

Unil

UNIL | Université de Lausanne



La médecine personnalisée à l'ère de la génomique: révolution ou évolution?

Lazare Benaroyo

Human Genome Project

1988

James D. Watson est nommé

Directeur de « HUGO »

Human Genome Project

The Human Genome Project: Past, Present, and Future

JAMES D. WATSON

This article presents a short discussion of the development of the human genome program in the United States, a summary of the current status of the organization and administration of the National Institutes of Health component of the program, and some prospects for the future directions of the program and the applications of genome information.

THE UNITED STATES HAS NOW SET AS A NATIONAL OBJECTIVE the mapping and sequencing of the human genome. Several other countries have joined in this exciting initiative, and we expect a number more to do so. Similar to the 1961 decision made by President John F. Kennedy to send a man to the moon, the United States has committed itself to a highly visible and important goal. Although the final monies required to determine the human DNA sequence of some 3 billion base pairs (bp) will be an order of magnitude smaller than the monies needed to let men explore the moon, the implications of the Human Genome Project for human life are likely to be far greater. A more important set of instruction books will never be found by human beings. When finally interpreted, the genetic messages encoded within our DNA molecules will provide the ultimate answers to the chemical underpinnings of human existence. They will not only help us understand how we function as healthy human beings, but will also explain, at the chemical level, the role of genetic factors in a multitude of diseases, such as cancer, Alzheimer's disease, and schizophrenia, that diminish the individual lives of so many millions of people.

The possibility of knowing our complete set of genetic instructions seemed an undreamable scientific objective in 1953 when Francis Crick and I found the double helical structure of DNA (1). Then there existed no way to sequence even very short DNA molecules, much less any possibility of obtaining the totality of human DNA as a collection of discrete pieces for eventual chemical analysis. Only years later, with the 1973 birth of the recombinant DNA revolution, was it possible to think of routinely isolating individual genes (2). This breakthrough provided the incentive for Allan Maxam and Walter Gilbert (3) and Fred Sanger *et al.* (4) to develop their powerful sequencing techniques that now make it almost routine to establish in a single experiment 300 to 500 bp of DNA sequence.

The first complete DNA sequences to be established by these procedures were those of the smaller DNA viruses, such as the simian virus 40 (5) and the phage ϕ X174 (6), each of which contains some 5000 bp. These sequences became known by 1977, and within the next 5 years the tenfold larger DNAs of the bacteriophages T7 (7) and lambda (8) were determined. Today, the more than 100,000 bp DNAs of several plant chloroplasts (9) and of the herpesvirus Epstein-Barr virus (10) have been established. The largest DNA now sequenced is that of cytomegalovirus (also a herpesvirus), which contains almost a quarter of a million base pairs (11).

Simultaneously, the sequences of a large number of individual genes have been worked out, with the total number of base pairs exceeding 37 million (12). The most completely known organism, in this regard, is the intensively studied bacterium *Escherichia coli*, with more than 800,000 bp of its 4.8×10^6 bp genome already established (12, 13). There are a number of academic laboratories in the United States and Japan geared up to complete the *E. coli* sequence, and there are good reasons for believing that success will come within the next decade. Today, DNA sequencing usually costs between \$3 and \$5 per base pair (14); so, at most, \$25 million would be required—a large, but not unthinkable sum when spent

Human Genome Project

HUGO: Projet « Big science »

Watson JD, « The Human Genome Project: Past, Present, and Future, *Science* 248:44-48, 1990

Projet « BIG Science »

« Big Science »

Alvin Weinberg et les « 5 M »

Projet « BIG Science » et les 5 M

- **Money**
- **Machines**
- **Man**
- **Media**
- **Military**

Projet « BIG Science » et les 5 M

- **Money: 3 milliards de \$ US**
- **Machines: biotechnologies**
- **Man: 250 laboratoires dans le monde**
- **Media: relayé par *Science et Nature***
- **Military: collaboration avec l'industrie**

Projet « HUGO »

Transformation de la biologie moléculaire au XXème siècle...

