

**Biofutur** **Biofutur**

www.biofutur.com

Le mensuel européen de biotechnologie

# La révolution de la génomique fonctionnelle

**phenomin**

EXCELLENCE IN MOUSE PHENOGENOMICS

# La révolution de la génomique fonctionnelle

Le XX<sup>e</sup> siècle a apporté son lot de découvertes majeures et d'avancées spectaculaires en biologie, avec le développement de nouveaux outils technologiques permettant de séquencer, de manipuler les gènes et d'analyser leur fonction. Pour connaître la fonction d'un gène, la méthode la plus simple consiste à l'inactiver puis à observer les conséquences de cette manipulation sur l'organisme. C'est ainsi qu'a débuté à la fin des années 1980, alors que des outils de remaniement du génome murin devenaient enfin disponibles, l'annotation fonctionnelle du génome.

L'inactivation de gènes est rendue particulièrement aisée dans les cellules souches embryonnaires (ES) de souris. Totipotentes, ces dernières peuvent se différencier en n'importe quelle cellule spécialisée et ainsi recoloniser un embryon, autorisant la transmission d'une modification génétique à la descendance. Si ces cellules ES ont permis d'accroître rapidement nos connaissances en génétique, les souris ainsi modifiées, quant à elles, sont vite devenues indispensables à la recherche biomédicale, afin de développer de nouveaux médicaments (1). En 2001 et 2002 respectivement, les génomes humain et murin ont été entièrement séquencés (2). Deux avancées majeures qui laissaient entrevoir, pour la première fois, la possibilité de décrypter totalement le fonctionnement du génome des mammifères. Depuis plusieurs dizaines d'années, les percées de la biologie sont donc incontestables. Mais que savons-nous vraiment de notre génome en 2015 ? La réponse à cette question est mitigée : malgré l'immense travail réalisé par les chercheurs, nos connaissances restent très parcellaires.

**Le génome humain, son fonctionnement, son impact sur les maladies sont étudiés depuis plus de 60 ans. Mais en dépit d'avancées spectaculaires, il est encore mal connu ; de nombreux gènes restent sans fonction déterminée. Les approches de génomique fonctionnelle, ou phénotypomique, appliquées au modèle de la souris, pourraient bien changer la donne.**

## UN GÉNOME MECONNU

Pour commencer, les gènes codant des protéines sont assez mal connus. Chez les mammifères, leur nombre n'est pas précisément déterminé. Chez l'Homme et la souris, il est compris entre 20 000 et 23 000. Aujourd'hui, nous sommes en mesure d'attribuer une fonction à un tiers de ces gènes seulement. Les deux tiers restants sont soit mal connus, soit peu voire pas du tout étudiés. À cela, s'ajoute un autre niveau de complexité : un gène peut coder plusieurs protéines et avoir des fonctions distinctes dans l'organisme selon le tissu dans lequel il est exprimé, un phénomène connu sous le nom de pléiotropie. Le gène Bin1, par exemple, est impliqué dans des maladies aussi différentes que la maladie d'Alzheimer, la dystrophie hypotonique congénitale, le cancer ou des insuffisances cardiaques (3). La pléiotropie est aussi illustrée par les ARN transcrits de chaque séquence d'ADN codante. Leur analyse, réalisée grâce à la banque de donnée ENSEMBL (4), suggère qu'au moins 50 % des gènes murins coderaient pour plus d'une protéine. Un chiffre vraisemblablement sous-estimé, le nombre exact de transcrits produits pour chaque gène n'étant pas encore précisément déterminé. Le nombre de gènes dotés de plusieurs fonctions est donc probablement très important mais reste inconnu.

Il existe une autre catégorie de gènes, très diverses, encore moins étudiés. Il s'agit de ceux qui produisent des ARN non codants (ARNnm pour ARN non-messenger) : ARN ribosomiques, ARN de transfert, micro-ARN (miRNA), ARN non-codants intergénomiques

## Les auteurs

Guillaume Pavlovic<sup>1</sup>, Tania Sorg<sup>1</sup>, Abdelkader Ayadi<sup>1</sup>, Marie-Christine Birling<sup>1</sup>, Isabelle Goncalves<sup>1</sup>, Cécile Fremont<sup>2</sup>, Bernard Malissen<sup>3</sup>, Yann Herault<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Institut Clinique de la Souris, PHENOMIN, CNRS, INSERM, Université de Strasbourg, Illkirch

<sup>2</sup> Transgénèse et Archivage Animaux Modèles, PHENOMIN, CNRS, UPS44, Orléans

