|  |  |
| --- | --- |
| EN | FR |
| In this article, we outline the two dominant concepts of personalized medicine put forward by epigenetics in the field of oncology. First, knowledge on the molecular processes involved in tumor progression contributes to molecularize medicine, extending genomic medicine. Then, the identification of epigenetic mechanisms underlying the environmental causes of cancers brings scientific legitimacy to products and services whose advertising promotes the ability of each person to protect herself from cancer by adapting her lifestyle. Lastly, we argue that research in environmental epigenetics could open a new route for personalized medicine in oncology, where epigenetics contributes to an individualized assessment of patients’ life paths. | Deux conceptions distinctes de la médecine personnalisée en cancérologie accompagnent le développement de la recherche en épigénétique : l’étude des processus moléculaires associés à la progression tumorale, qui renforce, dans l’espace médical, le programme de molécularisation de la médecine génomique ; l’exploration des mécanismes épigénétiques sous-jacents aux causes environnementales des cancers, qui apporte, dans la sphère marchande, une légitimité scientifique à des produits et à des services dont le marketing prône la capacité de chacun à se protéger du cancer par un style de vie adapté. La recherche en épigénétique environnementale pourrait, quant à elle, ouvrir une troisième voie pour la médecine personnalisée, centrée sur une approche individualisée des parcours de vie. |
| The technological advances in high-resolution mass spectrometry (HRMS), associated with the development of bioinformatics tools, allows the simultaneous detection of tens of thousands of chemical signals in biological matrices, including exogenous (i.e. xenobiotics) and endogenous molecules. These novel approaches based on HRMS, called “non-targeted” approaches, provide a unique opportunity to capture exposures to a wide range of chemicals (i.e. the internal chemical exposome) in populations, and to better understand the links between chemical exposures and the occurrence of chronic diseases. | Les avancées techniques en spectrométrie de masse à haute résolution (SMHR), concomitantes au développement d’outils bio-informatiques, permettent aujourd’hui la détection simultanée de plusieurs dizaines de milliers de signaux chimiques dans des matrices biologiques, correspondant à des molécules d’origine exogène (dont les xénobiotiques) et à des molécules endogènes. Ces nouvelles approches reposant sur la SMHR, dites « non ciblées » car sans a priori, représentent une opportunité unique pour caractériser à grande échelle l’exposition de populations humaines aux composés chimiques (ce que l’on appelle exposome chimique interne), et ainsi mieux appréhender leur rôle dans la survenue de maladies chroniques. |
| In a post-genomics context, the concept of the exposome was introduced by Christopher Wild to advance a unified approach of exposures and consolidate different disciplinary fields of environmental health research. The exposome approach is characterized by the will to develop an integrative, longitudinal and more precise analysis of exposures, through the identification of biomarkers. The application of this plastic concept constitutes a privileged field of exploration of current issues and tensions, notably between holism and reductionism. This article analyses this concept and the associated promises. Improving the integration of biological, environmental and social data, the exposome concept supports practical interactions in the field of environmental health research and the advent of novel crosswise concepts to understand aetiology, such as ‘embodiment’ or ‘sociomarkers’. | Dans un contexte post-génomique, le concept d’exposome a été introduit par Christopher Wild pour proposer une approche unifiée des expositions et fédérer différents champs disciplinaires de la recherche en santé et environnement. L’approche « exposomique » se caractérise par la volonté de développer une analyse à la fois intégrative, longitudinale et plus précise des expositions, et cela principalement grâce à l’identification de biomarqueurs. L’usage du concept d’exposome, qui se révèle particulièrement plastique, constitue un terrain d’exploration privilégié des enjeux et tensions entre approches holiste et réductionniste dans les sciences de la santé. Cet article propose une analyse de ce concept, ainsi que des promesses qui lui sont associées. |
| Cryo-electron microscopy (cryo-EM) is a technique for imaging biological samples that plays a central role in structural biology, with high impact on research fields such as cell and developmental biology, bioinformatics, cell physics and applied mathematics. It allows the determination of structures of purified proteins within cells. This review describes the main recent advances in cryo-EM, illustrated by examples of proteins of biomedical interest, and the avenues for future development. | La cryo-microscopie électronique (cryo-EM) est une technique d’imagerie du vivant qui prend désormais une place prépondérante en biologie structurale, avec des retombées en biologie cellulaire et du développement, en bioinformatique, en biomédecine ou en physique de la cellule. Elle permet de déterminer des structures de protéines purifiées in vitro ou au sein des cellules. Cette revue décrit les principales avancées récentes de la cryo-EM, illustrées par des exemples d’élucidation de structures de protéines d’intérêt en biomédecine, et les pistes de développements futurs. |
| Nematostella has fascinating features such as whole-body regeneration, the absence of signs of aging and importantly, the absence of age-related diseases. Easy to culture and spawn, this little sea anemone in spite of its “simple” aspect, displays interesting morphological characteristics similar to vertebrates and an unexpected similarity in gene content/genome organization. Importantly, the scientific community working on Nematostella is developing a variety of functional genomics tools that enable scientists to use this anemone in the field of regenerative medicine, longevity and mecano-sensory diseases. As a complementary research model to vertebrates, this marine invertebrate is emerging and promising to dig deeper into those fields of research in an integrative manner (entire organism) and provides new opportunities for scientists to lift specific barriers that can be encountered with other commonly used animal models. | Nematostella, petite anémone de mer, possède de fascinantes propriétés, telles que la régénération du corps entier, l’absence de signes de vieillissement et d’affections liées à l’âge comme, par exemple, le développement de cancers. Elle se cultive aisément et se reproduit en laboratoire. Malgré son aspect « simple », cet invertébré marin de l’embranchement des cnidaires partage avec les vertébrés des caractéristiques non seulement morphologiques, mais également génomiques. La communauté scientifique développe aujourd’hui une variété d’outils de génomique fonctionnelle permettant l’utilisation de cet animal de façon intégrative dans le domaine de la médecine régénérative, de la longévité et des maladies mécano-sensorielles. Son étude se présente comme particulièrement prometteuse pour faire progresser la connaissance dans ces différents domaines, offrant des possibilités expérimentales qui font défaut dans les modèles animaux classiques. |
| Brain function relies on complex interactions between neurons and different types of glial cells, such as astrocytes, microglia and oligodendrocytes. The relatively young field of “gliobiology” is thriving. Thanks to various technical innovations, it is now possible to address challenging biological questions on glial cells and unravel their multiple roles in brain function and dysfunction. | L’exécution des fonctions cérébrales requiert des interactions optimales entre les neurones et les différents types de cellules gliales (astrocytes, microglies et oligodendrocytes). Le domaine de la gliobiologie, qui s’intéresse aux cellules gliales, est en pleine expansion. Les innovations techniques permettent désormais d’aborder des questions biologiques complexes quant aux rôles de ces cellules dans le fonctionnement physiologique et pathologique du cerveau. Dans cette synthèse, nous décrivons comment certaines de ces avancées techniques nous ont permis d’en apprendre davantage sur les origines et les rôles fonctionnels des cellules gliales. Nous illustrons également comment ces techniques et les découvertes qui en ont découlé, peuvent être transposées en clinique et pourraient, dans un futur proche, offrir des nouvelles perspectives thérapeutiques. |
| Thanks to high-throughput sequencing with technologies, which allow the reading of more than 100 million bases in one day with reduced cost, our knowledge about prokaryotic, eukaryotic and viral genomes has significantly increased since the 2000s. The multiplication of genetic engineering tools including DNA polymerases, restriction enzymes and genome editing enzymes and the development of other “omic” technologies such as transcriptomics, proteomics, and metabolomics, have allowed pharmaceutical biotechnologies to favor the identification and validation of various diagnostic and therapeutic targets underlying the development of targeted therapies. Indeed, these advances have supported a better understanding of pathologies as well as an improvement in their diagnosis, through the identification of biomarkers, considerably favoring more personalized and more efficient patients’ care. The orientation towards more targeted treatments was initiated by the development of recombinant proteins, and more recently monoclonal antibodies, which can block protein functions and/or modulate immune responses. Gene therapy is also promising, by inserting a gene into patients’ cells to overcome rare diseases and autologous or heterologous cell-based therapies are also under development. Although their history is recent, pharmaceutical biotechnologies are evolving rapidly and offer exciting prospects at the dawn of precision medicine. | Grâce à l’accroissement des connaissances associées aux génomes permis par le séquençage à haut débit, à la multiplication des outils d’ingénierie génétique ainsi qu’aux autres technologies « omiques », les biotechnologies pharmaceutiques ont favorisé l’identification et la validation de nombreuses cibles diagnostiques et thérapeutiques et ont ainsi conduit au développement de nombreuses thérapies ciblées. Bien que leur histoire soit récente, les biotechnologies pharmaceutiques évoluent rapidement et offrent des perspectives réjouissantes à l’aube de la médecine de précision. |
| Cellular senescence has been now shown to be at the root of many degenerative processes that characterize ageing. Thus, in addition to an irreversible proliferative arrest following various stresses or inappropriate stimuli, cellular senescence leads to genetic, epigenetic, metabolic, structural and functional adaptations of the cell. Moreover, senescence phenotype spreads to the surrounding tissue through a specific secretory profile. Eliminating or blocking the action of senescent cells by senotherapeutic agents prevents tissue degeneration and improves the longevity in preclinical models. In this review, we will present the latest applications in senotherapy and discuss the very promising results of the first recently published clinical trials. | Bien que la sénescence cellulaire joue un rôle essentiel dans le développent embryonnaire, la cicatrisation ou l’hémostase, il est maintenant également démontré qu’elle est à l’origine de nombreux processus dégénératifs qui caractérisent le vieillissement. Cette sénescence est induite en réponse à divers stress ou stimulus inappropriés, conduisant à un arrêt de la prolifération et des adaptations géniques, épigénétiques, métaboliques, structurelles et fonctionnelles. Ces cellules sénescentes, lorsqu’elles ne sont pas éliminées, favorisent la propagation de leur phénotype de proche en proche dans le tissu environnant, par l’établissement d’un profil sécrétoire spécifique. Éliminer ou bloquer l’action de ces cellules par des agents dits sénothérapeutiques pourrait prévenir la dégénérescence tissulaire et améliorer la longévité en bonne santé. Nous nous proposons dans cette revue de présenter les dernières avancées et applications développées en sénothérapie et discuterons les résultats très prometteurs des premiers essais cliniques chez l’homme. |
| The impact of host adaptive immune response on COVID-19 has now become a critical issue in absence of specific therapy and immunotherapies. In SARS CoV-2 infection, the immune response is thought to contribute both to the pathogenesis of the disease and to protection during its resolution. While mild cases develop an immune response that contributes to host protection, immunity of severely infected patients is a balance between harmful and protective immune responses. The severity of the disease has raised many questions about the kinetic, amplitude and the quality of adaptive immunity to the virus and its generation during the early phases of infection in severe, mild and asymptomatic patients. The role of antibody and CD4+ and CD8+ T cell responses have been studied and the development of an adaptive immunity seems to correlate with convalescence. The bioinformatics study of the T and B epitopes of coronaviruses has raised the question of the existence of cross-immunity between SARS-CoV-2 and other coronaviruses such as MERS-CoV and SARS-CoV. In this review, we discuss the adaptive immune responses and their potential roles in protection during COVID-19. | Le rôle protecteur de la réponse immunitaire adaptative de l’hôte au cours de l’infection par le SARS-CoV-2 est devenu une question critique en l’absence d’un traitement spécifique, d‘un vaccin préventif ou d’une immunothérapie. Au cours de l’infection par le SARS-CoV-2, la réponse immunitaire contribuerait à la défense de l’hôte dans la majorité des cas, mais serait responsable de sa pathogénèse chez certains malades. Notamment, au cours des formes sévères, un déséquilibre entre les réponses immunitaires innée et adaptative pourrait être fatal. Au cours de la COVID-19, de nombreuses questions se posent sur la génération de l’immunité spécifique contre les diverses protéines du virus, la cinétique, la fonction des anticorps, ainsi que la qualité des réponses des lymphocytes effecteurs CD4+ et CD8+ pour la protection de l’hôte. L’étude bio-informatique des épitopes T et B des coronavirus a soulevé la question de l’immunité croisée entre le SARS-COV-2 et d’autres coronavirus sources d’infection bénigne ou responsables de pneumopathies graves telles que le MERS-CoV et le SARS-CoV. Dans cette revue, nous faisons le point sur les réponses immunitaires adaptatives au cours de la COVID-19 et leurs rôles potentiels dans la protection des personnes infectées. |
