



de la recherche de la physiopathologie de l'asthme sévère s'ouvre ainsi. Des études mécanistiques plus approfondies nous apporteront certainement les éléments d'information nécessaires à définir si YKL-40 représente un réel espoir thérapeutique. ♦

Chitinase-like protein, a novel biomarker of severe asthma

RÉFÉRENCES

1. Bleau G, Massicotte F, Merlen Y, Boisvert C. Mammalian chitinase-like proteins. *EXS* 1999 ; 87 : 211-21.
2. Boot GR, van Achterberg AE, van Aken BE, et al. Strong induction of members of the chitinase family of proteins in atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999 ; 19 : 687-94.
3. Johansen JS, Chrisoffersen P, Moller S, et al. Serum YKL-40 is increased in patients with hepatic fibrosis. *J Hepatol* 2006 ; 32 : 911-20.
4. Johansen JS, Jensen BV, Roslind A, et al. Serum YKL-40, a new prognostic biomarker in cancer patients? *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006 ; 15 : 194-202.
5. Badariotti F, Kyriottiou M, Lelong C, et al. The phylogenetically conserved molluscan chitinase-like protein 1 (Cg-Clp1), homologue of human HC-gp39, stimulates proliferation and regulates synthesis of extracellular matrix components of mammalian chondrocytes. *J Biol Chem* 2006 ; 281 : 29583-96.
6. Wenzel SE. Severe asthma in adults. *Am J Respir Crit Care Med* 2005 ; 172 : 149-60.
7. Bousquet J, Jeffery P, Busse WW, et al. Asthma. From bronchoconstriction to airways inflammation and remodeling. *Am J Respir Crit Care Med* 2000 ; 161 : 1720-45.
8. Benayoun L, Druille A, Dombret MC, et al. Airway structural alterations selectively associated with severe asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2003 ; 167 : 1360-8.
9. Benayoun L, Pretolani M. Le remodelage bronchique dans l'asthme : mécanismes et enjeux thérapeutiques. *Med Sci (Paris)* 2003 ; 19 : 319-26.
10. Coraux C, Hajji R, Lesimple P, Puchelle E. Réparation et régénération de l'épithélium respiratoire. *Med Sci (Paris)* 2005 ; 21 : 1063-9.
11. Chupp GL, Lee CG, Jarjour N, et al. A chitinase-like protein in the lung and circulation of patients with severe asthma. *N Engl J Med* 2007 ; 357 : 2016-27.
12. Barnes PJ. Chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2000 ; 343 : 269-80.
13. Mizoguchi E. Chitinase 3-like-1 exacerbates intestinal inflammation by enhancing bacterial adhesion and invasion in colonic epithelial cells. *Gastroenterology* 2006 ; 130 : 398-411.
14. Knight DA, Lane CL, Stick SM. Does aberrant activation of the epithelial-mesenchymal trophic unit play a key role in asthma or is it an unimportant sideshow? *Curr Opin Pharmacol* 2004 ; 4 : 251-6.

NOUVELLE

Un, deux, trois... mille génomes ?

Bertrand Jordan

Marseille-Nice Génopole, case 901,
Parc Scientifique de Luminy,
13288 Marseille Cedex 9, France.
brjordan@club-internet.fr

► Un nouveau consortium international annonce le projet de séquençage de l'ADN de mille personnes choisie parmi l'ensemble de la population humaine. Ce *1000 Genomes Project*¹ regroupe l'Institut Sanger, centre majeur des activités génomiques du *Wellcome Trust* au Royaume-Uni, la branche de Shenzen du *Beijing Genomics Institute*, grosse structure chinoise semi-privée qui a récemment annoncé le premier séquençage d'un individu d'ascendance Han, et le *National Human Genome Research Institute*, émanation des *National Institutes of Health*, aux États-Unis.

Il s'agit bien là de séquençage, et non d'une simple analyse des Snips² sur cet ensemble d'individus. Un tel projet est devenu possible grâce à l'arrivée effective des nouvelles techniques de séquençage : trois firmes (*Roche* avec le système

454, *Illumina* avec la machine *Solexa*, et *Applied* [ex-*Applied Biosystems*] avec le système *SOLiD*) proposent actuellement des appareils capables de lire plusieurs centaines de mégabases par jour à un tarif inférieur au cent par base³. Ces machines ne sont pas bon marché : l'investissement est de l'ordre d'un demi-million de dollars, et les coûts de fonctionnement sont en rapport ; il s'est néanmoins déjà vendu, par exemple, plus de deux cents appareils *Solexa*... L'objectif de ce projet est de produire un catalogue des variations (ponctuelles ou non) retrouvées dans le génome humain à une fréquence égale ou supérieure à 1 %, ce qui devrait accroître considérablement l'efficacité des études de génétique médicale et tout particulièrement des travaux d'association à

l'échelle du génome entier (*Whole Genome Association Studies*).

C'est en quelque sorte une extension du projet HapMap [1]⁴, allant cette fois jusqu'au niveau de la « vraie » séquence au lieu de se limiter à un catalogue des Snips et de leurs associations en haplotypes. Concrètement, cela signifie que les chercheurs qui à l'avenir découvriront une association entre une région donnée du génome et la vulnérabilité à une maladie pourront directement accéder à un catalogue détaillé des variants existants dans cette zone et pourront alors tester chacun de ces variants dans des études fonctionnelles. En réalité, le plan ne va pas jusqu'à prévoir le séquençage intégral de mille individus ; il comporte plusieurs phases et combine la lecture *in extenso* d'une centaine de génomes avec une étude complète de tous les exons pour un millier d'individus. En tout état de cause, on peut penser que les objec-

³ Le calcul des coûts réels est un art en soi, il faut savoir si l'on parle de séquence « brute » ou de séquence vérifiée à 0,01 %, si l'on tient compte de l'amortissement, de la main d'œuvre... Le séquençage d'ADN n'est pas brusquement devenu gratuit, mais sans nul doute ces nouvelles méthodes abaissent considérablement son coût.

