

## A. Paoloni-Giacobino

Dr Ariane Paoloni-Giacobino  
Service de médecine génétique  
HUG, 1211 Genève 14  
Ariane.Giacobino@unige.ch

Rev Med Suisse 2011; 7: 1656-7

Les premiers résultats de la phase pilote du «1000 Genome Project», publiés à l'automne 2010 dans *Nature*<sup>1,2</sup> et *Science*<sup>3,4</sup> sont depuis lors extensivement commentés et analysés dans la presse scientifique. Un projet d'envergure pharaonique, consistant à décrypter la séquence ADN complète de 1000 génomes humains. Les individus choisis comme représentants de grands groupes de population (Europe, Asie de l'Est, Asie du Sud, Afrique de l'Ouest et Amérique), et analysés en termes de séquence ADN dans le but de produire une cartographie des variations génétiques interindividuelles, variations telles que les polymorphismes nucléotidiques (SNP: Single Nucleotide Polymorphism). Ce projet a débuté en 2008, englobé un consortium international groupant des centaines de chercheurs, issus de 75 centres universitaires, et dans sa phase pilote décodé 4,5 milliards de bases d'ADN. Les données de séquençage produites durant les six premiers mois du projet ont été plus importantes que celles accumulées dans GenBank durant ses 21 ans d'existence. Au niveau variabilité, ont été rapportés, parmi d'autres variations, et comme le groupe le plus important de polymorphismes, quinze millions de SNP (un peu plus de huit millions étant nouveaux), un million de courtes insertions ou délétions de nucléotides, et 20 000 variations structurelles. Cela représente approximativement le 95% des variants courants chez l'homme. Une trouvaille extrêmement surprenante issue de ce séquençage massif est celle de la fréquence des mutations de perte de fonction: chaque personne semble diverger du génome de référence, par des mutations perte-de-fonction dans 250 à 300 gènes. Par ailleurs, chacun semble également porter de manière hétérozygote entre 50 et 100 variants sensés pouvoir causer (lorsque sous forme homozygote) des maladies héréditaires. La définition de génome «normal» étant, par ces données, fortement mise en question. On sait maintenant que les variations gé-

# De l'épigénome à l'exposome

nétiques ne sont pas suffisantes pour intégrer l'ampleur de la différence interindividuelle, ou ce qui est sous-entendu par l'individualité. La variation interindividuelle, sur la base du code génétique, étant estimée à 1% environ. Le «Human Genome Project» nous avait livré en 2001 une première version du séquençage du génome humain. Les séquences de deux génomes individuels, publiées en 2007 et 2008, soit ceux de J. Craig Venter et James Watson, avaient déjà donné un avant-goût de la variabilité (environ 3,5 millions de SNP chacun, dont les 80% étaient déjà connus), auxquels on a ajouté depuis quelques autres génomes d'humains vivants et d'origines géographiques différentes (Corée, Chine, Afrique, Europe). Comment mettre dans ce 1% d'ADN non commun à tous, l'étendue de la différence.

### ... Via l'épigénome, l'environnement sous toutes ses formes, ou presque, semble pouvoir être traduit en modulation d'expression génique ...

Les découvertes et développements dans le domaine de l'épigénétique permettent de percevoir finalement comment le génome, en faisant office non seulement de code mais aussi d'interface modulable par l'environnement, pourrait permettre d'augmenter la profondeur de variation du code génétique. On comprend par modifications épigénétiques, telles que microARN, phosphorylation, acétylation des histones ou méthylation, des modifications grâce auxquelles la structure de la chromatine va se trouver modulée, et donc par une conformation rendue différente, permettre de faire varier l'expression des gènes (l'ADN compacté sous forme d'hétérochromatine ne permettant pas aux facteurs de transcrip-

tion d'accéder aux gènes et de les transcrire, et l'inverse pour l'euchromatine). La modification épigénétique, à l'heure actuelle la mieux caractérisée, est la méthylation de l'ADN. Ces modifications sont réversibles et transmissibles au travers des divisions cellulaires. Via l'épigénome, l'environnement sous toutes ses formes, ou presque, semble pouvoir être traduit en modulation d'expression génique. Du terme génotype, on a passé à l'épigénotype, et du phénotype à l'épi-phénotype. Ainsi, l'environnement, au sens large, soit des toxiques à l'alimentation, en passant par les interactions, voire le manque de celles-ci, va être intégré sur un code génétique de base, avec ses variants, et donner une plasticité ou adaptabilité à l'expression génique, même si de façon parfois transitoire. Du coup, les maladies dites