| The development of synthetic genomics (SG) allowed the emergence of several groundbreaking techniques including the synthesis, assembly and engineering of whole bacterial genomes. The successful implantation of those methods, which culminated in the creation of JCVI-syn3.0 the first nearly minimal bacterium with a synthetic genome, mainly results from the use of the yeast Saccharomyces cerevisiae as a transient host for bacterial genome replication and modification. Another method played a key role in the resounding success of this project: bacterial genome transplantation (GT). GT consists in the transfer of bacterial genomes cloned in yeast, back into a cellular environment suitable for the expression of their genetic content. While successful using many mycoplasma species, a complete understanding of the factors governing GT will most certainly help unleash the power of the entire SG pipeline to other genetically intractable bacteria. | Le développement de la génomique synthétique (GS) a permis l’élaboration d’outils et de méthodes innovantes permettant la synthèse, l’assemblage et la modification génétique précise de chromosomes bactériens complets. La raison principale de ce succès, ayant abouti à la création de la première cellule synthétique quasi-minimale JCVI-syn3.0, est l’utilisation de la levure Saccharomyces cerevisiae comme hôte temporaire d’accueil et de modification de ces génomes. Cependant, une autre technique a joué un rôle considérable dans le succès retentissant de ces travaux : la transplantation de génomes bactériens (TG). Cette technique, encore mal comprise, permet d’installer des génomes complets naturels ou synthétiques dans un contexte cellulaire favorable à leur expression et donner la vie. Une meilleure compréhension du processus de TG permettrait d’élargir l’ensemble des techniques de GS, appliquées actuellement quasi exclusivement à l’étude des mycoplasmes, à de nombreuses autres bactéries d’intérêt, y compris des bactéries génétiquement non-modifiables à ce jour. |
| The proteome is a dynamic system in which protein-protein interactions play a crucial role to model together the cellular phenotype. However, given the inherent limitation of the available technologies to depict the dynamic nature of these interactions, identify protein-protein interaction has for a long time represented an important challenge in proteomic. The recent development of BioID and APEX, two proximity-dependent labeling technologies, opens today new perspectives and yet start changing our vision of protein-protein interaction, and more globally our vision of the proteome. In this review, we describe the recent and conventional tools available to study protein-protein interactions, compare the advantages and limitations of these technics, and discuss the recent progress brought by the proximity-dependent labelling to complete our vision of the proteome, and thus better understand cellular mechanisms. | Le protéome est un système dynamique où les interactions protéine-protéine occupent une place essentielle pour modeler ensemble le phénotype cellulaire. L’identification de ces interactions a toutefois longtemps représenté un obstacle important en protéomique tant les techniques disponibles ne permettaient pas de rendre compte de ces dynamiques d’interactions. Le développement récent du BioID et de l’APEX, deux technologies de marquage de proximité, ouvre aujourd’hui de nouvelles perspectives. Dans cette revue, nous décrivons les outils disponibles pour étudier les interactions protéine-protéine et discutons des progrès récents apportés par les marquages de proximité pour compléter notre vision du protéome et ainsi mieux comprendre les mécanismes cellulaires. |
| The announcement of the French Plan ‘France Médecine Génomique 2015’ demonstrates the will of the public authorities to make genomic medicine one of the flagships of public health and scientific research. It is against this backdrop that France announced its cooperation with Great Britain, one of the global leaders in genomics. The cooperation at an international level requires a common normative framework that addresses the new ethical challenges presented by genomic medicine. In order for such a framework to be adapted to different national contexts, it is important to identify and analyse the emerging ethical questions in general as well as within their specific national contexts. This article discusses the international implications of genomic medicine, and more precisely, the rise of international competitiveness in France. In a next step, the article explores the ethical implications of genomic medicine by taking the prenatal context as a case study. Finally, the article reflects on the way national contexts impact on the emerging ethical questions in France, as compared to Great Britain. | L’annonce du plan « France Médecine Génomique 2015 » témoigne de la volonté des pouvoirs publics français de faire de la médecine génomique l’un des éléments phares de la santé publique et de la recherche scientifique nationales. C’est dans ce contexte que la France a annoncé sa coopération avec la Grande-Bretagne, l’un des plus grands leaders mondiaux de la médecine génomique. Une telle collaboration au niveau international impose une réflexion à un cadre normatif commun qui réponde aux nouveaux défis éthiques posés par la médecine génomique. Afin qu’un tel cadre soit adapté aux différents contextes nationaux, il est nécessaire d’identifier et d’analyser les questions éthiques au niveau général et dans leurs contextes particuliers. Dans cette revue, nous discuterons de l’enjeu international de la médecine génomique et, plus précisément, de l’entrée de la France dans la compétition internationale. Nous explorerons ensuite les enjeux éthiques de la médecine génomique en prenant comme étude de cas le contexte prénatal. Nous finirons par une réflexion sur l’impact que peut avoir le contexte national sur la façon dont les questions éthiques émergent en France par rapport à la Grande-Bretagne. |
| Usually, paleoanthropology studies remains and artefacts. However, more recently, genetics offer new avenues. Information on humanisation mechanisms has been obtained from comparison with primate or archaic Homo DNA sequences. Likewise, the 1 000 Genomes Project has characterized the geographic spectrum of human genetic variation offering a basis for a genomic study of Homo sapiens phylogeny. From these studies, a model, Out of Africa, was derived. His origin is Africa, where he lived 200 000 years ago. A small fraction of the population left Africa between 50 and 100 000 years ago that have populated the rest of the world, to Europe, coastal Asia to Australia and mainland Asia to Behring Land Bridge and America. The model is supported by the decrease of genetic diversity with the distance to Eastern Africa (serial founder effect). In Europe and Asia, Homo sapiens met archaic Homo neanderthalis and H denisova. The presence of 1-3% neanderthalis sequences in modern Homo ADN indicates admixtures between these groups. Some archaic sequences are on positive selection pressure, thus suggesting that the extinct hominins might have facilitated the adaptation of H sapiens to new environments. | La comparaison de l’ADN d’Homo sapiens avec celui des grands singes ou des hommes archaïques informe sur les mécanismes de l’hominisation. Le séquençage de 1 000 génomes bien identifiés géographiquement a permis des études génomiques. En utilisant la diversité régionale des génotypes, un modèle de généalogie d’Homo sapiens a été proposé. L’origine de l’homme moderne est africaine et date d’environ 200 000 ans ; Il est sorti d’Afrique il y a 50 000 à 100 000 ans et a alors envahi le reste du monde. En Europe et en Asie, il a rencontré les hommes archaïques (Néanderthal et Denisova) et la présence de 1 à 3 % d’ADN néanderthalien dans le génome de l’homme moderne atteste de croisements entre les espèces. Certains gènes provenant de ces croisements ont été sélectionnés. |
| Since 2003 and the discovery of Mimivirus, the saga of giant viruses continues with the isolation of new amoeba viruses, which are now divided into seven distinct families, the origin (s) of which are still mysterious and controversial. Thanks to the isolation of 3 new members of the Pandoraviridae family, whose micrometric particles and genomes of more than 2 megabases encroach on the cellular world, we carried out a stringent re-analysis of their gene contents, using a combination of transcriptomic, proteomic and bioinformatic approaches. We concluded that the only scenario capable of accounting for the distribution and the huge proportion of orphan genes (“ORFans”) that characterize Pandoraviruses is that they were created de novo within the intergenic regions. This process, perhaps shared among other large DNA viruses, challenges the central paradigm of molecular evolution according to which all genes / proteins have an ancestry history. | Depuis 2003 et la découverte de Mimivirus, la saga des virus géants se poursuit avec l’isolement de nouveaux virus d’amibes qui se répartissent maintenant en sept familles bien distinctes, aux origines toujours aussi mystérieuses que controversées. À la faveur de l’identification de 3 nouveaux membres de la famille des Pandoraviridae, dont les particules de tailles micrométriques et les génomes de plus de 2 mégabases empiètent sur le monde cellulaire, nous avons procédé à une ré-analyse pointilleuses de leur contenu en gènes, aidé par les apports combinés de la transcriptomique, de la protéomique et de la bioinformatique. Nous en avons conclu que le seul scénario capable de rendre compte de la répartition et de l’énorme proportion de gènes orphelins qui caractérisent les Pandoravirus est qu’ils aient été créés de novo au sein des régions intergéniques. Ce processus, peut-être partagé par d’autres grands virus à ADN, vient remettre en question le paradigme central de l’évolution moléculaire selon lequel tous les gènes/protéines ont une histoire. |
| Human biological samples are key resources in unravelling physiopathological factors underlying diseases and influencing their outcome. By making use of these resources, genomics, proteomics and molecular imaging techniques have achieved unprecedented progress in the past decade. The development of genomics platforms, molecular imaging as well as bioinformatics allowed a significant development of the biomarkers field thus realizing significant advances towards personalized medicine. The exponential increase of data, their complexity, the necessity of their integration for analysis require the development of appropriate infrastructures. These latter should integrate experts from different fields as well as an optimal organisation of biobanks including novel access and exchange rules for biological material and data. | La recherche biomédicale connaît depuis le début du siècle un bouleversement de grande ampleur avec l’avènement de technologies à grand débit (les -omiques) appliquées à la biologie et associées à des approches biologiques, moléculaires ou aux techniques d’imagerie. Cette révolution méthodologique s’appuie sur l’analyse d’échantillons biologiques prélevés sur les patients puis conservés dans des biobanques. L’intégration des données massives obtenues par ces différentes technologies et leur analyse devrait permettre d’accroître nos connaissances des mécanismes complexes des pathologies humaines et une meilleure stratification des patients selon une nomenclature génétique ou moléculaire. L’accroissement exponentiel des données générées et leur complexité nécessitent cependant la mise en place d’infrastructures adaptées, de nouvelles modalités d’accès et d’échanges de ces données ainsi qu’une organisation optimisée des biobanques afin d’intégrer de nouvelles disciplines adaptées à l’analyse de ces données. |
| High throughput sequencing has opened up new clinical opportunities moving towards a medicine of precision. Oncology, infectious diseases or human genomics, many applications have been developed in recent years. The introduction of a third generation of nanopore-based sequencing technology, addressing some of the weaknesses of the previous generation, heralds a new revolution. Portability, real time, long reads and marginal investment costs, these promising new technologies point to a new shift of paradigm. What are the perspectives opened up by nanopores for clinical applications? | Le séquençage haut-débit a ouvert de nouvelles perspectives cliniques nous orientant aujourd’hui vers une médecine de précision. Cancérologie, infectiologie ou génomique humaine, de nombreuses applications ont vu le jour ces dernières années. L’arrivée sur le marché d’une troisième génération de technologie de séquençage fondée sur les nanopores, palliant certaines faiblesses de la génération précédente, annonce une nouvelle révolution. Portabilité, temps réel, lectures longues et coût d’investissement marginal, ces nouvelles technologies prometteuses laissent présager un nouveau changement de paradigme. Quelles sont les perspectives ouvertes par les nanopores pour les applications cliniques ? |
| Thanks to next-generation sequencing, the number of sequenced genomes grows rapidly, providing in particular ample examples for the sequence variability between homologous proteins. This article discusses data-driven probabilistic sequence models, which are able to extract a multitude of information from sequence data alone, including (i) structural features like residue-residue contacts, which are formed in the folded protein, (ii) protein-protein interaction interfaces and (iii) phenotypic effects of amino-acid substitutions in proteins. | Grâce au séquençage de nouvelle génération, le nombre de génomes séquencés augmente rapidement, fournissant notamment de nombreux exemples de la variabilité des séquences de protéines homologues. Cet article traite de modèles probabilistes fondés sur les données pour les séquences protéiques, qui sont capables d'extraire une multitude d'informations à partir de données séquentielles, dont (i) des caractéristiques structurelles telles que les contacts inter-résidus formés dans la protéine repliée, (ii) les interfaces d'interaction et (iii) les effets phénotypiques des substitutions d'acides aminés dans les protéines. |
| Reproducing routine bioinformatics analysis is challenging owing to a combination of factors hard to control for. Nextflow is a flow management framework that uses container technology to insure efficient deployment and reproducibility of computational analysis pipelines. Third party pipelines can be ported into Nextflow with minimum re-coding. We used RNA-Seq quantification, genome annotation and phylogeny reconstruction examples to show how two seemingly irreproducible analyzes can be made stable across platforms when ported into Nextflow. | La reproduction des analyses bio-informatiques de routine est difficile en raison d’une combinaison de facteurs difficiles à contrôler. Nextflow est un gestionnaire de flux (workflow manager) qui utilise la technologie des conteneurs pour assurer un déploiement et une reproductibilité efficace des pipelines d’analyse computationnelle. Les pipelines tiers peuvent être portés dans Nextflow avec un recodage minimum. Nous montrons ici à l’aide d’exemples concrets comment la quantification des niveaux d’expression, l’annotation de génomes et la reconstruction de phylogénie peuvent se révéler non reproductibles lorsqu’elles sont réalisées sur des plates-formes UNIX différentes, alors qu’elles deviennent stables lorsqu’elles sont déployées dans Nextflow. Nextflow est disponible sur [www.nextflow.io](http://www.nextflow.io). |
