



Lancement du projet METAHIT
**projet européen de séquençage
de la flore intestinale humaine**
11 avril 2008 • Jouy-en-Josas
Dossier de presse

Contact scientifique :

Contact presse :

> **Stanislav Dusko Ehrlich**, Coordinateur du projet MetaHIT
Unité "Génétique microbienne" - Centre INRA de Jouy-en-Josas
Tél : 01 34 65 25 10 - Dusko.Ehrlich@jouy.inra.fr

> **Service de presse INRA**,
tél : 01 42 75 91 69 ou presse@inra.fr



Communiqué de presse

Jouy-en-Josas, le 11 avril 2008

Séquençage de la flore intestinale humaine : lancement du projet européen MetaHIT coordonné par l'INRA

Marion Guillou, Présidente de l'INRA, a lancé le projet européen MetaHIT le 11 avril 2008, à l'INRA de Jouy-en-Josas en présence de Christian Desaintes, de la Direction Générale Recherche de la Commission Européenne. L'ambitieux objectif de ce projet, coordonné par l'INRA, est d'étudier le génome de l'ensemble des bactéries constituant la flore intestinale humaine afin de caractériser ses fonctions et ses implications sur la santé. Ce génome contient 100 fois plus de gènes que le génome humain. MetaHIT ouvre de nombreuses perspectives d'applications dans le domaine de la nutrition et la santé humaine. Il va mobiliser 12 organismes de recherche et industriels européens ainsi qu'un institut chinois. Le financement accordé par l'Europe pour ce projet s'élève à 11,4 millions d'euros pour 4 ans dans le cadre du 7^{ème} PCRD, pour un coût total estimé à environ 20 millions d'euros.

Mieux comprendre le rôle de la flore intestinale dans la santé

Nous vivons en association permanente avec les microbes, présents en surface et dans notre corps, la plupart étant hébergés par notre tube digestif. Ces cellules microbiennes, principalement des bactéries, sont au moins 10 fois plus nombreuses que nos propres cellules. Ces bactéries ont des fonctions indispensables à notre santé : elles synthétisent des vitamines, dégradent certains composés inassimilables par notre corps, jouent un rôle important dans notre système immunitaire... Pourtant, on estime que 80% de ces espèces bactériennes sont encore inconnues.

Si le séquençage du génome humain a apporté de précieuses bases de connaissances, il ne recouvre que 1% des gènes portés par les individus, puisque 99% sont d'origine microbienne. Le décryptage du génome de l'ensemble des bactéries hébergées par le corps, ou *métagénome*, permettra de compléter ces connaissances et ouvrira des perspectives d'applications dans le domaine de la santé en termes de diagnostic et de thérapie, et dans le domaine de l'alimentation pour la compréhension des liens entre aliments et santé.

L'objectif du projet européen MetaHIT (METAgonomics of the Human Intestinal Tract) est de caractériser les gènes et les fonctions bactériennes de la flore intestinale et d'étudier les effets de ce génome en terme d'alimentation et de santé. Pour cela, il regroupe les efforts de 10 organismes de recherche européens parmi les plus compétents, deux industriels de l'agroalimentaire et de la pharmacie et un institut chinois, et sera financé pour 4 ans par la Commission européenne.

Un défi technologique, nécessitant une mobilisation internationale

L'évolution des techniques de séquençage à haut débit et la bioinformatique permettent aujourd'hui d'envisager le décryptage massif de l'ADN du métagénome. Mais un projet de cette ampleur ne peut être mené qu'à un niveau international, pour assembler suffisamment de forces de séquençage et d'analyse.

Les partenaires du projet MetaHIT bénéficieront des ressources et compétences développées par leurs collègues et développeront ensemble des technologies et outils informatiques spécifiques. Certains partenaires, notamment des hôpitaux, mettront à disposition du matériel biologique provenant d'individus atteints de maladies dans lesquelles on sait que la flore intestinale joue un rôle important (obésité, maladies inflammatoires chroniques intestinales). En comparant la composition bactérienne de leur flore intestinale à celle d'individus sains, les chercheurs caractériseront des profils de ces maladies au niveau du métagénome, ouvrant la voie au développement d'outils de diagnostic.

Le projet MetaHIT est le premier financement européen de grande envergure pour des recherches sur la métagénomique humaine et s'inscrit lui-même dans une dynamique rassemblant des partenaires du monde entier à travers un consortium international, initié par l'INRA en 2005 et en cours de construction, pour caractériser les communautés microbiennes humaines.

Contact scientifique :

Contact presse :

> **Stanislav Dusko Ehrlich**, Coordinateur du projet MetaHIT
Unité "Génétique microbienne" - Centre INRA de Jouy-en-Josas
Tél : 01 34 65 25 10 - Dusko.Ehrlich@jouy.inra.fr

> **Service de presse INRA**,
tél : 01 42 75 91 69 ou presse@inra.fr



Pourquoi décrypter le métagénome humain ?

