

# Eumorphia, ou la souris mise en réseau

Deux laboratoires romands, l'un à l'Université de Genève et l'autre à celle de Lausanne, intègrent un réseau européen de recherche sur la souris composé de 17 instituts internationaux. L'enjeu est d'importance, puisque le but est de découvrir la fonction de tous les gènes du rongeur — qui est le meilleur modèle animal pour la médecine — et d'en déduire leur rôle dans les maladies humaines.

C'EST bien une souris qui accouche d'une montagne. Une montagne qui s'appelle Eumorphia (European Union Mouse Research for Public Health and Industrial Applications). Ce réseau européen

de laboratoires scientifiques, qui vient de se constituer, sera entièrement dédié à l'étude du petit rongeur, si important dans la recherche médicale d'aujourd'hui. Dix-sept centres de recherche du continent sont de la partie, dont le Département de zoologie et biologie animale dirigé par Denis Duboule, professeur à l'Université de Genève, et l'Institut de biologie animale de l'Université de Lausanne, sous la direction du professeur Walter Wahli. Le but de cette entreprise internationale est de disposer d'une structure équivalente pour la souris de ce qui est actuellement une chaîne de diagnostic dans un hôpital pour êtres humains. Et s'il faut autant de moyens, c'est parce qu'un animal ne parle pas, et qu'il est impossible de lui demander s'il a mal ici ou là, si ça va mieux ou pas.

L'idée d'Eumorphia est venue, il y a quatre ou cinq ans, de quelques grands centres de recherche européens — le Génopôle de Strasbourg, le Laboratoire européen de biologie moléculaire, à Heidelberg ou encore l'Institut de génétique expérimentale de Munich. Le défi qui leur était posé était de déterminer la fonction de chacun des dizaines de milliers de gènes que compte le génome humain et de découvrir quelles mutations provoquent quelles maladies. Et la manière la plus rapide de procéder, c'était de passer par la souris.

La souris est une bête de laboratoire depuis longtemps. Son génome est d'ailleurs pratiquement décrypté par Celera Genomics, la compagnie du bruyant Craig Venter, et la communauté scientifique n'attend que la publication des données. Si ce rongeur intéresse les médecins, c'est parce que c'est un mammifère — comme l'homme avec qui il partage l'essentiel de ses gènes — et qu'il se reproduit rapidement, ce qui est fort pratique pour étudier la génétique. La souris représente donc, a priori, un excellent candidat pour jouer le rôle de modèle pour de nombreuses maladies humaines.

Le laboratoire de Denis Duboule s'occupera de l'étude du développement et des maladies touchant les os et le cartilage des souris.

Dès le départ, il est apparu que l'opération Eumorphia devait avoir une certaine envergure. *«Prenez la dépression nerveuse, par exemple, suggère Denis Duboule. Sans parler du fait qu'il est difficile de la diagnostiquer chez un rongeur, on sait que si la génétique contribue à cette affection, cela implique de nombreux gènes. Et pour produire une seule souris ayant, disons, 6 mutations sur 6 gènes précis, il faudra d'abord fabriquer des milliers de souris mutantes pour espérer obtenir l'animal souhaité par le jeu des probabilités de l'hérédité. J'ajoute que pour réaliser des expériences, une seule souris ne suffit pas. Il en faudrait une centaine possédant exactement les mêmes mutations, d'où l'ampleur de ce programme.»*

Ce sont les partenaires britanniques et allemands qui se chargeront de fabriquer les souris pour les chercheurs. Au lieu d'opérer des changements génétiques ponctuels, comme d'enlever un gène entier, les chercheurs adopteront l'approche plus «traditionnelle» de la mutagenèse. Cela consiste à prendre des spermatozoïdes et de leur appliquer un agent mutagène. Selon la dose, on arrive à plusieurs centaines de mutations par spermatozoïde. Ces derniers sont alors utilisés pour féconder une femelle. Après deux ou trois générations et quelques sélections, on peut obtenir une souris dont seul le gène d'intérêt est altéré. *«Cette méthode préserve une part de hasard, explique Denis Duboule. Au lieu d'enlever le gène, celui-ci est muté de manière aléatoire, comme cela se passe dans la nature.»*