| Antigen receptors, which form the base of the adaptive immune system, are created stochastically by a DNA editing process called V(D)J recombination. As high-throughput sequencing enables to study the repertoire of these receptors, it is now possible to learn the probabilistic laws of this random process, and to use them to analyse receptors of interest, generate synthetic repertoires to create controls, or aid the identification of receptors that are specific to diseases, with possible applications for medical diagnostics. This article describes how these tasks can be performed using the IGoR software, which can learn statistical models from data, annotate existing sequences, or generate new synthetic ones with the same laws as the recombination process. | Les récepteurs d'antigènes, qui sont à la base du système immunitaire adaptatif, sont créés de manière stochastique par un processus d'édition de l'ADN appelé recombinaison V(D)J. Alors que le séquençage à haut débit permet maintenant d'étudier le répertoire de ces récepteurs, il devient possible d'apprendre les lois probabilistes de ce processus aléatoire, et de les utiliser afin d'analyser des récepteurs particuliers, d'engendrer des répertoires synthétiques à des fins de contrôle, ou bien d'aider à l'identification de récepteurs spécifiques de certaines maladies, avec des applications possibles pour le diagnostic médical. Cet article décrit comment ceci peut être réalisé à l'aide du logiciel IGoR, qui apprend des modèles statistiques à partir des données de séquençage, et permet d'annoter des séquences existantes ou bien d'en engendrer de nouvelles, synthétiques, en suivant les lois du processus de recombinaison. |
| Recent development in the proteomic technologies offers new perspectives in circadian biology and in particular the possibility to study post-translational modifications such as phosphorylation and acetylation. Applying in vivo proteomics on whole liver or on nuclear extracts, we were able to characterize the rhythmic liver proteome with unprecedented coverage. It allows the characterization of new rhythmic processes such as protein secretion, ribosome biogenesis, DNA repair, and polyploidy. In addition, the analysis of rhythmic post-translational modifications helps to understand the signal pathways involved and their consequences on hepatic metabolism. | Les progrès récents des techniques de protéomique offrent de nouvelles perspectives pour la biologie circadienne, et en particulier la possibilité d’étudier des modifications post-traductionnelles telles que la phosphorylation et l’acétylation. En utilisant la protéomique in vivo sur des extraits totaux de foie de souris ou des extraits nucléaires, nous avons pu caractériser le protéome rythmique du foie avec une résolution sans précédent, et ainsi révéler de nouveaux processus rythmiques tels que la sécrétion des protéines, la synthèse des ribosomes, la réparation de l’ADN ou la polyploïdie. De plus, l’analyse des modifications post-traductionnelles a permis de mettre en évidence les voies de signalisation impliquées et les conséquences sur le métabolisme hépatique. |
| Synthetic biology is an emerging science that aims to create new biological functions that do not exist in nature, based on the knowledge acquired in life science over the last century. Since the beginning of this century, several projects in synthetic biology have emerged. The complexity of the developed artificial bio-functions is relatively low so that empirical design methods could be used for the design process. Nevertheless, with the increasing complexity of biological circuits, this is no longer the case and a large number of computer aided design softwares have been developed in the past few years. These tools include languages for the behavioral description and the mathematical modelling of biological systems, simulators at different levels of abstraction, libraries of biological devices and circuit design automation algorithms. All of these tools already exist in other fields of engineering sciences, particularly in microelectronics. This is the approach that is put forward in this paper. | La biologie synthétique est une science émergente dont l’objectif est de créer de nouvelles fonctions biologiques, encore inexistantes dans la nature, à partir des connaissances sur le vivant acquises ce dernier siècle. Jusqu'à  peu, les systèmes biologiques synthétiques artificiels étaient de complexité raisonnable. Ce n’est plus le cas aujourd’hui, ce qui a conduit au développement de nombreux logiciels de conception assistée par ordinateur. Une des voies permettant la mise au point rapide et efficace de ces logiciels est l’adaptation d’outils existant déjà dans différents domaines de l’ingénierie, et en particulier la microélectronique. |
| Eukaryotic DNA replication starts at multiple sites distributed throughout the genome called origins of replication. The identification of the position of these origins in the genome, as well as the description of their sequence features and chromatin structure, have been the center of many studies over the last years. A handful of sophisticated methods has been developed to capture replication initiation events, to detect replication factors binding sites onto the chromatin and to computationally analyze these data at the genome scale. Yet, we remain far from fully understanding how these origins of replication are specified in the genome and how DNA replication initiation is regulated. The aim of this review is to provide the reader with a detailed and curated list of the latest findings regarding the nature of origins of replication in the human genome. | La réplication de l’ADN s’initie au niveau de régions précises du génome appelées origines de réplication. Ces dernières années ont vu l’émergence de technologies sophistiquées à même d’identifier les sites d’initiation et les sites de liaison des facteurs de la réplication à l’échelle du génome. Malgré ces avancées, le mystère demeure quant aux facteurs (génétiques et chromatiniens) capables de recruter la machinerie de réplication au niveau des origines, notamment chez les mammifères. Cette revue a pour but de clarifier nos connaissances sur la nature des origines de réplication chez l’homme, les liens avec les réarrangements chromosomiques fréquemment observés dans les pathologies humaines et de mettre en lumière les défis scientifiques dans ce domaine. |
| Animal venoms are complex chemical cocktails, comprising a wide range of biologically            active reticulated peptides that target with high selectivity and efficacy a variety of            enzymes, membrane receptors, ion channels...Venoms can therefore be seen as large natural            libraries of biologically active molecules that are continuously selected and highly            refined by the evolution process, up to the point where every molecule is endowed with            pharmacological properties that are highly valuable in the context of human use and drug            development. Therefore, venom exploration constitutes a prerequisite to drug discovery.            However, mass spectrometry and transcriptomics via NGS (Next Generation            Sequencing) studies have shown the presence of up to 1000 peptides in the venom of single            species of cone snails and spiders. Therefore the global animal venom resource can be seen            as a collection of more than 50 to 100 000 000 peptides and proteins of which only            ~5000 are known. That            extraordinary “Eldorado” of bio-optimized compounds justifies the development of more            global and cutting-edge strategies and technologies to explore this resource more            efficiently than actually. De novo developed approaches and recently            obtained results will be described. | L’analyse des venins animaux révèle une complexité insoupçonnée qui permet tout d’abord            aux animaux venimeux : serpents, araignées, scorpions, escargots marins, insectes,            poissons, et autres anémones...de chasser et/ou de se défendre. Mais les venins            constituent également une ressource immense en molécules bio-optimisées, que les            chercheurs explorent activement dans le but d’identifier de nouveaux médicaments d’intérêt            pour l’Homme. Les dernières connaissances scientifiques et technologiques, les découvertes            réalisées dans le domaine de la compréhension de ce que sont les venins, et les exemples            les plus marquants et prometteurs en matière d’ « exploitation » à des fins médicales            humaines des composés présents dans les venins, seront exposés. |
| Over the past decade, techniques based on chromosome conformation capture (3C) have accelerated our understanding of eukaryote’s nuclear architecture. Coupled to high throughput sequencing and bioinformatics they have unveiled different organizational levels of the genome at an unprecedented scale. Initially performed using large populations of cells, a new variant of these techniques can be applied to single cell. Although it can be shown that chromosome folding varies from one cell to the other, their overall organization into topologically associating domains is conserved between cells of the same population. Interestingly, the predicted chromosome structures reveal that regions engaged in trans-chromosomal interactions are preferentially localized at the surface of the chromosome territory. These results confirm and extend previous observations on individual loci therefore highlighting the power of 3C based techniques. | Au cours de la dernière décennie, les différentes techniques dites de capture de la conformation des chromosomes (3C) ont accéléré notre compréhension de l’architecture nucléaire des cellules eucaryotes. Couplées aux technologies de séquençage à haut débit et aux traitements bio-informatiques, elles ont révélé différents niveaux d’organisation du génome à une échelle sans précédent. Il est maintenant possible d’appliquer ces techniques à l’étude d’une cellule unique, afin de déterminer les propriétés de repliement des chromosomes et de comprendre comment ces derniers interagissent les uns avec les autres. Ces résultats vont au-delà de ce qui était connu et démontrent la puissance des approches de type 3C. |
| Advances in genomics, bioinformatics and the creation of model organisms have identified many genes associated with polycystic kidney diseases. Historically, these genes were not necessarily associated with ciliopathies, but it appeared that many connections can be made between the cystic kidney disease and function of the primary cilium. Indeed, the proteins encoded by these genes are localized to the cilium itself, to the basal body or are known to regulate the expression and localization of ciliary proteins. The goal of this article is to describe the multiple cellular processes that may lead to the development of renal cysts if they are deregulated. These include changes in proliferation rate, cell polarity or signaling pathways involved in embryonic kidney development. To highlight the role of the primary cilium in cystogenesis, I will discuss several studies investigating the function of ciliary genes and cilia in the kidneys of different model organisms. | Les avancées en génomique et en bio-informatique, ainsi que la création d’organismes modèles, ont permis d’identifier de nombreux gènes associés à la formation de kystes rénaux. Même si ces gènes ne sont pas obligatoirement liés aux ciliopathies, de nombreuses connexions ont été identifiées entre les maladies kystiques du rein et les fonctions du cil primaire. En effet, les gènes associés aux kystes rénaux codent pour des protéines qui sont localisées au niveau du cil lui-même ou au niveau du corps basal, ou encore qui régulent l’expression et la localisation de protéines ciliaires. Le but de cet article est de décrire les multiples processus cellulaires qui, lorsqu’ils sont dérégulés, peuvent conduire à l’apparition de kystes rénaux : modifications de la prolifération ou de la polarité cellulaires, altérations des voies de signalisation impliquées dans le développement embryonnaire rénal. Afin d’éclairer le rôle du cil primaire dans la formation de kystes rénaux, je discuterai plusieurs études qui ont caractérisé la fonction des gènes ciliaires et du cil dans les reins de différents organismes modèles. |
| Ciliopathies are a large group of human disorders caused by dysfunction of primary or motile cilia and unified by their overlapping clinical features (brain malformations, retinal dystrophy, cystic kidney disease, liver fibrosis and skeletal abnormalities). Ciliopathies are mendelian disorders with prominent genetic heterogeneity and marked allelism between different clinical entities, which are in part explained by the recently identified functional modules and multi-protein complexes formed by ciliopathy-associated gene products. The current review provides an updated snapshot of this complex evolving field, highlighting the key phenotypic features and causative genes for commonly-studied ciliopathies and summarizing our emerging understanding of the correlations between the functions of subgroups of genes and clinical sub-types of ciliopathies. Using the example of Joubert syndrome, a ciliopathy characterized by a distinctive hindbrain malformation and caused by mutations in more than 20 different genes, this work also reviews the principal methods used for new gene identification, including candidate gene approaches, homozygosity mapping as well as high throughput next-generation and exome sequencing. | On désigne sous le terme de ciliopathies un groupe de maladies causées par le dysfonctionnement des cils primaires ou des cils mobiles, qui présentent des phénotypes récurrents : malformations cérébrales, dystrophie rétinienne, maladie rénale kystique, fibrose hépatique et anomalies squelettiques. Ces maladies, dont l’hérédité est mendélienne, présentent une hétérogénéité génétique importante et un allélisme marqué entre différents syndromes. Cet allélisme est partiellement expliqué par l’existence de modules fonctionnels et de complexes multiprotéiques formés par les produits des différents gènes impliqués. Cette revue décrit les principaux signes cliniques et causes génétiques des ciliopathies les plus étudiées, en illustrant les importants chevauchements observés entre les divers syndromes. Nous discutons, en nous fondant sur l’exemple du syndrome de Joubert, une ciliopathie caractérisée par une malformation cérébelleuse spécifique, les principales méthodes pour l’identification de nouveaux gènes. |
