

# GÉNÉTIQUE

*Articles de recherches sur la génétique*



Mis à jour le 3 avril 2022

## INTRODUCTION

(Note : pour voir le contenu – table des matières - allez directement à la page 15. RP)

Le Dr Francis S. Collins est un médecin-généticien américain et ancien directeur des National Institutes of Health (NIH). Il nous explique ici sa vision du futur de la science médicale relativement à la recherche génétique.

« Notre monde n'a jamais été témoin d'une période aussi prometteuse pour l'amélioration de la santé humaine. Bon nombre des progrès actuels dans le domaine de la santé sont le fruit d'une longue série de découvertes qui commencent par un appui solide et constant à la science fondamentale. En grande partie grâce à la recherche fondamentale financée par les National Institutes of Health (NIH), dont la création remonte à 1887, les Américains vivent plus longtemps et en meilleure santé. ...

Pourtant, malgré ces progrès étonnants, il reste encore beaucoup à faire. Parmi les nombreux efforts qui s'apprêtent à changer l'avenir de la santé, mentionnons ceux qui visent à exploiter le pouvoir de l'édition génétique, à élargir la portée de l'immunothérapie du cancer, [à cartographier le cerveau humain](#) et à établir une base solide pour une approche plus personnalisée des soins de santé, souvent appelée médecine de précision. En plus de la promesse encourageante de prévenir, traiter et guérir certaines des maladies les plus redoutées de l'humanité, des questions cruciales se posent quant à la façon de s'assurer que de telles percées seront appliquées de manières éthique et équitable.

L'une des grandes choses de la science fondamentale, c'est qu'il est impossible de prédire où cela pourrait mener. Par exemple, personne n'aurait pu imaginer que des efforts relativement routiniers pour séquencer les génomes bactériens et améliorer la production du yogourt mèneraient au développement d'un nouvel outil révolutionnaire de modification génétique. Mais ils l'ont fait ! À la fin des années 1980, les scientifiques ont découvert d'étranges séquences d'ADN répétitives appelées CRISPR (Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats)<sup>1</sup> dans les bactéries, et quelques décennies plus tard, d'autres chercheurs ont découvert que le système CRISPR a aidé les bactéries bénéfiques du yogourt à repousser les envahisseurs viraux, en détectant et en découpant leur ADN. Une fois le mécanisme exact du CRISPR découvert, cette technologie d'édition de gènes d'une exquise précision a rapidement été mise en œuvre dans un large éventail d'environnements biomédicaux.

---

<sup>1</sup> Voir l'article en page 34.

Les chercheurs pensent que le CRISPR et les technologies connexes d'édition de gènes offrent un énorme potentiel pour traiter ou même guérir les milliers de maladies dont nous comprenons le mécanisme moléculaire, mais pour lesquelles les traitements sont limités ou non disponibles, comme la drépanocytose, la dystrophie musculaire, la maladie de Huntington et bien d'autres. Toutes ces passionnantes possibilités de traitement impliquent l'édition de l'ADN de cellules spécifiques qui peuvent aider le patient visé, mais qui ne sont pas transmises aux générations futures. *Et c'est justement à ce sujet que la technologie de l'édition génétique rencontre une frontière éthique d'une importance cruciale.* Les NIH, et pratiquement tous les organismes internationaux crédibles, restent opposés aux applications cliniques de la modification génétique héréditaire qui implique l'utilisation de la modification génétique sur des embryons humains, du sperme ou des ovules. Ces interventions sont difficiles à justifier sur le plan médical et modifieraient irréversiblement le plan ADN des générations futures de l'humanité.<sup>2</sup> »

*Francis S. Collins*

Novembre 2019

---

<sup>2</sup> Extraits d'un article du Dr Collins publié dans le magazine *Time* du 4 novembre 2019 et intitulé *Medical science's age of discovery*. Page 41. Le Dr. Collins a terminé son mandat comme directeur des NIH le 31 décembre 2021.

