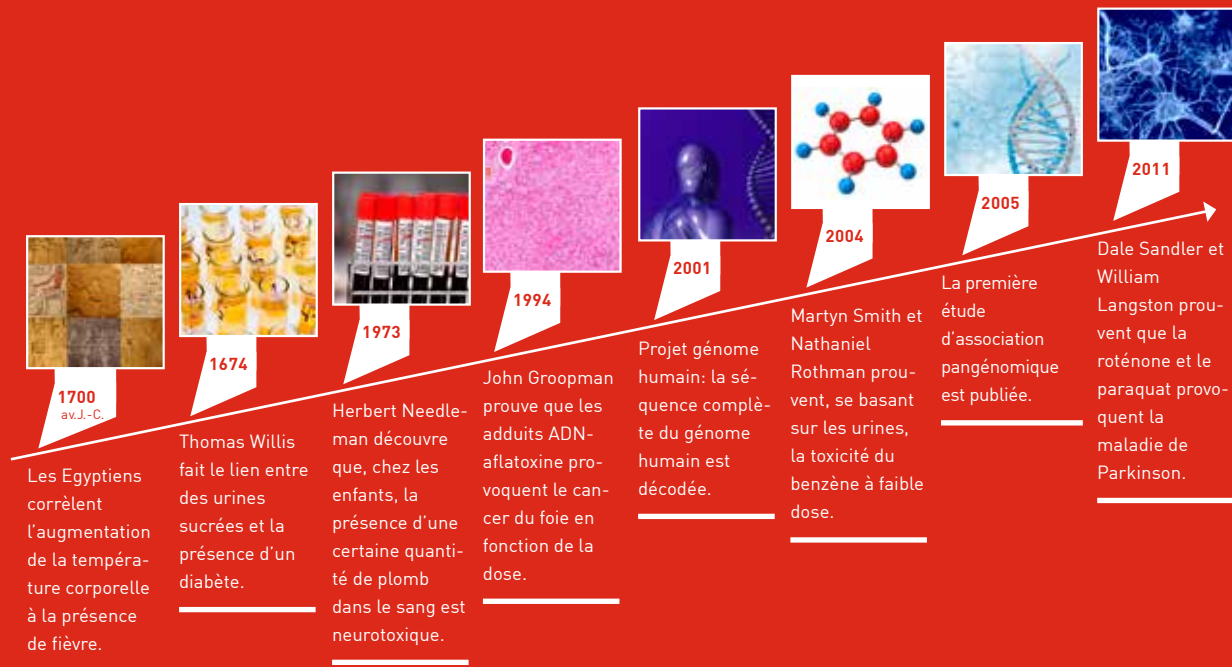


GÈNES ET DIALOGUE

www.gensuisse.ch | Janvier 2014



BIOMARQUEURS



3	<i>Préface</i>
4	<i>Biomarqueurs: aujourd'hui et demain</i>
6	<i>Biomarqueurs, environnement et santé</i>
10	<i>Le futur des biomarqueurs</i>
11	<i>Références et liens</i>

Préface

Les maladies communes telles que le diabète, l'asthme, l'obésité, les psychoses ou encore la maladie d'Alzheimer sont dues à la combinaison de prédispositions (gènes) et d'influences environnementales; autrement dit, elles se développent sur la base de facteurs génétiques mais aussi de facteurs non génétiques. On parle alors de maladies «multifactorielles» ou «complexes». Une prédisposition à de telles maladies se situe non seulement au niveau des gènes codant pour des protéines (ceux-ci constituant environ 2% de notre patrimoine génétique), mais aussi au niveau des gènes ARN-only et d'autres séquences d'ADN/ARN conservées au cours de l'évolution. L'impact de ces derniers sur la santé est cependant encore peu connu. De nos jours, on sait que la présence de certains gènes augmente la probabilité d'être atteint d'une certaine maladie: des gènes modifiés (mutés) peuvent fortement favoriser le développement d'une maladie, des variantes génétiques (SNPs) peuvent influencer le déclenchement et l'évolution d'une maladie. D'autre part, certains gènes se sont adaptés au cours de l'évolution: les humains à la peau claire ont, par exemple, un métabolisme de la vitamine D adapté; à l'origine, ces humains vivaient principalement dans des régions nordiques à faible ensoleillement (ce dernier est nécessaire à la production de vitamine D).