| Protein tyrosine kinases (TK) transmit intracellular signaling induced by many extracellular stimuli resulting in cell growth or adhesion. Deregulation of their activity leads to malignant cell transformation that plays an important role in human cancer. The signaling pathways involved in this oncogenic process are however only partially elucidated. Interestingly, SILAC-based quantitative proteomics allow the identification of the whole spectrum of TK substrates and the dynamic of phosphorylation state involved in oncogenic signaling. For example, this approach has highlighted the unsuspected complexity of the oncogenic signaling induced by the TK Src in colorectal cancer (CRC) cells. In this review, we describe a new SILAC-based technology applied to in vivo models of human tumors engrafted in nude mice. This method revealed significant differences between Src-oncogenic signaling of CRC cells in tumors and in culture. Finally, we discuss the interest of SILAC with recently described in vivo proteomic methods and in cancer, including the analysis of oncogenic signaling in tumor progression and the anti-tumoral activity of TK inhibitors in vivo. | Les tyrosine-kinases (TK) régulent la signalisation intracellulaire induite par de nombreux stimulus extracellulaires et conduisent à la croissance ou à l’adhésion cellulaires. La dérégulation de leur activité leur confère des propriétés oncogéniques qui contribuent à la formation de cancers chez l’homme. Cependant, les voies de signalisation impliquées ne sont que partiellement élucidées. Dans ce contexte, l’analyse par spectrométrie de masse de type SILAC (stable isotope labelling with amino acids in cell culture) permet de caractériser l’ensemble des substrats et la dynamique de phosphorylation activée par ces TK. Cette approche a ainsi mis en évidence une complexité inattendue de la signalisation oncogénique induite par la TK Src dans les cellules de cancer colorectal (CCR). Dans cette revue, nous décrivons une nouvelle méthode de type SILAC appliquée à des modèles in vivo de tumeurs humaines xénogreffées chez la souris immunodéprimée. L’application de cette méthode aux tumeurs colorectales a révélé des différences importantes dans la signalisation dépendante de Src in vivo et in vitro. Enfin, nous discutons l’intérêt du SILAC par rapport à d’autres méthodes de protéomique in vivo, ainsi que dans ses applications en cancérologie. |
| In this article, I argue that the problematic of “race and medicine”, which has been the object of many recent debates, has a long history that it may be useful to understand better. I show more specifically that, from the very first uses of the concept of “race” in natural history during the XVIIIth century, medical concepts and analogies served as important models. These medical models were especially useful to analyze “races” as alterations from an original identity. Different analogies are studied here. 1. The analogy between races’ peculiar temperaments and morbid alterations of human constitution. 2. The analogy between the transmission of the alterations along generations and hereditary diseases. In this second analogy, I differentiate between two models: the degeneration of the human type and the transmission of a molecular alteration of one character. | Cet article propose de prendre un peu de distance vis-à-vis du retour actuel de la notion de « race » dans le champ biomédical, en examinant le lien intime qui existe entre pensée médicale et problématique de la race lors de l’émergence du concept naturaliste de « race » aux XVIIIe-XIXe siècles. Il montre comment l’analogie avec les pathologies a été mobilisée alors par les naturalistes pour penser la « race » comme altération d’une identité d’origine, à travers, d’une part, le modèle des tempéraments maladifs, d’autre part celui des maladies héréditaires. |
| Since its discovery at the beginning of the 20th century, the blood-brain barrier (BBB)            has been considered for a long time as a “physical barrier” able to limit brain            distribution of highly molecular weight and/or polar compounds. This early concept of an            anatomical barrier between the blood and the brain was supported by the finding of unique            tight junctions between the brain endothelial cells so that they formed a continuous wall            preventing the paracellular diffusion of solutes. In the middle of the 50’s, BBB has been            proposed as a “biochemical barrier” able to control the supply of brain to essential            nutriments. More recently, BBB was evidenced as a key element in controlling effects of            central nervous system drugs, since it plays a critical role in the uptake and efflux of            drugs from the blood to the brain, or vice versa, hence affecting their            concentrations and effects in the central nervous system (CNS). The BBB has therefore been            more recently defined as a “pharmacological barrier” since the endothelial cells were            found to contain a range of metabolizing enzymes and transporters that control the rate            and extent of drugs reaching the brain parenchyma via transcellular            pathway. The emergence of new quantitative proteomic approaches allows quantifying these            transporters and enzymes at the BBB, opening the way to identify new drugs that may be            targeted to the brain. | Depuis sa découverte au début du 20e siècle, la barrière hémato-encéphalique            (BHE) a longtemps été considérée comme une  ≪ barrière physique ≫ limitant l’entrée dans            le cerveau de composés ayant soit un haut poids moléculaire soit une forte polarité. Dans            les années 50, la découverte de systèmes de transport assurant l’entrée cérébrale de            composés endogènes tels que le glucose et les acides aminés a conduit à lui donner le nom            de  ≪ barrière biochimique ≫ permettant une nutrition sélective du cerveau. Depuis            une vingtaine d’années, la pharmacologie des médicaments du            système nerveux central s’est vue totalement reconsidérée en            raison de la détection au niveau de la BHE de systèmes de transport des            médicaments facilitant ou au contraire s’opposant à leur entrée            dans le cerveau mais également d’enzymes du métabolisme des            médicaments. Le développement de la biologie moléculaire et de            méthodes analytiques extrêmement sensibles, telles que la            spectrométrie de masse en tandem appliquée au dosage de protéines,            a permis d’identifier non seulement la nature mais également la quantité            de chacune de ces protéines au niveau de la BHE. Appliquées dans un            premier temps aux modèles animaux utilisés en pharmacologie            expérimentale, ces techniques ont plus récemment permis de quantifier ces            transporteurs et enzymes au niveau de la BHE humaine. Une des applications possibles de            ces travaux consisterait à concevoir des nouveaux médicaments en fonction de            leur capacitaé interagir avec ces transporteurs de manière à permettre leur vectorisation            dans le cerveau. |
| In the last decade, the applications known as “web 2.0” (Facebook, Youtube, Twitter…) have changed our daily life and gradually influence the field of research. This article aims at proposing a critical overview of these new services, and emphasizes the changes induced for researchers (practice of scientific publication, sharing and mutualization of research data and discussion between researchers…) especially in the field of biology/medicine. A focus is done on the limitations that prevent most of scientists from using these services in their common practice (lack of knowledge about these tools, time-consuming, fear of sharing data and ideas). Despite these restrictions, some mutations affecting researcher’s information uses are unavoidable, and these new tools may rapidly contribute to scientific advances. | Les nouvelles applications du web dites web 2.0 (Facebook, Youtube, Twitter, etc.) ont envahi notre quotidien et s’immiscent peu à peu dans le domaine de la recherche. Le présent article se propose d’en faire un panorama critique et de pointer les évolutions qu’elles induisent : pratiques de publications scientifiques, mise en débat des idées, partage et mutualisation des données de la recherche, etc. Un certain nombre de freins à l’adoption de ces nouveaux outils par les chercheurs persistent cependant, obstacles qui, s’ils ne sont pas levés, limiteront leur utilisation et leur participation aux avancées scientifiques. |
| Recent advances in cancer research have led to the development of very expensive new drugs for cancer treatment: the targeted therapies. However, the introduction of these new therapeutic agents which costs are increasing could threaten the diffusion of these innovations. It is thus necessary to determine whether the use of targeted therapies yields clinical benefits that justify their increasing cost. The development of companion diagnosis tests to target drugs and thus to select those patients most likely to benefit from the treatment may provide a useful means of containing the progress of health care expenditures and improve the cost/benefit ratio. In this paper, we present current estimates of health care expenditures linked to the use of targeted therapies for cancer care. We also discuss some of the issues related to the regulatory decisions (pricing and reimbursement) concerning the test/drug couple. | Les avancées récentes de la biologie moléculaire ont conduit à la mise à disposition de nouvelles molécules très coûteuses en cancérologie : les thérapies moléculaires ciblées. Toutefois, des difficultés à faire face à l’introduction de nouvelles thérapeutiques dont les coûts sont croissants pourraient en menacer la diffusion. Actuellement, savoir si le bénéfice thérapeutique obtenu justifie l’utilisation de ces molécules onéreuses apparaît comme un impératif social. Une approche thérapeutique qui consiste à conditionner la prescription d’un médicament à l’existence d’un biomarqueur compagnon pourrait permettre de contenir la progression des dépenses en médicaments anticancéreux, tout en améliorant l’efficacité de thérapies mieux adaptées aux caractéristiques de la tumeur. Dans cet article, nous dressons un état des lieux des dépenses liées à l’utilisation des traitements ciblés, associés ou non à un test diagnostique compagnon ; nous abordons aussi certains enjeux en termes de décision de prise en charge et de taux de remboursement des couples biomarqueurs/médicaments ciblés. |
| Genomics of breast cancer is paving the way towards more and more tailored treatments. The number of molecularly targeted therapies under development is increasing. In parallel, the high-throughput analyses revealed the molecular heterogeneity of disease, and identified several very different molecular subtypes, numerous and sometimes very scarce molecular alterations, and multigenic signatures predictive for clinical outcome, some of which are being tested in prospective clinical trials. This molecular segmentation of breast cancer and the multitude of new drugs to be tested (alone and in combination) lead to develop clinical trials based on the molecular profile of tumors to guide the patient towards the most suitable drug. | La génomique du cancer du sein ouvre la voie à des traitements toujours plus personnalisés. Alors que le nombre de thérapies ciblées en développement augmente, les analyses à haut débit ont révélé l’hétérogénéité moléculaire du cancer du sein, identifié plusieurs sous-types moléculaires de la maladie très différents les uns des autres, un grand nombre d’altérations oncogéniques parfois très rares, et des signatures multigéniques prédictives de l’évolution clinique, dont certaines sont en cours de validation dans des essais cliniques prospectifs. Cette segmentation moléculaire du cancer en entités rares et la multitude de nouvelles molécules à tester (seules et en combinaison) conduisent à mettre en place des essais thérapeutiques basés sur le profil moléculaire des tumeurs afin d’orienter les patientes vers la molécule la plus adaptée. |
| This paper examines the emergence and development of one of the key components of genomics, namely gene expression profiling. It does so by resorting to computer-based methods to analyze and visualize networks of scientific publications. Our results show the central role played by oncology in this domain, insofar as the initial proof-of-principle articles based on a plant model organism have quickly led to the demonstration of the value of these techniques in blood cancers and to applications in the field of solid tumors, and in particular breast cancer. The article also outlines the essential role played by novel bioinformatics and biostatistical tools in the development of the domain. These computational disciplines thus qualify as one of the three corners (in addition to the laboratory and the clinic) of the translational research triangle. | Cet article analyse l’émergence et le développement d’un des domaines clés de la génomique,  celui de l’expression génique (gene expression profiling), en utilisant des méthodes d’analyse informatisée et de cartographie du contenu des publications scientifiques. Les résultats de cette analyse détaillent le rôle central joué par l’oncologie dans le développement de ce domaine de recherche.  Des démonstrations de principe utilisant un organisme modèle végétal ont rapidement débouché sur des preuves de l’utilité de cette approche dans le cas des hémopathies malignes et des applications dans le domaine des tumeurs solides, notamment les cancers du sein. L’étude met également en relief l’importance de la bioinformatique et des biostatistiques comme conditions de possibilité de ce type de recherches, qui s’imposent dès lors comme le troisième pôle, en plus du laboratoire et de la clinique, du triangle de la recherche translationnelle. |
| Life Sciences are built on observations. Right now, a more systemic approach allowing to integrate the different organizational levels in Biology is emerging. Such an approach uses a set of technologies and strategies allowing to build models that appear to be more and more predictive (omics, bioinformatics, integrative biology, computational biology…). Those models accelerate the rational development of new therapies avoiding an engineering based only on trials and errors. This approach both holistic and predictive radically modifies the discovery and development modalities used today in health industries. Moreover, because of the apparition of new jobs at the interface of disciplines, of private and public sectors and of life sciences and engineering sciences, this implies to rethink the training programs in both their contents and their pedagogical tools. | Les sciences de la vie se sont construites sur l’observation. Actuellement, une approche plus systémique permettant de rapprocher les différents niveaux d’organisation émerge. Elle s’appuie sur un ensemble de technologies et de stratégies permettant de construire des modèles de plus en plus prédictifs (« omiques », bio-informatique, biologie intégrative, biologie computationnelle, etc.). Ces modèles accélèrent le développement rationnel de nouvelles thérapies en évitant une ingénierie basée seulement sur l’essai et l’erreur. Cette approche à la fois holistique et prédictive modifie radicalement les modes de découvertes et de développement actuellement en œuvre dans les industries de santé. Elle implique aussi, face à l’émergence de nouveaux métiers à l’interface des disciplines des secteurs des sciences de la vie et des sciences de l’ingénieur, de repenser les cursus de formation des métiers de santé tant dans leurs contenus que dans les outils pédagogiques. |
