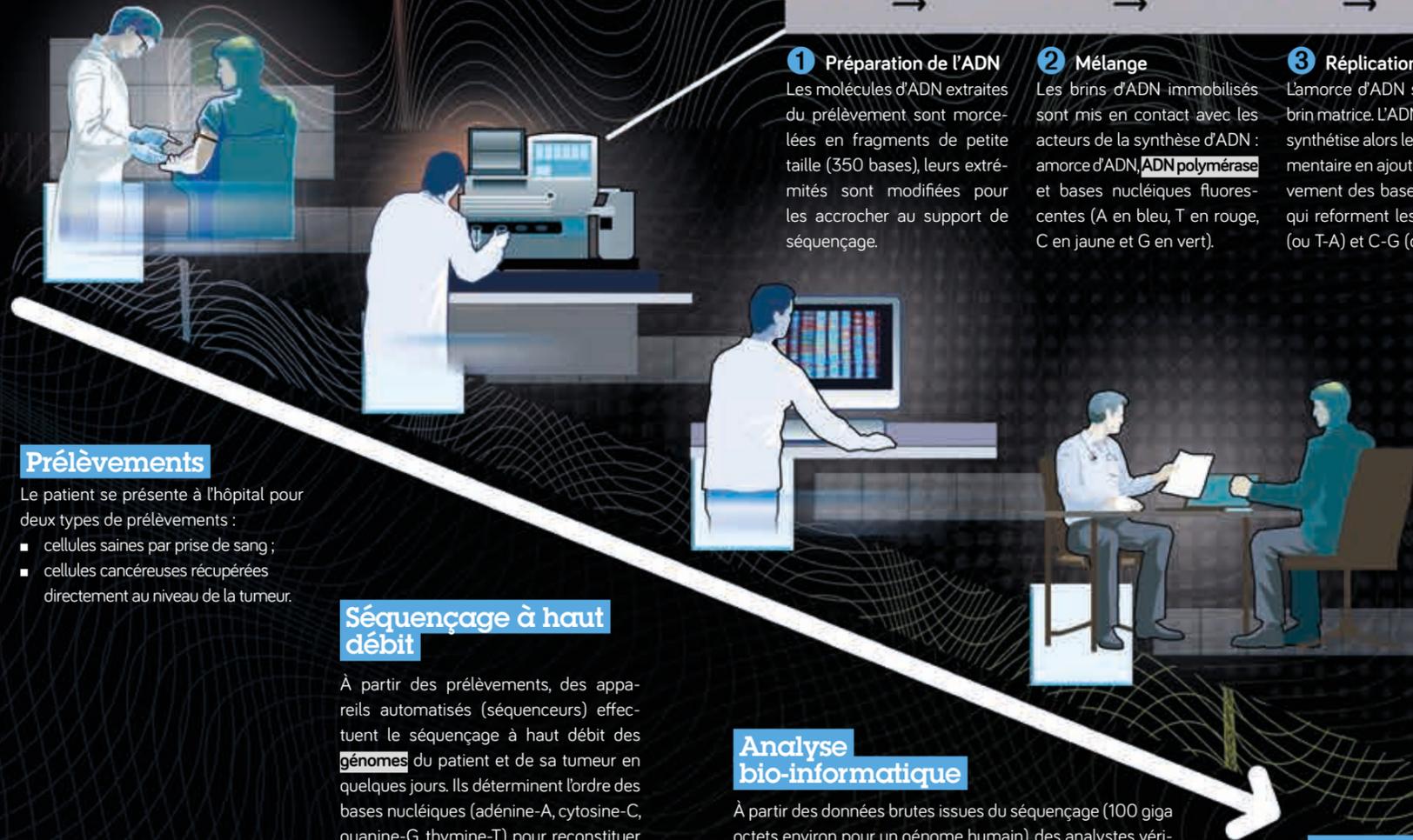


La médecine génomique personnalisée



Dans le cas d'un cancer, il s'agit de séquencer le génome des cellules cancéreuses pour dresser une carte d'identité de la tumeur et l'intégrer à la décision thérapeutique en vue d'un traitement personnalisé.



Prélèvements

Le patient se présente à l'hôpital pour deux types de prélèvements :

- cellules saines par prise de sang ;
- cellules cancéreuses récupérées directement au niveau de la tumeur.

