



**Denis DUBOULE, Professeur de génétique et génomique du développement,
est nommé titulaire d'une nouvelle Chaire Internationale du Collège de France,
*Evolution des génomes et développement***

Leçon inaugurale le 8 février 2018 à 18h00

L'étude du développement d'un organisme vivant de sa conception à sa naissance ou de l'évolution de ses parcours embryonnaires a fait ces dernières années des bonds extraordinaires, grâce notamment aux outils de la génétique et de la génomique. Ces avancées ouvrent de larges perspectives en termes de compréhension des mécanismes du vivant mais aussi de possibilités de réparer voire de modifier, allant jusqu'à imaginer un homme futur génétiquement augmenté. Pourtant, la compréhension de la manière dont notre patrimoine génétique est mis en œuvre reste encore très partielle et la perception de ces événements par la société est confuse.

Reconnaissant l'émergence rapide de ces avancées scientifiques et les bouleversements qu'elles impliquent, en terme de paradigmes, d'approches, de croisement des disciplines et de nouveaux horizons, le Collège de France a nommé Denis Duboule, l'un des chercheurs les plus reconnus dans le domaine de la génétique du développement, titulaire d'une nouvelle chaire internationale¹ *Evolution des génomes et développement*.

Directeur du laboratoire de *Morphogenèse Moléculaire* à l'Université de Genève et du laboratoire de *Génomique du Développement* à l'Ecole Polytechnique fédérale de Lausanne, Denis Duboule et ses équipes travaillent sur les mécanismes de régulations génétiques qui sous-tendent le développement des mammifères, incluant des interfaces avec la génétique médicale, la biologie de l'évolution et la régulation de la transcription.

Comment le plan de l'organisme peut-il passer de génération en génération et s'actualiser au cours du développement en une forme spécifique de l'espèce ?

Quelques-unes des découvertes majeures de Denis Duboule et de ses équipes concernent les gènes 'architectes' (Hox), qui jouent un rôle fondamental dans l'organisation de l'embryon le long de ses structures axiales. Leur stratégie de régulation, leur organisation fonctionnelle et leur rôle dans l'évolution des morphologies ont ainsi révélé des principes généraux. Chez les mammifères ces gènes sont activés dans le temps et dans l'espace en fonction de leur position respective sur les chromosomes, obéissant ainsi au principe de 'colinéarité'. Cette activation successive se déroule à mesure que l'embryon se développe, permettant dès lors la diversification des structures et la mise en place d'un plan du corps global. Denis Duboule a introduit à ce propos le concept d'*Horloge Hox*, qui reflète l'existence d'une information temporelle déjà inscrite sur nos chromosomes.

Ces travaux sur les gènes architectes ont permis des avancées décisives quant à la compréhension de la régulation génétique pendant le développement et des mécanismes de l'évolution morphologique. Ils ont par ailleurs contribué aux connaissances actuelles sur l'évolution des espèces. Il a notamment été montré une correspondance des gènes du développement entre invertébrés et vertébrés : un changement drastique dans

l'appréhension des principes génétiques en jeu au cours du développement chez ses deux grands groupes, reflétant une grande conservation depuis leur séparation dans l'histoire des animaux.

Denis Duboule partagera pendant cinq ans au Collège de France, avec ses collègues chercheurs ainsi qu'avec les auditeurs, son expertise mais également les vastes questionnements scientifiques, épistémologiques et éthiques que posent ces disciplines et leur impact sur la société.

Il donnera sa leçon inaugurale, le jeudi 8 février 2018. Ses cours 2017/2018, *Développement des animaux ; évolution des génomes et des mécanismes*, auront lieu les mercredi à 14h. L'ensemble de son enseignement, d'accès libre et gratuit, sera disponible sur www.college-de-france.fr

¹ *Nouvel élément de la politique scientifique du Collège de France, les chaires internationales permettent d'accueillir, sur un cycle de 5 ans, de grands professeurs exerçant dans une institution étrangère et n'ayant pas vocation à la quitter.*

Evolution des génomes et du développement : perspectives et projet d'enseignement

Par Denis Duboule

« La notion d'étude du développement par le biais des outils de la génétique et de la génomique doit être comprise de façon large, échappant à la distinction entre les vies prénatale et post-natale et englobant tout processus par lequel un système biologique progresse dans son temps de vie. Cela inclut donc le vieillissement, la régénération ainsi que les approches visant à modifier qualitativement et quantitativement ce temps de vie.