| Complex traits, like the susceptibility to common diseases, are controlled by numerous genomic regions which individual effect is generally weak. These observations led geneticists to develop an experimental system to dissect the genetic of complex traits in the mouse. The Collaborative Cross (CC) is a genetic reference population of over 300 inbred lines derived from eight inbred strains of three Mus musculus sub-species that captures 90% of the genetic variation known in the mouse genome. We present here the generation and the characteristics of the CC and we report the results of the first experiments with partially inbred CC lines. | Les caractères complexes, comme la vulnérabilité des personnes à une maladie commune, sont contrôlés par des régions génomiques nombreuses dont les effets phénotypiques sont généralement faibles. Partant de ce constat, des généticiens ont développé un nouveau système expérimental pour disséquer la génétique des caractères ­complexes chez la souris. Le Collaborative Cross est une population génétique de référence comprenant plus de 300 lignées consanguines issues de huit lignées appartenant à trois sous-espèces de Mus musculus et ayant capturé 90 % du polymorphisme connu chez la souris. Nous décrivons ici la fabrication et les propriétés du Collaborative Cross et rapportons les résultats des premières expériences ­effectuées sur des lignées en cours d’obtention. |
| It is now well established that an immune response to cancer is elicited in humans, as demonstrated in part by the identification of autoantibodies against a number of tumor-associated antigens in sera from patients with different types of cancer. During these past few years, proteomic approaches have been developed to identify tumor-associated antigens and their cognate autoantibodies. Detection of a panel of serum autoantibodies has thus been proposed as a new method for early cancer diagnosis. Early detection seems to be particularly adequate in high-risk populations, such as heavy smokers for lung cancer or in women with high mammographic density for breast cancer. In this review, we highlight the features of serum autoantibody biomarkers and outline the proteomic strategies employed to identify and validate their use in clinical practice for cancer screening and diagnosis. We particularly emphasize the clinical utility of autoantibody signatures, using the examples of lung and breast cancer. Finally, we discuss the challenges remaining for clinical validation. | Il est clairement établi que le système immunitaire réagit très précocement à l’apparition et au développement d’une masse tumorale. Cette réaction fait intervenir une réponse cellulaire (activation des lymphocytes T) mais aussi une réponse humorale (production d’anticorps) contre des autoantigènes tumoraux devenus fortement immunogènes. Durant ces dix dernières années, des méthodes de protéomique ont été développées afin d’identifier les autoanticorps circulants et les antigènes qui leur correspondent dans différents types de cancer. La détection dans le sérum des patients d’un panel d’autoanticorps dirigés contre des protéines tumorales a ainsi été proposée comme nouvelle stratégie diagnostique en cancérologie. Cette signature humorale semble tout particulièrement adaptée à la détection précoce des cancers, notamment ceux du sein et du poumon. Elle présente un grand intérêt pour les patients qui ont un risque élevé de développer des cancers comme par exemple les sujets tabagiques chroniques, et pour lesquels il y a un déficit d’examens complémentaires. |
| Rat and mice are privileged tools for scientists. However, despite obvious advantages, such as a larger size, more faithful reproduction of human diseases, and utility for physiological and cognitive studies, rats have suffered from limited genetic technologies such as targeted mutagenesis. However, the gap between rat and mouse for genetic approaches will soon disappear with the recent advances of zinc finger nucleases applicable to early-stage rat embryos and the successful derivation of germ line competent rat ES cells, almost thirty years after murine ES cells. This will lead to new opportunities and to increase our capacity to model human pathologies. | Le rat et la souris sont, depuis déjà longtemps, des modèles de choix pour l’étude de la biologie des mammifères : faciles d’entretien, ils offrent aussi toute une panoplie de lignées génétiquement pures et de mutants bien caractérisés. Bien que longtemps préféré à la souris en raison de sa taille et de sa physiologie, le rat a progressivement été délaissé au profit de la souris, espèce chez laquelle les techniques de mutagenèse dirigée alimentent depuis plus de vingt ans le répertoire des modèles d’études. Aujourd’hui, deux avancées techniques devraient changer la donne : l’utilisation de nucléases artificielles à doigts de zinc pour inactiver un gène d’intérêt dès les premiers stades du développement et la dérivation et la manipulation génétique de cellules ES (embryonic stem cells) de rat. Nul doute que les années qui viennent verront se multiplier les modèles de maladies humaines établies chez le rat. |
| Novel strategies are needed to treat epilepsy, in order to ensure efficiency, security and prevention. The search for innovating anti-epileptics is based on finding appropriate target molecules, among which the most pertinent appear to be chlore and potassium channels. Transcriptomics and proteomics are also prone to detect genes or proteins implicated in the disease, in particular when biopsies from healthy and epileptic brains are compared. Animal genetic models provide information about epilepsies with a unique origin. Finally some targets are identified through fortuitous findings from research in other fields, notably that of pro-inflammatory cytokines. | Des stratégies nouvelles sont nécessaires pour le traitement de l’épilepsie, du point de vue de l’efficacité, de la sécurité et de la prévention. La recherche d’anti-épileptiques innovants est basée sur le choix de cibles biologiques appropriées, parmi lesquelles les plus pertinentes semblent être les canaux chlore et potassium. L’analyse transcriptomique/protéomique est également susceptible de révéler des gènes ou des protéines impliquées dans la maladie, notamment par la comparaison entre biopsies de tissu cérébral sain et épileptique. Des modèles génétiques animaux permettent d’analyser des épilepsies dont l’étiologie est unique. Enfin certaines cibles peuvent être découvertes fortuitement à l’occasion de programmes de recherche portant sur d’autres domaines, notamment sur les cytokines pro-inflammatoires. |
| Cellular rhythms represent a field of choice for studies in system biology. The examples of circadian rhythms and of the cell cycle show how the experimental and modeling approaches contribute to clarify the conditions in which periodic behavior spontaneously arises in regulatory networks at the cellular level. Circadian rhythms originate from intertwined positive and negative feedback loops controlling the expression of several clock genes. Models can be used to address the dynamical bases of physiological disorders related to dysfunctions of the mammalian circadian clock. The cell cycle is driven by a network of cyclin-dependent kinases (Cdks). Modeled in the form of four modules coupled through multiple regulatory interactions, the Cdk network operates in an oscillatory manner in the presence of sufficient amounts of growth factor. For circadian rhythms and the cell cycle, as for other recently observed cellular rhythms, periodic behavior represents an emergent property of biological systems related to their regulatory structure. | Les rythmes cellulaires representent un domaine d’investigation de choix pour la biologie des systemes. Les exemples des rythmes circadiens et du cycle cellulaire montrent comment l’experience et la modelisation permettent de clarifier les conditions dans lesquelles les comportements periodiques surviennent de maniere spontanee au sein des reseaux de regulation cellulaire. Les rythmes circadiens resultent de boucles de retroactions positives et negatives controlant l’expression de genes de l’horloge. Le cycle cellulaire repose sur de multiples regulations entrecroisees au sein d’un reseau de kinases dependantes de cyclines. Dans les deux cas, comme pour d’autres rythmes cellulaires decrits au cours des annees recentes, le comportement periodique represente une propriete emergente des systemes biologiques liee a leurs regulations. |
| Integrative biology currently undergoes a deep renewal as we witness the increasing influence of systems biology, which explores life’s logic, and of synthetic biology, which exploits it. | La biologie intégrative connaît actuellement un profond renouveau avec la montée en puissance de la biologie systémique qui explore la logique du vivant et de la biologie synthétique qui l’exploite. |
| At the beginning of 1990s, the first human genome maps put in the front of the scene the very large scale biology. However, it will take a decade to convince the French scientists of the interest of this approach and the politicians of that to invest in the future Genopole, a « genomic valley » who will group together researchers, academics and industrialists. | Au début des années 1990, les premières cartes du génome humain mettent au devant de la scène la biologie à très grande échelle. Cependant, il faudra une décennie pour convaincre les scientifiques français de l’intérêt de cette approche et les politiques de celui d’investir dans le futur Genopole®, une « vallée de la génomique » qui regroupera chercheurs, universitaires et industriels. |
| Mass spectrometry-based quantitative proteomics strategies are ideally adapted to the detection of global protein changes between different biological samples. Among these, SILAC (stable isotope labelling by amino acids in cell culture) has demonstrated a great potential. This method is extremely accurate and relatively easy to apply for the quantification of proteins extracted from cultured cells. SILAC involves cell culture either in regular culture media (“light” protein synthesis) or in media where amino acids have been replaced by their isotopically labelled counterparts (“heavy” protein synthesis). Cell populations to be compared can be mixed and treated as a single sample, which allows downstream sample preparation without the risk of introducing quantification errors. During mass spectrometry analysis, the relative protein abundance between biological samples can be calculated from the intensities of heavy and light peptides. As shown by numerous applications in biological and clinical studies, SILAC represents a promising method for the elucidation of cellular and physio-pathological mechanisms and for the identification of disease biomarkers. The restriction of SILAC to the quantification of proteins from cultured cells has just been overcome with the description in a recent paper of a SILAC mouse, which will allow this technology to be applied to the differential study of tissues and biological fluids from model animals. | Les approches de protéomique quantitative basées sur la spectrométrie de masse sont parfaitement adaptées à la détection de changements au niveau protéique entre échantillons biologiques. Parmi ces techniques, la méthode SILAC (stable isotope labelling by amino acids in cell culture) a démontré un réel potentiel. Cette méthode s’avère en effet être précise et relativement simple à mettre en oeuvre pour quantifier les protéines extraites de cellules en culture. Le principe est le suivant : les cellules sont cultivées dans un milieu contenant soit des acides aminés naturels (synthèse de protéines « légères »), soit leurs équivalents isotopiquement marqués (synthèse de protéines « lourdes »). Les populations cellulaires à comparer sont mélangées et traitées comme un seul échantillon, ce qui permet de préparer les protéines d’intérêt sans risquer d’introduire des erreurs de quantification. Au cours de l’analyse par spectrométrie de masse, l’abondance relative entre les échantillons biologiques peut être calculée pour chaque protéine en comparant l’intensité des peptides légers et lourds. Comme le montrent ses applications à diverses problématiques biologiques et cliniques, la méthode SILAC est particulièrement prometteuse pour l’élucidation des mécanismes moléculaires impliqués dans les grandes fonctions cellulaires, ainsi que pour l’identification de biomarqueurs de maladies. La limitation de la méthode SILAC à la quantification de protéines issues de cellules en culture vient d’être levée suite à la description d’une souris SILAC dont toutes les protéines sont marquées isotopiquement. Ces travaux laissent présager une extension de cette stratégie analytique à l’étude différentielle de tissus et de fluides biologiques d’animaux modèles. |
| Since several decades anti-oxidants have been much studied, and scientists have tried to prove the preventive and curative effects in many chronic diseases. However, it is not  uncommon to find highly contradictory clinical results, which may explain that consumers are less enthusiastic for anti-oxidants food supplements. First of all, definitions should be reviewed, such as that of free radicals (FR); all of them are not toxic. Some of them, such as nitric oxide, are necessary for the proper physiological functioning of the body, and eliminating them would be a mistake! However, other reactive oxygen species (ROS), which are not FR, are toxic, such as hydrogen peroxide. We have also redefined the oxidative  stress, which it is not only the result of an imbalance between oxidants and anti-oxidants, but also the consequence of imbalance in the cellular redox status. The mechanisms of action, bioavailability, synergy and methods to determine the level of anti-oxidants are very sensitive topics, and it is crucial to study them if we want to obtain reliable clinical studies.  Given the failure of clinical studies about anti-oxidant, we try to explain strategies which should be followed. First of all, the nature of the anti-oxidant is important; and an anti-oxidant from a natural origin must be preferred. Then, we proposed that the dose-effect was certainly responsible for the failure of tests. Indeed, doses administered in the studies was either too weak to obtain significant results, or too high, becoming pro-oxidative and eliminating the basal concentration of ROS (physiological role). Involvement of mitochondria and glycation are particularly discussed. Nutrigenomics and nutrigenetics are also discussed, which study the interactions between genetics and nutrition. Genetic polymorphism can explain the variable absorption of micronutrients. This concept leads to a truth believed by all scientists, namely the need to provide the right anti-oxidant, in adequate quantity, at the right place, at  the right time and for a particular individual. To increase the anti-oxidant capacity of the body, the exogenous intake of anti-oxidants must be increased or the endogenous synthesis of anti-oxidants (SOD, GPX, GSH) must be stimulated. Targeting mitochondria and increasing their overall anti-oxidant defence system will be a challenge. Increasing the bioavailability of anti-oxidants and studying their passage through the blood-brain barrier must be also taken in consideration. | Depuis plusieurs décennies, les anti-oxydants ont été beaucoup  étudiés, et les scientifiques cherchent à prouver leurs effets préventifs et curatifs dans certaines pathologies chroniques. Cependant, il n'est pas rare de trouver des études cliniques aux résultats très contradictoires, ce qui peut expliquer en partie la perte d'engouement du consommateur pour les compléments alimentaires anti-oxydants. Avant toute chose, des définitions doivent être revues, comme celle des radicaux libres (RL) ; ils ne sont pas tous toxiques. Certains d'entre eux, comme le monoxyde d'azote, sont nécessaires au bon fonctionnement physiologique de l'organisme, et les éliminer serait une erreur ! Par contre, d'autres espèces réactives de l'oxygène (ROS), qui ne sont pas des RL, sont toxiques pour l'organisme ; c'est le cas du peroxyde d'hydrogène qui est toxique. Nous avons également redéfini le stress oxydatif : il n'est pas le  simple résultat d'un déséquilibre entre oxydants et  anti-oxydants, mais également la conséquence du déséquilibre de l'état redox cellulaire. Les mécanismes d'action, la biodisponibilité, la synergie et les méthodes de dosage des anti-oxydants sont des thèmes très sensibles, et il est primordial de les étudier en profondeur si l'on veut aboutir à des études cliniques fiables. Face à l'échec des études cliniques utilisant les anti-oxydants, nous avons tenté d'expliquer les stratégies à suivre. Tout d'abord, la nature de l'anti-oxydant est importante, il faut  toujours préférer un anti-oxydant d'origine naturelle. Ensuite, nous avons expliqué que l'effet-dose était certainement responsable de l'échec des essais. En effet, la dose administrée dans les études était soit trop faible pour obtenir des résultats significatifs, soit trop forte, devenant ainsi pro-oxydante et éliminant la concentration basale de ROS (rôle physiologique). Nous avons mis en lumière de nouveaux mécanismes, comme l'implication de la mitochondrie et des phénomènes de glycation dans l'établissement d'une multitude de physiopathologies. La nutrigénomique et la  nutrigénétique ont été abordées: elles étudient les interactions entre le patrimoine génétique et l'alimentation. Le polymorphisme génétique explique la variabilité de l'absorption des micronutriments. Ce dernier thème aboutit à affirmer la nécessité de fournir le bon anti-oxydant, en quantité adéquate, au bon endroit et au bon moment et pour un individu particulier. Pour accroître la capacité anti-oxydante globale de l'organisme, il faut augmenter l'apport exogène en anti-oxydants ou stimuler la synthèse endogène d'anti-oxydants (SOD, GPX, GSH). D'autre part, il faut cibler la mitochondrie et intensifier sa défense  globale (véritable défi à relever), augmenter la  biodisponibilité des anti-oxydants, et étudier leur passage à travers la barrière hémato-encéphalique. |
