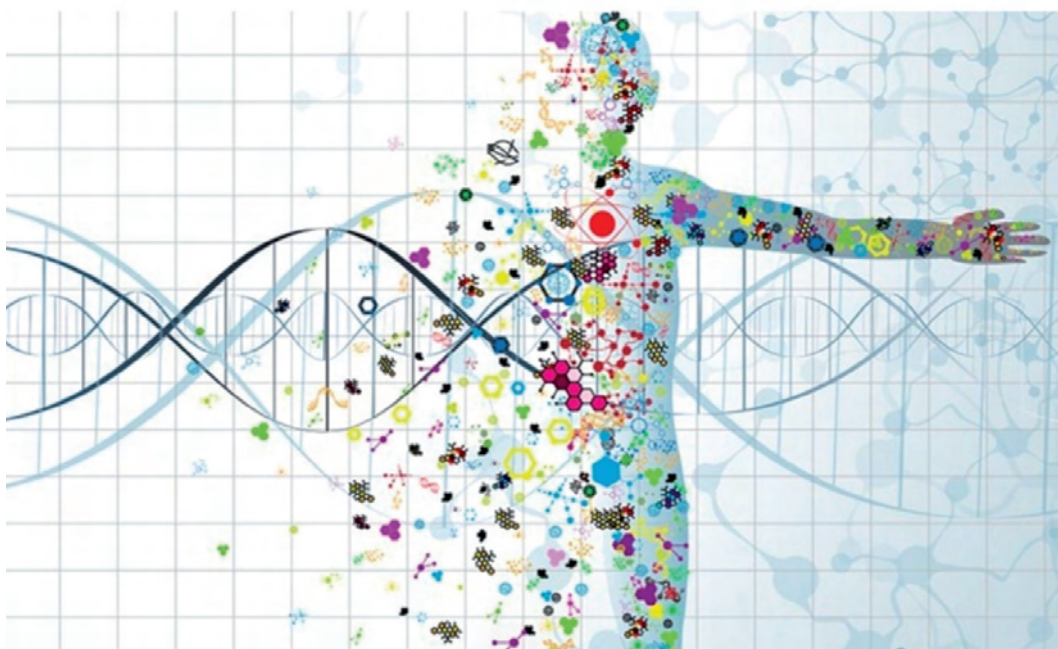


DE LA BIOLOGIE À LA MÉDECINE PERSONNALISÉE MIEUX SOIGNER DEMAIN ?

BÉATRICE DESVERGNE



De la biologie à la médecine personnalisée

Mieux soigner demain ?

De la biologie
à la médecine personnalisée
Mieux soigner demain ?

BÉATRICE DESVERGNE

ÉDITIONS **NS**RUED'**ULM**

Illustration de couverture :

De la spécificité de son ADN au foisonnement et à la diversité de sa composition moléculaire, l'organisme humain affiche de plus en plus son individualité, source d'une complexité que la biologie cherche à décrypter dans l'espoir d'une meilleure approche de la santé de chacun.

