

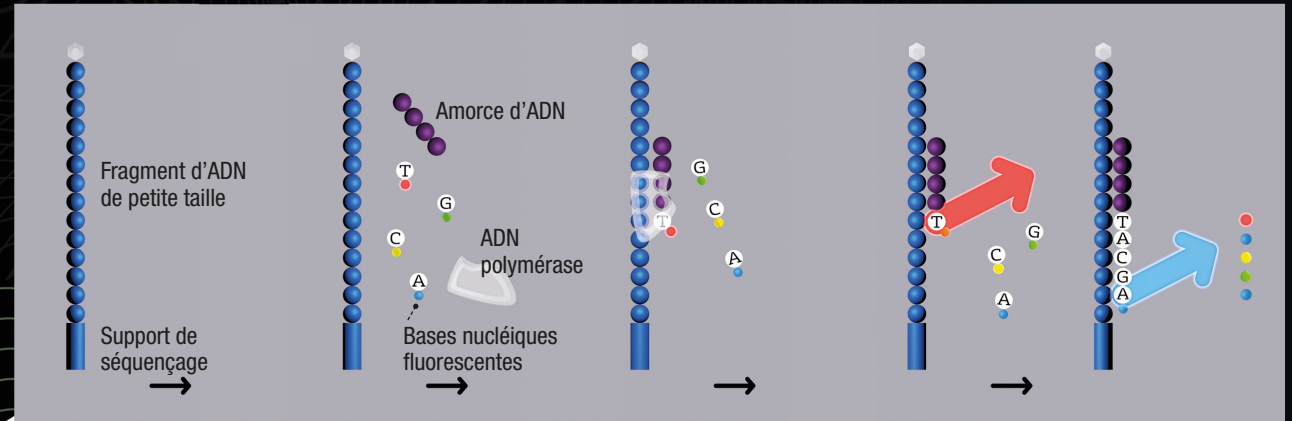
La génomique

PRINCIPE



Dans le cas d'un cancer, il s'agit de séquencer le génome des cellules cancéreuses pour dresser une carte d'identité de la tumeur et l'intégrer à la décision thérapeutique en vue d'un traitement personnalisé.

Les étapes du séquençage



1 Préparation de l'ADN

Les molécules d'ADN extraites du prélèvement sont morcelées en fragments de petite taille (350 bases), leurs extrémités sont modifiées pour les accrocher au support de séquençage.

2 Mélange

Les brins d'ADN immobilisés sont mis en contact avec les acteurs de la synthèse d'ADN : amorce d'ADN, ADN polymérase et bases nucléiques fluorescentes (A en bleu, T en rouge, C en jaune et G en vert).

3 Réplication

L'amorce d'ADN se fixe sur le brin matrice. L'ADN polymérase synthétise alors le brin complémentaire en ajoutant successivement des bases nucléiques qui reforment les paires : A-T (ou T-A) et C-G (ou G-C).

4 Acquisition

Quand l'ADN polymérase ajoute une base nucléique, la synthèse du brin s'interrompt pour émettre un rayonnement de couleur spécifique à cette base incorporée. Après acquisition du signal lumineux, la polymérase peut ajouter la prochaine base nucléique. Cette opération est répétée jusqu'à obtention de lectures d'une longueur d'environ 200 bases.

Prélèvements

Le patient se présente à l'hôpital pour deux types de prélèvements : cellules saines par prise de sang ; cellules cancéreuses récupérées directement au niveau de la tumeur.

Séquençage à haut débit

À partir des prélèvements, des appareils automatisés (séquenceurs) effectuent le séquençage à haut débit des génomes du patient et de sa tumeur en quelques jours. Ils déterminent l'ordre des bases nucléiques (adénine-A, cytosine-C, guanine-G, thymine-T) pour reconstituer la séquence d'ADN (3 milliards de bases). C'est grâce à la lecture de plusieurs millions de séquences en parallèle que cette méthode a révolutionné les analyses en génomique.

Analyse bio-informatique

À partir des données brutes issues du séquençage (100 giga octets environ pour un génome humain), des analystes vérifient la qualité des lectures, identifient, classent et trient les différentes séquences d'ADN à l'aide de logiciels performants. Après l'assemblage de milliard de lectures, la séquence du génome entier est ainsi reconstituée.