| The production and implementation of methodologies allowing the construction of coherent, precise and trustworthy predictive biological models has become an inescapable necessity. The financial stakes attached to this reality are very high indeed, be it in the public or the private domains (health, research, pharma and foodstuffs industries, environment, etc.). Modelling biological systems is widely presented as a problem in computational sciences. While certainly very true for low complexity, practically continuous systems, this view cannot be upheld in the case of discontinuous, hyper-complex systems such as living entities. In these domains, modelling becomes a problem in biology assisted by computational sciences and certainly not the obverse. The following article will attempt to demonstrate why it is so, using concrete examples. | La nécessité d’élaborer et mettre en oeuvre des méthodes permettant une modélisation prédictive cohérente, fiable et précise des systèmes biologiques est devenue une évidence tant les enjeux économiques qui y sont liés sont importants. Cela est vrai au niveau industriel (pharmacologie, agroalimentaire et environnement, etc.) comme au niveau public (santé, recherche, etc.). On admet communément que la modélisation est avant tout une affaire d’informatique. Bien que cela se vérifie dans le cas des systèmes « continus » ou peu complexes, il n’en est pas de même en ce qui concerne les systèmes « discontinus » ou hyper-complexes que sont les systèmes vivants par exemple. Dans ces domaines, la modélisation devient une affaire de biologie assistée par l’informatique, et non pas le contraire. Nous tenterons dans cet article d’en développer les raisons et nous l’illustrerons à l’aide d’exemples concrets. |
| Cancer Systems Biology is now accepted and recognized as a promising field both in biological and clinical research. It relies on a rigorous formalization of regulation networks into precise and unambiguous languages. It provides both detailed and modular views of the complex biological system of interest (which in cancer research is typically an interaction network governing essential cellular events such as proliferation, differentiation, cell death…) in order to facilitate the interpretation of molecular profiles of tumors. The translation of these networks into mathematical models allows prediction of the evolution of the system in time and under certain perturbations. As a result, it can not only propose specific target points for pharmaceutical purposes, but also anticipate the evolution of tumors as well as their classifications. These characteristics emphasize the important role of Systems Biology of Cancer in the future of biomedical research. | La biologie des systèmes appliqués aux cancers est aujourd’hui une approche scientifique reconnue et porteuse d’espoirs dans les domaines cliniques. Elle s’appuie sur une formalisation rigoureuse des réseaux de régulation en des langages complets et non ambigus. Elle donne du système étudié (un réseau d’interactions gouvernant la prolifération, la différenciation ou la mort cellulaires) une vue détaillée mais aussi une décomposition modulaire qui facilite l’interprétation des profils moléculaires de tumeurs. Ces modèles mathématiques permettent de prédire l’évolution du système, en particulier de proposer des points d’intervention pour le développement de médicaments, anticiper l’évolution tumorale et classifier les tumeurs. |
| We illustrate in this review some applications of systems biology in the medical and biological areas. After a brief summary of time scales experienced by medical observations and of the general scheme of dynamic systems, we describe how some techniques underlying the complex systems theory can be applied to model medical issues in immunology, medical genetics, developmental morphogenesis, biochemistry, epidemiology, telemedecine and multiple platforms of expertises. In concluding, we will discuss the issue of “clinomics” coupling clinical and -omics data in a unique patientspecific file. | Nous proposons, dans cet article, des exemples d’applications médicales de la biologie des systèmes, en rappelant d’abord la problématique temporelle de l’observation médicale et le cadre général des systèmes dynamiques, puis en montrant quelles techniques provenant de la théorie des systèmes complexes peuvent s’appliquer dans divers domaines de la médecine : l’immunologie, la génétique médicale, la morphogenèse, la biochimie médicale, l’épidémiologie, la télémédecine et la pluri-expertise. Nous terminons en posant le problème du dossier patient « clinomique », réunissant le dossier clinique et les données « omiques ». |
| Complexity of biological systems originates not only from their emergent properties but also from the feedbacks exerted by these properties on elementary structures and mechanisms. A systemic approach is required to capture this multiscale organization and its amonglevel feedback loops which have resulted from selective pressure during evolution: the scientific challenge is not to take into account all the relevant details but rather to consider jointly several integration levels. New mathematical tools are necessary to express how the consistency and interrelations among these different levels control biological functions. | La complexité des systèmes biologiques vient non seulement de leurs propriétés émergentes mais aussi des rétroactions que ces propriétés peuvent exercer sur les structures et mécanismes élémentaires. Une approche systémique est indispensable pour décrire et comprendre cette organisation multiéchelle mise en place par sélection naturelle : il ne s’agit pas tant de prendre en compte tous les constituants élémentaires du système que de considérer simultanément plusieurs niveaux d’intégration. De nouveaux outils mathématiques sont alors nécessaires pour exprimer comment l’articulation cohérente de ces différents niveaux contrôle les fonctions biologiques. |
| The idea that genes and their products are the fundamental units of biology has profoundly influenced our scientific thinking during the second half of the past century. Today, this reductionism is challenged by a renaissance of a systems understanding of biology, focusing on the systems formed by interacting gene products rather than on individual gene products. This discipline, based on a complementary and more holistic approach, keeps expanding its scope thanks to biotechnological innovations as well as theoretical modeling. This review aims at showing how and why, since the beginning of the 21st century, in fundamental as well as biomedical research, systems biology is proving a promising paradigm for understanding emerging properties of complex biological systems. | L’idée selon laquelle les gènes et leurs produits sont les unités fondamentales de la biologie a profondément marqué la pensée scientifique de la seconde moitié du xxe siècle. Aujourd’hui, cette approche réductionniste est remise en cause par la renaissance de la biologie systémique, qui a pour objets d’étude les systèmes formés par les produits de gènes en interaction. Le développement de cette discipline est intimement lié aux développements biotechnologiques qui permettent d’interroger ces interactions systématiquement, ainsi qu’aux avancées théoriques qui rendent possible leur modélisation. En recherche fondamentale comme biomédicale, la biologie systémique s’affirme comme un paradigme de choix pour comprendre les propriétés émergentes des systèmes biologiques complexes. |
| Over the last few decades, toxicology has benefited from scientific, technical, and bioinformatic developments relating to patient safety assessment during clinical and drug marketing studies. Based on this knowledge, new in silico, in vitro, and « omic » experimental models are emerging. Although these models cannot currently replace classic safety evaluations performed on laboratory animals, they allow compounds with unacceptable toxicity to be rejected in the early stages of drug development, thereby reducing the number of laboratory animals needed. In addition, because these models are particularly adapted to mechanistic studies, they can help to improve the relevance of the data obtained, thus enabling better prevention and screening of the adverse effects that may occur in humans. Much progress remains to be done, especially in the field of validation. Nevertheless, current efforts by industrial, academic laboratories, and regulatory agencies should, in coming years, significantly improve preclinical drug safety evaluation thanks to the integration of these new methods into the drug research and development process. | Pour assurer la sécurité du patient lors des études cliniques ou de la mise sur le marché d’un médicament, la toxicologie a bénéficié ces dernières années de l’essor des nouvelles connaissances qu’elles soient scientifiques, techniques ou bio-informatiques. Celles-ci ont permis la mise au point de modèles expérimentaux in silico, in vitro et in omic qui, sans remplacer l’évaluation effectuée en grande partie sur l’animal de laboratoire, permettent d’éliminer très en amont des molécules à toxicité rédhibitoire contribuant ainsi à la diminution du nombre d’animaux utilisés. De plus, ces modèles particulièrement adaptés aux études mécanistiques permettent d’améliorer la pertinence des résultats obtenus et donc de mieux prévoir et dépister les effets indésirables qui pourraient être observés chez l’homme. Des progrès restent encore à faire, notamment au niveau de la validation. Cependant, l’effort consenti par les industriels, les laboratoires académiques et les instances réglementaires devraient, dans les années à venir, améliorer de façon significative l’évaluation de la sécurité non clinique de médicaments par l’intégration de ces méthodes. |
| Discovery of new serum biomarkers exhibiting an increased sensitivity and specificity for cancer are of major importance for diagnosis improvement. There is considerable evidence for an immune response to cancer in humans, as demonstrated in part by the identification of autoantibodies against a number of tumour-associated antigens in sera from patients with different cancer types. Thus, identification of tumour-associated antigens and their associated antibodies is a promising strategy to find relevant biomarkers. Proteomic approaches such as SEREX and SERPA have allowed identification of great numbers of antigens and their cognate autoantibodies during these past few years. They show many advantages, and allowed identification of relevant autoantigens in different types of cancer. However, they are also time consuming, and lack sensibility and specificity. To circumvent these drawbacks, new proteomic techniques, based on protein or antibody arrays, allow high throughput analysis of multiple targets in a single experiment. Specific combinations of markers should thus be identified, theoretically being more efficient to detect a tumor compared to a single marker. In conclusion, these approaches promise great advances in the field of biomarkers for cancer. They also further need to be validated for clinical application on large populations. | L’identification de nouveaux marqueurs sériques présentant une sensibilité et une spécificité supérieures à celles des marqueurs actuels est d’un intérêt fondamental en cancérologie. L’étude de la réponse immunitaire humorale aux cancers représente une stratégie de choix dans ce domaine. En effet, au cours du processus cancéreux, apparaît une réaction immunitaire antitumorale à la fois cellulaire et humorale. Cette dernière met en jeu la reconnaissance par des autoanticorps d’antigènes associés aux tumeurs. Cet article fait le point sur les principales techniques de protéomique qui permettent l’identification des autoantigènes et de leurs anticorps associés. Nous insisterons dans un premier temps sur les deux techniques de référence, le SEREX (serological identification of antigens by recombinant expression cloning) et le SERPA (serological proteome analysis), en détaillant leurs avantages et leurs inconvénients. Nous évoquerons ensuite les nouvelles approches protéomiques qui, basées sur un criblage à haut débit sur des puces, ouvrent de nouvelles perspectives dans l’étude de la réponse humorale aux cancers et l’identification de nouveaux marqueurs tumoraux. |