L'homme vit en association permanente avec les microbes, présents sur toutes les surfaces et dans toutes les cavités du corps humain, la plupart étant hébergés par son tube digestif. Les cellules microbiennes qui nous accompagnent sont au moins 10 fois plus nombreuses que nos propres cellules et le nombre des gènes qu'elles contiennent est vraisemblablement 100 fois plus grand que celui du génome humain.

Ces communautés microbiennes, dynamiques et complexes, influencent profondément notre physiologie, nutrition, immunité et développement, et leurs perturbations sont un facteur significatif dans bien des maladies.

Cependant, contrairement au génome humain, le contenu génomique de ces communautés, le *métagénome* humain, est largement inconnu. MetaHIT focalisera ses études sur le métagénome intestinal. Vivant sans oxygène, à l'abri de nos intestins, la plupart des bactéries ne survivent pas à l'air ambiant et ne peuvent être cultivées en laboratoire. On estime que 80% de ces espèces microbiennes sont encore inconnues.

A la naissance, le nouveau-né ne possède aucune bactérie dans son tube digestif. Ce dernier est rapidement colonisé par une flore microbienne provenant vraisemblablement tant de la mère que de l'environnement. Sa flore microbienne intestinale se constitue peu à peu, et va jouer un rôle essentiel dans l'éducation du système immunitaire. Ainsi l'intestin sera capable de reconnaître et tolérer certaines bactéries utiles ou neutres pour l'organisme pour les héberger et d'identifier d'autres bactéries pathogènes pour les combattre.

Premier objectif du projet MetaHIT : construire des outils de référence

La métagénomique est une approche nouvelle et puissante, qui permet d'analyser le génome d'un ensemble de microorganismes d'une niche écologique (ici l'intestin), incluant notamment ceux, largement majoritaires, qui ne peuvent pas être cultivés.

Ainsi, la population microbienne est extraite des échantillons biologiques, son ADN est purifié et séquencé par des méthodes à haut débit. L'analyse informatique de la séquence permet d'identifier les fonctions importantes, telles que les gènes de virulence ou synthétisant des enzymes d'intérêt industriel. Il est même parfois possible de reconstituer le génome complet des microorganismes particulièrement abondants, ce qui donne une vue plus riche de leur potentiel biologique. MetaHIT étudiera selon cette méthode le métagénome de 400 individus.

Cependant, l'échelle de ces analyses est loin d'être suffisante pour permettre une caractérisation exhaustive du métagénome humain. En effet, les populations microbiennes du tractus intestinal sont particulièrement abondantes et complexes.

Il faut donc compléter ces données par la constitution d'un **répertoire génétique**, sorte de catalogue des **micro-organismes intestinaux**. Pour ceci, la séquence du génome complet d'environ 100 espèces bactériennes cultivables sera déterminée. Des techniques spécifiques permettant le séquençage des génomes des organismes qui ne peuvent pas encore être cultivés seront développées et les gènes de la communauté microbienne seront inventoriés par le séquençage métagénomique (un millier d'autres espèces).



Des applications pour la nutrition et la santé

Ce répertoire génétique de référence donnera une vision de la diversité des microorganismes intestinaux. De nouveaux microorganismes seront trouvés, les flux génétiques et les réseaux métaboliques intestinaux pourront être déduits et seront mieux compris, les nouvelles voies de détoxification seront détectées et les nouveaux produits bioactifs, tels que les peptides, enzymes et antimicrobiens seront découverts.

Ensuite, ce répertoire permettra de développer de nouveaux outils de visualisation rapide de la population microbienne, tels que les puces à ADN et le séquençage d'ADN à très haut débit. Ces outils permettront de détecter les corrélations entre la composition de communautés microbiennes intestinales et l'état de santé d'un individu.

Ainsi, pour identifier des liens entre le métagénome intestinal et certaines maladies (notamment obésité et maladies inflammatoires chroniques intestinales), le métagénome d'une soixantaine d'individus malades sera ainsi testé et comparé avec celui d'individus sains. Un suivi sera également mis en place dans le temps chez les malades pendant deux années pour étudier les variations du métagénome, leur lien avec l'évolution de la maladie, ou mesurer l'effet d'un traitement...

A partir de ces études, il sera possible de développer de **nouvelles approches diagnostiques**, basées sur l'altération des communautés microbiennes associée à ces maladies.

Exemple : "La maladie de Crohn liée à une réduction de la diversité de la flore intestinale"

Des chercheurs de l'INRA ont pu étudier la flore intestinale humaine en lui appliquant pour la première fois une approche métagénomique. Ils ont mis en évidence une réduction de la complexité de la population des bactéries composant la flore intestinale chez les personnes atteintes de la maladie de Crohn.