– 1970 - « Little science »

– 1990 - « Big science »

Projet « HUGO »

Nouveaux modes d'appropriation de la connaissance

1970

- univers académique
- financement étatique
- univers « clos »
- acteurs scientifiques

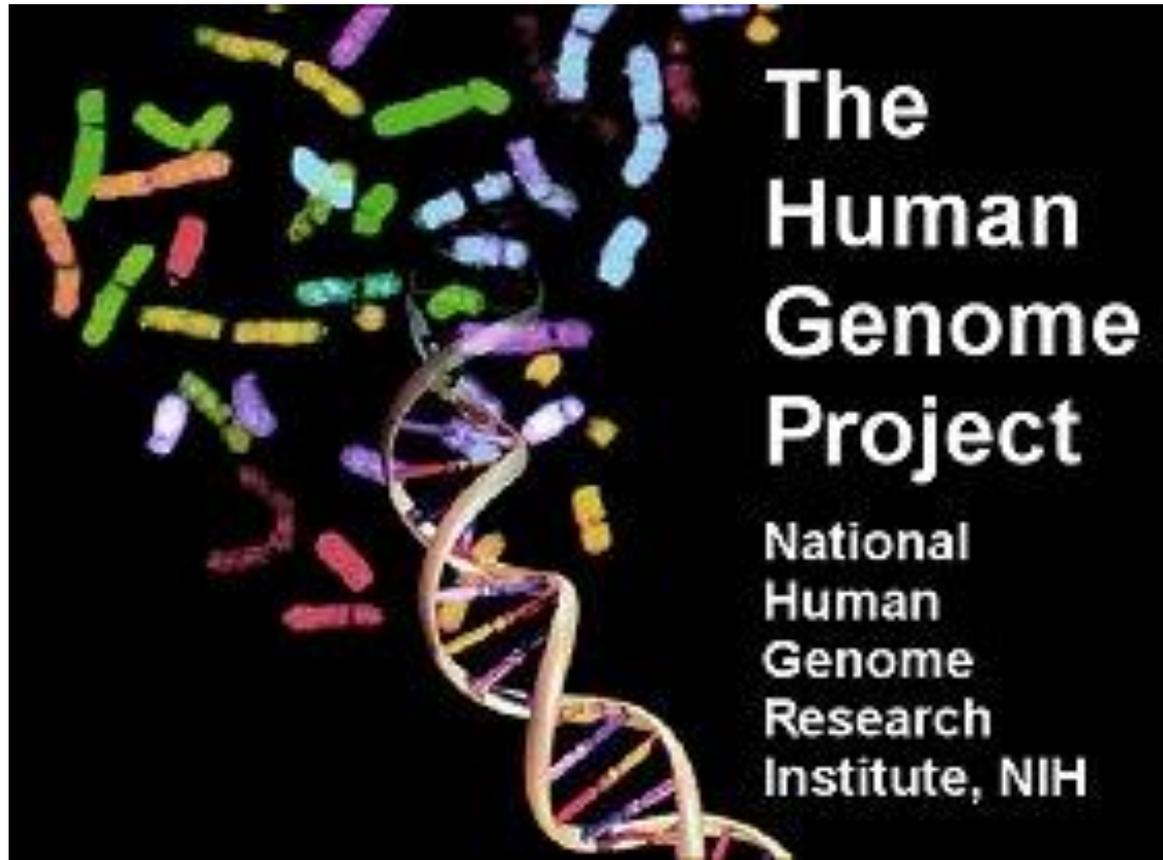
1990

- univers économique
- marché - privé
- « bio-entrepreneur »
- extrascientifiques

