

par Bertrand JORDAN

*HUGO 1992 :
l'année décisive*

RÉFÉRENCES

1. Olson M, Hood L, Cantor C, Botstein D. A common language for physical mapping of the human genome, *Science* 1989 ; 245 : 1434-5.
2. Pearson PL, Maidak B, Chipperfield M, Robbins R. The human genome initiative. Do databases reflect current progress (perspective) ? *Science* 1991 ; 254 : 214-5.
3. Adams MD, Kelley JM, Gocayne JD, et al. Complementary DNA sequencing ; expressed sequence tags and human genome project. *Science* ; 1991 ; 252 : 1651-6.
4. Roberts L. Genome patent fight erupts (news and comments). *Science* 1991 ; 254 : 184-6.
5. Kahn A. Faut-il breveter le génome humain ? *médecine/sciences* 1991 ; 7 : 960-1.
6. Nizetic D. *Proc Natl Acad Sci USA* 1991 ; 88 : 3233-7.

Une image incertaine

Qu'est-ce que HUGO (*human genome organization*) ? La variété des réponses, selon l'interlocuteur, est étonnante... Pour certains, c'est la toute-puissante organisation internationale qui régent le programme Génome humain, partage l'étude des chromosomes entre les nations, coordonne les stratégies, traite les problèmes éthiques et gère les retombées économiques de cette recherche ; et l'on interroge les collègues supposés proches du saint des saints pour leur demander comment solliciter auprès de HUGO des financements de recherche... Pour d'autres, au contraire, c'est un « machin » (au sens où le disait le Général), un aréopage de plus où l'on parle mais où l'on ne fait pas grand-chose. Cette deuxième opinion est particulièrement répandue aux États-Unis, et la bonne presse s'en est fait l'écho. La très sérieuse *european science foundation*, dans un récent état des lieux de la recherche génomique à travers le monde*, a formulé elle aussi de sévères critiques à l'encontre de HUGO, accusé de ne pas faire son travail...

EMBO et HUGO : des conditions initiales très différentes...

La fondation de HUGO remonte en fait à plus de trois ans, au cours du premier colloque *genome mapping and sequencing* tenu à *Cold Spring Harbor* à la fin d'avril 1988. Initiative d'un petit groupe de ténors (Victor McKusick, Jim Watson, Sydney Brenner...), approuvée par les participants du colloque à qui l'on présentait un

paquet-cadeau déjà bien ficelé, il s'agissait dans l'esprit de beaucoup de rééditer pour le génome humain une expérience réussie : celle de l'organisation européenne de biologie moléculaire (EMBO). A l'époque du démarrage des projets d'analyse systématique du génome humain, on pouvait effectivement souhaiter la création d'une organisation capable de fédérer les efforts de nombreux laboratoires dans plusieurs pays, d'améliorer la communication, d'aider à la formation et de faire pression sur les différents gouvernements pour qu'ils prennent au sérieux cette nouvelle discipline.

Mais les circonstances n'étaient, en fait, pas comparables à celles qui présidèrent, en 1966, à la création de l'EMBO. L'EMBO était européenne et non mondiale. Elle fédérait une discipline dont le centre de gravité se situait certes en Grande-Bretagne, mais à laquelle plusieurs autres pays européens — et tout particulièrement la France ! — contribuaient de façon importante. Pour le génome, et en se plaçant sur le plan mondial, la situation est tout autre : les États-Unis dominent très nettement et représentent au moins 50 % du domaine, nettement plus si l'on se limite au secteur du « génome lourd », celui des cartes de chromosomes entiers et du séquençage à grande échelle. Même la Grande-Bretagne, pourtant performante, se situe très loin, autour de la barre des 15 %. HUGO court donc dès le départ un double risque, celui d'être trop inféodé aux Américains, ou au contraire d'être perçu

* *Report on genome research 1991, European Science Foundation, Strasbourg, France, 1991.*

comme une machine de guerre contre eux (n'oublions pas qu'il y a aussi le Japon, et on sait les passions que peut déchaîner l'implication de ce pays dans les programmes Génome !). Autres différences : le monde de la biologie moléculaire européenne, en 1966, était relativement convivial, plus en tout cas que celui de la génétique humaine à la fin des années 1980, avec ses courses effrénées, ses « coups » médiatiques... et parfois ses coups bas. Et de surcroît l'EMBO a bénéficié dès le départ d'un financement certes modeste, mais régulier et indépendant des gouvernements, celui de *Volkswagen foundation*, d'un but structurant : la perspective de la construction d'un laboratoire européen (qui est devenu en 1974 l'EMBL, de Heidelberg), et d'un scientifique de qualité qui s'est attaché à mettre sur pied l'organisation, John Tooze.