| We have used proteomics to better characterize germination and early  seedling vigor in sugarbeet. Our strategy includes (1) construction of  proteome reference maps for dry and germinating seeds of a high-vigor  reference seed lot; (2) investigation of the specific tissue accumulation of  proteins (root, cotyledon, perisperm); (3) investigation of changes in  protein expression profiles detected in the reference seed lot subjected to  different vigor-modifying treatments, e.g. aging and/or priming.  More than 1 000 sugarbeet seed proteins have been identified by LC/MS-MS  mass spectrometry (albumins, globulins and glutelins have been analyzed  separately). Due to the conservation of protein sequences and the quality of  MS sequencing (more than 10 000 peptide sequences have been obtained), the  success rate of protein identification was on the average of 80%. This is  to our knowledge the best detailed proteome analysis ever carried out in  seeds. The data allowed us to build a detailed metabolic chart of the sugarbeet seed, generating new insights into the molecular mechanisms  determining the development of a new seedling. Also, the proteome of a  seed-storage tissue as the perisperm is described for the first time. | Par approche protéomique, nous avons caractérisé la germination  et la vigueur germinative des graines de betterave à sucre. Notre  stratégie inclut (1) la construction de cartes de référence du  protéome des graines matures sèches et en cours de germination d'un  lot de référence de bonne vigueur ; (2) l'étude de  l'accumulation spécifique des protéines dans les tissus de la graine  (racine, cotylédon, périsperme) ; (3) la recherche de changements  dans les profils d'expression des protéines détectées dans le  lot de graines de référence soumis à différents traitements  visant à modifier artificiellement la vigueur, par exemple par  vieillissement et/ou priming (traitements de pré-germination).  Plus de 1 000 protéines de graines de betterave à sucre ont  été identifiées par spectrométrie de masse LC/MS-MS (des  albumines, des globulines et des glutélines ont été  analysées séparément). En raison de la conservation de  séquence des protéines végétales, et de la qualité de la  MS-MS (près de 10 000 séquences de peptides ont été  obtenues), le taux de succès d'identification des protéines est en  moyenne de 80 %. C'est à notre connaissance l'une des analyses du  protéome les plus exhaustives jamais effectuées sur les graines. Ces  données nous ont permis d'établir une carte métabolique  détaillée de la graine de betterave à sucre, ouvrant de  nouvelles perspectives dans la compréhension des mécanismes  moléculaires déterminant le passage d'un état quiescent de la  graine au développement d'une nouvelle plantule vigoureuse. |
| Like other -omics, proteomics is traditionally understood as a methodthat allows a global description of molecular content (here proteins)of a biological sample, used to identify new biomarkers in diseasessuch as cancers. Proteomics is also a powerful tool to identify themolecular mechanisms of diseases. In cancer, deregulation of cellgrowth and migration is related to alterations in cell signalling andthe numerous alterations in protein-protein and protein-nucleic acidinteractions that account for the malignant phenotype are only partlyunderstood. Based on its capacity to separate and identify proteins,including those with post-translational modifications, proteomicsprovides new ways to understand post-genomic events that contributeto transformation and to identify new therapeutic targets. | Comme les autres approches -omiques, la protéomique est un moyen de description globale du contenu moléculaire, ici les protéines, utilisé pour la mise en évidence de nouveaux marqueurs d’états pathologiques comme le cancer. La protéomique est également un outil puissant pour le décryptage des mécanismes moléculaires à l’origine des pathologies. Dans le cancer, la dérégulation de la croissance et de la migration des cellules correspond à des perturbations des voies de signalisation et les multiples interactions protéine-protéine et protéine-acide nucléiques à la base du phénotype cellulaire cancéreux ne sont que très partiellement connus. Grâce à ses possibilités de séparation, d’identification des protéines et d’étude des modifications post-traductionnelles, la protéomique donne accès à la compréhension de mécanismes post-génétiques de la cancérisation et permet de mettre en évidence de nouvelles cibles thérapeutiques. |
| Significant advances in early diagnosis, prognostic markers, therapeutic response and toxic effect indicators, together with the identification of new potential drug targets, have improved the survival of patients with breast cancer. Proteomic technologies, including SELDITOF (surface enhanced laser desorption/ionization-time of flight) mass spectrometry, are emerging tools that may contribute to better reach these key objectives. | Les progrès significatifs enregistrés ou attendus dans le diagnostic précoce, la prédiction du pronostic, de la réponse thérapeutique ou de la toxicité, ainsi que l’identification de nouvelles cibles thérapeutiques devraient permettre l’amélioration de la survie des cancers du sein. L’apparition des technologies d’analyse du protéome, incluant la spectrométrie de masse SELDI-TOF (surface enhanced laser desorption/ ionization-time of flight), sont des outils émergents qui peuvent contribuer à atteindre ces objectifs capitaux. |
| Proteins identified in biological fluids of cancer patients could be helpful for both diagnosis and prognosis. However, clinical proteomics based on analysis of protein profiles in biological fluids has demonstrated various flaws, most of them related to the difficulties met in reproducibility. These difficulties could be partly overcome by accurate standardisation of pre-analytical and analytical steps of these studies. The size of the patient cohort is one of the parameters that determine the powerfulness of the study. Recruitment of a cohort with a sufficient size often implies multicentric studies in which analysis of the reproducibility between centres and standardisation of pre-analytical and analytical steps are essential. Such a standardisation requires the use of calibrated samples as common references. | L’identification de marqueurs protéiques d’intérêt diagnostique ou pronostique a suscité de grands espoirs en oncologie. À l’heure actuelle, cependant, la protéomique clinique fondée sur l’analyse de profils protéiques dans les liquides biologiques se heurte à un défaut de sensibilité et de reproductibilité. Cela est dû au manque de standardisation des étapes pré-analytiques et analytiques. La taille de la cohorte de patients analysés est un autre paramètre essentiel pour donner de la puissance à l’analyse envisagée. Le recrutement d’une cohorte suffisante justifie les études multicentriques qui imposent l’analyse de la reproductibilité inter-plates-formes et la standardisation des étapes pré-analytiques et analytiques. Cette standardisation passe par la mise en place d’échantillons de référence. |
| Numerous parameters related to the patients and the conditions of the sample collection can affect the properties of a biological sample. The pre-analytical parameters are especially important to deal with in the setting of multicenter clinical trials. Here, we report the preliminary results of a trial conducted by the cooperative group GOELAMS (Groupe Ouest-Est des Leucémies aiguës et Autres Maladies du Sang) to define the preanalytical parameters that affect the proteomic analysis of serum samples in patients with B-cell non Hodgkin lymphoma included in clinical trials. | De nombreux paramètres liés au patient et aux conditions de prélèvement d’un échantillon biologique peuvent influer sur les propriétés de cet échantillon. Ces paramètres préanalytiques sont particulièrement importants à maîtriser dans le contexte d’études cliniques multicentriques. Nous rapportons ici les résultats préliminaires d’une étude conduite par le groupe coopératif GOELAMS (Groupe Ouest-Est des Leucémies aiguës et Autres Maladies du Sang) afin d’identifier les paramètres préanalytiques susceptibles d’affecter une étude protéomique sur sérum dans le contexte d’études cliniques concernant les lymphomes B non hodgkiniens. |
| From differential analysis to identify biomarkers, to functional analysis for finding new therapeutic targets, proteomics bring new comprehensive information for a better understanding of the molecular basis of oncology and new perspectives for the clinic. However the major limitation of proteomic investigations, more generally of post-genomic approaches, remains the molecular and cellular complexity of the mammary gland that is still a major challenge. | De l'approche différentielle destiné à l'identification de marqueurs à l'analyse fonctionnelle pour la mise en évidence de cibles thérapeutiques, la protéomique apporte de nouvelles données fondamentales pour la compréhension des mécanismes de la cancérogenèse mammaire et des perspectives pour la clinique. Néanmoins la protéomique, comme l'ensemble des approches de post-génomique, doit faire face à la complexité cellulaire et moléculaire de la glande mammaire qui reste un défi majeur. |
| Genetic and environmental aspects are recognized in the obesity field and attempts to elucidate multiple genes and gene/environment interactions are necessary. In rare cases of monogenic obesities, genetic tools have proved extremely powerful for identifying the genes responsible and for defining new syndromes. Abnormalities of genes involved in the leptin/ melanocortin axis have been described. In common obesity, most studies include the search for genotype/phenotype associations without taking into account the influence of environment (diet, sedentary lifestyle) in the relationship. Many genes and candidate regions have been proposed to be involved in the determinism of human obesity. Among the limitations to this integrated approach, one can cite the difficulty of having large enough samples as well as biocomputing tools that are still in their infancy for accessing the question of multiple interactions with no “a priori hypotheses”. This picture  will probably change rapidly in the future. The purpose of this paper is to present some examples of the knowledge acquired in the field of obesity genetics and the new ongoing tools and developments that aim at studying the contribution of genes to obesity and their response to environmental changes. The capacity for studying multiple genes at once at the DNA or RNA levels is rapidly growing. Finally, tremendous progress in biocomputing will allow the integration of information from different sources (i.e.  environment, phenotype, genotype, gene expression) and thus improve our ability to deal with complexity. Examples of these approaches exist in humans and in animal models. | Le développement rapide de nouveaux concepts et des outils de génétique moléculaire permet d'aborder différemment la recherche en nutrition. L'obésité est déterminée par l'interaction de facteurs de prédisposition, génétiques et environnementaux. Dans des cas rares d'obésités monogéniques où un gène à forte influence sur le phénotype est en cause, l'approche moléculaire a été extrêmement puissante pour identifier les gènes responsables et définir des nouveaux syndromes, associés notamment à des anomalies des voies leptine et des mélanocortines. Pour les formes communes d'obésité (obésités polygéniques), la  plupart des études analysent les associations génotypes/ phénotypes indépendamment des facteurs d'environnement (alimentation, sédentarité etc.). Un grand nombre de gènes et régions candidates ont été proposées. Parmi les facteurs qui limitent cette approche intégrée de l'obésité, on peut citer la difficulté de disposer de cohortes suffisamment grandes et l'insuffisance des outils d'analyse développés pour accéder “sans hypothèse a priori” aux questions d'interactions multiples. L'évolution est en train de s'opérer. Le but de cette revue est de présenter quelques exemples d'études génétiques de l'obésité ainsi que les nouveaux outils en développement visant à étudier la contribution relative de nombreux gènes dans l'obésité et leurs réponses aux changements de l'environnement. L'étude conjointe de gènes multiples au niveau de l'ADN ou de l'ARN est maintenant possible. Finalement, c'est certainement l'incroyable progrès en bioinformatique qui autorisera l'intégration de ces multiples informations de nature différente (environnement, phénotype, génotype, expression du gène) et améliorera notre compréhension de cette maladie complexe. Des exemples de ces approches se développent chez l'Homme et l'animal. |
| ENT cancers in France - with the fourth rank after the breast, colon  and prostate localizations - represent an important problem of public  health. Survival at five years reaches a maximum in spite of undeniable therapeutic progress, in particular with the targeted treatments  associated to conventional cytotoxic drugs. The studies in progress  still make it possible to hope for new predictive and prognostic biological  markers, but the complexity of these parameters, as well as the  needs for heavy and expensive equipment to explore them, require a  unification of the efforts and means. It is the major objective of the  cooperative program PACOR. | Les cancers ORL en France - au quatrième rang  après les cancers du sein, de la prostate et du  côlon - représentent un important problème de  santé publique. La survie à cinq ans plafonne en  dépit de progrès thérapeutiques indéniables et  d'une prise en charge thérapeutique en rapide  évolution, notamment grâce aux traitements  ciblés associés aux cytotoxiques conventionnels.  Les études en cours permettent encore d'espérer  de nouveaux marqueurs biologiques prédictifs et  pronostiques, mais la complexité de ces paramètres,  ainsi que les besoins d'équipements lourds  et onéreux pour les explorer, nécessitent une  unification des efforts et des moyens. C'est l'objectif  majeur du programme coopératif PACOR. |
| Genomics and genetics are becoming pillars of clinical research,  allowing certain diseases to be understood at the molecular level  and leading to improved treatments. Successful genetic analyses in  the clinical oncological setting depend on the quality of the samples  collected. At clinical sites, attention must be paid to the steps taken  prior to analysis, and to the fragility of the molecules to be tested.  The development of a standard procedure specifically adapted to the  identification and validation of biomarkers through genomics requires  an understanding of the different technologies used at each time  point, from the analysis to the data processing, and the implication of  personnel at ail levels: the health care centers, the biotech companies,  and/or the pharmaceutical industries. | La génomique et la génétique sont en train  de devenir des piliers de la recherche clinique  permettant de comprendre certaines maladies  au niveau moléculaire et d'améliorer les traitements.  Cependant, la réalisation d'analyses  génomiques dans le cadre d'études cliniques en  oncologie soulève un certain nombre de problèmes liés aux procédés de recueil des échantillons,  à la nécessité de procéder à des étapes pré-analytiques  sur les sites cliniques et à la fragilité  des molécules à analyser. La mise en place d'une  logistique adaptée à l'identification et la validation  de biomarqueurs issus des technologies  génomiques nécessite de maîtriser les technologies  utilisées en aval et requiert une intégration  forte de tous les acteurs impliqués ; centre de  soins, sociétés de biotechnologies et/ou industrie  pharmaceutique. |