La comparaison entre l'ADN « normal » et l'ADN tumoral permet ensuite de déceler les gènes et les mutations impliqués dans la pathologie. Ces analyses facilitent aussi la détection de variations du génome impliquées dans la réponse au traitement.

Diagnostic et thérapie personnalisée

À partir du profil génomique de chaque tumeur, les médecins peuvent proposer à leurs patients des essais cliniques en vue de développer un traitement ciblé.

Les mots du TOUT S'EXPLIQUE



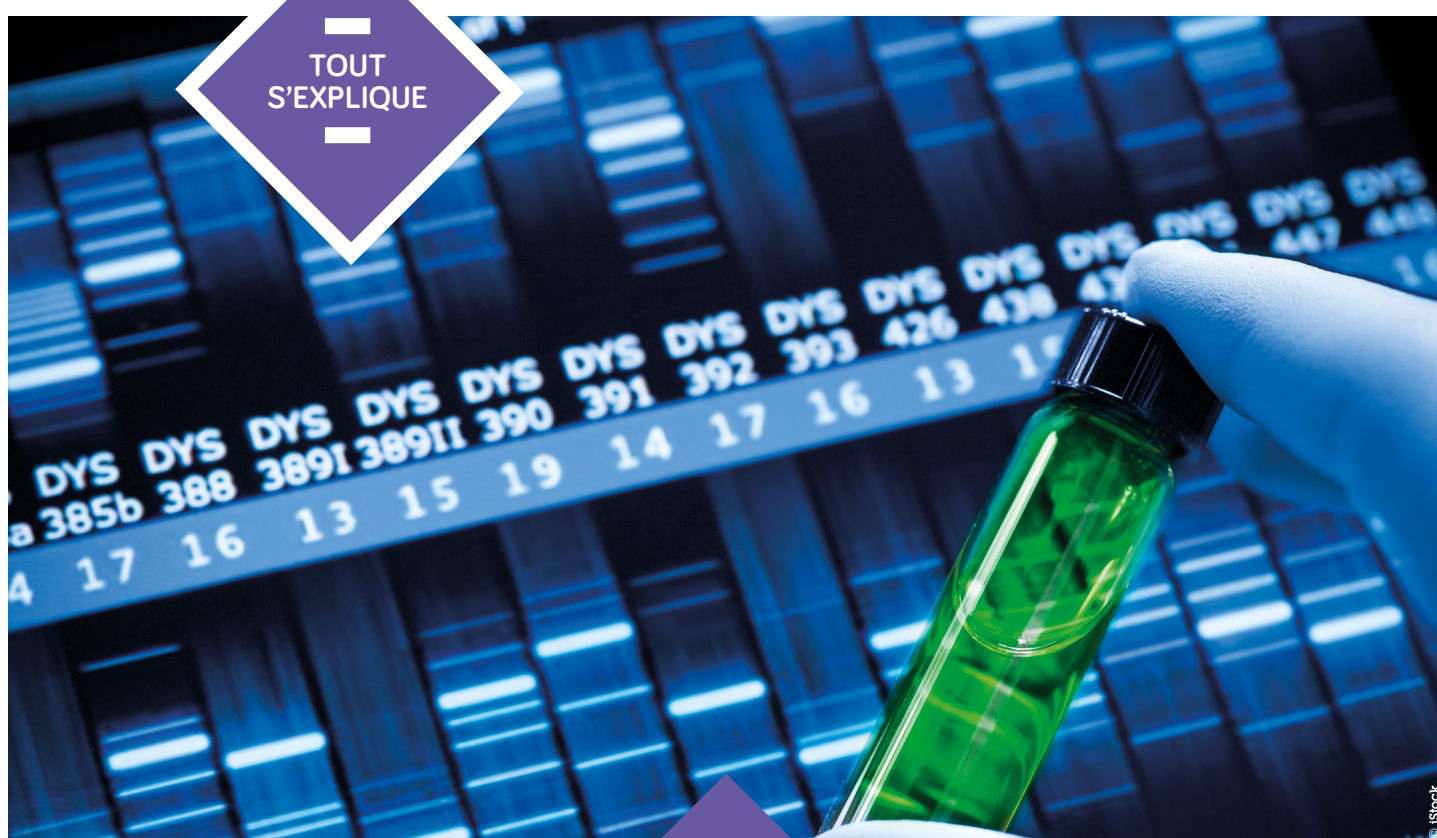
Génome

Ensemble du matériel génétique (gènes) d'un individu.