La difficile enfance de HUGO

Les « pères fondateurs » (ils étaient devenus entre temps quarante-deux, représentant dix-sept pays) commencèrent par se réunir à Montreux en septembre 1988, grâce à un financement du *Howard Hughes medical institute* (HHMI), par élire un président (Victor McKusick), des vice-présidents (Walter Bodmer, Jean Dausset, Kenichi Matsubara), par choisir un premier contingent de membres et par mettre sur pied un processus de cooptation, très analogue à celui de l'EMBO, afin de s'adjoindre chaque année une quarantaine d'heureux élus supplémentaires. Un conseil de dix-huit membres, tous scientifiques reconnus, fut formé pour définir les lignes d'action. Mais au-delà de ces mesures organisationnelles HUGO éprouva de grandes difficultés à rassembler des fonds et à fonctionner réellement. A la fin de 1989, Walter Bodmer devint président (vice-présidents : Charles Cantor, Kenichi Matsubara et Andrei Mirzabekov), et des financements furent obtenus auprès du *Wellcome trust* et de HHMI à un niveau de l'ordre d'un demi-million de dollars par an. James Wyngaarden, ancien directeur du NIH, fut recruté comme directeur exécutif. On pouvait ainsi penser que la machine était sur les

rails, et que les résultats du travail de HUGO allaient bientôt être évidents. Il n'en fut rien : un demi-million de dollars, ce n'est pas énorme quand il faut mettre sur pied une organisation (surtout une organisation internationale), trouver des bureaux, recruter du personnel ; James Wyngaarden, le seul scientifique permanent, ne s'avéra pas d'une efficacité évidente, trop pris sans doute par ses autres fonctions ; et l'absence d'une structure solide, préparant le travail du Conseil puis mettant en œuvre ses décisions se fit cruellement sentir. Les finances avaient aussi du mal à suivre, et il s'avérait administrativement très compliqué pour HUGO de recevoir des subventions des divers gouvernements (à supposer que ceux-ci soient disposés à en attribuer). D'où les critiques mentionnées plus haut, d'où un désenchantement certain à l'égard de cette organisation...

Les enjeux

Il y a pourtant beaucoup de domaines dans lesquels l'intervention d'une organisation comme HUGO se révèle nécessaire. Il ne s'agit certes pas de régenter les programmes Génome en devenant bailleur de fonds, il y faudrait des sommes énormes dont on voit mal les gouvernements perdre le contrôle et dont la gestion centralisée serait d'ailleurs très difficile. Le rôle que devrait jouer HUGO est beaucoup plus une mission de coordination, d'aide à la circulation de l'information et de conseil. Elle est particulièrement évidente compte tenu de la nécessaire évolution des *human gene mapping workshops* (HGMW), ces ateliers tenus tous les deux ans depuis 1973. Il s'agit là, on le sait, du grand conclave des cartographes : on s'y réunit en groupes de travail, chromosome par chromosome, on discute les données nouvellement obtenues, et l'on se met d'accord sur la version la plus probable des cartes génétiques et physiques tout en s'assurant que les gènes nouveaux reçoivent un nom logique et que les segments d'ADN « anonymes » sont dûment répertoriés. Toutes les données ainsi validées peuvent alors être diffusées à la communauté sous forme imprimée : le gros volume spécial de *cytogenetics and cell genetics*, ou, depuis les années