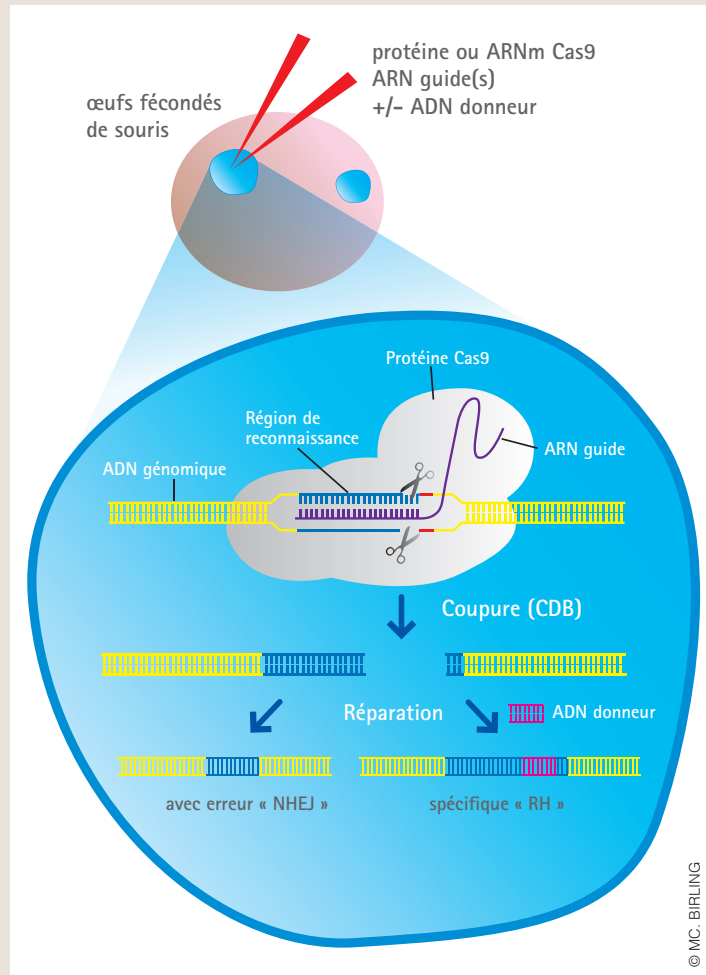
<sup>3</sup> Centre d'Immunophénotypomique, PHENOMIN, INSERM US012, CNRS UMS3367, UM2 Aix-Marseille Université, Marseille

# La révolution CRISPR

(LincRNA)... Les ARNm sont impliqués dans de nombreuses fonctions clés, comme la traduction, l'épissage, la réplication et la régulation d'autres gènes. Notre méconnaissance de ce type de séquences génétiques est considérable. Même leur nombre est mal estimé, en raison d'un moindre degré de conservation entre espèces. Plus de 4 700 gènes potentiels à ARNm étaient ainsi décrits dans les bases de données en 2012 ; ils étaient plus de 8 700 en 2013, 10 600 en 2014 et 23 500 cette année (5). Les gènes à ARNm seraient-ils aussi nombreux que les gènes codants ? Combien possèdent une fonction ?

Quant au reste du génome, composé majoritairement d'éléments répétés – rétrotransposons et transposons – le même aveu d'ignorance s'impose. S'il a longtemps été considéré comme de l'« ADN poubelle » (6), des publications récentes pointent cependant le rôle des éléments répétés dans l'inactivation du chromosome X (7) ou dans la régulation de l'expression des gènes chez la souris (8).

Le XXI<sup>e</sup> siècle verra-t-il le décryptage total de notre génome et l'annotation de l'« ignoreme » (9), cet ensemble de gènes pour lesquels il n'existe à l'heure actuelle aucune information ? On peut aujourd'hui l'espérer grâce à la phéno génomique, aussi appelée génomique fonctionnelle. Cette approche, qui associe l'étude du génome à celle du phénotype, permet désormais d'étudier le rôle des gènes dans différents processus biologiques, physiologiques et comportementaux. Elle est aidée en cela par plusieurs technologies innovantes, comme le système CRISPR/Cas9 (encadré ci-contre) et la caractérisation standardisée des phénotypes, mais aussi par un modèle devenu incontournable en biologie, celui de la souris. La disponibilité, chez cet animal, de méthodes de modification du génome et d'un large panel de tests cliniques peu invasifs a fait de ce rongeur le modèle le plus utilisé (60 % des animaux de recherche en Europe sont des souris) (10). De grands progrès biomédicaux naissent ainsi, d'une idée développée chez la souris appliquée à l'homme, ou inversement, d'un processus décrit chez l'homme, reproduit chez la souris.



La protéine Cas9 et son ARN guide CRISPR sont injectés dans l'ovocyte fécondé. L'ARN guide reconnaît spécifiquement une région du génome, tandis que la nucléase Cas9 se fixe à ce guide et réalise une coupure double brin (CDB). La cellule réparera cette cassure soit par un mécanisme de jonction d'extrémités non homologues (*non-homologous end-joining, NHEJ*), soit par recombinaison homologue (RH). Si la réparation se fait par NHEJ, elle sera incorrecte, ce qui permet d'inactiver le gène ciblé. Si un ADN donneur est co-injecté avec la protéine Cas9 et l'ARN guide, une partie des événements de réparation se fera par RH, engendrant une modification précise du génome. Le mécanisme impliqué dans les deux types de modification est encore peu connu. Néanmoins, des molécules inhibitrices de la réparation NHEJ ou activatrices de la RH (25) sont actuellement en développement et devraient favoriser la recombinaison spécifique.