multifactorielles, complexes, hétérogènes, pour lesquelles ni mutations ni polymorphismes génétiques ne donnent la clé, peuvent trouver une théorie explicative pouvant intégrer la prédisposition individuelle aux facteurs extérieurs. La variation ne se trouve plus réduite à des alternatives de séquence ADN uniquement.

En parallèle à cette compréhension, une vision épigénomique a été développée, avec un «Human Epigenome Project» et son Consortium, ayant pour but de déterminer tous les sites de l'ADN sur lesquels des changements épigénétiques pourraient donner lieu à des variations dans l'expression des gènes, et du coup expliquer ce que l'ADN, ses mutations et ses polymorphismes ne peuvent faire. On aborde aussi plus spécifiquement le «Methylome»,<sup>5</sup> et les possibilités d'analyse en série de tous les sites de méthylation, dans les différents tissus de l'organisme (approximativement 250), puisque chaque

### DATES

- 2001: première publication du génome humain (90% de la séquence euchromatique/codante).
- 2004: publication quasi complète du génome humain (99,7% de la séquence euchromatique/codante).
- 2007-2008: publication de deux génomes individuels complets.
- 2010: premiers résultats du projet 1000 genomes humains.  
Création du consortium international épigénome humain.



tissu a sa spécificité sur le plan du marquage épigénétique, avant de penser à tester les infinies modifications environnementales qui pourraient opérer sur ce paramètre, et les variations temporelles de ces marques de méthylation. La maladie elle-même pouvant par ailleurs induire des modifications épigénétiques, comme sans doute de telles modifications peuvent contribuer au développement d'autres affections. Arrivera-t-on ainsi à cerner finalement avec cet outil de plus la variation interindividuelle ou à prédire la complexité de celle-ci ?

Un autre concept apparaît alors, et on a le sentiment qu'il va mériter également, si ce n'est son Consortium, au moins qu'on l'examine, le mesure, le quantifie : l'«Exposome». Il s'agit selon l'auteur de ce concept,<sup>6</sup> de définir l'environnement auquel un

individu est exposé. On en revient à des mesures qualitatives, quantitatives, de leurs variations à travers le temps. Bien entendu, la vie prénatale est également prise en compte, puisqu'on connaît désormais le rôle de l'environnement sur le fœtus comme étant lié au risque ultérieur de développement de certaines caractéristiques ou maladies. Et tout simplement ensuite, mettre en lien avec l'exposome les variations de séquence, celles épigénétiques, dont de méthylation, et le phénotype de l'individu, ses caractéristiques, ses affections, sa longévité.

Le génome, l'épigénome, le méthylome, l'exposome : tout simplement ? Depuis, le «1000 Genome Project» a opté pour le séquençage de 2500 individus de 27 populations différentes ([www.1000genomes.org/](http://www.1000genomes.org/)). ■

## Bibliographie

- 1 1000 Genomes Project Consortium, Durbin RM, Abecasis GR, Altshuler DL, et al. A map of human genome variation from population-scale sequencing. *Nature* 2010;467:1061-73.
- 2 Nielsen R. Genomics: In search of rare human variants. *Nature* 2010;467:1050-1.
- 3 1000 Genomes Project Sudmant PH, Kitzman JO, Antonacci F, et al. Diversity of human copy number variation and multicopy genes. *Science* 2010;330:641-6.
- 4 Pennisi E. Genomics. 1000 Genomes Project gives new map of genetic diversity. *Science* 2010;330:574-5.
- 5 Portela A, Esteller M. Epigenetic modifications and human disease. *Nat Biotechnol* 2010;28:1057-68.
- 6 Wild CP. Complementing the genome with an «exposome»: The outstanding challenge of environmental exposure measurement in molecular epidemiology. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005;14:1847-50.