| The comparison of DNA and protein sequences of extant species might be informative for reconstructing the chronology of evolutionary events on Earth. A phylogenetic tree inferred from molecular data directly depicts the evolutionary affinities of species and indirectly allows estimating the age of their origin and diversification. Molecular dating is achieved by assuming the molecular clock hypothesis, i.e., that the rate of change of nucleotide and amino acid sequences is on average constant over geological time. If paleontological calibrations are available, then absolute divergence times of species can be estimated. However, three major difficulties potentially hamper molecular dating : (1) a limited sample of genes and organisms, (2) a limited number of fossil references, and (3) pervasive variations of molecular evolutionary rates among genomes and species. To circumvent these problems, different solutions have been recently proposed. Larger data sets are built with more genes and more species sampled through the mining of an increasing number of genomes. Moreover, independent key fossils are identified to calibrate molecular clocks, and the uncertainty on their age is integrated in subsequent analyses. Finally, models of molecular rate variations are constructed, and incorporated in the so-called relaxed molecular clock approaches. As an illustration of these improvements, we mention that the debated age of the animal (bilaterian metazoans) diversification may have occurred between 642-761 million years ago (Mya), roughly 100 Ma before the Cambrian explosion. Among mammals, the initial diversification of major placental groups may have taken place around 100 Mya, well before the Cretaceous/Tertiary boundary marking the extinction of dinosaurs. | La comparaison de séquences d’ADN et de proteines chez les espèces vivantes peut nous renseigner sur la chronologie des différents événements évolutifs qui ont marqué l’histoire de la vie sur terre. En effet, l’hypothèse de l’horloge moléculaire suggère que la vitesse d’accumulation des changements dans les macromolécules biologiques est en moyenne constante sur de longues périodes. Couplée à des calibrations (ou étalonnages) paléontologiques, elle permet donc d’estimer les âges absolus de divergence des espèces. Trois principaux écueils limitent pourtant la fiabilité des datations moléculaires : l’échantillonnage d’un nombre limité d’espèces et de gènes, l’incorporation de calibrations fossiles isolées et ponctuelles, et surtout, l’existence d’hétérogénéités de taux d’évolution entre lignées. Néanmoins, la méthode des horloges moléculaires assouplies appliquée à de riches échantillonnages tant taxonomiques que génomiques a récemment apporté des solutions convaincantes. Elle suggère, par exemple, que l’âge débattu de la diversification des métazoaires bilatériens puisse se situer entre 642-761 millions d’années (Ma), environ 100 Ma avant l’explosion cambrienne, et que celui de la diversification des mammifères placentaires se situe il y environ 100 Ma, bien avant la limite Crétacé/Tertiaire marquant l’extinction des dinosaures. |
| Autoimmune response is diverse. This diversity is thought not to take place at the beginning of the autoimmune process but to occur as the disease evolves. It is mainly the consequence of the so-called epitope-spreading phenomenom and of the crossreactivity of antibodies. Analysing autoantibody repertoire constitutes a powerful means to understand physiopathological processes at work in various diseases, mainly autoimmune diseases. In particular this analysis opens the way to precisely identify autoantigens and their changes in various pathological situations, and allows providing new biological markers in chronic inflammatory diseases. New methodologies have recently emerged for the analysis of the autoantibody repertoire in a given individual. They propose diagnostic approaches no more related upon few markers but founded upon analysis of global changes of the antibody repertoire. They belong to methodologies called target-oriented proteomics. Their common feature is to isolate autoantigens by means of affinity chromatography based upon antibody /antigen reactions. Autoantibodies to be studied interact with a protein substratum susceptible to include autoantibody targets. These interactions take place on solid macro- or microsurfaces, i.e. membrane filters or chips. Several strategies can be used for locating the specific autoantibody/ autoantigen complexes and for identifying behind autoantigens. In this paper three approaches, namely, the recombinant protein chips, the SELDI techniques and the 2-D gel electrophoresis linked to mass spectrometry are described and compared. | Au cours d’une même maladie auto-immune, la réponse B auto-immunitaire est diverse. Cette diversité n’est probablement pas présente à l’origine du processus auto-immun, mais semble plutôt survenir durant l’évolution de la maladie. Elle est une conséquence d’un processus d’extension épitopique au cours duquel l’immunité se développe séquentiellement d’un determinant antigénique B à un autre. En outre, les anticorps spécifiques d’un antigène donné peuvent réagir avec des structures moléculaires apparemment dissemblables, portant (réactivité croisée) ou ne portant pas (polyspécificité) un motif antigénique commun. Ces phénomènes participent à la constitution du répertoire des auto-anticorps au cours des maladies auto-immunes. Ils jouent un rôle important dans l’initiation et le maintien des réponses auto-immunes, ainsi que dans la pathogénie des maladies. Ils contribuent aussi à établir un profil de réponse auto-anticorps caractéristique d’une même maladie auto-immune ou d’un sous-groupe de maladie. Différentes strategies méthodologiques ont été récemment mises en oeuvre pour explorer le répertoire des auto-anticorps et proposer des approches diagnostiques fondées sur l’analyse non plus d’un seul couple auto-antigène/auto-anticorps, mais sur des profiles de modification du repertoire. |
| A key challenge in clinical proteomic of cancer is the identification of biomarkers that would allow early detection, diagnosis and monitor progression of the disease to improve long-term survival of patients. Recent advances in proteomic instrumentation and computational methodologies offer unique chance to rapidly identify these new candidate markers or pattern of markers. The combination of retentate affinity chromatography and surfaced-enhanced laser desorption/ionization time-of-flight (SELDI-TOF) mass spectrometry is one of the most interesting new approaches for cancer diagnostic using proteomic profiling. This review aims to summarize the results of studies that have used this new technology method for the early diagnosis of human cancer. Despite promising results, the use of the proteomic profiling as a diagnostic tool brought some controversies and technical problems and still requires some efforts to be standardized and validated. | Bien que des progrès considérables aient été réalisés ces dernières années dans la comprehension des processus tumoraux, les retombées cliniques pour le diagnostic précoce des tumeurs demeurent limitées. L’avènement récent de nouveaux outils de protéomique, faisant appel à des techniques de biopuces à protéines, a totalement modifié les perspectives dans ce domaine et permis l’émergence du concept de profil d’expression protéique, véritable signature moléculaire de la tumeur. Sur la base de ce profil, la detection des cancers pendant la phase asymptomatique pourrait constituer une réelle avancée pour le patient et sa prise en charge thérapeutique. Cet article présente la plate-forme protéomique SELDI-TOF et ses premières applications en cancérologie. Toutefois, si ces applications laissent présager de multiples développements en cancérologie clinique, de nombreuses ameliorations restent à faire avant leur implantation en routine hospitalière. Résumé des différentes études SELDI-TOF sur la détection de marqueurs tumoraux. L’ensemble de ces résultats a suscité un intérêt pour la protéomique clinique, avec notamment des perspectives à terme pour le diagnostic des formes précoces des cancers. Néanmoins, si ces études ont mis en avant l’intérêt de l’établissement d’une signature tumorale comme outil diagnostique, elles ont également soulevé de nombreuses critiques sur les limitations réelles ou supposées de l’approche SELDI-TOF. Ainsi, une méta-analyse réalisée à partir des données issues de cinq publications indépendantes suggère que cette approche est peu reproductible d’un laboratoire à l’autre [8]. Dans cette analyse, les profils protéiques permettant la discrimination de sérums témoins et de sérums de patients atteints de cancer de la prostate s’avèrent différents d’une publication à l’autre. En fait, il est apparu que l’établissement des profils protéiques était très dépendant des algorithmes informatiques utilisés dans les différentes études. Si ce manque de reproductibilité ne porte pas à conséquence dans la première phase de découverte des profils protéiques diagnostiques, il est clair que des étapes de validation et surtout de standardisation seront nécessaires pour les rendre utilisables en clinique à l’instar de ce qui est fait pour les tests immunologiques. Une étude récente sur le cancer de l’ovaire prend en compte ces paramètres de validation et de standardisation [9]. Cette étude multicentrique implique cinq laboratoires différents avec des protocoles standardisés permettant une validation croisée et indépendante des résultats d’un laboratoire à l’autre. Près de 500 sérums ont ainsi été analysés par SELDI-TOF lors des différentes phases de découverte et de validation des profils protéiques. Les résultats montrent qu’une combinaison de trois marqueurs permet la détection des stades précoces des cancers de l’ovaire, suggérant que l’établissement d’un profil protéique spécifique peut être considéré comme fiable et reproductible si le protocole utilisé pour le recueil des échantillons, leur analyse et l’interprétation des résultats, est parfaitement défini. Diagramme de la progression tumorale. Il est généralement admis que l’oncogenèse suit un schéma progressif au cours duquel s’accumulent des altérations morphologiques et moléculaires aboutissant à un dérèglement du comportement de la cellule avec des processus de prolifération et d’invasion (franchissement de la membrane basale, envahissement loco-régional, métastase). Par définition, les marqueurs tumoraux sont les indicateurs biologiques de ces changements moléculaires survenant lors du processus tumoral. Ils sont généralement le reflet d’altérations génétiques comme des mutations, des pertes d’hétérozygotie ou des remaniements chromosomiques qui, au final, vont affecter un certain nombre de gènes actifs et leurs produits. La caractérisation moléculaire et fonctionnelle de l’ensemble de ces altérations et de leurs effets permet d’envisager l’établissement d’une signature moléculaire des tumeurs à un stade précis du processus tumoral. En théorie, ces marqueurs peuvent apporter des éléments d’information importants pour le dépistage d’un cancer pendant la phase asymptomatique, pour son diagnostic et son pronostic, mais aussi pour la surveillance thérapeutique à un stade plus avancé de la maladie. |
| A cell transmits to its progeny the activity level of many of its genes, not just their sequence. Just like the sequence may vary through a mutation, the gene activity level may change through an « epimutation » (an epigenetic modification) which is heritable and does not entail any concomitant genetic alteration. An epimutation can have important phenotypic consequences, that eventually survive to the loss of the environmental conditions that triggered it. For instance, epimutations are responsible for the divergence between a neuron and an epithelial cell that both come from the same egg and contain the same genome complement. This phenotypic difference is much larger than the one between the neurons from two animal species with dissimilar genotypes, thereby underlining the importance of epimutations. Tradition opposes the genetic and epigenetic visions, the latter being often adequated to the DNA methylation phenomenon. However, epimutations display a rich spectrum of modes that can all fit in a unique reference system based on correlated chemical, spatial and temporal scales. This reference system allows the integration of purely genetic mutations at one of its ends, thus paving the way to a new, gradual vision that encompasses the genome and the epigenome. At the other end can be found two types of epimutations that are both wide-ranging in space and rapid in producing phenotypic alterations. Firstly, long-range rearrangements of the three-dimensional structure of the chromosome may influence gene expression in an heritable fashion. Such rearrangements seem to result from the collective dynamics of DNA-related activities, particularly transcription. Lastly, heritable regulatory states, e.g. a differentiated state that results from tipping a regulatory « toggle switch », involve components that are distributed throughout the nucleus or the cytoplasm, and possibly all the way to cell confines. | Les modifications épigénétiques de l’activité des gènes usent de modalités très diverses pouvant toutefois se placer dans un référentiel unique fondé sur des échelles corrélées chimique, spatiale et temporelle. Ce référentiel permet d’intégrer les mutations purement génétiques à l’une de ses extrémités, autorisant ainsi une nouvelle vision graduelle allant du génome à l’épigénome au lieu de les opposer. À l’autre extrémité se trouvent deux sortes d’épimutations à grande portée spatiale, et rapides à produire un changement phénotypique : d’une part, des réarrangements de la structure tridimensionnelle du chromosome peuvent influencer l’expression génique de manière héritable ; ces réarrangements semblent eux-mêmes résulter de la dynamique collective des activités liées à l’ADN, en particulier transcriptionnelles. D’autre part, les états régulatoires héritables, par exemple une différenciation cellulaire résultant de la bascule d’un « interrupteur » régulatoire bistable, mettent en jeu des effecteurs distribués dans le noyau ou le cytoplasme, voire aux confins de la cellule. |
| Cell and tissue imaging provides scientists with wonderful tools, thanks to a fruitful dialog between chemistry, optical, mechanical, computational sciences and biology. Confocal microscopy, videomicroscopy together with a new generation of fluorochromes (especially those derived from green fluorescent protein, GFP) and image analysis software allow to visualize life in all its dimensions (space and time). Cell imaging also allows to quantify biological processes at the cellular level, to analyse both stoechiometry and dynamics of molecular interactions involved in cell and tissue regulations. Entering the new era of post-genomics requires a better knowledge of advantages and limitations of these new approaches. | L’imagerie cellulaire et tissulaire connait un developpement considerable resultant a la fois de l’attente des scientifiques et des progres concertes de nombreuses disciplines. Le developpement de la microscopie confocale, de la videomicroscopie, de nouveaux fluorochromes, notamment des derives de la GFP (green fluorescent protein), et de nouveaux logiciels permettent d’acceder a la visualisation tridimensionnelle des processus biologiques. Leur quantification a l’echelle de la cellule unique est maintenant possible. L’imagerie cellulaire fournit des resultats pertinents sur la stoechiometrie et la dynamique des interactions moleculaires impliquees dans les regulations cellulaires. Des progres importants ont egalement ete realises dans l’optimisation de la resolution temporelle. A l’epoque de la post-genomique, une utilisation rationnelle des approches d’imagerie passe par une bonne connaissance de leurs avantages et de leurs limites. |