L'environnement détermine, en fin de compte, quand et à quel moment une maladie va se déclarer, si elle se déclare, jouant ainsi un rôle prépondérant, pouvant parfois être influencé par notre comportement. Les rayons UV et les métaux peuvent, par exemple, engendrer des modifications dans notre patrimoine génétique et ainsi porter atteinte à notre santé. La fumée de cigarette peut causer des maladies respiratoires telles que, par exemple, le cancer des poumons. La nécessité de mettre au point un système détectant le danger précocement est donc de mise. C'est ainsi que le terme «biomarqueur» a fait son entrée dans le domaine du diagnostic



précoce. Les biomarqueurs sont des caractéristiques biologiques spécifiques que l'on peut détecter et mesurer de manière fiable. Des gènes, des SNP, des produits de gènes, des enzymes, des peptides, des hormones ou encore d'autres molécules comme des cellules ou des composants cellulaires peuvent être utilisés comme indicateurs.

Au cours de cette édition de *Gènes et Dialogues*, nous cherchons à comprendre comment les prédispositions génétiques et les facteurs environnementaux influencent l'apparition de maladies. Laissez-vous emmener dans un voyage passionnant au cœur du monde des biomarqueurs. Vous y apprendrez davantage sur les débuts des biomarqueurs et sur leur développement, sur l'influence que l'environnement a sur nos gènes et sur le rôle déterminant qu'ont les biomarqueurs sur la détection précoce de ces influences environnementales. Nous vous démontrerons la nécessité des biomarqueurs en médecine et nous pencherons avec vous sur leur futur. Nous vous souhaitons beaucoup de plaisir lors de la lecture de cette édition «Biomarqueurs» de *Gènes et Dialogues*.

Dr. Daniela Suter
Directrice de la Fondation Gen Suisse

Biomarqueurs: aujourd'hui et demain

Déjà aux temps antiques, 1700 ans av. J.-C., les Egyptiens utilisaient des paramètres biologiques, comme par exemple la température corporelle, pour diagnostiquer des maladies. En 350 av. J.-C., Hippocrate analysa, pour la première fois, des patients de manière systématique, c'est-à-dire non seulement en considérant le corps mais aussi en tenant compte des produits excrétés, afin de corréliser le tout à l'état général des patients. En Chine, depuis longtemps déjà, des urines au goût sucré constituaient un symptôme du diabète. Mais ce n'est qu'en 1674 que Thomas Willis apporta la preuve que le goût modifié des urines corrèle bel et bien avec la présence de la maladie. Jusqu'alors les biomarqueurs n'étaient que des caractéristiques physiologiques indiquant la présence d'une certaine maladie. Pour la première fois, une preuve scientifique avait alors été apportée à cette corrélation.

Trois cents ans plus tard, Herbert Needleman fit une découverte phare: il démontra le rapport direct entre la présence de plomb dans le sang et le développement d'une certaine neurotoxicité chez les enfants; de petites quantités de plomb suffisant déjà à avoir un effet sur leur QI. Grâce à la découverte de Needleman, le plomb a été exclu de la benzine, qui était autrefois la principale source de ce métal lourd. L'utilisation de plomb dans le dentifrice a également été abandonnée. C'est ainsi que pour la première fois, grâce aux biomarqueurs, des mesures préventives visant à protéger la santé ont été introduites.

Le terme «biomarqueur» n'a cependant vu le jour qu'en 1982, quand les chercheurs Frederica Perera et Bernard Weinstein découvrirent que l'accumulation d'ADN et de benzopyrène dans les tissus pulmonaires mène progressivement, en fonction de la dose, au développement du cancer des poumons. Il s'agissait alors de la première preuve que l'effet de substances chimiques, présentes dans l'environnement et ayant des propriétés cancérigènes, peut être déterminé par le biais de biomarqueurs.

Au cours des années qui ont suivi, la recherche sur les biomarqueurs a stagné en raison du coût élevé des méthodes analytiques, du manque de données sur l'évaluation des dommages causés sur la santé et d'études épidémiologiques insuffisantes.

C'est avec l'arrivée du 21^e siècle que de nouvelles méthodes ont été développées: des techniques génétiques, protéomiques et métaboliques ont alors ouvert la voie à la découverte de nouveaux biomarqueurs. En particulier, le Projet génome humain, qui a mené au décodage complet du génome humain en 2001, a permis à la recherche de se lancer dans la découverte de nouveaux biomarqueurs. Grâce à la comparaison de gènes et, plus tard, de génomes entiers, entre personnes saines et malades, ainsi que grâce aux énormes progrès réalisés au niveau des méthodes de séquençage et de bioinformatique, les coûts ont pu être diminués et un grand nombre de données générées.

