

## Un génome plein de trous et de bosses

Bertrand Jordan

Marseille-Nice Génopole, case 901,  
Parc Scientifique de Luminy, 13288 Marseille Cedex 9, France.  
[brjordan@club-internet.fr](mailto:brjordan@club-internet.fr)



► Avec le séquençage de notre ADN, la découverte de millions de Snips (*single nucleotide polymorphisms*) et la construction d'une carte des haplotypes fondée sur ces marqueurs [1], l'anatomie de notre génome semblait bien connue. Certes, le nombre exact des gènes humains tout comme leur disposition précise sur l'ADN restaient mal définis, et la mise en évidence des micro-ARN montrait que nous ignorions encore bien des aspects de la régulation de l'expression [2, 3]. Mais, au moins, la structure de notre matériel génétique était établie, et sa variabilité au sein de l'espèce résumée par le célèbre « identique à 99,9 % » : en moyenne, une différence toutes les mille bases entre l'ADN de deux individus pris au hasard. La récente découverte d'un important « polymorphisme de nombre d'exemplaires » (*copy number variation*, CNV) au sein de la population humaine n'en est que plus inattendue. Ce phénomène, que l'on croyait limité à quelques cas pathologiques, se révèle général, et introduit une dimension nouvelle dans l'étude de la diversité génétique humaine.

On sait depuis longtemps que de nombreux syndromes sont dus à une augmentation du nombre d'exemplaires de gènes ou de régions chromosomiques, ou au contraire à la perte de certaines d'entre elles. Les exemples sont connus : trisomie 21 bien sûr, mais aussi des affections comme la maladie de Charcot-Marie-Tooth (duplication du gène *PMP22* de la myéline périphérique), l'Alzheimer précoce (duplication du locus *APP*), ou encore la myopathie de Duchenne (délétions dans le gène de la dystrophine), sans parler des très

nombreux cancers liés à l'amplification ou au contraire à la disparition de zones particulières du génome dans les cellules tumorales. Depuis deux ou trois ans, des indications partielles faisaient soupçonner que ce phénomène pouvait être fréquent, y compris chez des personnes ne présentant aucune pathologie particulière [4, 5], et une revue parue courant 2006 répertoriait déjà plus de six cents CNVR (*copy number variable regions*) [6]. Mais ce n'est que tout récemment qu'il est devenu possible d'effectuer une analyse générale des régions dupliquées ou délétées dans l'ensemble du génome, grâce à la mise en œuvre de puces à ADN de haute complexité.

La première étude globale [7] est parue fin 2006 et implique une kyrielle de laboratoires anglais, américains, japonais, canadiens et espagnols, avec une participation importante de l'entreprise *Affymetrix*. Elle a porté sur les mêmes deux cent soixante-dix individus que le projet *HapMap* de carte des haplotypes [1] : Européens de l'Utah, Yoruba du Nigeria, Chinois de Beijing et Japonais de Tokyo. L'analyse des génomes repose sur deux techniques complémentaires : d'une part l'hybridation génomique comparative sur réseau (*array CGH*), avec des puces contenant l'ADN de plus de vingt-six mille clones BAC (*bacterial artificial chromosome*) et PAC (*P1-derived artificial chromosome*) répartis le long du génome, d'autre part l'analyse des intensités relatives des signaux obtenus avec les ADN d'individus différents sur des puces *Affymetrix® Genechip Human Mapping 500K* capables de détecter près de 500 000 Snips. Nous ne décrivons pas ici ces techniques, mais

donnerons un rapide aperçu des résultats, qui répertorient dans l'ADN humain près de mille cinq cent régions présentes à un nombre d'exemplaires variable.

Ces CNVR (*copy number variable regions*) couvrent de quelques milliers de bases à quelques centaines de kilobases, et sont réparties sur l'ensemble de nos chromosomes. Les délétions sont généralement de plus petite taille que les duplications, et se situent préférentiellement en dehors des gènes, tout comme (mais à un degré moindre) les duplications. Néanmoins, une bonne partie de ces CNVR (près de la moitié) se situe à l'intérieur ou à proximité immédiate d'unités de transcription : il est donc probable que nombre de ces variations (que l'on n'ose plus appeler anomalies puisqu'elles apparaissent dans la population « témoin ») ont des conséquences phénotypiques. La duplication d'un gène (et plus encore sa délétion) influe directement sur son niveau d'expression, et donc sur la physiologie de son porteur : susceptibilité à diverses maladies, caractéristiques physiques et peut-être comportementales... Les délétions ou duplications sont bien entendu transmises de manière mendélienne : le panel *HapMap* comporte soixante trios père/mère/enfant permettant cette vérification. Et la fréquence de beaucoup de CNVR dépend de la population considérée, ce qui permet de regrouper leurs patrons selon trois pôles (Européen, Asiatique, Africain) auxquels se rattache chaque individu...