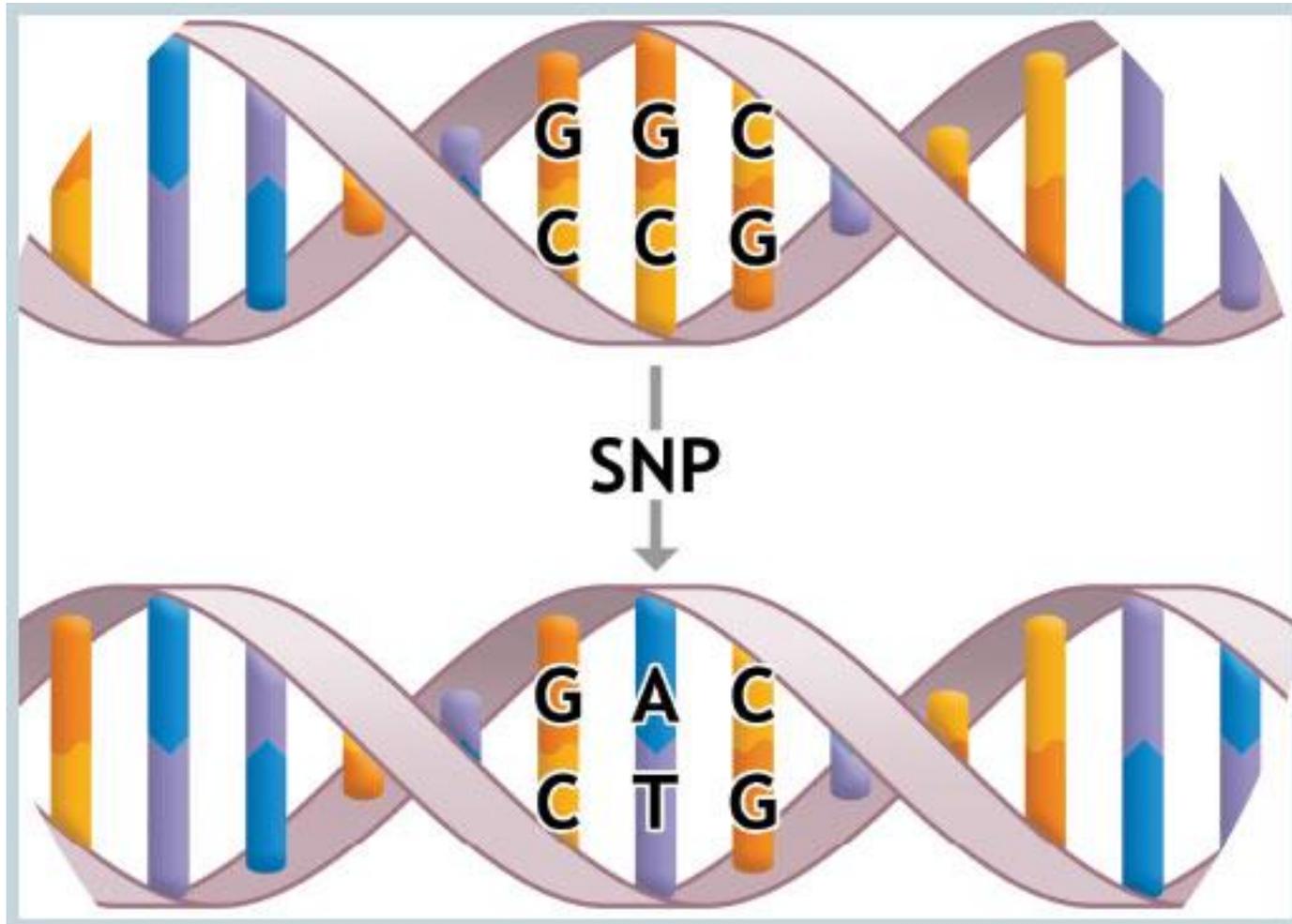
Human Genome Project



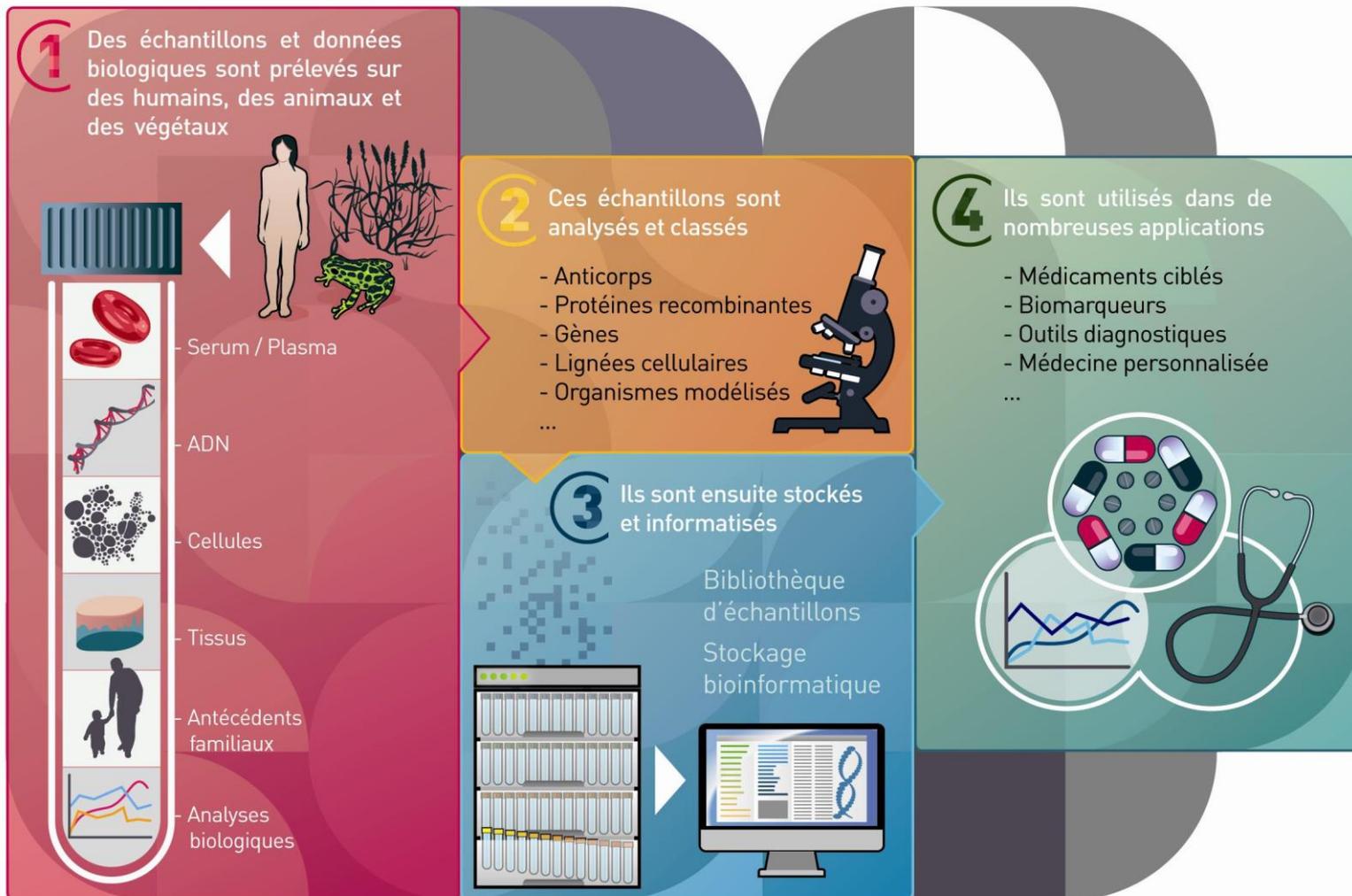
William Clinton stated: “With this profound new knowledge, humankind is on the verge of gaining immense new power to heal. Genome science will have a real impact on all of our lives — and even more, on the lives of our children. It will revolutionize the diagnosis, prevention, and treatment of most, if not all, human disease” [5].