Découvert initialement par des microbiologistes en 1987, le système CRISPR/cas9 participe, chez les bactéries et les archées, à la défense contre les attaques virales. Depuis 2013, son adaptation en outil d'ingénierie moléculaire révolutionne la génétique. Sa simplicité

d'usage rend possible le ciblage du génome de la quasi-totalité des espèces (24). Chez la souris, son efficacité permet d'induire des modifications spécifiques au sein des 23 000 gènes, y compris chez ceux qui sont difficilement modi-

fiables\* par les technologies standard (utilisation des cellules souches embryonnaires de souris principalement).

\* L'efficacité de l'insertion d'une séquence dans un gène est dépendante de sa conformation (accessibilité, structure secondaire).

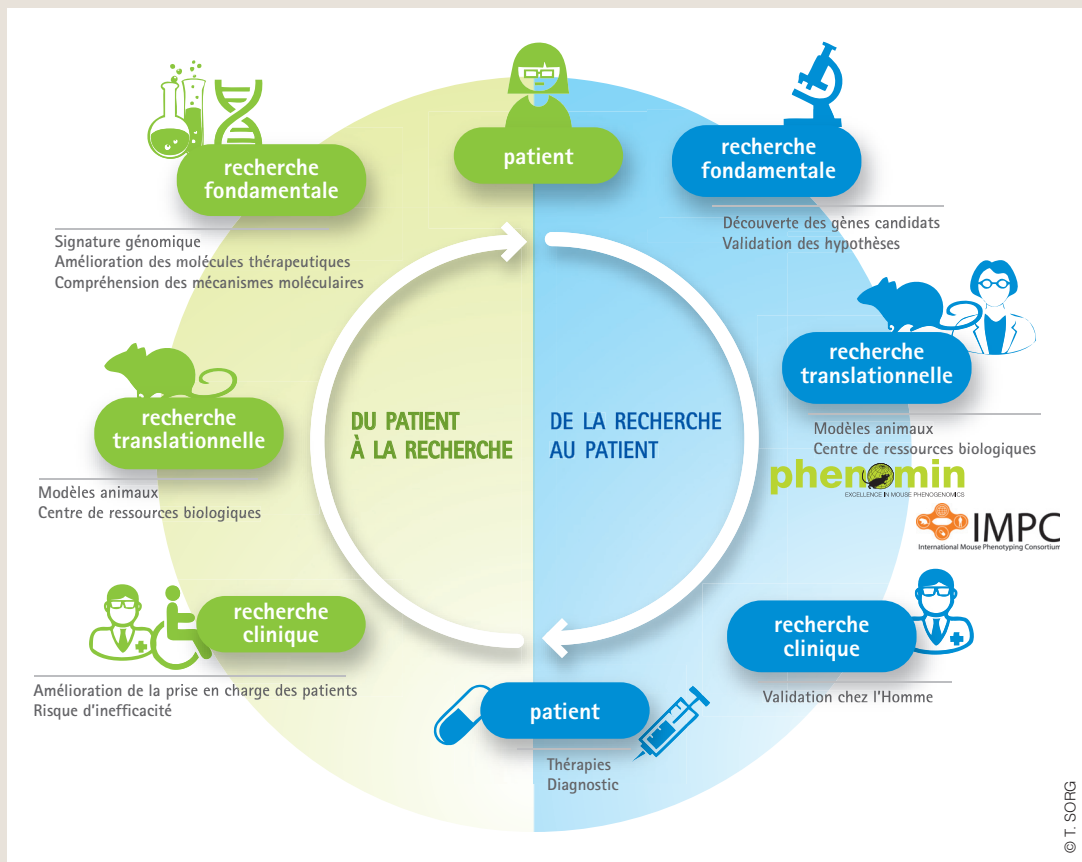
## DE L'HOMME À LA SOURIS

La première approche vise à engendrer, chez la souris, les mutations identifiées dans la population humaine, afin de reproduire les signes pathologiques caractéristiques d'une maladie donnée. Ces modèles permettent ainsi de valider l'existence d'un lien de causalité entre ces mutations et la maladie étudiée, de mieux comprendre sa physiopathologie et, *in fine*, de réaliser des études précliniques, afin de tester de nouveaux remèdes.