## LE GÉNOME HUMAIN EST ENFIN ENTIÈREMENT SÉQUENCÉ

Par Alice Park (initialement publié le 31 mars 2022)

Time Magazine, Health / Genetics, actualisé le 1<sup>er</sup> avril 2022



Note : Je ne résiste pas aux articles de Alice Park. Les liens hypertextes de cet article vous mèneront vers des articles en anglais. Je me suis intéressé au projet du génome humain dès ses débuts il y a plus de 30 ans. Nous savons qu'il existe une prédisposition génétique au bégaiement, que le terme « prédisposition » signifie que le bégaiement ne se manifeste pas nécessairement chez l'individu qui en est porteur et que, même s'il se déclenche, la neuroplasticité de notre cerveau nous permet de cesser de bégayer pour celles et ceux qui se donneront la peine de faire ce qu'il faut. « Cesser de bégayer » signifie que votre parole ne paraît plus handicapée. RP

Le [premier génome humain](#) a été cartographié en 2001 dans le cadre du Projet du [génom](#)e humain<sup>3</sup>, mais les chercheurs savaient qu'il n'était ni complet ni totalement exact. Aujourd'hui (fin mars 2022), les scientifiques ont produit [le génome humain le plus intégralement séquencé](#) à ce jour, comblant les lacunes et corrigeant les erreurs de la version précédente.

Cette séquence est le génome de référence le plus complet de tous les mammifères à ce jour. Les résultats de six nouveaux articles décrivant le génome, qui ont été publiés dans *Science*, devraient

---

<sup>3</sup> Human Genome Project.

permettre de mieux comprendre l'évolution de l'homme et potentiellement révéler de nouvelles cibles pour lutter contre une multitude de maladies<sup>4</sup>.

### Un génome humain plus précis

« Le projet du génome humain reposait sur l'ADN obtenu par des prélèvements sanguins ; c'était la technologie de l'époque », explique Adam Phillippy, responsable de l'informatique du génome au National Human Genome Research Institute (NHGRI) des National Institutes of Health (NIH) et auteur principal de l'un des nouveaux articles. « Les techniques de l'époque ont introduit des erreurs et des lacunes qui ont persisté pendant toutes ces années. Il est agréable maintenant de combler ces lacunes et de corriger ces erreurs. »

« Nous avons toujours su qu'il y avait des parties manquantes, mais je ne pense pas qu'aucun d'entre nous n'ait apprécié l'étendue de ces parties, ni leur intérêt », déclare Michael Schatz, professeur d'informatique et de biologie à l'université Johns Hopkins et autre auteur principal du même article.

Ces travaux sont le fruit du consortium Telomere to Telomere, soutenu par le NHGRI et réunissant des experts en génétique et en biologie informatique de dizaines d'instituts dans le monde. Le groupe s'est concentré à combler les 8 % du génome humain qui restaient, un trou noir génétique depuis la première ébauche du séquençage (en 2001). Depuis lors, les généticiens ont tenté d'ajouter peu à peu ces portions manquantes. Le dernier groupe d'études identifie environ un chromosome entier de nouvelles séquences, ce qui représente 200 millions de paires de bases supplémentaires (les lettres qui composent le génome – A, C, G et T) et 1 956 nouveaux gènes.

« Depuis le projet du génome humain [en 2001], nous avons crié victoire plusieurs fois au cours des deux dernières décennies », déclare Evan Eichler, professeur de sciences du génome à l'université de Washington et autre auteur principal de l'un des articles. Evan Eichler, qui a également participé à la cartographie de la séquence originale, estime que l'importance de ce qui a été séquencé cette fois-ci est différente. « Alors que l'objectif initial du projet du génome humain était d'ordonner et d'orienter chaque paire de bases, cela n'a pas pu être réalisé car la technologie n'était pas assez avancée. Nous avons donc terminé les parties que nous pouvions terminer. »

### La promesse des nouvelles découvertes

Les régions nouvellement séquencées comprennent des sections auparavant inaccessibles, telles que les centromères, les parties centrales étroitement enroulées des chromosomes qui maintiennent l'organisation des longs doubles brins (double hélice) d'ADN lorsque ceux-ci se déroulent, petit à petit, pour se copier et se séparer en deux cellules lors de la division d'une cellule