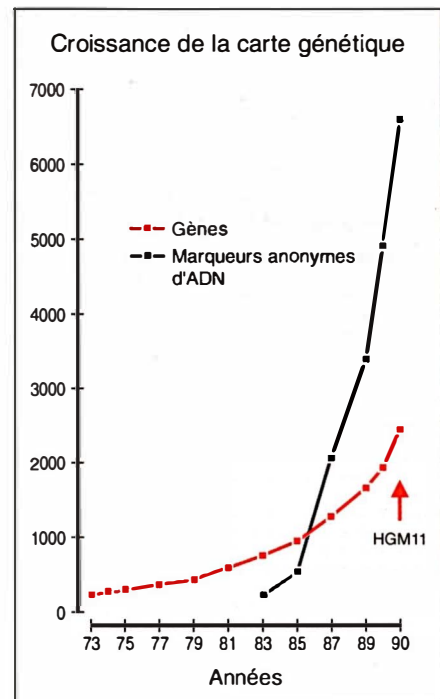


Figure 1. **Croissance du nombre de gènes et de « segments anonymes » enregistrés lors des « human gene mapping workshops » réussis.** Notons que les chiffres indiqués ici sont largement sous-estimés en raison du retard à l'enregistrement des données dans les bases de données publiques : voir à ce sujet le commentaire de Pearson et al. [2]. Graphique communiqué par M. Probert, responsable du groupe d'informatique de HGM 11.

1980, sur support informatique : la *genome data base* (GDB) dirigée par Peter Pearson à Baltimore, qui a pris la suite de la *human gene mapping library* de Yale et est la base de données « officielle » des HGMW.

Comme on peut l'imaginer, ce système fort sympathique a subi de très fortes tensions du fait de l'accélération du rythme d'acquisition des données (figure 1) : il n'est plus possible d'attendre deux ans pour actualiser la carte, des HGMW « intérimaires » et à huis clos ont lieu (on a eu HGM 9.5, 10.5...) et la forme même des HGMW « officielles » est en train de changer, non sans pleurs et grincements de dents car les chercheurs y sont, à juste titre, fortement attachés. Il n'en reste pas moins iné-

luctable que les résultats soient de plus en plus inscrits dans les bases de données indépendamment de ces grands congrès ; ils doivent néanmoins être validés avant leur stockage, et cela passe en particulier par des réunions spécifiques pour chaque chromosome où le processus de discussion et de validation peut se faire avec un nombre raisonnable de participants, sur une masse de résultats encore digestible, et sans mobiliser simultanément une kyrielle de stations de travail ni une nuée d'informaticiens. C'est au cours de ces réunions que l'on répertoriera les sondes, RFLP (*restriction fragment length polymorphisms*), STS (*sequence tagged sites*) [1] et autres microsatellites ; que l'on discutera les cartes (génétiques, physiques) établies par les uns et les autres ; et que l'on pointera les positions de maladies génétiques nouvellement localisées. Très important travail donc, qui impose la présence de ceux qui contribuent réellement à la carte, la définition (et le respect) de règles du jeu pour que des équipes qui peuvent être en compétition s'informent néanmoins au maximum de leurs résultats et en informent la communauté. Il y a, par exemple, un gros problème à l'heure actuelle en ce qui concerne les microsatellites : ceux qui sont définis par une équipe au cours de la cartographie fine d'une région à la recherche du gène d'une maladie ne sont souvent pas communiqués aux banques de données [2]. Le lieu où se tiennent ces réunions doit offrir un équipement informatique adéquat et une bonne liaison avec GDB, mais ne devrait pas se situer systématiquement aux États-Unis... Il est donc très souhaitable que HUGO intervienne sérieusement dans cette organisation et veille à définir des règles du jeu adéquates et à assurer une bonne représentation des différents acteurs du domaine. Au delà de cette question, il semble clair que HUGO doit s'occuper de la gestion des informations obtenues par les uns et les autres : il est indispensable que ces dernières circulent, soient accessibles, ce qui suppose que l'on s'entende sur une base de données unique ou sur des bases compatibles, sur la nature des vérifications à faire avant d'archiver les résultats,