## Reproduire des troubles cognitifs

Les troubles cognitifs se manifestent à travers différentes symptomatologies – retard dans le développement, déficits intellectuels, autisme... Ces maladies très invalidantes ont une prévalence importante, d'environ 2 à 3 % de la population. Lancé en 2010, le programme européen de recherche GENCODYS (EU 241995) vise à reproduire, chez la souris, les mutations identifiées chez des patients atteints de ces troubles (11). Les

# L'étude du Syndrome de Prader-Willi, un exemple de recherche translationnelle



Le Syndrome de Prader-Willi (SPW) est une maladie rare d'origine génétique. Elle se caractérise, chez le nouveau-né, par une hypotonie majeure avec une faible activité de succion, ce qui implique dans la plupart des cas un gavage gastrique. Ces enfants développent par la suite une obésité sévère, des difficultés d'apprentissage, des troubles du comportement, voire des troubles psychiatriques majeurs. Des recherches fondamentales génétiques ont permis de caractériser des mutations du gène *Magel2* chez des patients atteints de cette maladie. L'étude des phénotypes présentés par des souris déficientes en *Magel2*, réalisée par l'équipe de Françoise Muscatelli à Marseille (INSERM-UMR

U901), a mis en évidence des recoupements remarquables avec la maladie humaine. Sont ainsi observés une absence d'initiation de l'activité de succion à la naissance, ainsi que des déficits du comportement social et d'apprentissage chez la souris adulte. Le modèle murin a donc permis de confirmer l'implication de *Magel2* dans cette maladie, mais il a aussi joué un rôle crucial dans la recherche de traitement pour les malades. Il a notamment confirmé, dans le cerveau des souriceaux nouveau-nés, l'existence d'un défaut de synthèse d'ocytocine. L'injection, à la naissance, de cette hormone à des souriceaux atteints du SPW rétablit non seulement un comportement alimentaire normal, mais

également des capacités d'interactions sociales et d'apprentissage (14). Ces données révèlent un rôle jusqu'ici méconnu de l'ocytocine et représentent un formidable espoir de traitement pour les patients. Sur le plan fondamental, l'ensemble de ces travaux sur le modèle murin *Magel2* est une illustration remarquable de recherche translationnelle, dont l'aboutissement est la mise en place d'essais cliniques pour les patients atteints du Syndrome de Prader-Willi, et plus largement pour d'autres troubles associés au gène *Magel2* (autisme, Syndrome de Shchaaf-Yang). Plusieurs essais thérapeutiques chez les nouveau-nés atteints du SPW sont en cours.

différents partenaires impliqués dans ce projet sont parvenus, pour de nombreux gènes, à caractériser les aspects cognitifs et comportementaux associés, à élucider les mécanismes de transduction des signaux et à proposer des thérapies potentielles. À titre d'exemple, parmi 60 gènes candidats, *Atp6ap2* a été identifié comme jouant un rôle dans les déficits intellectuels et le parkinsonisme\*<sup>1</sup> (12). En invalidant ce gène de manière spécifique, dans les neurones glutamatergiques de souris, les chercheurs ont pu observer une augmentation de l'activité locomotrice spontanée, ainsi qu'une altération de la mémoire. Des analyses plus poussées ont révélé des changements morphologiques et une réduction du nombre des synapses, probablement à l'origine de la dégénérescence des axones et neurones. En reproduisant les symptômes des neuropathologies associés aux mutations d'*ATP6AP2* identifiées chez l'Homme, le rôle du gène *Atp6ap2* dans les déficits cognitifs et la neurodégénérescence a ainsi été définitivement validé (12).

### Mimer les maladies cardiovasculaires

D'autres programmes de recherche utilisent cette stratégie de validation, chez la souris, de gène candidats identifiés chez l'Homme. Il en va ainsi de l'étude des troubles cardiovasculaires, première cause de mortalité mondiale (107,5 millions de décès par an). Ils présentent une forte héritabilité (près de 60 % des troubles sont héréditaires), suggérant qu'outre les facteurs bien connus liés à l'alimentation et à l'activité physique, d'autres, génétiques, contribueraient à leur incidence. Le projet Cardiogene (Interreg A28), lancé en 2012, est basé sur la transposition de l'Homme à la souris de variants de régions génomiques identifiés chez des patients (13). Une approche couronnée de succès : les souris modèles ainsi générées développent de manière accrue des plaques d'athérome au niveau de l'aorte et des artères, comme dans la pathologie humaine (recherches en cours, non encore publiées).

### Modéliser des maladies rares

La souris est également un modèle de choix pour la compréhension des maladies rares, dont 80 % sont d'origine génétique. Au vu du faible nombre de personnes atteintes (moins d'1/2 000 patient en Europe selon l'OMS), peu d'études sont réalisées par manque d'effectif significatif. Les maladies rares sont très diverses (neuromusculaires, métaboliques, infectieuses, auto-immunes, à l'origine de cancers), graves et invalidantes dans 65 % des cas connus. Elles sont, pour la grande majorité, orphelines, c'est-à-dire qu'il n'existe aucun traitement thérapeutique. Les modèles de souris sont donc doublement utiles, en permettant de décrypter les mécanismes à l'origine de la maladie, mais aussi de définir des thérapies potentielles, comme l'illustrent les travaux récemment publiés par l'équipe de Françoise Muscatelli, à l'Institut de neurobiologie de la Méditerranée (Inmed, Marseille) sur le syndrome Prader-Willi (14) (encadré p. 50).