---

<sup>4</sup> Et j'ajouterais « de conditions ». Tout au long de cet article, quand vous lirez « maladies », comprenez « maladies et conditions ». RP

unique. Ces régions sont essentielles au développement humain normal et jouent également un rôle dans la croissance du cerveau et les maladies neurodégénératives. « L'un des grands mystères de la biologie est que tous les eucaryotes - toutes les plantes, tous les animaux, toutes les personnes, tous les arbres, toutes les fleurs et tous les organismes supérieurs - possèdent des centromères. C'est un élément fondamental de la réplication de l'ADN, de l'organisation des chromosomes et de la division des cellules. Mais c'est un grand paradoxe, car bien que sa fonction existe depuis des milliards d'années, il était presque impossible de l'étudier parce que nous n'avions pas de séquence de centromère à examiner », déclare Schatz. « Maintenant, nous en avons enfin une. »

Les scientifiques ont également été en mesure de séquencer les longs tronçons d'ADN qui contenaient des séquences répétées, dont les experts en génétique pensaient à l'origine qu'elles s'apparentaient à des erreurs de copie et qu'ils rejetaient comme de « [l'ADN poubelle](#). » Ces séquences répétées pourraient toutefois jouer un rôle dans certaines maladies humaines. « Ce n'est pas parce qu'une séquence est répétitive qu'il s'agit d'un déchet », déclare Eichler. Il souligne que des gènes essentiels sont intégrés dans ces régions répétées - des gènes qui contribuent à la machinerie qui crée les protéines, des gènes qui dictent la façon dont les cellules se divisent et répartissent leur ADN de manière égale entre leurs deux cellules filles, et des gènes spécifiques à l'homme qui pourraient distinguer l'espèce humaine de nos plus proches parents sur le plan de l'évolution, les primates. Dans l'un des articles, par exemple, les chercheurs ont découvert que les primates ont un nombre de copies de ces régions répétées différent de celui des humains, et qu'elles apparaissent dans différentes parties du génome.

« Il s'agit de certaines des fonctions les plus importantes qui sont essentielles pour vivre, et pour faire de nous des humains », explique Eichler. « Clairement, si vous vous débarrassez de ces gènes, vous ne vivez pas. Pour moi, ce n'est pas de la camelote. »

Déchiffrer ce que ces sections répétées signifient, le cas échéant, et comment les séquences des régions précédemment non séquencées comme les centromères se traduira par de nouvelles thérapies ou une meilleure compréhension des maladies humaines, ne fait que commencer, dit Deanna Church, un vice-président de Inscripta, une société d'ingénierie du génome qui a écrit un commentaire accompagnant les articles scientifiques. Disposer de la séquence complète d'un génome humain n'est pas la même chose que de le décoder ; elle note qu'à l'heure actuelle, parmi les personnes suspectées de troubles génétiques dont le génome est séquencé, environ la moitié peut être reliée à des modifications spécifiques de leur ADN. Cela signifie qu'une grande partie de ce que fait le génome humain reste encore un mystère.

### Les recherches futures

Il y a encore place pour l'amélioration. La nouvelle séquence provient essentiellement de la moitié d'un humain, c'est-à-dire de la moitié du contenu génétique normalement présent dans l'ADN d'une personne. Chaque personne possède deux jeux de chromosomes, un maternel et un paternel. Chacun de ces brins d'ADN contient des versions légèrement différentes des gènes, ce qui nous donne essentiellement deux génomes. L'assemblage de ces deux génomes n'est pas une tâche triviale, et ces défis ont entravé le projet initial du génome humain et ont conduit à ses parties manquantes. La technologie de séquençage de l'époque ne permettait pas de séparer facilement les copies maternelles et paternelles de l'ADN, de sorte que si les scientifiques tentaient de faire correspondre certaines sections en pensant travailler avec le chromosome maternel, par exemple, ils risquaient de se heurter à des zones où ils n'arrivaient pas à faire correspondre leur ADN parce qu'ils travaillaient en fait avec le chromosome paternel. « C'est un peu comme si vous aviez deux puzzles dans la même boîte », explique M. Phillippy. « Vous devez faire le tri entre les différences et reconstruire les deux. »

Pour cette nouvelle séquence, les scientifiques ont profité d'une erreur de fécondation dans laquelle l'embryon résultant ne contient que des chromosomes paternels. L'excroissance résultante a été retirée et, au début des années 2000, perpétuée en laboratoire sous la forme d'une lignée cellulaire qui restait viable malgré son contenu chromosomique anormal. Cela a facilité l'assemblage du génome pour les équipes, car elles ne travaillaient essentiellement qu'avec un seul puzzle génétique à résoudre.