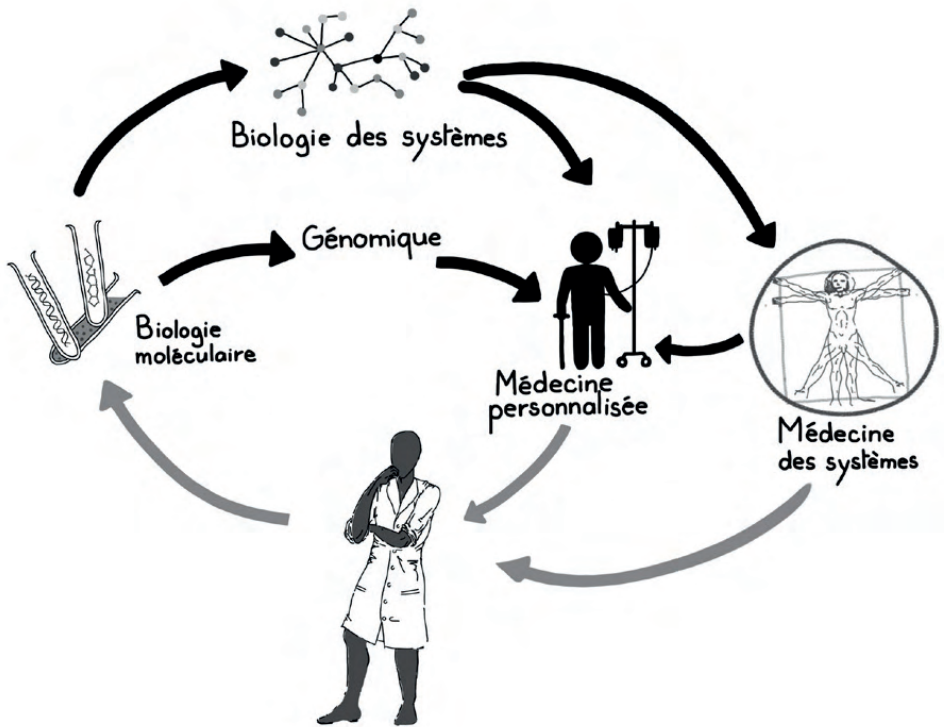
Knowledge@Wharton

Cet ouvrage a été publié avec le soutien du laboratoire d'excellence TransferS (programme d'investissements d'avenir ANR-10-IDEX-0001-02 PSL★ et ANR-10-LABX-0099).

Nous appliquons dans ce livre la plupart des rectifications orthographiques de la dernière réforme de l'Académie (JO du 6 décembre 1990).

Tous droits de traduction, de reproduction et d'adaptation réservés pour tous pays.

© Éditions Rue d'Ulm/Presses de l'École normale supérieure, 2019
45, rue d'Ulm – 75230 Paris cedex 05
www.pressens.fr
ISBN : 978-2-7288-0631-7
ISSN : 1770-2208



Itinéraires de la biologie moléculaire à la médecine personnalisée.

Béatrice DESVERGNE est médecin (spécialiste en anesthésie et réanimation), biologiste et titulaire d'une licence de philosophie. Première femme élue à la tête d'une faculté de biologie et de médecine en Suisse romande, professeur au Centre intégratif de génomique de l'Université de Lausanne, elle connaît à la fois la pratique médicale et la recherche fondamentale en biologie. Ses activités de chercheuse se sont déployées dans le contexte de l'essor de la biologie moléculaire, puis de la biologie des systèmes. Experte dans le domaine de la régulation génétique, elle a participé à de nombreuses initiatives visant à encourager les futurs biologistes et médecins, dans leur formation, à porter un regard critique sur leur pratique.

Avant-propos

Ce livre est issu de mes réflexions sur la démarche du chercheur en biologie, telle que j'ai pu l'observer au cours des vingt-cinq dernières années. Avec des avancées majeures et des réalisations magnifiques, mais aussi des espoirs non aboutis qui forcent le scientifique à développer de nouveaux outils et à inventer de nouveaux concepts.

Biologiste et médecin, à la paillasse depuis de longues années, ma propre démarche est faite d'humilité. Ces pages ne traitent donc guère de philosophie ou d'histoire des sciences, pour lesquelles on renverra le lecteur aux ouvrages *ad hoc*, mais se veulent très concrètes sur les pratiques scientifiques en biologie et sur ce qui fait toute leur valeur, non seulement en sciences, mais aussi pour la société.