A partir de ce moment-là, le nombre de telles études a explosé et de nouvelles corrélations et de nouveaux biomarqueurs ont été découverts: des adduits ADN-nitrosamine associés à l'exposition au tabac et donnant ainsi des indications sur le développement du cancer des poumons; des facteurs génétiques spécifiques modifiés par des substances chimiques et des virus et perturbant ainsi le développement; la concentration d'acide folique, un manque en acide folique pouvant mener à des défauts de formation au niveau du tube neural chez les enfants en gestation; des modifications génétiques provoquées par des rayons X, menant au développement de l'ataxie télangiectasie, appelée aussi syndrome de Louis-Bar; ou encore le taux de cholestérol, étroitement associé au développement de maladies coronariennes.

De nos jours, les biomarqueurs sont utilisés pour mesurer l'influence néfaste de facteurs environnementaux sur notre santé, afin d'obtenir un aperçu des éléments environnementaux menant





au développement de maladies et finalement d'analyser les sensibilités acquises et héritées. A l'aide des biomarqueurs et de la médecine personnalisée, il est possible d'identifier à l'avance des groupes de patients ayant une forte probabilité de répondre positivement à un certain traitement ou de développer des effets secondaires indésirables. Le consortium en biomarqueurs aux Etats-Unis a pour but de faire avancer la découverte de nouveaux biomarqueurs dans les domaines du cancer, de l'immunologie et des maladies métaboliques et neurodégénératives. Un nouveau moyen d'identifier des biomarqueurs est de le faire à l'aide de la biologie des systèmes, étant donné qu'il n'est pas possible de tester le risque sur la santé qu'auraient toutes les substances chimiques existantes et leurs interactions.

Les exigences au niveau des biomarqueurs sont très strictes et la recherche de tels paramètres est donc longue. «Afin d'obtenir un diagnostic fiable (spécificité), le matériel à tester doit être facilement accessible. Le résultat doit être rapidement obtenu et reproductible. Des études menées indépendamment (sensibilité) et une bonne évaluation sont donc nécessaires en vue d'une mise sur le marché», explique le Professeur Wolfgang Korte, CEO et médecin-chef, Zentrum für Labormedizin, Saint-Gall.

Les biomarqueurs classiques sont:

Les ions, les hormones, les facteurs de coagulation, les paramètres métaboliques, les enzymes et les caractéristiques tissulaires.

Les biomarqueurs moléculaires sont:

Les biomarqueurs génomiques (ADN, mutations/variantes/polymorphismes au niveau de l'ADN), les biomarqueurs transcriptomiques (expression d'ARN), les biomarqueurs protéiques (profil protéique) et les biomarqueurs métaboliques (métabolites - produits intermédiaires du métabolisme).

CLASSIFICATION DES BIOMARQUEURS

De nos jours, la médecine fait la différence entre les **biomarqueurs associés à des maladies** et les **biomarqueurs associés à des traitements**. Dans la catégorie des biomarqueurs associés à des maladies, on compte les **biomarqueurs diagnostiques**, permettant le diagnostic précoce d'une maladie spécifique (par exemple: anticorps contre l'antigène protéine citrullinée [ACPA: anti-citrullinated protein antibody], pour la détection précoce de la polyarthrite rhumatoïde). Les **biomarqueurs associés aux risques** indiquent la probabilité avec laquelle une certaine maladie peut se développer (par exemple: modifications génétiques au niveau des gènes BRCA1/2 dans le cas du cancer du sein) et les **biomarqueurs pronostiques** sont porteurs d'informations sur l'évolution de la maladie (biologie cellulaire lors du diagnostic tumoral). Les **biomarqueurs prédictifs** comptent parmi les biomarqueurs associés aux traitements. Ils reflètent la tolérance ou la toxicité à un certain traitement.