À terme, cependant, les chercheurs auront besoin d'un génome humain plus complet, avec les séquences complètes des chromosomes maternels et paternels. C'est pour bientôt. Phillippy et d'autres chercheurs travaillent avec des trios d'échantillons d'ADN provenant de volontaires et de leurs mères et pères, afin que les scientifiques puissent séparer l'ADN maternel des séquences paternelles et assembler essentiellement deux génomes séparément. Les équipes espèrent avoir terminé la séquence du génome humain dit diploïde d'ici la fin de l'année (2022).

Selon Winston Timp, professeur associé de génie biomédical à Johns Hopkins et co-auteur de l'un des articles, « le nouvel assemblage du génome porte déjà ses fruits, car il fournit une carte plus précise pour comprendre ce que signifient les données que nous avons auparavant. » Il s'agit notamment de trouver de nouvelles variantes qui pourraient distinguer les personnes en bonne santé de celles qui sont touchées par la maladie, par exemple, ainsi que des variantes qui pourraient exposer les gens à un risque plus élevé de développer certaines maladies.

« Nous avons découvert des millions de variantes génétiques qui n'étaient pas connues auparavant à travers des échantillons de milliers d'individus dont les génomes ont déjà été séquencés », déclare Rajiv McCoy, professeur adjoint de biologie à Johns Hopkins et autre coauteur. « Nous

## LE GÉNOME HUMAIN, ENFIN ENTIÈREMENT SÉQUENCÉ

devrons attendre les travaux futurs pour en savoir plus sur leurs associations avec la maladie, mais une grande partie du travail consiste maintenant à essayer de découvrir de nouvelles variations génétiques qui n'étaient pas caractérisées auparavant. »

Même avec la version la plus complète du génome humain, les scientifiques ne s'empresseront probablement pas de remplacer l'ancienne version, malgré ses lacunes et ses erreurs. En effet, des décennies de travail sur la génétique humaine ont fait que l'ancienne version est beaucoup plus annotée que la nouvelle - un peu comme la différence entre votre exemplaire préféré d'un livre, avec vos notes manuscrites et vos surlignages dans les marges, et un nouvel exemplaire acheté en librairie. « Un génome est aussi bon que son annotation », déclare Eichler. « *Tous les laboratoires cliniques et de recherche ont construit des décennies de données sur la base de l'ancien génome, rempli de lacunes. Refaire tout ce travail pour un laboratoire individuel serait horrible.* » Il prévoit que de nombreux laboratoires passeront progressivement à l'utilisation du nouveau génome en comparant d'abord des ensembles de données plus petits dans le cadre d'un test pour voir à quel point les informations qu'ils génèrent à partir du nouveau génome sont plus riches et plus complètes. Comme le génome humain original, le nouveau génome est également disponible dans une base de données publique que tout scientifique peut utiliser. « *Pour l'instant, les deux génomes seront conservés, il n'y aura donc pas de remplacement* », précise-t-il.

Dans les années à venir, les chercheurs commenceront également à générer davantage de génomes complets, en utilisant l'ADN maternel et paternel, afin d'aider les scientifiques à identifier les meilleures cibles pour les nouvelles thérapies et à mieux comprendre le développement et l'évolution de l'homme. Plus ils disposeront de génomes, plus ils feront ressortir des schémas potentiellement importants qui pourraient conduire à une nouvelle compréhension des maladies humaines et à de nouveaux traitements pour celles-ci. À TERME, L'OBJECTIF EST QUE CHAQUE PERSONNE PUISSE VOIR SON GÉNOME COMPLET SÉQUENCÉ DANS LE CADRE DE SON DOSSIER MÉDICAL, ce qui permettrait aux médecins de comparer ces séquences à des séquences de référence et de déterminer quelles variations pourraient contribuer à des maladies spécifiques.