Ces vingt-cinq dernières années ont été une période fascinante pour les chercheurs qui ont vécu les succès de la biologie moléculaire, ont contribué à leur richesse, mais qui, aujourd'hui, en constatent les limites. Ces quinze dernières années, les approches omiques (fondées sur des techniques permettant de quantifier toutes les variables d'un type donné dans un système biologique donné) ont progressivement changé le contexte du travail du biologiste et sont associées à de nouvelles approches, dites de système. Certains parlent de révolution, d'autres de simple transformation technique. Indépendamment des nouvelles promesses politiques ou stratégiques contenues dans ces approches, qu'en est-il du point de vue de l'opérateur qu'est le chercheur ? Les approches bio-informatiques, mathématiques et/ou logiques, sont nécessaires pour donner du sens au déluge de données fournies par les nouvelles techniques omiques*, à travers notamment des essais de modélisation. Mais les réponses apportées par cette modélisation doivent rester contextualisées. Là aussi, le chercheur doit savoir rester humble, tout en conservant cet enthousiasme qui lui permet de repousser les limites.

La biologie des systèmes a aussi fait entrevoir une nouvelle approche de la médecine. Si la médecine des systèmes reste dans le champ de la recherche, la médecine dite personnalisée ou de précision, qui s'en inspire, est aujourd'hui à l'agenda de tous les pays. La médecine personnalisée s'ancre en premier lieu dans la possibilité, pour chacun, d'obtenir la connaissance de son génome*. Celui-ci est supposé fournir les données majeures des risques encourus par chaque individu face aux maladies, notamment aux maladies chroniques et invalidantes. Un ancrage très génocentré qui s'appuie donc subtilement sur ce que la biologie moléculaire et la biologie des systèmes nous ont appris. Que pouvons-nous vraiment espérer de cette médecine, et que devons-nous faire pour qu'elle puisse se réaliser?

Les mots suivis d'un astérisque sont définis dans le glossaire, *infra*, p. 165 *sq.*, avec des informations complémentaires.

Les encadrés ne sont pas indispensables à la lecture, mais peuvent être utiles en tant que sources d'informations plus précises ou pour donner quelques bases au lecteur non biologiste.

Le chapitre 4, moins technique, sur la médecine personnalisée, peut se lire sans l'aide des trois premiers chapitres.

Chapitre 1

La démarche scientifique en biologie moléculaire

Sa puissance et ses limites

POINTS CLÉS

- La biologie moléculaire a été une révolution dans le domaine de la recherche en biologie grâce aux nouveaux outils, aux nouveaux modèles et aux nouvelles questions qu'elle a permis d'aborder.
- Le « dogme central de la biologie moléculaire » repose sur les liens mécanistiques et le processus linéaire qui, au sein de chaque cellule de chaque organisme vivant, part de l'ADN* comme source d'information, passe par l'étape intermédiaire de la synthèse d'ARN* pour aboutir à la production des molécules actives que sont les protéines*.
- La biologie moléculaire a permis de faire d'immenses progrès dans la compréhension des mécanismes des processus vivants, et ce dans tous les domaines de la biologie. Son ambition est, entre autres, l'identification de toutes les interactions moléculaires qui permettront alors de comprendre la totalité des processus vitaux.
- L'histoire de la mise en évidence des récepteurs nucléaires* aux hormones* permet de décrire le processus des découvertes et les approches utilisées en biologie moléculaire.
- Mais les limites de ces approches sont maintenant identifiables. Elles sont liées, notamment, à la nature linéaire des mécanismes moléculaires que la biologie moléculaire promeut en clé de voûte de tous les processus biologiques. Or, la nécessité de comprendre le fonctionnement moléculaire en termes de réseaux complexes, plus qu'en termes de processus linéaires, s'impose aujourd'hui. Le mécanisme moléculaire linéaire constitue également le fil rouge de la rédaction des publications scientifiques en lien avec la biologie moléculaire, agissant ainsi sur la communication scientifique, entre experts, mais aussi vers les autres publics.
- Sans que l'on abandonne les outils ni les connaissances acquises grâce à la biologie moléculaire, la prise de conscience de ces limites permet aujourd'hui de développer de nouvelles approches plus intégratives que réductrices.