Single Nucleotide Polymorphism



LES BIOBANQUES



© Les Entreprises du Médicament / Madis Phileo et Pierre Bourcier - 09/2010

Machine à « décoder » le génome



C'est une machine pas plus grande qu'une photocopieuse, qui permet de décoder l'ensemble du génome d'une personne en deux heures et pour moins de 1 000 dollars, selon son fabricant. Ion Proton Sequencer, cet appareil qui décrypte les trois milliards de « paires de base » du génome

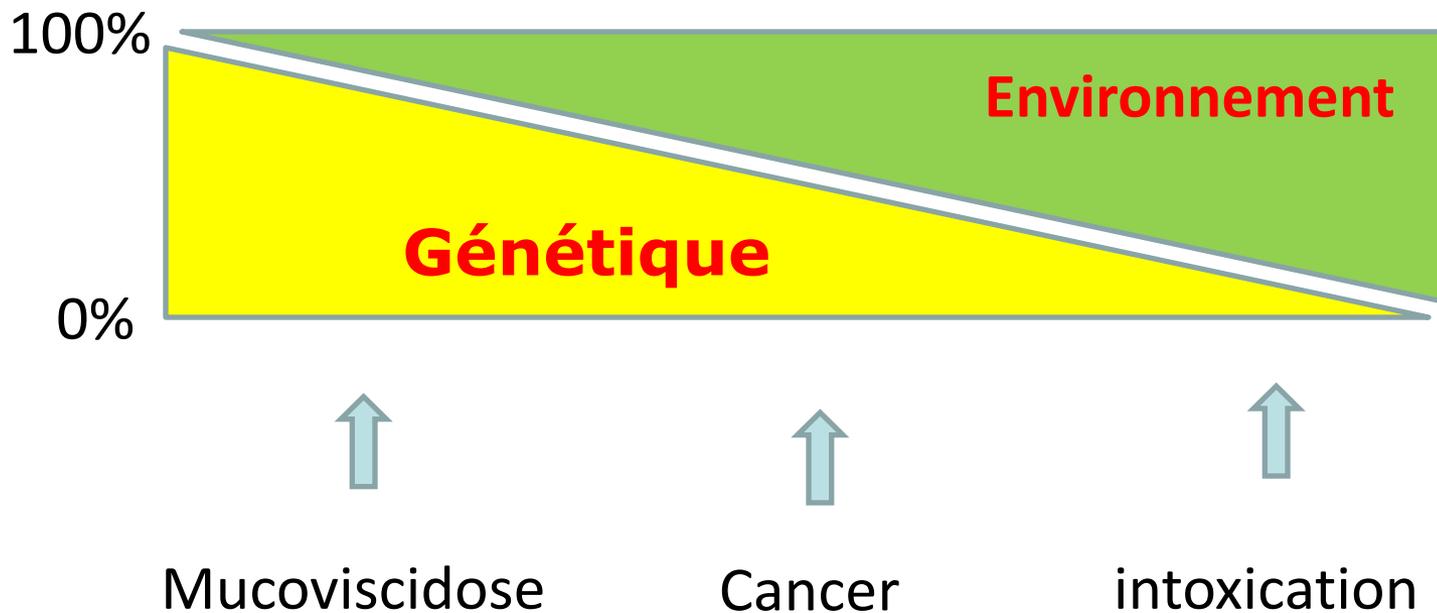
Recherches cliniques



L' un des enjeux ...