sur les durées de rétention admises, la gestion des points d'accès... La question se pose avec une urgence particulière en ce qui concerne les séquences d'ADNc. On sait que de nombreuses équipes, celle de Craig Venter au NIH Bethesda (MD) [3] mais aussi un service spécialisé au *human genome mapping programme resource center* britannique (Northwick Park, Londres, GB) ainsi que le laboratoire dirigé par Charles Auffray au « Généthon » à Évry, effectuent actuellement un séquençage partiel mais massif de clones d'ADNc, à un rythme de plusieurs milliers par an. Cela ouvre l'espoir d'avoir ainsi dans un bref délai des informations sur la majorité des 50 000 ou 100 000 gènes humains, du moins de ceux qui sont accessibles par cette approche. Mais la centralisation de ces séquences, par définition incomplètes et inexactes (ce sont des « signatures » plutôt que des séquences), pose des questions délicates ; elle est pourtant indispensable, ne serait-ce que pour éviter que les mêmes entités soient séquencées plusieurs fois par plusieurs laboratoires... De plus, aussi absurde que cela puisse paraître, certains sont partisans de breveter ces séquences dès leur obtention [4, 5] afin de « verrouiller » leurs applications ultérieures : c'est une position largement défendue outre-Atlantique, très critiquée, cependant, en Grande-Bretagne et en Europe continentale. Là aussi, HUGO devrait élaborer et autant que possible faire adopter une position commune raisonnable.

Le poids des États-Unis

A l'évidence il existe effectivement dans ces différents domaines un risque de domination par les États-Unis. Dynamique, bien organisée, la communauté de recherche de ce pays a en face d'elle une poussière d'interlocuteurs. Pourtant la CEE dans son ensemble a un poids scientifique presque équivalent ; mais elle ne fait pas bloc. On trouve naturel que les colloques « Génome » se passent systématiquement aux États-Unis, que la banque de données de référence (GDB) soit à Baltimore (financée par le HHMI, puis par le NIH et DOE), et l'on s'installe dans une situation quasiment coloniale qui n'est pas

objectivement justifiée : si 50 % de la production Génome est réalisée aux USA, plus de 30 % émane de la CEE ; et certaines des stratégies qui sont développées sur le Vieux Continent ont un rapport qualité/prix particulièrement intéressant. Une comparaison entre deux tactiques de balisage de la carte physique, celle des STS, prônée par Maynard Olson et qui est presque devenue parole d'évangile aux États-Unis, et celle des librairies de référence, défendue à Londres par Hans Lehrach [6], est particulièrement instructive à cet égard, et j'y reviendrai dans une prochaine chronique. Quant au Japon, comme j'ai eu l'occasion de le dire récemment, il est en train de prendre de l'importance : c'est le moment de l'impliquer dans une collaboration internationale équilibrée pendant qu'il en ressent encore le besoin.

Il ne s'agit pas non plus, naturellement, de faire de HUGO une machine de guerre contre les États-Unis, mais de maintenir un équilibre correspondant aux réalités, équilibre qui est la meilleure chance d'une avance rapide du programme, ne privilégiant pas, *a priori*, certaines stratégies par rapport aux autres.

Les développements récents

Depuis maintenant plus de deux ans, Walter Bodmer (directeur scientifique d'*imperial cancer research fund*, puissante foundation privée qui entretient plusieurs laboratoires importants en Grande-Bretagne) est président de HUGO. Il semble qu'il ne prenne pas cette tâche à la légère et qu'il s'attache vraiment à donner à HUGO les moyens financiers et surtout organisationnels nécessaires. On a sûrement trop demandé à HUGO, et trop vite, en sous-estimant les difficultés à résoudre pour construire une organisation internationale efficace dans un domaine aussi concurrentiel et à haute visibilité médiatique. Les obstacles à lever, ou à tourner, sont nombreux. Néanmoins, HUGO a maintenant un bureau fonctionnel à Londres (deux personnes en plus de W. Bodmer ; le directeur exécutif James Wyngaarden va laisser la place à un scientifique plus motivé et plus disponible*. Les formalités d'adhésion à HUGO seront

simplifiées, autant pour permettre la participation d'un plus grand nombre de chercheurs que pour alléger les tâches liées à la complexe élection de nouveaux membres. HUGO doit maintenant s'attacher à faire son travail pour l'organisation des réunions spécifiques à chaque chromosome : c'est à son imbrication réelle dans cette tâche que l'on mesurera son efficacité.