LA BIOLOGIE MOLÉCULAIRE, UNE RÉVOLUTION

Avant l'entrée en lice de la biologie moléculaire, de ses outils et de ses concepts, les biologistes qui étudient les organismes vivants sont surtout des physiologistes qui décrivent et proposent des hypothèses sur le fonctionnement des organes ou des systèmes – systèmes respiratoire, cardiovasculaire, digestif ou endocrinien... À la même époque, les biochimistes se passionnent pour la nature des activités enzymatiques présentes dans les tissus vivants et qui permettent la production de nombreuses molécules organiques ; ils décrivent la respiration cellulaire et développent une extraordinaire cartographie des réactions intervenant dans le métabolisme cellulaire. Certains explorent l'évolution, avec la génétique élaborée depuis les travaux de Mendel¹ qui permet d'affiner les théories et de proposer des mécanismes pour expliquer les phénomènes de l'évolution biologique. Cette liste, non exhaustive, n'est qu'un aperçu de la diversité des approches et des questions posées.

Dans ce contexte, l'émergence de la biologie moléculaire au début des années 1960 résulte de la convergence d'un certain nombre de travaux concernant aussi bien la génétique mendélienne et la mise en évidence du rôle des chromosomes dans l'hérédité, que la biochimie* et la découverte de l'ADN comme élément constitutif majeur de ces chromosomes. Les connaissances s'accumulent sur la nature chimique de l'ADN, sa structure en double hélice et l'enchaînement des bases qui le composent et forment les gènes*. Vient aussi le déchiffrement du code génétique qui permet de mettre en relation la séquence des bases sur l'ADN dans un gène et l'enchaînement des acides aminés de la protéine correspondante. En parallèle, le travail sur la structure des protéines permet de s'intéresser aux détails de la machinerie cellulaire. Les techniques pour isoler les macromolécules et en comprendre la nature chimique et la structure se diversifient. Il devient imaginable de pouvoir connaître toutes les structures moléculaires des composants d'un organisme vivant. Cela permet de postuler et de tester les interactions entre molécules, sources des réactions biochimiques et « expliquant » le vivant. Tous ces travaux s'articulent finalement autour d'un concept fondateur,

1. Johann Gregor Mendel (1822-1884) était moine au monastère Saint-Thomas de Brno, en Moravie. Botaniste et scientifique passionné, il étudiait, dans les jardins du monastère, la transmission des caractères héréditaires sur les pois. Il est considéré comme le père fondateur de la génétique.

«le dogme central de la biologie moléculaire», revisité, affiné, mais jamais sérieusement contesté, sinon pour son nom de «dogme» assez mal choisi. Suivant ce dogme, un flux linéaire d'informations va de l'ADN à la protéine en passant par l'ARN messenger* (ARNm). Chaîne linéaire de causalité, l'ADN du gène «explique» la protéine et sa structure, cette structure «explique» ses interactions avec d'autres composants, et ces interactions «expliquent» finalement le processus biologique.

Très tôt, la biologie moléculaire se structure autour de ce dogme central. Ainsi en témoigne, par exemple, la définition de Wikipédia (traduit de la version anglaise) :

La biologie moléculaire concerne la base moléculaire de l'activité biologique entre biomolécules dans les différents systèmes d'une cellule, y compris les interactions entre ADN, ARN et protéines et leur biosynthèse, ainsi que la régulation de ces interactions.

Soit une façon synthétique de résumer le dogme central de la biologie moléculaire.