Ce concept de recherche dite « translationnelle » assure un continuum entre la recherche fondamentale, exploratoire – dont font partie les modèles animaux – et la recherche clinique ; une passerelle directe et à double sens permise

par les innovations thérapeutiques ou méthodologiques, dans le but d'améliorer les connaissances sur les mécanismes physiopathologiques et de proposer une meilleure prise en charge des patients.

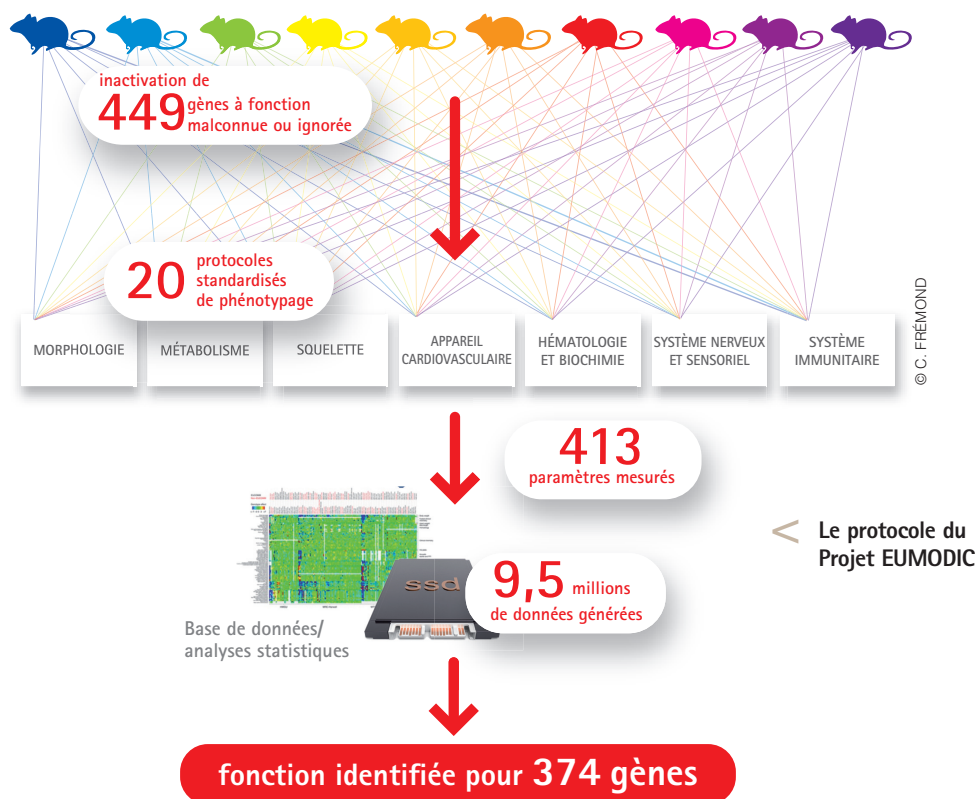
### DE LA SOURIS À L'HOMME

La seconde approche vise à invalider, de manière systématique, chacun des 23 000 gènes codant des protéines chez la souris pour en déchiffrer les principales fonctions. On parle alors de souris « perte de fonction » ou « knock-out ». Le phénotype de chaque souris déficiente ainsi produite est caractérisé selon un protocole standardisé. Pour venir à bout de ce travail colossal, les acteurs scientifiques de la phénogénomique du monde entier se fédèrent en consortiums depuis 2002 (15).

### La phénogénomique standardisée à haut débit

L'Europe a été la pionnière de la phénogénomique standardisée à haut débit\*<sup>2</sup> (figure ci-dessous), avec les programmes EUMORPHIA (16)

\*<sup>2</sup> Caractérisation systématique des animaux, selon un protocole standardisé, commun aux différents centres européens.