Biomarqueurs, environnement et santé

Pourquoi existe-t-il des humains plus sensibles que d'autres aux dommages causés par des facteurs environnementaux? Et pour quelles raisons certaines personnes semblent-elles être plus résistantes aux substances toxiques et, par exemple, malgré une forte consommation en nicotine, ne développent pas de cancer des poumons? La cause se trouve au niveau des gènes. Il a été démontré que ces personnes sont porteuses de modifications spécifiques au niveau de certains gènes, nommées mutations, qui les rendent sensibles ou résistantes à l'influence néfaste de facteurs environnementaux. On parle alors de gènes sensibles. Ces groupes de personnes constituent un intérêt particulier pour la recherche en biomarqueurs – les effets de substances potentiellement toxiques se manifestant relativement tôt chez les personnes sensibles aux dommages causés par des facteurs environnementaux.

cacahuètes. La formation d'adduits ADN-aflatoxine a pu être décelée dans les urines. Plus le nombre d'adduits est élevé, plus la probabilité de développer un cancer du foie est haute. Cet effet est encore renforcé en cas d'hépatite B. Cette découverte a été déterminante car Groopman a pu prouver, pour la première fois, que les adduits ADN-aflatoxine reflètent plus qu'une simple exposition à l'aflatoxine.

Plus tard, Curtis Harris et Mehmet Öztürk ont démontré que l'aflatoxine mène à une mutation spécifique du gène p53, le gène gardien de la cellule («gatekeeper»), dont la fonction consiste en la protection du génome. Au cours du cycle cellulaire, p53 a pour rôles le contrôle de l'activité d'autres gènes, et l'activation de la mort cellulaire programmée ou de mécanismes de réparations. Si la fonction de ce gène est défectueuse, des mutations se développent au niveau d'autres gènes. Ceci résulte en dérégulation du comportement cellulaire et finalement en développement de cancers. Cette mutation pouvant être détectée dans le plasma, un important biomarqueur permettant le dépistage du cancer du foie a ainsi été découvert.



De quelle manière les moisissures sont-elles capables de modifier nos gènes?

En 1994, le groupe de recherche de John Groopman a démontré que la formation d'adduits ADN-aflatoxine est présente en quantités au-dessus de la moyenne chez les patients souffrant du cancer du foie. L'aflatoxine est une toxine de moisissure présente dans les denrées végétales, comme les céréales ou les

La pollution de l'air, l'obésité et le stress influencent nos gènes

L'institut américain «National Institute of Environmental Health Sciences» (NIEHS) a été fondé en 1969 afin d'étudier les biomarqueurs associés à des mécanismes pathogènes communs reflétant les réactions humaines aux facteurs environnementaux.

En 2006, le NIEHS a lancé un programme spécial renforçant massivement les ressources nécessaires à atteindre ses buts.

Une des découvertes les plus importantes faite par cet institut est que les hydrocarbures



aromatiques polycycliques, provenant de la combustion de gaz, de charbon ou d'huile, peuvent réduire le QI des enfants dont la mère a été exposée à une forte concentration de ces derniers au cours de sa grossesse.

Martyn Smith et Nathaniel Rothman ont apporté la preuve qu'une concentration en benzène de moins de 1 ppm (1 particule par million) dans les urines mène déjà à une réduction significative du nombre de globules blancs et de plaquettes. Plus la concentration en benzène est élevée, plus bas est le nombre de ces cellules. On trouve le benzène dans la fumée de cigarette, la benzine et les gaz d'échappement des moteurs à benzine. En 2010, la limite maximale tolérée a été réduite à 5 µg par m³ d'air en raison de la forte toxicité de cette substance.

Durant la même période, le NIEHS a également lancé une étude d'envergure sur 50 884 femmes de Puerto Rico ayant des sœurs chez qui un cancer du sein a été diagnostiqué, mais ne présentant elles-mêmes aucun signe précurseur de la maladie. Cette étude a pour but d'analyser l'influence de l'environnement et des gènes sur la probabilité d'être atteint d'un cancer du sein. Les premiers résultats montrent que le poids corporel mais aussi le stress ont une influence sur l'apparition de la maladie. L'étude touchera à sa fin en 2019.

Le rôle des biomarqueurs dans le cas de maladies neuro-dégénératives

La maladie neurologique de Parkinson repose, entre autres, sur des défauts génétiques menant au dysfonctionnement des mitochondries, les centrales énergétiques de nos cellules. Le stress oxydatif est également une cause de la maladie de Parkinson. Les chercheurs s'étaient autrefois fixé comme but de démontrer que les pesticides, connus pour leurs actions néfastes sur les mitochondries et l'induction de stress oxydatif, ont un effet sur le déclenchement de la maladie de Parkinson. En 2011, les groupes de Dale Sandler et William Langston ont découvert que la roténone

(un insecticide) et le paraquat (un herbicide) jouent effectivement un rôle dans le développement de la maladie de Parkinson.