Pourquoi la biologie moléculaire est-elle considérée, par beaucoup, comme une révolution? Une révolution scientifique ne se décide pas à priori. Elle se manifeste parce qu'elle provoque un changement de paradigme, un changement d'intelligibilité des objets de cette science. L'ouvrage de T. Kuhn¹ sur les révolutions scientifiques peut nous éclairer sur cette question : changement de modèle, changement des questions posées, changement des techniques utilisées, changement au niveau de l'organisation du travail scientifique. De fait, chacun de ces éléments est identifiable dans les transformations de la pratique de la recherche en biologie qu'a permis la biologie moléculaire. Le développement de nouveaux outils adaptés à l'identification et à la caractérisation des macromolécules entraîne la création de compétences inédites; les modèles utilisés permettent de s'aventurer à poser de nouvelles questions, notamment sur les mécanismes des processus biologiques. Pourtant, la distance avec la biochimie n'est pas si grande. Ainsi, pour certains, les biologistes moléculaires ne seraient que des biochimistes sans diplôme... Il y a certes recouvrement des domaines,

1. T. S. Kuhn, *La Structure des révolutions scientifiques*, 1983.

et il n'y a guère de biochimistes aujourd'hui qui ne soient pas également biologistes moléculaires. Mais il y a aussi toute une génération de chercheurs formés directement à la biologie moléculaire sans être passés par la case biochimie, sinon dans le cadre de leur formation de base, et peu de biologistes moléculaires peuvent vraiment se targuer de bien connaître la biochimie. En cause, la spécificité des outils, le développement d'une formation adéquate, une autre façon de travailler autour des nouveaux modèles utilisés, et des questions inédites qui ont fait de la biologie moléculaire un tout nouveau domaine de recherche. Ses méthodes, ses concepts et ses questions ont progressivement touché tous les domaines de la biologie. Bref, la biologie moléculaire a révolutionné la biologie.

Ce chapitre présente tout d'abord les principaux éléments constituant la biologie moléculaire, c'est-à-dire, d'une part, son dogme central, et, d'autre part, les outils qui lui donnent toute sa puissance. La deuxième section illustre, à l'aide d'un exemple, la démarche scientifique en biologie moléculaire. La troisième section est une réflexion critique sur la puissance et les limites de cette discipline, telles qu'on peut maintenant les percevoir. Enfin, nous traitons plus spécifiquement du lien entre démarche scientifique et processus de publication, posant là aussi les limites de la biologie moléculaire.

LE DOGME CENTRAL DE LA BIOLOGIE MOLÉCULAIRE ET SES OUTILS

L'objectif de ce chapitre est de décrire la démarche scientifique ancienne et actuelle en biologie moléculaire. Il faut pour cela prendre le temps de comprendre le dogme central à l'origine de nouveaux concepts et, chose tout aussi importante, de nouveaux outils.

Ce dogme décrit le flux linéaire d'informations qui commence avec l'ADN contenu dans le noyau cellulaire¹. Certaines portions de cet ADN, les gènes, servent de matrice pour la synthèse de molécules correspondantes d'ARN. Les molécules d'ARN sont à leur tour le relais indispensable pour la synthèse des protéines (*encadré 1*).

1. F. H. Crick, *On Protein Synthesis*, 1958.

Encadré 1 – De l'ADN à la protéine : quelques notions de base

L'ADN, ou acide désoxyribonucléique, est une longue molécule linéaire formée de deux brins caractérisés par l'enchaînement de quatre molécules très proches chimiquement les unes des autres, appelées nucléotides*. Chaque nucléotide comprend un groupement phosphate, un sucre (le désoxyribose) et une base azotée qui identifie le nucléotide par sa première lettre : Adénine, Thymine, Cytosine et Guanine, soit A, T, G et C. Les deux brins qui forment l'ADN sont complémentaires l'un de l'autre, c'est-à-dire que la base A est toujours en vis-à-vis et appariée avec une base T, une base G avec une base C. Les tensions engendrées par les liaisons physiques d'appariement entre les bases de ce double brin lui donnent sa fameuse structure en double hélice, telle qu'elle a été décrite pour la première fois par J. Watson et F. Crick en 1953¹.