Pour une implication française

Il semble donc important que HUGO réussisse, et que la France y tienne sa place : notre pays est tout de même le troisième partenaire mondial, et le deuxième européen, dans cette aventure du génome. Le passé n'incite pas à un optimisme sans réserves : nous n'avons pas fait, collectivement, un très bon usage de

l'EMBO et de l'EMBL, et avons laissé d'autres, mieux organisés et plus solidaires, s'en occuper et y prendre les meilleures places. Il se pourrait que nous suivions le même chemin pour HUGO. Il est symptomatique, par exemple, que le dernier *round* d'élection de nouveaux membres ait abouti à ce que HUGO compte maintenant plus de membres allemands que français... ce qui, sans vouloir faire insulte à nos collègues d'outre-Rhin, ne correspond pas à la réalité du poids scientifique des deux pays dans la discipline. Il ne s'agit d'ailleurs pas tant de « profiter » de cette organisation que de la faire vivre : notre concours lui est nécessaire, tant au niveau de l'investissement d'un certain nombre de scientifiques français dans ses différentes instances qu'à celui de son financement auquel me semble-t-il le GIP Génome (une fois constitué) devrait contribuer. Mais, réciproquement, nous avons besoin que HUGO se renforce, sur une base réellement internationale, pour éviter que la coo-

pération internationale sur ce grand projet ne se réduise à un affrontement d'intérêts nationaux (voir les diatribes de Jim Watson sur la position du Japon), à la domination sans réserves d'un pays qui ne représente que la moitié du domaine, ou à des accords séparés entre gros laboratoires laissant la majeure partie des scientifiques à l'écart du circuit d'informations ■

* *Ne jetons pas la pierre à Wyngaarden, et n'oublions pas qu'il a rendu un fier service au programme Génome en plaçant Watson à sa tête à l'époque où il était directeur du NIH...*

Bertrand Jordan
Directeur de recherche au Cnrs, responsable du groupe de génétique moléculaire humaine. CIML, Inserm/Cnrs, case 906, 13288 Marseille Cedex 9, France.

Note. Le texte de cette chronique a été communiqué à Walter Bodmer, président de HUGO, non pas pour demander son accord mais pour recueillir ses observations. Il a bien voulu le commenter de façon très détaillée ; comme les contraintes de temps ne me permettent pas de tenir compte comme je l'aurais voulu de certaines de ses remarques je résume ci-dessous (sous ma seule responsabilité) celles qui m'ont paru les plus importantes. Des informations : le conseil exécutif de HUGO a ratifié la désignation de Norton Zinder comme nouveau secrétaire général ; le soutien financier de la CEE et du Japon pour les ateliers par chromosome semble quasiment assuré ; le schéma des réunions prévues comporte en plus de ces ateliers une réunion de coordination annuelle (à Baltimore en 1992, au Japon en 1993), accompagnée dans le deuxième cas d'un grand atelier général mais sans entrée de données immédiate. Des remarques importantes : sur le rôle d'ICRF dans le soutien pratique des activités d'HUGO, organisation d'un secrétariat et de HGM 11 ; et surtout sur le point effectivement très pertinent qu'une base de données comme GDB comporte la partie informatique mais aussi et surtout les données qu'on y met : et que de ce point de vue les contributions autres qu'américaines (et en particulier celles des organismes britanniques qui ont financé HGM 11) sont primordiales. Walter Bodmer souligne aussi le rôle de HUGO dans le domaine de l'éthique, des tentatives de brevets sur l'ADNc et pour la proposition d'un programme consacré à la diversité humaine. Sa vision de HUGO est — c'est naturel — plus positive que la mienne sur certains aspects, mais nous nous rejoignons totalement dans le souhait que les chercheurs français prennent une part plus active dans le fonctionnement de cette organisation dont nous avons tous besoin.

**AVIS AUX AUTEURS
 DE TRAVAUX IMPORTANTS**

m/s propose aux auteurs de travaux importants, publiés dans des revues d'audience internationale et de premier niveau, de présenter leurs résultats sous forme de brève, de nouvelle, voire de mini-synthèse, au mieux publiés dans médecine/sciences parallèlement à l'article princeps.

LA RÉDACTION

*Les manuscrits doivent être adressés à : médecine/sciences, 6, rue Blanche, 92120 Montrouge, France.
 Tél. : (1) 47.35.85.52
 Fax : 46.57.10.09*