⁴ <http://www.hapmap.org/>

¹ <http://www.1000genomes.org>

² *Single Nucleotide Polymorphisms*, polymorphismes portant sur un nucléotide dans l'ADN.

tifs précis évolueront au cours de la réalisation, en fonction des découvertes qui seront faites et aussi des futurs progrès des méthodes de séquençage⁵.

Les aspects éthiques ont été pris en compte – l'expérience malheureuse du projet *Human Genome Diversity* [2] qui avorta à la fin des années 1990 en raison d'une prise en compte insuffisante de ces problèmes n'a pas été oubliée. Les échantillons d'ADN proviendront des personnes déjà concernées par le projet HapMap et d'un ensemble additionnel d'individus, tous les donneurs restant anonymes et aucune information médicale n'étant

répertoriée. La seule indication attachée aux échantillons sera celle de l'origine géographique des personnes (comme pour HapMap). Et naturellement – il s'agit bien d'une entreprise menée par les institutions publiques – l'ensemble des résultats sera librement disponibles sur les sites de l'*European Bioinformatics Institute* (EBI) et du *National Center for Biotechnology Information* (NCBI).

Les retombées attendues de ce programme (dont le coût est estimé à une quarantaine de millions de dollars) se situent au niveau de la compréhension des relations génotype/phénotype et de l'étiologie des maladies – notamment de celles, très nombreuses, pour lesquelles l'influence génétique s'exerce à travers les allèles de nombreux gènes et non d'un seul. Elle contribueront à l'avènement éventuel d'une médecine personnalisée

fondée sur la connaissance des variants présents dans l'ADN de chacun de nous – ce « génome personnel » que j'ai déjà eu l'occasion d'évoquer [3, 4]. On ne peut que remarquer, en la regrettant, l'absence de la France dans ce consortium tout comme dans la plupart des travaux de génétique à grande échelle menés en ce moment... ♦

One, two, three... a thousand genomes?

RÉFÉRENCES

1. Montpetit A, Chagnon F. La carte d'haplotype du génome humain : une révolution en génétique des maladies à hérédité complexe. *Med Sci (Paris)* 2006 ; 22 : 1061-8.
2. Cavalli-Sforza LL. The Human genome diversity project: past, present and future. *Nat Rev Genet* 2005 ; 6 : 333-40.
3. Jordan B. Chroniques génomiques. Les révélations du « génome diploïde » de Craig Venter. *Med Sci (Paris)* 2007 ; 23 : 875-6.
4. Jordan B. Chroniques génomiques. Génome personnel : gadget ou révolution ? *Med Sci (Paris)* 2008 ; 24 : 91-4.

⁵ La technologie continue à évoluer rapidement, et une nouvelle (encore !) génération de machines fondée cette fois sur la lecture de molécules d'ADN isolées traversant des micropores est sur le point d'arriver sur le marché, la première étant très probablement celle proposée par l'entreprise Nord-américaine *Helicos* (à près de 1,5 millions de dollars l'unité)...

NOUVELLE

Les gènes *Snail* et les maladies rénales Les leçons de l'organogénèse

Agnès Boutet, M. Angela Nieto

Snail déclenche la transition épithélium-mésenchyme (TEM)

Au cours de l'embryogenèse, le remodelage des tissus implique des changements dynamiques de la morphologie des cellules. Le passage de l'état épithélial à l'état mésenchymateux et vice-versa est un processus de plasticité cellulaire particulièrement important dans la formation de nombreux tissus et structures. La transition mésenchyme-épithélium (TME) s'observe au cours de la formation des somites, du développement du rein et des gonades mâles. Sa réciproque, la transition épithélium-mésenchyme (TEM), quant à elle, a lieu lors de la

délamination des cellules des crêtes neurales ou au cours de l'ingression du mésoderme chez les amniotes. Lors de la TEM, les cellules épithéliales perdent leur polarité apico-basale, se désolidarisent de leurs voisines et modifient leurs contacts avec les molécules de la matrice extracellulaire. La perte d'expression de certaines molécules d'adhésion comme la cadhérine E, une cadhérine pan-épithéliale, ainsi que la réorganisation du cytosquelette de l'actine confèrent aux cellules ayant subi la TEM des propriétés migratoires et invasives. Les facteurs de transcription de la superfamille Snail sont impliqués dans le déclenchement du proces-

sus de TEM [1, 2] (Figure 1). Dans cette famille, les gènes *Snail1* et *Snail2* sont issus de la duplication d'un gène *Snail* ancestral comme l'ont montré des analyses phylogénétiques [3].

Outre son rôle majeur dans l'embryogenèse, la TEM est impliquée dans des événements pathologiques comme l'acquisition du caractère de malignité des carcinomes (tumeurs d'origine épithéliale), au cours desquels la perte de la cadhérine E est considérée comme un facteur de pronostic défavorable pour les patients [4]. En 2000, il a été montré que *Snail1* est un répresseur direct de la transcription du gène *cadhérine-E* établissant pour

A. Boutet : Inserm U636,
Faculté des Sciences, Université de Nice
06108 Nice Cedex 2, France.

boutet@unice.fr

M.A. Nieto : Instituto de Neurociencias de
Alicante, CSIC-UMH,

Apartado de correo 18,
03550 Sant Joan d'Alacant, Espagne.

anieto@umh.es