« Cela présente au monde un tout autre chromosome que nous n'avons jamais vu auparavant », déclare Karen Miga, professeur adjoint en ingénierie biomoléculaire à l'Université de Californie, Santa Cruz, et auteure principale de l'un des articles. « Nous avons de nouveaux paysages, de nouvelles séquences et l'opportunité et la promesse de nouvelles découvertes. »

L'excitation dans la communauté génomique et médicale est palpable. « Alléluia, nous avons enfin terminé un génome humain, mais le meilleur reste à venir », a déclaré Eichler lors d'un briefing. « Personne ne doit y voir la fin, mais le début d'une transformation non seulement de la recherche génomique, mais aussi de la médecine clinique. »



## LE GÉNOME HUMAIN, ENFIN ENTIÈREMENT SÉQUENCÉ

Traduction de [\*The Human Genome Is Finally Fully Sequenced\*](#), par Alice Park. Article originellement publié le 31 mars 2022 dans la section Health/Genetics du Time Magazine et actualisé le 1<sup>er</sup> avril 2022. Traduit à l'aide de deepL (version gratuite pour le Mac). Révisé par Richard Parent, avril 2022.

## Le Nobel de chimie décerné à la Française Emmanuelle Charpentier et l'Américaine Jennifer Doudna pour les « ciseaux moléculaires »

Les chercheuses ont été récompensées pour la mise au point du système universel d'édition du génome Crispr-Cas9.

Par Nathaniel Harzberg – publié le 7 octobre 2020, Le Monde



Emmanuelle Charpentier et Jennifer Doudna, en octobre 2015. MIGUEL RIOPA / AFP

Depuis quatre ans, on leur promettait le Nobel de médecine. La vénérable académie suédoise a fini par entendre les arguments... C'est dans la catégorie « chimie » qu'elle a attribué son prix, mercredi 7 octobre, à la Française Emmanuelle Charpentier et à l'Américaine Jennifer Doudna, pour leur découverte d'un outil moléculaire qui permet « de réécrire le code de la vie ».

Après les prix accordés [en 2009 à l'Australienne Elizabeth Blackburn et l'Américaine Carol Greider](#), c'est la deuxième fois, seulement, depuis la création de la récompense, en 1901, que deux femmes sont simultanément honorées dans une même discipline, et la première fois qu'un Nobel

## DEUX FEMMES QUI SE DISTINGUENT DANS LE DOMAINE SCIENTIFIQUE

scientifique est remis à un duo 100 % féminin. Emmanuelle Charpentier et Jennifer Doudna deviennent les sixième et septième femmes à remporter un Nobel de chimie depuis 1901.

Par ailleurs, c'est aussi la quatrième fois seulement qu'un prix scientifique est 100 % féminin, après la Franco-Polonaise Marie Curie et la Britannique Dorothy Crowfoot Hodgkin, qui ont obtenu le prix de chimie seules respectivement en 1911 et en 1964, et l'Américaine Barbara McClintock pour la médecine en 1983.

« Les femmes scientifiques peuvent aussi avoir un impact pour la recherche qu'elles mènent », a réagi Emmanuelle Charpentier peu après la remise du prix, espérant adresser un « message très fort » aux jeunes filles pour des carrières scientifiques.

Lire aussi [Les nouvelles icônes de la biologie](#)

### Le « couteau suisse de l'édition du génome »

Personne ne trouvera à redire à cette reconnaissance. La mise au point, en 2012, de ce que l'on a coutume de nommer « le couteau suisse de l'édition du génome », a sans aucun doute marqué une véritable révolution : en recherche médicale et en biochimie, mais bien au-delà. Avec [Crispr](#), la balbutiante ingénierie du génome a été mise à la portée de tous les laboratoires. Des chercheurs en biologie fondamentale aux inventeurs des végétaux ou des animaux de demain, des médecins en quête de solution pour vaincre le paludisme ou faciliter les transplantations d'organes, à ceux qui traquent les maladies génétiques, tous ne jurent désormais que par Crispr-Cas9.

Le terrain foulé par les lauréates n'était certes pas vierge. Au milieu des années 1960, des scientifiques avaient découvert que certaines enzymes (dites « de restriction ») pouvaient couper l'ADN de certaines cellules à certains endroits... Mais l'affaire restait assez hasardeuse.