La maladie d'Alzheimer est la forme la plus courante de démence connue. En 2050, une personne sur 85 sera touchée par la maladie d'Alzheimer selon une grossière estimation. Cette maladie détruit de manière irréversible des neurones dans le cerveau mais les effets de la maladie ne font leur apparition qu'environ dix ans plus tard. Pour cette raison, il est d'autant plus important de découvrir des biomarqueurs permettant la détection précoce de la maladie. Un diagnostic conclusif ne peut être établi que lors d'une autopsie post mortem. Le diagnostic usuel de la maladie d'Alzheimer se limite, jusqu'à présent, à des tests de mémoire et de comportement, ainsi qu'à des méthodes d'imagerie. Deux biomarqueurs destinés à la détection précoce de la maladie d'Alzheimer sont actuellement en cours d'étude: une concentration réduite en peptide bêta-amyloïde-42 et une concentration accrue en protéine Tau dans le liquide céphalorachidien. Le peptide bêta-amyloïde-42 représente également un espoir au niveau du développement de nouveaux médicaments.

Les biomarqueurs ouvrent la voie à une médecine personnalisée

Au cours de thérapies contre le cancer ciblées, les biomarqueurs permettent de se faire une idée des bénéfices de telles thérapies. Des patients souffrant d'un même type de cancer peuvent toutefois présenter différents types de dysfonctionnement cellulaire. Grâce aux biomarqueurs, il est possible de grouper les patients selon les causes de leur maladie. Ceci permet alors de traiter, à l'aide d'un certain type de médicament, uniquement les patients chez qui les bénéfices d'une telle thérapie sont élevés et les effets secondaires moindres.

Un autre exemple de médecine personnalisée sont les gènes BRCA1 et 2 (breast cancer gene). Ces gènes jouent un rôle important dans

la réparation de l'ADN endommagé. Des mutations au niveau de ces gènes sont à la base de la maladie chez 10% des femmes atteintes du cancer du sein. La probabilité d'une transmission héréditaire de ces mutations est de 80%; c'est pourquoi il est important d'avoir à disposition un système permettant un diagnostic précoce. Un test génétique fait office de biomarqueur. Il est capable de détecter ces mutations génétiques dans le sang – comme dans le cas d'Angelina Jolie. Grâce à ce test, une thérapie peut être initiée à temps et des mesures superflues évitées.

«Les biomarqueurs sont présents de manière ubiquitaire en hôpital. On utilise très souvent, par exemple, le biomarqueur Troponin. Ce dernier mesure des protéines spécifiques présentes au niveau du muscle cardiaque et indique avec fiabilité si un patient, se présentant aux urgences avec des douleurs dans la poitrine, souffre ou non d'un infarctus ou d'une insuffisance coronarienne», explique le Professeur Wolfgang Korte, CEO et médecin-chef, Zentrum für Labormedizin, Saint-Gall.

Un autre exemple de thérapie ciblée est le gène CYP2C9. Des scientifiques du NIEHS ont découvert divers allèles de ce gène qui codent pour une enzyme jouant un rôle important lors de la biotransformation de médicaments, par exemple, contre les thromboses, les infarctus ou encore le diabète de type 2. En fonction de l'allèle présent chez un patient, différentes doses d'un certain médicament doivent lui être administrées, ceci afin d'éviter le développement d'importants effets secondaires. De nos jours, des tests génétiques, permettant de dépister les allèles et les gènes cibles et de mettre sur pied une thérapie personnalisée, sont disponibles.

Ces analyses ont également une influence positive sur les coûts de la santé.

«Les biomarqueurs sont présents de manière ubiquitaire en hôpital.»