- Deux individus atteints d' une même pathologie peuvent répondre de manière différente au même traitement, du fait de prédispositions génétiques ou environnementales
- *Enjeu*: être en mesure d' offrir le traitement le mieux adapté à chacun des patients, « *le bon traitement pour le bon patient au bon moment* »

Gène et environnement



Médecine génomique « personnalisée »

La médecine génomique « personnalisée » se propose d'utiliser les informations génétiques d'un patient pour mettre à sa disposition le traitement et/ou le dosage médicamenteux le plus efficace et le plus adapté

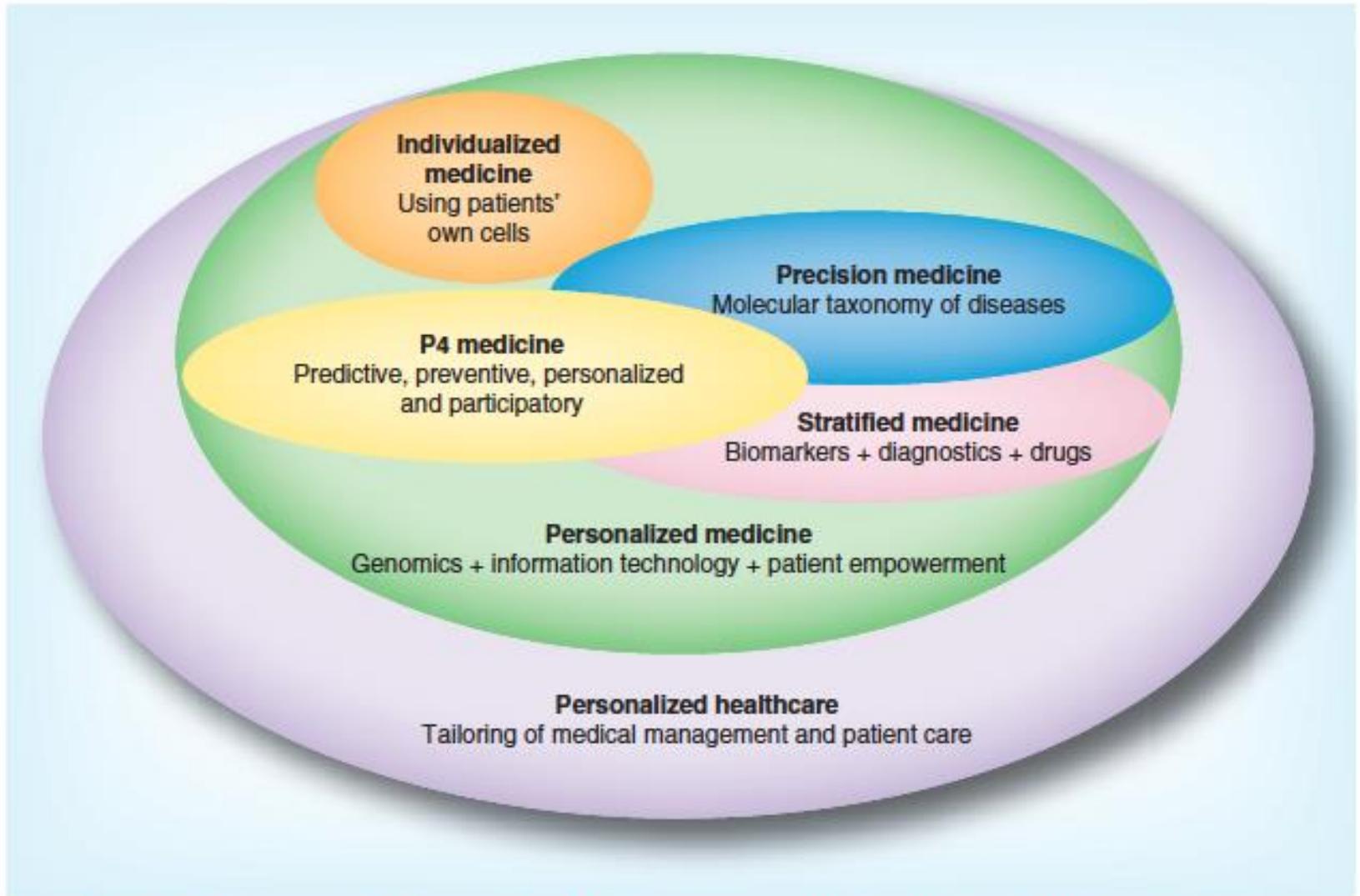


Figure 2. How the key concepts of personalized healthcare, personalized medicine, stratified medicine, precision medicine, individualized medicine and P4 medicine all relate to one another.