Portrait : [Emmanuelle Charpentier, le « charmant petit monstre » du génie génétique](#)

Au début du XXI<sup>e</sup> siècle, un premier bond a été entrepris : les « nucléases à doigt de zinc » et les « TALENs » ont permis de couper le génome à peu près là où on le souhaitait. Mais au prix d'une mise au point particulièrement lourde : chaque gène visé imposait en effet la construction d'une protéine spécifique. Crispr-cas9 a permis de passer du sur-mesure au prêt-à-porter sans rien perdre en précision. Simple, rapide, et donc bon marché, le système a conquis toute la sphère scientifique.

Son secret : la fameuse protéine Cas9. Capable de couper presque n'importe quoi n'importe où, elle doit juste être correctement guidée. Pour cela, il suffit de lui adjoindre une information génétique précise : la portion d'ARN correspondant à l'ADN visé. Au lieu de construire une protéine

en trois dimensions, on compose une succession de paires de bases, autrement dit un problème à... une dimension. Ce qui prenait un an prend désormais moins d'une semaine et fonctionne chez les bactéries et les plantes, comme chez les souris et les hommes.

Lire aussi [Des cochons bientôt donneurs d'organes ?](#)

### **Une longue chaîne de chercheurs**

Si, comme le prévoit son règlement, l'Académie a limité son palmarès à deux noms, c'est en réalité une longue chaîne de chercheurs qui a permis cette percée scientifique. Une histoire exemplaire liant la recherche la plus fondamentale et solitaire à la quête de solutions industrielles. L'Espagnol Francis Mojica, de l'université d'Alicante, en Espagne, a sans doute posé la première pierre à l'édifice. Passionné par le génome d'un organisme unicellulaire particulièrement résistant aux hautes concentrations salines dans les marais voisins, il y découvre de curieuses répétitions.

Élargissant sa recherche, il met en évidence la même structure dans une quarantaine de bactéries et archées. Avec un collègue hollandais, il leur donnera un nom : Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats (CRISPR), ce qui pourrait se traduire par « groupement d'éléments palindromiques courts répétés et régulièrement espacés ». En clair, des séquences identiques se répètent régulièrement dans le génome.

Surtout, Mojica retrouve, entre ces séquences, des morceaux de génome... de virus, les pires ennemis des bactéries. Il émet donc l'hypothèse, en février 2005, que les Crispr constitueraient un système immunitaire : lors d'une première attaque, les bactéries survivantes intégreraient dans leur génome un bout de gène caractéristique de leur assaillant, ce qui leur permettrait de se défendre lors d'une attaque ultérieure.

Cette belle intuition, c'est une équipe française, installée à Dangé-Saint-Romain, dans la Vienne, qui va la vérifier expérimentalement. Les chercheurs de Danisco – racheté depuis par le géant de l'agrochimie DuPont – ont une cible : les phages, ces virus qui attaquent les bactéries du yaourt et interrompent le processus de fermentation. Après deux ans de minutieuse recherche, Philippe Horvath, Rodolphe Barrangou et leur collègue canadien Sylvain Moineau, apportent la preuve expérimentale de cette nouvelle immunité.

### **Le coup d'envoi d'une course mondiale**

Publiée dans Science, la découverte lance le coup d'envoi d'une course mondiale. En Europe comme aux États-Unis, de nombreuses équipes s'attachent à détailler la structure et la biochimie du système Crispr-Cas9. Comment il enregistre l'identité des virus assaillants, comment il les

## DEUX FEMMES QUI SE DISTINGUENT DANS LE DOMAINE SCIENTIFIQUE

intègre dans le génome de la bactérie, puis comment, lors d'attaques ultérieures, il part en chasse, vise, reconnaît et élimine les ennemis.

En juin 2012, les équipes d'Emmanuelle Charpentier – alors en poste à UMEA, en Suède – et Jennifer Doudna, de l'université de Berkeley, en Californie, parviennent à reconstituer l'intégralité du puzzle. Surtout, elles reproduisent le système in vitro, hors, donc, de sa bactérie initiale. CRISPR peut désormais être programmé afin de viser n'importe quel gène, retrancher une séquence d'ADN, mais aussi la remplacer par une autre.