SUR LA PISTE DES BIOMARQUEURS

Autrefois, les études comparatives étaient à la base de la découverte de nouveaux biomarqueurs. Par exemple, au cours de la recherche d'un nouveau biomarqueur pouvant être utilisé pour le diagnostic précoce du cancer de la prostate, on prélevait du sang sur des cohortes de sujets sains et de sujets malades, et on comparait leur profil protéique. Cette approche nécessitait de gros efforts mais ne menait pas, en dehors de quelques rares exceptions, à des résultats conclusifs, l'hétérogénéité de chaque échantillon étant trop importante. Une valeur élevée d'une enzyme appelée antigène prostatique spécifique (PSA) peut indiquer un changement au niveau de la prostate. En clinique, le test PSA est encore utilisé, bien qu'il mène souvent à des faux-positifs. La clarification du diagnostic des patients positifs au test PSA implique des analyses douloureuses inutiles pour les faux-positifs et des coûts élevés inutiles pour notre système de santé. De nos jours, on vise donc à utiliser une nouvelle stratégie: grâce à la révolution génomique, de plus en plus de génomes complets d'individus sont obtenus et enregistrés dans une banque de données. Ces données anonymes sont accessibles à la recherche. La variabilité génomique permet, à l'aide de modèles *in silico*, de corrélérer, avec une certaine probabilité, un profil protéique avec le développement d'une maladie. Ce profil peut alors être mesuré de manière ciblée dans le plasma d'individus sains ou malades. Cette nouvelle technique permet une recherche ciblée de biomarqueurs et est ainsi clairement plus spécifique et porteuse de succès que les différentes approches utilisées jusqu'à présent. La preuve du fonctionnement de cette nouvelle technique a été amenée par les groupes de recherche de Ruedi Aebersold et de Wilhelm Krek à l'Ecole polytechnique fédérale de Zurich, il y a trois ans. Ils ont découvert une série de changements au niveau de profils protéiques jouant un rôle dans le développement du cancer de la prostate et ont ainsi pu constituer un panel de protéines plasmatiques pouvant être utilisées en guise de biomarqueurs. Une entreprise spin-off, ayant été créée sur la base de ces données, s'occupe actuellement des études cliniques nécessaires à la mise sur le marché de ces nouveaux biomarqueurs. Ceux-ci pourraient considérablement réduire le nombre de faux-positifs obtenus lors du test PSA. Les premiers résultats sont attendus pour début 2015.



Défis et possibilités lors de la recherche de nouveaux biomarqueurs

En dépit des efforts et de l'important soutien financier du système de santé investis dans la recherche de nouveaux biomarqueurs, celle-ci traîne encore. Même si un nouveau biomarqueur est découvert aujourd'hui, il faudra

encore attendre plusieurs années avant sa mise sur le marché. Pour Ruedi Aebersold, Professeur à l'Institut de biologie moléculaire des systèmes à l'École polytechnique fédérale de Zurich, les défis se situent, entre autres, du côté de la clinique: «Afin de pouvoir découvrir de nouveaux biomarqueurs, le côté clinique doit pouvoir assurer que les échantillons soient bien caractérisés et pathologiquement annotés. Il est difficile, au niveau logistique, de trouver et d'enregistrer des échantillons et d'ainsi s'accorder sur un consensus commun. Jusqu'à présent, il n'existe pas de règle claire.» D'autres défis apparaissent sur le plan technique: «La quantité de protéines présentes dans les échantillons peut varier, à l'intérieur même d'un échantillon, d'environ dix ordres de grandeur. Pour le moment, il n'existe pas de technique analytique permettant de mesurer cette variabilité sur la totalité de l'échantillon», ajoute Ruedi Aebersold.

Une autre difficulté réside dans la variance selon l'exposition, qui est très difficile à mesurer. Les humains sont soumis à une grande diversité de substances toxiques en même temps, et en concentrations différentes. La sensibilité propre à chacun face à ces facteurs environnementaux rend difficile le processus menant à trouver une solution commune.

Des études cliniques comparatives à grande échelle sont nécessaires afin de tester l'efficacité des biomarqueurs et d'éviter les résultats faux-positifs. Des suivis d'études et un processus en plusieurs étapes à l'aide de biomarqueurs informatifs sont requis afin de pou-

voir obtenir des données claires sur l'influence concomitante de divers facteurs environnementaux (nourriture, pollution, stress oxydatif, etc.), sur la fiabilité d'un biomarqueur en rapport avec le diagnostic médical posé ou encore sur l'efficacité d'un médicament. En ce qui concerne les médicaments, des tests standardisés se basant sur des biomarqueurs ont d'ailleurs été mis en place. On parle de tests diagnostiques compagnons. Ils permettent d'identifier, avec une forte probabilité, les patients qui réagiront de manière positive à une certaine thérapie. Ces tests sont soumis à un contrôle strict et doivent, avant leur introduction sur le marché, être soumis à des études cliniques. Ils doivent également pouvoir être introduits à grande échelle et à des coûts abordables. «C'est pour cela qu'il faudra attendre quelque temps jusqu'à ce que les biomarqueurs et leurs tests diagnostiques compagnons soient introduits en clinique», ajoute Ruedi Aebersold. Pour Wolfgang Korte, il existe de grandes différences en ce qui concerne la compétence à interpréter le résultat d'un test basé sur des biomarqueurs: «L'exécution d'un tel test est en règle générale facile. L'interprétation des résultats obtenus repose, elle, sur des années d'une expérience qu'il n'est pas facile de transmettre. Il existe de grandes différences de compétences selon les laboratoires et celles-ci ont un effet immédiat sur la prestation que le patient reçoit.»