Séquençage à haut débit

À partir des prélèvements, des appareils automatisés (séquenceurs) effectuent le séquençage à haut débit des **génomés** du patient et de sa tumeur en quelques jours. Ils déterminent l'ordre des bases nucléiques (adénine-A, cytosine-C, guanine-G, thymine-T) pour reconstituer la séquence d'ADN (3 milliards de bases). C'est grâce à la lecture de plusieurs millions de séquences en parallèle que cette méthode a révolutionné les analyses en génomique.

Analyse bio-informatique

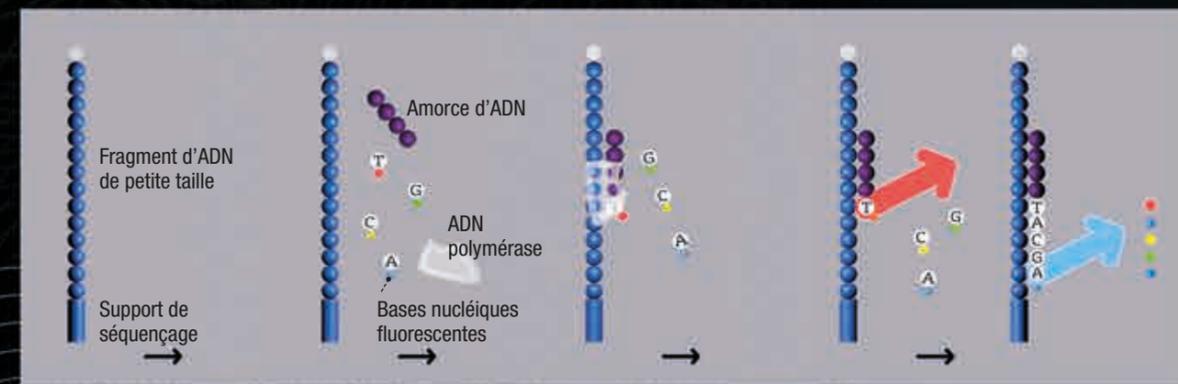
À partir des données brutes issues du séquençage (100 giga octets environ pour un génome humain), des analystes vérifient la qualité des lectures, identifient, classent et trient les différentes séquences d'ADN à l'aide de logiciels performants. Après l'assemblage de milliard de lectures, la séquence du génome entier est ainsi reconstituée.

La comparaison entre l'ADN « normal » et l'ADN tumoral permet ensuite de déceler les gènes et les mutations impliqués dans la pathologie. Ces analyses facilitent aussi la détection de variations du génome impliquées dans la réponse au traitement.

Diagnostic et thérapie personnalisée

À partir du profil génomique de chaque tumeur, les médecins peuvent proposer à leurs patients des essais cliniques en vue de développer un traitement ciblé.

Les étapes du séquençage



1 Préparation de l'ADN

Les molécules d'ADN extraites du prélèvement sont morcelées en fragments de petite taille (350 bases), leurs extrémités sont modifiées pour les accrocher au support de séquençage.

2 Mélange

Les brins d'ADN immobilisés sont mis en contact avec les acteurs de la synthèse d'ADN : amorce d'ADN, **ADN polymérase** et bases nucléiques fluorescentes (A en bleu, T en rouge, C en jaune et G en vert).

3 Réplication

L'amorce d'ADN se fixe sur le brin matrice. L'ADN polymérase synthétise alors le brin complémentaire en ajoutant successivement des bases nucléiques qui reforment les paires : A-T (ou T-A) et C-G (ou G-C).

4 Acquisition

Quand l'ADN polymérase ajoute une base nucléique, la synthèse du brin s'interrompt pour émettre un rayonnement de couleur spécifique à cette base incorporée. Après acquisition du signal lumineux, la polymérase peut ajouter la prochaine base nucléique. Cette opération est répétée jusqu'à obtention de lectures d'une longueur d'environ 200 bases.

DÉFINITIONS

Génome

Ensemble du matériel génétique (gènes) d'un individu.

ADN polymérase

Complexe enzymatique intervenant dans la réplication, la réparation et la recombinaison de l'ADN au cours du cycle cellulaire.