La mise au point des outils de la génomique et l'obtention récente des séquences ADN des génomes de nombreux animaux ont revitalisé la contextualisation évolutive du développement embryonnaire, en particulier en transposant l'analyse évolutive comparative des mécanismes à celle des régulations. Ainsi la génomique a-t-elle permis le lien entre d'une part presque deux siècles de considérations anatomiques et paléontologiques et, d'autre part, l'héritage de Thomas Hunt Morgan concernant les causes génétiques possibles de ces caractères. Bien entendu, le rapprochement théorique entre ontogenèse et phylogenèse n'a pas attendu la génomique pour être au centre des préoccupations des biologistes du développement et la révolution moléculaire du développement des années 1980 en est un excellent exemple. Cette dernière donna même naissance à une discipline de transition, l'Evo-Devo' (biologie évolutive du développement) dont le statut épistémologique instable est encore sujet à de vives discussions.

Depuis quelques années, les améliorations de certains outils utilisés par la génomique fonctionnelle ont conduit à une profondeur supplémentaire dans l'analyse des mécanismes de régulation du développement. Il est maintenant admis que des changements de régulations ont contribué de façon significative à l'évolution des animaux, en tout cas autant que des variations dans les structures géniques et/ou protéiques. Ces développements technologiques et conceptuels récents conduisent à une approche 'chromosomique' de l'évolution, ignorant souvent les processus développementaux dans lesquels ces régulations sont au travail. Dans cette optique, il s'agit avant tout de qualifier des étapes évolutives par les changements observés aux niveaux des séquences ADN et de l'organisation générale des chromosomes, plutôt que par les mécanismes affectés par ces changements.

C'est essentiellement ces aspects de la génomique du développement que j'aimerais discuter au cours de mes deux premières années d'enseignement. Premièrement, Qu'entend-on par une approche génétique et génomique du développement embryonnaire et comment ces approches s'intègrent-elles dans l'histoire de l'embryologie ? En d'autres termes, qu'apprend-on de l'utilisation de ces nouveaux outils de la génomique et de la génétique moléculaire qui peut éclairer d'une lumière nouvelle les concepts fondamentaux de la biologie du développement, en particulier ceux dérivés d'une approche mécanistique de ces phénomènes? Et d'abord, quels sont ces concepts majeurs sur lesquels notre 'théorie de l'épigenèse' (de la construction du corps pour reprendre les mots de Thomas Huxley en 1893) est actuellement basée ? Mon cours commencera donc par un rappel des concepts fondateurs de la biologie du développement et de la valeur ontologique de ces concepts.

Il me semble ensuite important d'évoquer certains aspects épistémologiques qui touchent aux différences fondamentales entre les disciplines qui abordent le développement des embryons et dont les interfaces sont

riches en nouveaux concepts. L'exemple de la rencontre entre la génétique et la biologie du développement classique est parlant, ainsi que celui de l'utilisation actuelle de la biochimie de l'ADN dans l'étude des embryons.

Cette 'génomique du développement' qui se formalisera pleinement entre 1975 et 1990 -est aujourd'hui une discipline qui suscite de vifs intérêts, à juste titre, mais qui occulte l'objet extraordinairement complexe qu'elle est sensée comprendre. Ce phénomène intéressant résulte probablement du fait qu'une grande partie des biologistes moléculaires, biochimistes et bio-informaticiens spécialistes de ces analyses considèrent notre génome comme *causa adaequata*, convaincus qu'ils vont pouvoir par son simple examen en comprendre tous les effets. Toutefois, cette information génétique est mise en œuvre en étroite combinaison avec des informations délivrées par le système lui-même, de nature épigénétique au sens historique de ce terme et impliquant précisément certains des concepts fondamentaux de la biologie du développement. L'analyse génomique sera-t-elle capable d'intégrer cette couche additionnelle, de modéliser ces propriétés émergentes, alors que l'on sait par exemple la difficulté majeure qu'il y a encore à donner une explication à cette capacité de l'embryon à interpréter son matériel génétique de façons variées, au travers de cette couche épigénétique additionnelle ?