Cet enchaînement linéaire des bases qui composent l'ADN présent dans le noyau de chaque cellule forme le génome et est réparti en chromosomes qui comptent au total environ 3,2 milliards de paires de bases*. Quelque 20 000 à 25 000 gènes se trouvent nichés dans cet ADN, mais n'occupent qu'environ 1,5 % du génome. Le gène est l'unité fonctionnelle dans le génome. Il correspond à un fragment d'ADN qui est source d'informations pour la synthèse de molécules d'ARN et, à partir de ces molécules d'ARN, de protéines. Chaque gène comporte une région promotrice sur laquelle se fixent les protéines régulatrices qui permettent au gène d'être actif ou non. Un gène est dit actif ou exprimé lorsqu'il est transcrit, c'est-à-dire copié par une enzyme* spécialisée qui utilise des bases légèrement différentes pour synthétiser les acides ribonucléotidiques ou ARN. La transcription copie l'ADN d'un gène en commençant le plus souvent juste en aval de la région régulatrice et se poursuit tout le long de la région transcrite. Le transcrit ARN correspond donc à un gène donné et est de nouveau une molécule linéaire faite de l'enchaînement des quatre bases A, U (qui remplace le T), C et G, qui ne se différencient des bases correspondantes ADN que par la nature du sucre qui est associé à chaque base (ribose *versus* désoxyribose). L'ARN résulte de la copie en miroir de l'un des brins de l'ADN et ne comporte qu'un seul brin (*fig. 1*).

1. J. D. Watson et F. H. Crick, « Molecular structure of nucleic acids. A structure for desoxyribose nucleic acid », 1953.

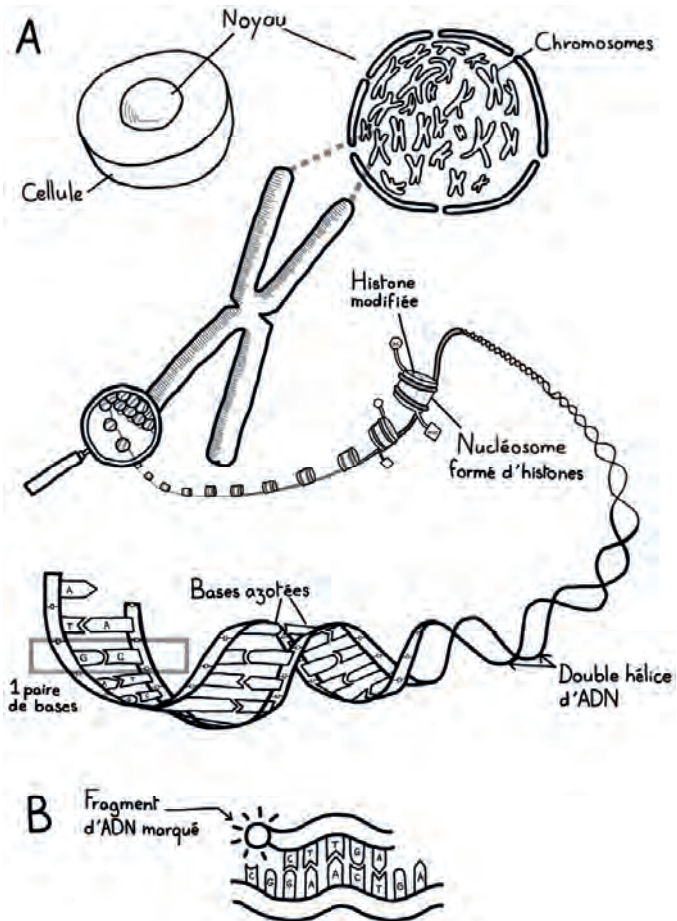


Figure 1. L'ADN, sa structure et son empaquetage.

A. Description de l'ADN et de son enroulement pour former un chromosome.

B. Principe de l'hybridation* moléculaire.