Il s'agit donc véritablement d'une découverte majeure, confirmée par d'autres travaux en cours de publication, et qui fait déjà l'objet d'une base de données :

la *Database of Genomic Variants*<sup>1</sup> répertorie début 2007 près de quatre mille CNVR. Cette nouvelle donne va changer la manière dont nous envisageons la fluidité et la diversité du génome humain, tout comme celui des autres mammifères (chez lesquels le même phénomène est retrouvé [8]). Les CNVR concernent une fraction du génome au moins équivalente à celle que recouvrent les Snips : elles constituent des marqueurs génétiques inédits, et qui pourraient s'avérer très performants. De plus, il faut s'attendre à ce que de nombreuses CNVR soient,

dans l'avenir, reliées à des éléments du phénotype. C'est donc un champ de recherche inédit qui s'ouvre. Il n'est pas dénué d'implications idéologiques : certains s'empressent déjà de clamer que les hommes diffèrent entre eux de bien plus de 0,1 %. Reconnaissons en tout cas que, décidément, cette étude du génome que certains considéraient comme routinière et stérile ne cesse de nous réserver des surprises... ♦

### A genome full of bumps and holes

#### RÉFÉRENCES

1. International HapMap Consortium. A haplotype map of the human genome. *Nature* 2005 ; 437 : 1299-320.
2. Hartmann C, Corre-Menguy F, Boualem A, et al. Les microARN : une nouvelle classe de régulateurs de l'expression génique. *Med Sci (Paris)* 2004 ; 10 : 894-8.
3. Kahn A. L'impérialisme des micro-ARN s'étend maintenant au cancer. *Med Sci (Paris)* 2005 ; 21 : 687-9.
4. Sebat J, Lakshmi B, Troge J, et al. Large-scale copy number polymorphism in the human genome. *Science* 2004 ; 305 : 525-8.
5. Lafrate AJ, Feuk L, Rivera MN, et al. Detection of large-scale variation in the human genome. *Nat Genet* 2004 ; 36 : 949-51.
6. Feuk L, Carson AR, Scherer SW. Structural variation in the human genome. *Nat Rev Genet* 2006 ; 7 : 85-97.
7. Redon R, Ishikawa S, Fitch KR, et al. Global variation in copy number in the human genome. *Nature* 2006 ; 444 : 444-54.
8. Freeman JL, Perry GH, Feuk L, et al. Copy number variation: new insights in genome diversity. *Genome Res* 2006 ; 16 : 949-61.

<sup>1</sup> <http://projects.tcag.ca/variation/>

## NOUVELLE



**Effets néfastes  
du rayonnement UVA solaire  
De nouveaux indices dans l'ADN**

Thierry Douki, Marie-Thérèse Leccia, Jean-Claude Béani,  
Stéphane Mouret, Jean Cadet, Alain Favier

### Soleil et cancer de la peau

Les cancers de la peau sont les plus fréquentes de toutes les pathologies cancéreuses chez l'homme. Leur incidence a considérablement augmenté ces dernières décennies en raison principalement des habitudes d'exposition de la population (expositions solaires importantes lors des loisirs, utilisation de lampes à bronzer). L'incidence des carcinomes cutanés, formes cliniques les plus fréquentes, est estimée en Europe à 40 cas annuels pour 100 000 habitants, ce chiffre étant sans doute sous-estimé car une grande partie de ces tumeurs ne sont ni analysées ni répertoriées par les registres du cancer. L'incidence des mélanomes, cancers cutanés les plus graves du fait du risque important d'évolution métastatique, est estimée en France à environ 10 cas pour 100 000 habitants. Il s'agit de l'un des cancers dont le taux

d'incidence augmente le plus rapidement [1], et qui fait partie des cancers prioritaires à surveiller pour l'Institut National de Veille Sanitaire. Les données cliniques, épidémiologiques et expérimentales attestent sans ambiguïté du rôle fondamental des radiations ultraviolettes UVB et UVA dans la cancérogenèse cutanée, auquel s'ajoutent les prédispositions génétiques des sujets [2]. Le rôle du soleil dans le développement des cancers cutanés est toutefois plus complexe que ce que l'on a longtemps cru. En effet, alors que la survenue des kératoses actiniques, lésions précancéreuses, et des carcinomes épidermoïdes est étroitement liée aux doses cumulées au long de la vie, il semble que ce soit les expositions intenses, génératrices de coups de soleil, en particulier dans l'enfance, qui jouent un rôle crucial dans l'apparition des carcinomes basocellulaires

T. Douki, S. Mouret, J. Cadet, A. Favier :  
Laboratoire Lésions des Acides Nucléiques,  
DRFMC/SCIB UMR-E 3 CEA-UJF, CEA-Grenoble,  
38054 Grenoble Cedex 9, France.  
M.T. Leccia, J.C. Béani :  
Service de Dermatologie,  
Centre Hospitalier Universitaire de Grenoble,  
Domaine de la Merci,  
38706 La Tronche Cedex, France.  
[thierry.douki@cea.fr](mailto:thierry.douki@cea.fr)

et des mélanomes. L'élément essentiel pour éviter le développement de ces cancers reste la prévention fondée sur des mesures de dépistage précoce des lésions suspectes et surtout de photoprotection, primordiale pendant l'enfance et l'adolescence.

### Le danger des UVB pour l'ADN

D'un point de vue moléculaire, l'effet cancérigène du rayonnement UV solaire s'explique par sa capacité à endommager l'ADN des cellules cutanées. C'est la lumière UVB (290-320 nm), la plus énergétique (Figure 1), qui est la plus dommageable pour le génome. La raison de cette agressivité est connue depuis près d'un demi-siècle : les photons UVB sont directement absorbés par l'ADN dans lequel ils induisent des