La difficulté, ensuite, sera d'analyser quels effets auront ces mutations sur la santé des souris. Le réseau Eumorphia s'est réparti les tâches selon les compétences des uns des autres. Ainsi, les Genevois se sont vu attribuer tout ce qui concerne



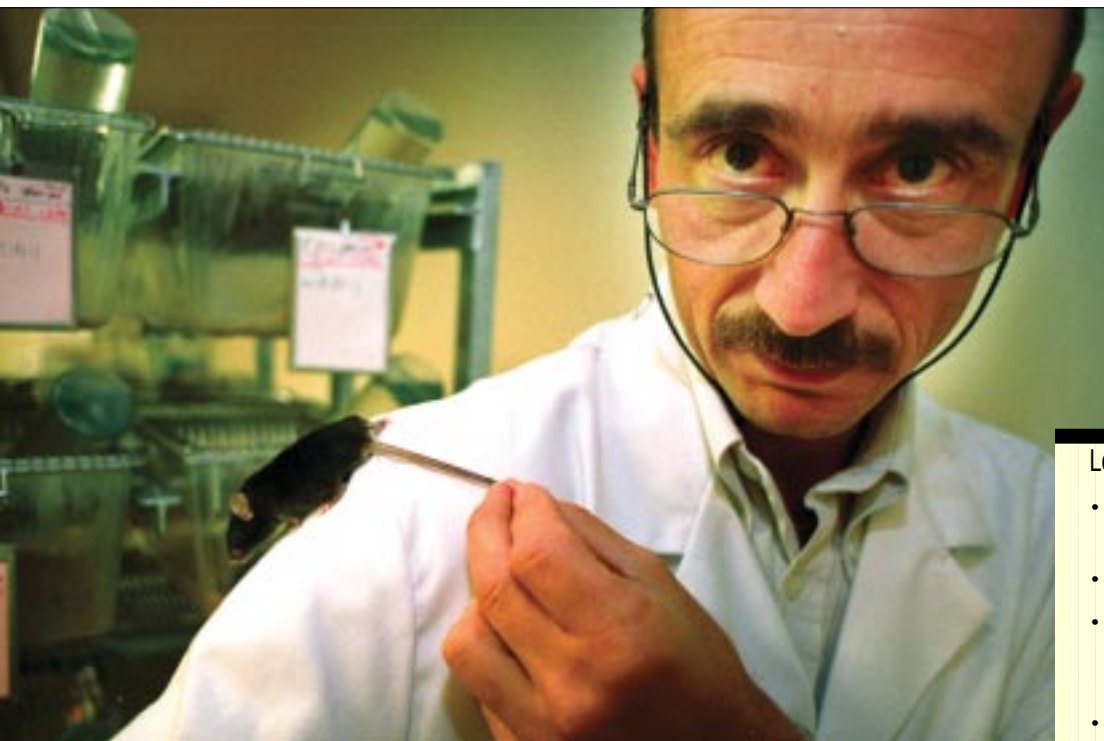


PHOTO: OLIVIER VOGELSANG

## Les partenaires d'Eumorphia

- Génopôle Strasbourg Alsace-Lorraine, IGBMC et CU de Strasbourg, F
- Génopôle Rhône-Alpes, ENS Lyon, F
- Réseau Ile de France: Génoscope, Centre national de génotypage, Centre national de séquençage, Evry, F
- Réseau Ile de France: CNRS/GEM-Orléans, F
- Institute of Experimental Genetics, Research Center for Environment and Health, Munich, D
- Gesellschaft für biotechnologische Forschung, Braunschweig, D
- National Cancer Institute, Amsterdam, NL
- EMBL Mouse Biology Program, Monterotondo, I
- Instituto di biologia cellulare, Centro nazionale delle ricerche, Rome, I
- Department of Cell and Molecular Biology, Karolinska Institute, Stockholm, SU
- Institut de biologie animale, Université de Lausanne, CH
- Département de zoologie et biologie animale, Université de Genève, CH
- Medical Research Council: Mammalian Genetics Unit, Harwell, UK
- Medical Research Council: Human Genetics Unit, Edinburgh, UK
- Medical Research Council: Functional Genetics Unit, Oxford, UK
- Wellcome Trust Sanger Institute, Cambridge, UK
- Centro Nacional de Investigaciones Oncologicas, Madrid, SP

les membres: le développement et les maladies touchant les os et le cartilage (malformations, ostéoporose, etc). Le professeur Wahli, quant à lui, sera préposé aux maladies métaboliques, comme le diabète ou l'obésité.

A terme, il est probable que le réseau Eumorphia, qui a déjà reçu une première enveloppe d'environ 20 millions de francs de la part de l'Union européenne, gèrera, en tout, quelques millions de souris génétiquement modifiées. Le Génopôle de Strasbourg, à lui seul, possède une animalerie de 500 000 rongeurs. Celle du Département de zoologie à Genève pourra en accueillir 30 000 et la région lausannoise, avec la création du Centre intégratif de génomique, en aura 50 000.