\*<sup>1</sup> Syndrome associant les symptômes principaux présents dans la maladie de Parkinson

et EUMODIC (17). Des centres dédiés ont vu le jour au début du XXI<sup>e</sup> siècle. La France a joué un rôle fondateur en créant, en 2002, l'Institut clinique de la souris à Illkirch-Graffenstaden, sous l'impulsion du professeur Pierre Chambon, alors directeur de l'Institut de génétique et de biologie moléculaire et cellulaire situé sur le campus d'Illkirch (18). Depuis, d'autres « cliniques » ont vu le jour en Europe et dans le monde. Au sein de ces centres de recherches, afin de pouvoir proposer une analyse des caractères phénotypiques à grande échelle, les scientifiques ont d'abord standardisé 20 examens fonctionnels. Véritable bilan de santé de la souris, ils mesurent plus de 400 variables directes et 146 variables indirectes, allant d'observations morphologiques et comportementales à des analyses sanguines. Le programme EUMORPHIA, lancé en 2002, a ensuite permis d'affiner les méthodes de caractérisation et d'analyse des résultats, afin d'ajuster le nombre d'animaux à la puissance des tests et de proposer un processus optimisé, tout en préservant au mieux le bien-être des animaux (encadré ci-contre).

Véritable pilote grandeur nature, le programme EUMODIC, lancé en 2007 autour de quatre cliniques de la souris anglaises, allemande et française, a mis en œuvre l'enchaînement de ces 20 protocoles standardisés (figure p. 51). Objectif : valider cette succession de tests phénotypiques et caractériser des lignées de souris génétiquement modifiées. Après avoir produit 9,5 millions de données, les chercheurs engagés dans ce projet sont parvenus à annoter 374 gènes sur les 449 analysés (17). Une annotation par ailleurs uniformisée afin de faciliter la compréhension des données. Les résultats de ce programme, mis à disposition de la communauté scientifique, lèvent le voile sur certains gènes de l'« ignoreme » (19). Ils offrent une importante source d'analyse pour mieux comprendre les maladies dues au manque d'un allèle (haplo-insuffisance). Ces travaux révèlent enfin qu'une majeure partie des gènes remplissent de multiples fonctions. Ils confirment le besoin d'approches fonctionnelles intégrées, couvrant plusieurs domaines physiologiques.

## De brillants modèles

À travers l'annotation du génome murin, c'est la compréhension de notre propre ADN qui progresse. Chez la souris, les outils génétiques disponibles sont impressionnants. Comme décrit plus haut, les souris « humanisées » – une mutation décrite chez les patients ou une plus grande séquence codante est introduite dans le génome des animaux – permettent d'élargir la compréhension des mécanismes physiopathologiques et d'assigner des fonctions à un gène donné. Mais les modèles peuvent être encore plus poussés. Dans le cadre de projets de recherche fondamentale, il peut être intéressant de définir à quel moment – développement embryonnaire, stade juvénile... – et sous quelles conditions – stress, influence des facteurs environnementaux –, un gène est exprimé. Rhian Alice Ceredig et Dominique Massotte, de l'Institut des neurosciences cellulaires et intégratives à Strasbourg, ont ainsi développé des souris chez lesquelles la protéine fluorescente GFP est fusionnée à un récepteur couplé aux protéines G (RCPG). Beaucoup de RCPG appartiennent à des systèmes neuromodulateurs et sont donc impliqués dans des pathologies du système nerveux pouvant affecter la sensibilité à la douleur, la mémoire, l'anxiété, l'appétit, le goût, la dépendance aux drogues ; ils sont une cible courante de molécules thérapeutiques. Grâce à ces modèles fluorescents, les scientifiques ont pu identifier et localiser précisément les neurones exprimant le RCPG d'intérêt. Ils sont également parvenus à suivre la localisation de la protéine au sein des cellules et à élucider les mécanismes de signalisation en réponse à un traitement pharmacologique (20).

Les outils génétiques permettent également de mieux comprendre les effets du dosage de l'expression (nombre de copies) des gènes dans des maladies comme la trisomie 21 (syndrome de Down), ouvrant la voie à des stratégies pharmacologiques inédites pour améliorer les performances cognitives des patients (21). Suivre la localisation d'une protéine dans le temps, comprendre les effets de son absence ou de sa surexpression, appréhender les interactions entre protéines sont autant d'objectifs rendus

possibles par les souris modèles, qui permettent peu à peu d'analyser chaque niveau de complexité de notre génome.

## VERS UNE ENCYCLOPÉDIE FONCTIONNELLE DES MAMMIFÈRES

Un travail similaire, basé sur les résultats du consortium EUMODIC, a été étendu depuis 2011 sur l'ensemble du génome codant, dans le cadre du programme mené par l'International Mouse Phenotyping Consortium (IMPC). Pour relever ce défi, 12 cliniques de la souris réparties à travers le monde se sont associées à 6 centres de recherche en phénotypique.