Grâce à la digitalisation accrue, de nouvelles possibilités se présentent toutefois: des applications fitness donnent des informations détaillées sur la consommation d'énergie, mesurent le parcours exact ou encore donnent des renseignements sur la fréquence cardiaque d'une personne. Les données relatives à la manière de se nourrir peuvent également être facilement stockées et le tout peut être enregistré dans des banques de données eHealth contenant un grand nombre d'informations individuelles. De plus, les coûts d'une analyse génomique ont considérablement baissé, ce qui permet la réalisation d'études comparatives rapides et à des coûts abordables. «Les progrès techniques permettent, pour la première fois, une recherche systématique de nouveaux biomarqueurs», souligne Ruedi Aebersold.



Prof. Dr. Ruedi Aebersold,
Institut de biologie
moléculaire des systèmes
à l'École polytechnique
fédérale de Zurich

Le futur des biomarqueurs

La recherche sur les biomarqueurs a pu avancer ces dernières années grâce à la mise au point de nouvelles technologies (par exemple: microarrays, GWAS) se basant sur les acides aminés. C'est ainsi que, par exemple, des profils microARN sont utilisés en tant que biomarqueurs dans le cas de ma-

ladies complexes. Le monde des protéines n'est cependant pas mis de côté: les analyses protéomiques permettent la comparaison de profils protéomiques entre individus. Ces profils peuvent être utilisés comme biomarqueurs. Les groupes de recherche fondamentale et de recherche clinique travaillent ensemble, de plus en plus souvent avec succès, à la

recherche de nouveaux biomarqueurs. La mise en pratique la plus rapide se situe dans le domaine des «tests diagnostiques compagnons». «Ce domaine analyse l'efficacité qu'à un certain médicament sur le traitement d'un individu malade ou d'un groupe de patients et joue, de nos jours, un rôle toujours plus déterminant», explique Wolfgang Korte. Etant donné que chaque groupe de patients possède une variabilité intrinsèque limitée, il est plus facile de trouver de nouveaux biomarqueurs dans ce type de situation que lors de la recherche de biomarqueurs pronostiques d'une certaine maladie sur la totalité de la population. Le marqueur du cancer du sein HER2 en est

un exemple. Environ une femme sur cinq souffrant du cancer du sein produit une quantité trop élevée de cette protéine. Un médicament visant spécifiquement le gène HER2 ne permet de faire avancer le traitement que chez ces femmes-là. Grâce à un biomarqueur spécifique, les femmes souffrant d'un cancer du sein HER2 positif peuvent être aidées de manière ciblée. «La recherche de ce type de nouveaux biomarqueurs va cependant prendre du temps. D'importantes avancées en recherche fondamentale sont encore néces-

saires afin de mieux comprendre les mécanismes responsables d'une certaine maladie et des médicaments hautement spécifiques nécessaires afin de pouvoir influencer les processus correspondants», explique Ruedi Aebersold. Les biomarqueurs font partie d'un plus grand mouvement au niveau de la médecine: la médecine personnalisée. Déjà aujourd'hui, jusqu'à 70% des médicaments contre le cancer sont développés à partir d'un test basé sur les biomarqueurs. Ces tests servent à l'identification de sous-groupes de patients destinés à une certaine thérapie ciblée ou encore à la prédiction du développement futur de résistances envers les thérapies instaurées. De plus, les biomarqueurs sont de plus en plus souvent utilisés afin de déterminer les combinaisons de médicaments porteuses des meilleurs effets thérapeutiques.

Dans un futur proche, la «precision medicine» prendra le relais de la médecine personnalisée. On entend par «precision medicine» une thérapie de haute précision. Ce genre de thérapie intègre de nouvelles technologies avec les données moléculaires, cliniques et personnelles des patients afin de produire une image individuelle de la maladie et ainsi trouver des solutions préventives, diagnostiques ou encore thérapeutiques.