Ces souris circuleront d'un laboratoire à l'autre en fonction des besoins du diagnostic, de la recherche, et des commandes. La Suisse, un pays qui a toujours une frontière sérieuse avec l'Union européenne, posera-t-elle des problèmes au trafic de rongeurs transgéniques? «Il existe déjà de nombreux échanges de souris, transgéniques ou pas, entre la Suisse et les pays de l'Union européenne», précise Denis Duboule. *Ils vont probablement augmenter avec le réseau Eumorphia. On verra ce qui se passera, mais les procédures douanières sont bien rodées. Le vrai problème sera de gérer le stock de souris. Il est notamment difficile de congeler le sperme. Il faut donc que le réseau prenne cette partie du travail en charge. Ensuite, il faut mettre sur pied un protocole commun pour homogénéiser les conditions de captivité. Le régime alimentaire, par exemple, doit être le même partout. C'est un paramètre important si l'on veut pouvoir comparer les résultats d'un laboratoire avec ceux d'un autre.*» Des résultats, d'ailleurs,

qui iront directement sur Internet, à disposition des chercheurs du monde entier.

La création d'Eumorphia a été le fruit d'une longue préparation et d'intenses négociations «Ce sont des scientifiques — les meilleurs dans leur domaine — qui ont mené le projet d'un bout à l'autre, poursuit Denis Duboule. *Mais cela ne signifie pas que c'était un groupe d'amis qui voulaient se faire plaisir. Les négociations ont été âpres, déjà pour faire aboutir le projet au niveau du commissaire européen pour la recherche, et ensuite dans les attributions financières aux uns et aux autres. Le souci étant comme d'habitude de renforcer les positions nationales.*»

Les laboratoires suisses n'ont pas voulu faire partie des centres de grande importance comme ceux de France, de Grande-Bretagne ou d'Allemagne. Ils ont préféré se concentrer sur des domaines plus ponctuels. Il n'en reste pas moins qu'en décrochant deux laboratoires sur 17, l'Arc lémanique conforte son statut de pôle d'excellence dans les sciences de la vie. En effet, l'Université de Genève est déjà le siège du Pôle de recherche national «Frontières en génétique»; la région lausannoise s'apprête à développer un Centre intégratif de génomique; c'est également sur cet Arc lémanique qu'est situé l'Institut suisse de bio-informatique qui détient la plus grande base de données annotées de protéines du monde; l'EPFL s'est lancée en force dans les sciences de la vie; plusieurs entreprises spécialisées dans ce domaine se sont créées dans la région. Et ce n'est certainement pas fini.

ANTON VOS •