Contact scientifique : Joël DORE - Tel : 01 34 65 27 09 - Joel.Dore@jouy.inra.fr

De même, de **nouvelles approches pronostiques** pourront être développées, permettant de comprendre l'apparition et l'évolution des maladies et de prédire les réponses à une médication. Une meilleure compréhension du métabolisme des médicaments et des composés chimiques toxiques est aussi attendue.

Dans le domaine de l'alimentation, ces nouvelles connaissances permettront de mieux comprendre les liens entre alimentation et santé, en caractérisant les effets des aliments et du régime alimentaire sur les populations microbiennes intestinales.

Un nouveau potentiel d'innovation

Les résultats obtenus par le décryptage du métagénome vont stimuler l'innovation dans les domaines **agroalimentaire et pharmaceutique**.

Ils permettront de mettre en évidence des propriétés de fibres solubles ou de cultures microbiennes, ou encore de nouvelles fonctionnalités enzymatiques. Ces connaissances pourront être utilisées pour des innovations dans le domaine alimentaire ou non-alimentaire.

Enfin, la connaissance du métagénome intestinal permettra de développer la génomique fonctionnelle des communautés microbiennes, visant à caractériser les signaux moléculaires et diverses formes du dialogue entre les microorganismes et leur hôte. Le rôle des microorganismes dans le développement et la maturation du système immunitaire et, *a contrario*, dans l'immunosénescence, devrait ainsi être mieux compris. Une meilleure connaissance du rôle des microorganismes intestinaux utilisés comme adjuvants vaccinaux permettra l'optimisation des vaccins vivants et le **développement de nouvelles stratégies d'immunisation**.

La Fédération Européenne des Associations de patients atteints de la maladie de Crohn et de rectocolite ulcéraire (EFCCA) a montré un intérêt particulier pour cette initiative. Elle s'associe au projet MetaHIT par l'intermédiaire d'une plate-forme ("Stakeholders platform"), ayant vocation de réunir également des industriels intéressés par le domaine de la métagénomique humaine.



MetaHIT : un projet européen qui contribue à une démarche mondiale

Dès octobre 2005, les chercheurs de l'INRA ont organisé une table ronde internationale pour discuter les enjeux et la faisabilité de l'analyse exhaustive du métagénome humain. Cette table ronde internationale a rassemblé 75 participants, venant d'Asie (Chine, Japon), d'Amérique (Brésil, Canada, États-Unis) et d'Europe (Allemagne, Angleterre, Belgique, France, Irlande, Pays-Bas, Suisse), incluant scientifiques, médecins, industriels et administrateurs de la recherche (Agence Nationale de la Recherche, Direction Générale de la Recherche de la Commission européenne, National Science Foundation et National Institute of Health américains).

Lors de cette réunion fondatrice, les participants ont envisagé la faisabilité technique du séquençage du métagénome intestinal humain, les enjeux pour la santé, les enjeux pour l'industrie, les possibilités du financement de cet effort.

Un large consensus a été trouvé sur les approches, les enjeux et la faisabilité de l'analyse du métagénome intestinal humain, perçue comme une étape-clé du Projet Métagénome Humain.

Les chercheurs, relayés par les institutions (Commission Européenne,...), ont ainsi jeté les bases du *Consortium International Microbiome Humain* en cours de construction, ayant pour objectif de caractériser les communautés microbiennes humaines.

A l'heure actuelle, des premières études ont été lancées dans différents pays comme l'analyse du métagénome buccal humain aux États-Unis et les premières analyses du métagénome intestinal humain au Japon et aux États-Unis.

Mettre en commun les ressources et les résultats... et les financements

En associant les compétences mondiales, le Consortium mettra en commun les ressources et l'expertise requises par l'échelle et la complexité de l'effort, qui dépasse largement celui de séquençage du Génome Humain. La division du travail, les synergies, les économies d'échelle au sein d'un effort international permettront en effet de diminuer le coût de la recherche et d'accélérer la découverte.

Ce Consortium va également permettre de standardiser les procédures et le contrôle de la qualité des données, de coordonner les analyses, d'assurer la circulation des données et des ressources à travers la communauté scientifique.

Il permettra notamment de maintenir à jour le répertoire génétique des microorganismes intestinaux et de mettre au point des méthodes d'analyse et la comparaison de flores intestinales diverses en fonction de l'âge, l'alimentation, la maladie ou l'environnement.

Un rôle particulièrement important du Consortium sera de promouvoir le financement de l'Initiative Métagénome Intestinal Humain à une échelle internationale.

Le projet MetaHIT a été construit pour mobiliser la recherche européenne en contribuant à cette dynamique internationale et il constitue le premier financement au niveau européen sur le métagénome humain.

Le NIH (National Institute of Health) américain vient de lancer de son côté les premiers appels d'offres pour son programme de recherche sur le métagénome humain.

Le lancement de MetaHIT permettra de faire le point sur ces étapes importantes vers la concrétisation du *Consortium International Microbiome Humain* et la connaissance du métagénome humaine.