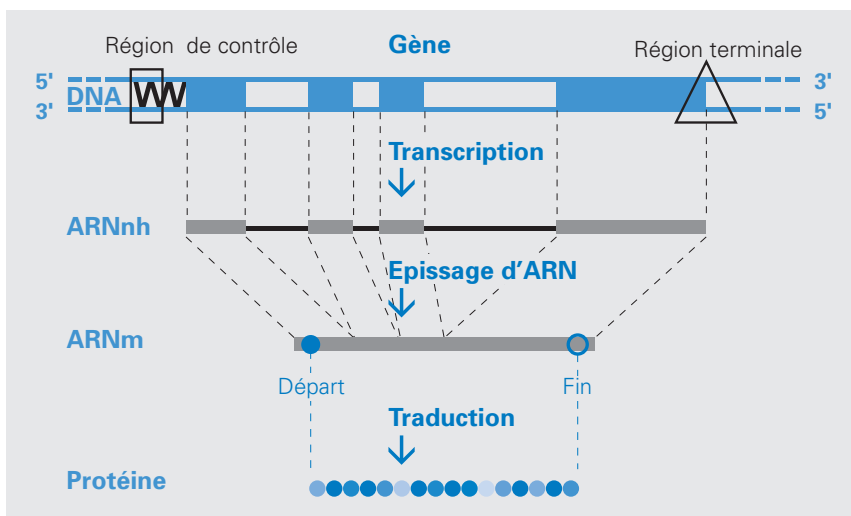


Figure 1. Représentation schématique d'un gène et de ses expressions. La séquence des nucléotides définit l'ordre d'assemblage des acides aminés dans la protéine (boules). La séquence du début (zigzag) ainsi que celle de la fin (triangle) déterminent l'intensité de l'expression du gène, respectivement le début et la fin des produits intermédiaires ARNnh (acides ribonucléiques nucléaires de grande taille) et ARNm (ARN messenger).

¹ Cet article fait partie d'une série traduits de la brochure «Genetische Untersuchungen im medizinischen Alltag» de l'Académie Suisse des Sciences Médicales. Il est prévu d'imprimer la version française de cette brochure prochainement. Elle peut être commandée par mail: mail@samw.ch.

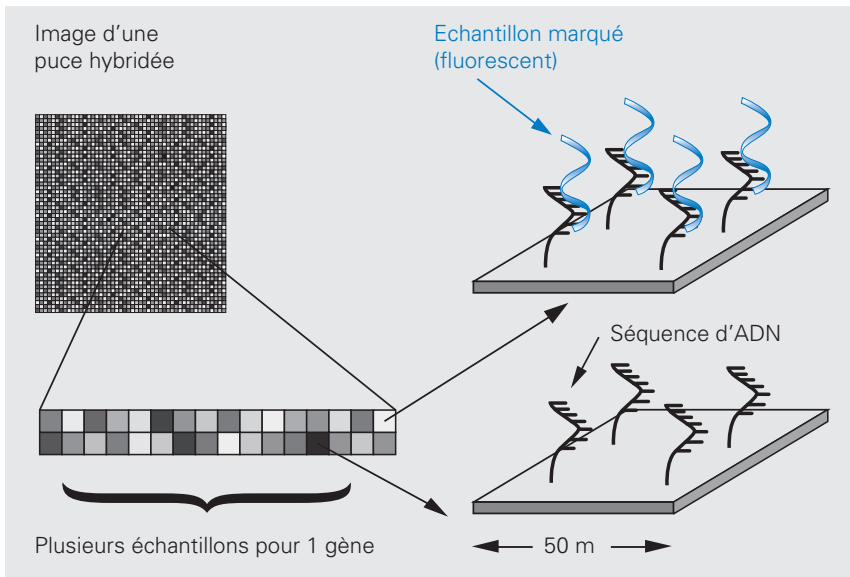


Figure 2. Fonctionnement des biopuces. Sur la biopuce se trouvent des centaines de carrés de 50 micromètres de côté contenant chacun des millions de copies d'une séquence particulière d'ADN. Une telle puce est ensuite trempée dans une solution contenant l'ADN à examiner qui a été préalablement marquée au moyen d'une substance fluorescente. Si la séquence recherchée est présente dans l'échantillon à analyser, alors elle se liera avec la séquence d'ADN fixée sur la puce. Le carré correspondant deviendra fluorescent et pourra être reconnu au moyen d'un scanner.

Aujourd'hui, les biopuces sont avant tout utilisées en recherche biomédicale; leur utilisation dans la pratique médicale est encore peu fréquente. Relevons tout de même la puce pour l'analyse du complexe cytochrome P450 (voir l'article *Génétique pharmacologique et médecine personnalisée* dans le numéro 39 du Forum Médical Suisse). L'usage de ces puces pourrait toutefois se généraliser fortement à l'avenir. Cette technique permet de remonter aux origines génétiques des maladies ou encore d'examiner les patients pour déterminer une prédisposition à une maladie héréditaire. De nombreuses biopuces destinées à la pratique médicale sont en cours de développement. Dans le cas de maladies cancéreuses, il serait possible de différencier pour chaque cas particulier entre des origines externes (facteurs écologiques notamment) ou des origines génétiques, par exemple par une mutation du gène suppresseur de tumeur p53, qui empêche, dans des circonstances normales, la propagation anarchique des cellules. Finalement, les biopuces offrent encore d'importants avantages pour la découverte de SNPs, les «Single Nucleotide Polymorphisms». De telles différences sont décelées plus rapidement et plus facilement. En conséquence, les puces pourraient à l'avenir soutenir de façon décisive les médecins dans le choix d'une thérapie appropriée à un patient particulier.

Correspondance:
Dr Margrit Leuthold
Académie Suisse
des Sciences Médicales
Petersplatz 13
CH-4051 Bâle
mail@samw.ch

Avec le dernier article de cette série, les auteurs souhaitent avoir une pensée pour le Professeur Hans Moser de Berne, qui fut un de pionniers de la génétique médicale en Suisse et qui est décédé le 26 juillet 2005.