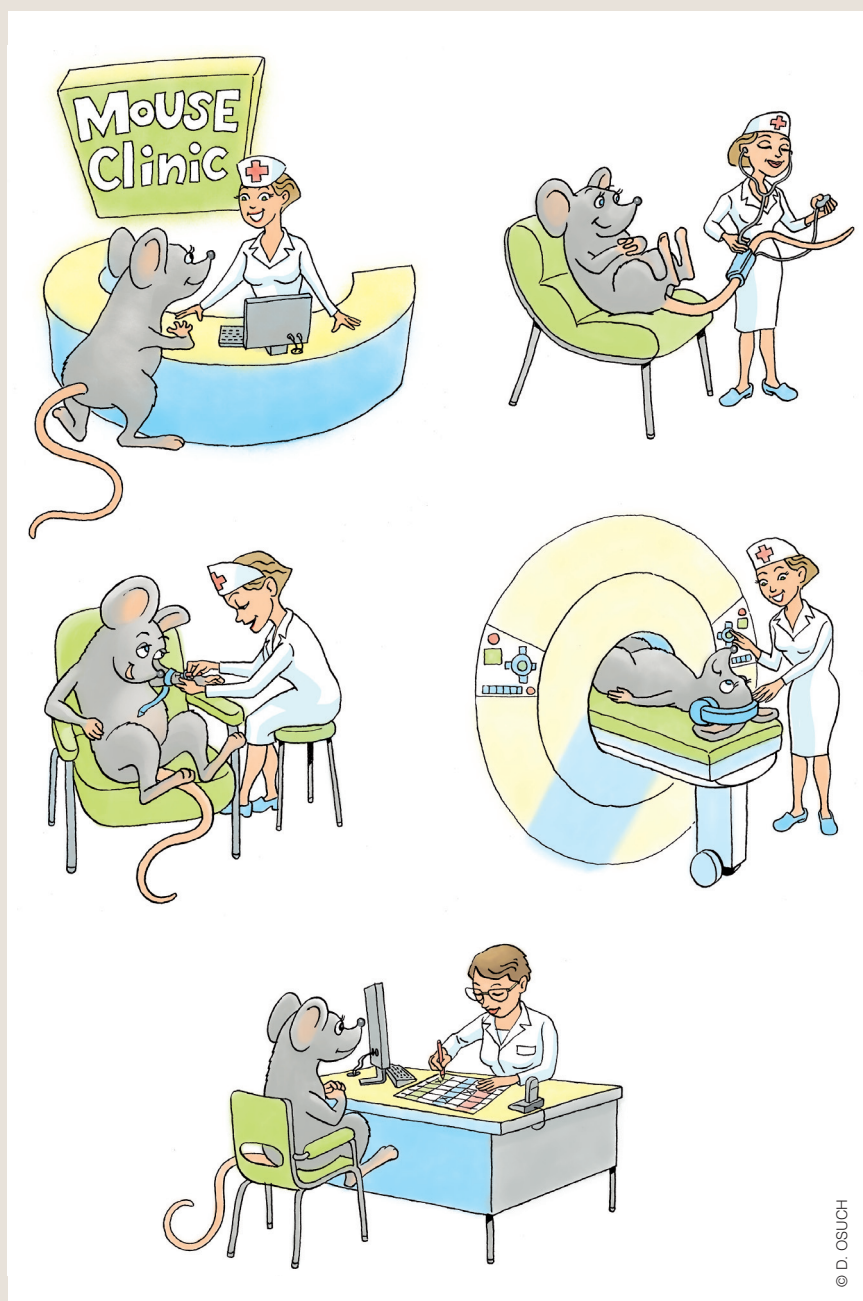
Après quatre ans de travail, près de 5 000 animaux modèles ont été générés par l'IMPC, dont environ 2 000 ont été analysés. Chaque résultat, issu de tests standardisés et validés, est rentré dans une banque de données (19) et ainsi mis à disposition de la communauté scientifique et de l'industrie pharmaceutique. Les chercheurs ont ainsi la possibilité de déterminer en amont les modèles les plus appropriés pour mimer une pathologie humaine d'intérêt. Chaque phénotype est en effet défini selon une ontologie\*3 stricte. La plupart des 5 000 gènes ont d'ores et déjà été sélectionnés par des biologistes du monde entier pour conduire leur recherche. Croiser des lignées de modèles entre elles accélère également l'étude des gènes, en modifiant éventuellement le cours d'une pathologie. Cela permet non seulement d'identifier les réseaux moléculaires et cellulaires sous-tendant la pathogénicité, mais également de modéliser la nature polygénique (interactions entre gènes) de maladies humaines.

Contrairement à l'approche courante, qui cible une unique fonction dans un seul domaine physiologique, cet effort global, non biaisé, d'étude d'un système biologique particulier, a déjà fait ses preuves. En 1990, la première souris *knock-out* générée concernait la délétion du gène codant la  $\beta$ 2-microglobuline, une protéine jouant un rôle important dans la fonction du système immunitaire (22).