Le programme de recherche «Mannheim Molecular Intervention Environment» dépeint une vision possible de la médecine du futur. Les patients cancéreux pour lesquels les méthodes conventionnelles de traitement ont échoué devraient pouvoir être aidés par la «precision medicine». Les différentes parties d'une tumeur et les métastases peuvent être porteuses de caractéristiques génétiques hétérogènes. Il est donc nécessaire d'instaurer une thérapie individualisée selon le tissu atteint. Les techniques d'imagerie les plus récentes (la tomographie par émission de positrons) permettent de visualiser les cellules tumorales et les métastases en trois dimensions. Assisté par ordinateur, on prélève aux patients des échantillons d'un tissu spécifique dont le profil génétique sera par la suite testé. Les cellules tumorales porteuses du même code génétique peuvent ainsi être marquées à l'aide d'un biomarqueur et neutralisées de manière ciblée. Pour le moment, cette approche n'en est encore qu'à ses débuts et les analyses individuelles durent encore plusieurs semaines. Les scientifiques travaillent en collaboration avec des institutions publiques et des entreprises privées afin d'améliorer cette méthode et de raccourcir sa durée d'exécution.

Le futur des biomarqueurs est prometteur. «Les effets bénéfiques que les biomarqueurs auront justifient sans autre leur recherche, si difficile soit-elle», souligne Ruedi Aebersold.

EXEMPLES DE DOMAINES D'INTRODUCTION DE BIOMARQUEURS

Tests de grossesses

(urine, hormone chorionique gonadotrope (HCG))

Diabète

(hémoglobine glyquée (HbA_{1c}))

Analyses du patrimoine génétique

(détermination du risque)

Tests diagnostiques compagnons

(effet des médicaments, thérapies combinées, résistances)

Diagnostiques précoces de maladies

Détermination de la toxicité

un exemple. Environ une femme sur cinq souffrant du cancer du sein produit une quantité trop élevée de cette protéine. Un médicament visant spécifiquement le gène HER2 ne permet de faire avancer le traitement que chez ces femmes-là. Grâce à un biomarqueur spécifique, les femmes souffrant d'un cancer du sein HER2 positif peuvent être aidées de manière ciblée. «La recherche de ce type de nouveaux biomarqueurs va cependant prendre du temps. D'importantes avancées en recherche fondamentale sont encore néces-

Références

Bracht K., 2012: Biomarker: Indikatoren für Diagnose und Therapie. PZ online.

Lan Q. et al., 2004: Hematotoxicity in workers exposed to low levels of benzene. *Science*; 306[5702]: 1774-1776.

OECD, 2011: Policy Issues for the Development and Use of Biomarkers in Health.

Schmidt, C. W., 2006: Monitoring environmental exposures: now its personal. *Environmental Health Perspectives*; 114, 9.


Schmidt, C. W., 2006: Signs of the times. *Environmental Health Perspectives*; 114:12.

Tanner, C. M. et al., 2011: Rotenone, Paraquat, and Parkinson's Disease. *Environmental Health Perspective*; 119:6.

Vaidya, V. S. & Bonventre J. V., 2010: Biomarkers: in Medicine, Drug Discovery, and Environmental Health. Wiley ISBN 978-0-470-45224-0.

Liens

National Institute of Environmental Health Sciences
 www.niehs.nih.gov

Biotechnologie und Life Sciences Portal
Baden-Württemberg
 www.bio-pro.de

Glossaire

ADN

Acide désoxyribonucléique. Substance chimique dont les gènes sont constitués.

Etude d'association pangénomique

Recherche des différences spécifiques au niveau des allèles (caractéristiques spécifiques des gènes) entre personnes saines et malades.

Gènes ARN-only

Ces séquences d'ADN influencent de manière indirecte la fonction des gènes et peuvent, en cas de mutation, mener au développement de certaines maladies.

Médecine personnalisée

Pour chaque thérapie, le diagnostic et le choix d'une certaine thérapie se basent sur l'anamnèse personnelle.

Médecine stratifiée

Formation de groupes afin d'identifier, avant l'instauration d'une maladie, les patients susceptibles de répondre ou non à cette thérapie.

Polymorphisme

Variation de séquence au niveau des gènes dans une population.

Protéome

Ensemble de toutes les protéines présentes dans une cellule ou un tissu. Les protéines composant le protéome varient en fonction de la tranche de vie ou de l'état (sain, malade).

SNP

Single nucleotide polymorphism. Il s'agit de changements au niveau de l'ADN se répartissant sur tout le génome.

Syndrome de Louis-Bar

Maladie génétique rare qui affecte le système nerveux et nuit à cela.

GEN SUISSE.

«Le dialogue est notre objectif»

Fondation Gen Suisse

Aarberggasse 29

CH-3011 Berne

T +41 (0)31 356 73 84

F +41 (0)31 356 73 01

kontakt@gensuisse.ch

www.gensuisse.ch