Que pourrait apporter la génomique à la médecine « personnalisée »?

- Révolution dans la classification et le diagnostic des maladies
- Traitement optimal de certaines maladies: réduction des doses et des effets secondaires
- Evaluation des risques et prévention précoce envisageables pour de nombreuses disciplines cliniques

Recherches et avancées en cours...

- *Oncologie dans son ensemble*
(env. 110 études en cours, Herceptin, Gleevec)
- *Maladies cardio-vasculaires*
(hypertension artérielle, dyslipidémies, anticoagulation, cardiopathies congénitales)
- *Maladies métaboliques*
(diabète, syndrome métabolique)
- *Psychopharmacologie*
- *Transplantation d'organes*
(immunosuppression)
-

Défis de la génomique personnalisée



Fig. 3. Challenges facing genomic medicine. Shown are the obstacles on the path from genome discovery to clinical medicine. These obstacles include test awareness (diffusion of innovation), building the evidentiary framework needed to support the clinical validity and utility of genomic tests, implementation of genomic medicine into the clinical workflow, ethical issues surrounding genomic testing, regulatory and reimbursement hurdles, and the education of health care workers and patients alike.

Jeannette J. McCarthy et al, *Science Translational Medicine*, 5, 189sr4, 2013

Médecine génomique : principaux enjeux éthiques

- Protection de la personnalité et « Big Data »
- Consentement libre et éclairé
- Information
- Critères de restitution des résultats
- Risques/bénéfices à court et à long terme (individuel, familial, collectif, social...)
- Gouvernance des biobanques
- Direct-to-consumers (DTC)

Direct-to-consumer (DTC)



Médecine génomique : principaux enjeux éthiques

- Justice et équité: discrimination et inégalité d'accès
- Coûts et partenariat public/privé
- Impact psychologique et stigmatisation
- Responsabilité individuelle et collective
- Déterminisme génétique et libre arbitre
- Le « normal » et le « pathologique »
- Médecine de l'amélioration et figures de l'humain

Révolution ?

- La médecine génomique permettrait de *mieux cibler* les **traitements** pour chaque patient, en *affinant* le **diagnostic moléculaire** des maladies et en définissant des signatures moléculaires des pathologies (nouvelle taxonomie)
- Elle permettrait ainsi de **diminuer les doses et les effets secondaires** des médicaments et de mettre en place une **prévention précoce** des facteurs de risque pour des pathologies courantes

Evolution ?

Elle ne pourrait cependant pas modifier la manière dont le jugement clinique se déroule dans la pratique: elle pourrait le faire **évoluer**

Elle ne peut être le seul fondement du **soin...**

Révolution ?

- Cette approche se développe en phase avec une tendance sociale orientée vers *l'autonomisation des patient(e)s*,
 - ➡ Sont-ils/elles réellement prêt(e)s à accueillir cette nouvelle approche ?
- Défi pour les autorités sanitaires: intégrer la médecine génomique au plan des *coûts* et des nouvelles exigences éthiques et déontologiques tout en maintenant la *confiance* avec la population
 - ➡ Comment agir en amont et évaluer la pertinence des développements projetés, et par quels moyens relever ce défi ?

Révolution ?

- La médecine personnalisée devrait se développer dans le cadre d'un partenariat entre tous les acteurs: patients, chercheurs, médecins, santé publique, etc...
 - ➡ Sous quelle forme et dans quel espace social et institutionnel cette nouvelle approche interdisciplinaire de la recherche médicale et de la thérapeutique peuvent-elle être balisées et régulées ?



Arène régulatrice



Arène scientifique



Arène du marché



Arène juridique



Arène médiatique



Arène politique

Médecine du futur ?