Au cours de ces cinq années, j'aimerais également traiter de l'articulation entre la mécanique du développement et les processus évolutifs; analyser si cette articulation se trouve modifiée par l'apparition de ces nouvelles approches et de ce nouveau statut du génome ? En d'autres termes, les séquençages de nos génomes ainsi que les approches analytiques récentes les accompagnant ont-ils changé notre perspective évolutive et, en particulier, sont-ils de nature à renforcer les liens qui unissent ces deux disciplines fondamentales des sciences de la vie ? Se dirige-t-on vers une vraie science de la 'génomique de l'évolution' ou à l'inverse ces nouvelles approches vont-elles éloigner ces deux domaines l'un de l'autre ? En effet la question de savoir si ces deux disciplines se trouvent dans le même périmètre épistémologique est légitime et, par conséquent, leur réunion au sein d'un même cadre conceptuel mérite d'être discutée en profondeur. La compréhension actuelle très partielle de la façon dont notre programme génétique est mis en œuvre ne nous permet pas d'établir avec certitude un lien direct entre une modification génétique particulière et une étape évolutive, la plus petite soit-elle.

Je souhaiterais enfin rentrer plus en profondeur dans l'importance grandissante que prennent la génomique et la génétique dans notre société et notre vie quotidienne. Dans cette optique, j'aimerais traiter deux grands sujets, apparemment distincts l'un de l'autre par leurs raisons d'être, mais qui devraient certainement renforcer leur convergence dans les années à venir. Le premier touche à l'interventionnisme génétique et génomique au cours du développement et le second concerne l'importance croissante des analyses génomiques dans le domaine en expansion de la médecine personnalisée (ou médecine de précision).

La modification génétique ciblée voire même à terme la synthèse de chromosomes entiers à la carte, une opération se faisant déjà aujourd'hui sur des organismes unicellulaires simples, va entraîner la société vers des projets de conquêtes trans-humanistes jusqu'alors classés au rayon de la science-fiction. Il est essentiel qu'un large débat se tienne sur cette nouvelle culture de l'être humain, sur ce projet d'intervenir de façon pérenne et réfléchi sur notre patrimoine génétique ».

Denis Duboule

Biographie

De nationalités suisse et française, Denis DUBOULE, né en 1955, étudie la biologie à l'Université de Genève où il reçoit un PhD dans le domaine de l'embryologie des mammifères et des cellules souches en 1984. Il poursuit ensuite ses travaux, comme Post-doctorant puis chef d'équipe à l'*Institut de génétique et de biologie moléculaire et cellulaire* de la faculté de Médecine de Strasbourg, puis en 1988 au *Laboratoire Européen de Biologie Moléculaire*, à Heidelberg en Allemagne.

En 1992, Denis Duboule est nommé professeur à l'Université de Genève, où il a dirigé pendant 20 ans le département de *Génétique et Evolution*. Depuis 2006, il est également professeur à l'École Polytechnique Fédérale de Lausanne, où il dirige le laboratoire de *Génomique du Développement*.

De 2001 à 2013, Denis Duboule a par ailleurs dirigé le Centre National de Recherche suisse, «*Aux Frontières de la Génétique*». Il a également présidé le département 'médecine-Biologie' du Fond National Suisse de la Recherche scientifique (FNR).

Ses activités de recherche s'exercent dans le domaine de l'embryologie, de la génétique et de la génomique du développement des mammifères, dans le contexte général de l'Evolution des structures et des organes.

Denis Duboule est également actif dans le domaine de la communication de la science. Il est membre de l'Academia Europea, de l'Académie des Sciences, de la Société Royale (UK) et de l'Académie des Sciences Américaine (NAS). Il a reçu plusieurs prix et distinction, notamment le Prix Marcel Benoist, le Prix Louis-Jeantet de Médecine en 1998 et le Prix international de l'INSERM en 2010.

<https://www.college-de-france.fr/site/denis-duboule/index.htm>