ADN polymérase

Complexe enzymatique intervenant dans la réplication, la réparation et la recombinaison de l'ADN au cours du cycle cellulaire.

TOUT
S'EXPLIQUE



Le CEA, acteur des « omiques »

Génomique : coordination du projet investissement d'avenir « France génomique » pour mutualiser les infrastructures et ressources humaines françaises en génomique et en bioinformatique (Génoscope et Centre national de génotypage).

Protéomique : coordination du Projet investissement d'avenir ProFI (*Proteomic french infrastructure*) pour

déterminer le protéome d'espèces d'intérêt agronomique et quantifier les biomarqueurs de maladies dans les fluides biologiques humains (CEA-IRTSV).

Métabolomique : participation au projet investissement d'avenir MetaboHUB et coordination du projet Carte d'Identité Métabolique pour déterminer les effets des médicaments sur les enzymes du métabolisme.

Sur toutes les échelles de la bio-informatique

De la microfluidique...

En manipulant des petits volumes de liquides, la microfluidique permet d'optimiser l'analyse des prélèvements pour étudier rapidement des macromolécules, (comme l'ADN), des protéines et des cellules. Avantages : les procédés sont miniaturisés et automatisés. De plus, la microfluidique permet d'intégrer dans un seul dispositif plusieurs opérations successives d'un protocole complexe d'analyse. Une aubaine pour des tests diagnostic *in vitro* rapides ! Au CEA-Leti, une équipe développe par exemple un système de manipulation de gouttes dans des canaux micrométriques, sans vannes.

...à la data science

Le séquençage du génome humain représente 100 Gigaoctets de données ! Preuve que l'ensemble des méthodes de biologie à grande échelle, au service de la médecine personnalisée, génère un volume considérable de données hétérogènes et personnelles... En plus de leur analyse, qui requière un haut niveau d'expertise des équipes des sciences du vivant, ces *big datas* doivent être collectées, stockées et partagées selon des protocoles garantissant leur fiabilité et leur confidentialité. Les équipes du CEA disposent à ce titre, de très gros moyens de calcul, ceux du CCRT, et des compétences de CEA Tech en traitement des données, logiciels et cybersécurité.

les défis 207
du cea



TOUT
S'EXPLIQUE

La génomique

Pas de médecine personnalisée sans « omiques », nouvelles méthodes biologiques à grande échelle, chantres de la bio-informatique.

Parmi elles, la génomique est une discipline majeure. Grâce au séquençage du génome d'un patient, elle permet d'identifier des gènes de prédisposition à une maladie, et même d'établir le profil génétique de cellules cancéreuses.

ENJEUX



Identifiée par le gouvernement dans le cadre de ses réflexions sur la Nouvelle France Industrielle, la « Médecine du futur » est un domaine en plein essor sur les plans opérationnel et scientifique, en France comme à l'étranger. Elle s'appuie notamment sur les « omiques » : génomique (séquençage du génome), protéomique (étude des protéines), métabolomique (suivi du métabolisme) et transcriptomique (processus de transcription du génome par les ARN messagers). Dans le domaine de la santé, ces méthodes de biologie à grande échelle sont utilisées, entre autres, pour identifier des mutations génétiques, des biomarqueurs de diagnostic ou de suivi thérapeutique, par exemple pour les cancers. Avec la connaissance du système immunitaire, le recours à l'imagerie médicale, et le développement de micro-dispositifs médicaux,

de nouvelles thérapies se dessinent, toujours au plus près des patients.

Dans cet enjeu, la génomique est déterminante. S'il a fallu treize ans pour séquencer le premier génome humain, des laboratoires peuvent aujourd'hui le faire en quelques jours. C'est notamment le cas du CEA-IG (Centre national de génotypage et Génoscope), grâce à son expertise et ses équipements de pointe, comme les séquenceurs haut débit ! Pour autant, la génomique nécessite d'être optimisée, pour offrir aux patients et organismes de santé des prestations plus compétitives et hautement sécurisées. Elle appelle ainsi le développement et l'amélioration des outils, la conduite de projets en synergie avec d'autres disciplines, allant de la microfluidique à la data science (gestion des *big datas*).