- (1) Pavlovic G et al. (2014) *Methods and Principles in Medicinal Chemistry*, Wiley-VCH Verlag GmbH & Co, Weinheim; p. 131-48
- (2) Venter JC (2001) *Science* 291, 1304-51
- (3) Prokic I et al. (2014) *J Mol Med* 92, 453-63
- (4) [www.ensembl.org](http://www.ensembl.org)
- (5) [www.informatics.jax.org](http://www.informatics.jax.org)
- (6) Ayarpadikannan S, Kim H-S (2014) *Genomics Inform* 12, 98
- (7) Bala Tannan N et al. (2014) *Hum Mol Genet* 23, 1224-36
- (8) Carninci P (2014) *Nature* 515, 346-7
- (9) Pandey AK et al. (2014) *PLoS One*, doi:10.1371/journal.pone.0088889
- (10) Sixth report on the statistics on the number of animals used for experimental and other scientific purposes in the Member States of the European Union. Report from the Commission to the Council and the European Parliament (2010)
- (11) [www.gencodys.eu](http://www.gencodys.eu)
- (12) Dubos A et al. (2015) *Hum Mol Genet* 24, 6736-55
- (13) [www.ics-mci.fr/en/collaborations/interreg-iv-rhin-superieur](http://www.ics-mci.fr/en/collaborations/interreg-iv-rhin-superieur)
- (14) Meziane H et al. (2015) *Biol Psychiatry* 78, 85-94
- (15) [www.ics-mci.fr/en/collaborations/](http://www.ics-mci.fr/en/collaborations/)
- (16) Brown SDM et al. (2005) *Nat Genet* 37, 1155
- (17) de Angelis MH et al. (2015) *Nat Genet*, doi :10.1038/ng.3360
- (18) [www.ics-mci.fr](http://www.ics-mci.fr)
- (19) [www.mousephenotype.org](http://www.mousephenotype.org)
- (20) Ceredig RA, Massotte D (2014) *Front Pharmacol* 5, 289
- (21) De La Torre R et al. (2014) *Mol Nutr Food Res* 58, 278-88
- (22) Koller BH et al. (1990) *Science* 248, 1227-30
- (23) Smith LK et al. (2015) *Nat Med* 21, 932-7
- (24) Doudna JA, Charpentier E (2014) *Science* doi : 10.1126/science.1258096
- (25) Chu VT et al. (2015) *Nat Biotechnol* 33, 543-8

\*3 Lexique médical hiérarchisé

# Une approche éthique de l'expérimentation animale



Les animaux sont utilisés pour faire progresser les connaissances humaines depuis des centaines d'années. Mais ce n'est que depuis le XIX<sup>e</sup> siècle que cette question est devenue un débat de société, avec le développement d'associations de protection des droits des animaux. Parallèlement à ce changement sociétal, la réglementation a, elle aussi, évolué. Depuis 2013 en France, comme partout en Europe, la recherche animale est pratiquée selon la directive européenne 2010/63/UE du 23 septembre 2010. Les projets impliquant des animaux doivent être justifiés auprès des comités d'éthique et recevoir l'autorisation du ministère chargé de la Recherche avant leur mise en œuvre sur le terrain. Les analyses phénotypiques consistent à réaliser un bilan de

santé complet des souris, comme on le ferait pour un quinquagénaire à l'hôpital, en insistant sur la prise en charge du stress et de la douleur. Les prises de sang ou les échographies, par exemple, sont réalisées sous anesthésie afin de minimiser le stress induit par ces actes. La complexité des organismes mammifères rend, dans l'état actuel des connaissances, l'utilisation de ces animaux indispensables. Mais les études de recherche fondamentale, comme le phénotypage, enrichissent les connaissances qui permettront, dans un futur plus ou moins proche, de développer des modèles *in vitro* voire *in silico* plus fiables, et donc de réduire le recours à l'expérimentation animale sans affecter la qualité du travail des scientifiques.

Comme attendu, cette souris a attiré l'attention des immunologistes. Mais en l'analysant uniquement sous l'angle de leur discipline, donc de manière biaisée, ils ont totalement ignoré les anomalies de son système nerveux (23). Une caractérisation clinique standardisée englobant les principales fonctions physiologiques, telle que proposée par l'IMPC, aurait évité cet écueil.

Grâce à l'IMPC, le décodage du génome codant est en bonne voie.

Comme l'a été le séquençage du génome humain, son accomplissement représentera une formidable avancée de la science du XXI<sup>e</sup>.

En préservant les animaux et leurs tissus par cryogénie et en mettant à disposition des chercheurs tous les modèles créés, générés dans un contexte génétique uniforme, l'IMPC stimule en outre la recherche des laboratoires académiques, tout en garantissant une meilleure standardisation des résultats obtenus. À ce jour, les cliniques

européennes du consortium ont fourni des modèles à plus de 3 000 équipes de recherche dans le monde.

Ces grands programmes de phénotypage de la souris ouvriront certainement de nouveaux champs de la connaissance. Grâce eux, le déchiffrement de la totalité du génome révolutionnera notre compréhension de la biologie tout en ouvrant de nouvelles voies pour l'innovation biotechnologique, pharmaceutique et médicale. ■