Lire aussi [Jennifer Doudna : « Il est trop tôt pour éditer génétiquement des humains »](#)

La porte est ouverte. La planète scientifique s'engouffre sur ces terres nouvelles et court après les applications. Cette fois, c'est sur la côte Est, à Boston, que l'Américain Feng Zhang (Broad Institute) réussit une nouvelle prouesse : [il parvient, grâce à Crispr, à modifier le génome de cellules animales et humaines](#) – des cellules dites « eucaryotes », c'est-à-dire possédant un noyau. Tout le vivant s'ouvre à présent aux lames des nouveaux « ciseaux moléculaires ».

Les uns en perfectionnent la précision, les autres en étendent les applications, d'autres encore, en mettent en évidence les limites. Des querelles sur les brevets sont toujours pendantes, opposant notamment l'université de Jennifer Doudna, à Berkeley, au Broad Institute, qui pour l'heure semble en passe de l'emporter aux États-Unis. Son directeur Eric Lander, qui en 2015 avait été critiqué pour n'avoir laissé qu'un strapontin aux deux femmes dans un long récit sur la découverte, leur a adressé mercredi ses félicitations sur twitter.

### Controverses

Cette jeune technologie, en démultipliant les applications, est aussi une source infinie de controverses : Crispr-Cas9 et ses dérivés s'illustrent dans l'amélioration des plantes et des lignées animales, avec à la clé de nouveaux débats sur la définition réglementaire des OGM et leurs modalités d'autorisation de mise sur le marché, ou sur la possibilité de conduire des populations entières (moustiques, rongeurs...) à l'extinction.

Surtout, CRISPR-Cas9 fait sortir du domaine de la science-fiction la quête du bébé parfait – un pas en ce sens ayant été franchi avec fracas par [le Chinois He Jiankui](#), qui a annoncé en novembre 2018 avoir créé les premiers « bébés génétiquement modifiés » au prétexte de les protéger contre une éventuelle infection par le VIH. La quasi-totalité de la communauté scientifique – les deux lauréates comprises – a dénoncé cette expérimentation sauvage. Un « cauchemar » dont Jennifer Doudna craignait qu'il ne se réalise. Elle-même ne rejette pas le principe de certaines interventions ciblées sur l'embryon ou les cellules sexuelles, mais juge que la technologie n'est pas mûre.

## DEUX FEMMES QUI SE DISTINGUENT DANS LE DOMAINE SCIENTIFIQUE

L'Organisation mondiale de la santé (OMS) doit se prononcer sur les dimensions techniques, mais aussi éthiques, d'interventions touchant non seulement un individu, mais aussi sa descendance, dans un rapport attendu avant la fin de l'année. Pour le pire ou le meilleur, une révolution est en marche. C'est aussi cela que le Nobel de chimie a reconnu.

Lire aussi [Bébés génétiquement modifiés : la chute de He Jiankui, « Frankenstein » chinois](#)

Les articles de notre série « La saga Crispr-Cas9 »

Le premier épisode vous fait découvrir ce nouvel outil moléculaire, [Crispr, qui permet de modifier les génomes à volonté, chez tous les êtres vivants, bouleversant les molécules.](#)

Dans le deuxième épisode, apprenez comment, au milieu des années 2000, une découverte va révolutionner la biologie : [les bactéries qui servent de ferment dans vos yaourts s'avèrent être une arme fatale contre les virus.](#)

Troisième épisode. Amateurs de sciences, vous ne pouvez les avoir ratées : les biologistes française et américaine [Emmanuelle Charpentier et Jennifer Doudna accumulent les prix pour avoir inventé les ciseaux moléculaires.](#)

Dans ce quatrième épisode, découvrez comment Crispr-Cas9 est à l'origine de [batailles sanglantes entre instituts rivaux et start-up.](#)

Cinquième épisode. Leurs grands yeux écarquillés ont fait le tour du monde : début 2014, la revue « Cell » dévoile [la naissance des deux premiers primates dont le génome a été modifié grâce à Crispr-Cas9.](#)

Dans le dernier épisode de cette série, découvrez comment en 2015 une expérience chinoise [a été menée sur des embryons humains grâce à cet outil d'édition du génome.](#)

Et aussi nos entretiens avec des acteurs majeurs de cette découverte :

Le généticien américain George Church [évoque les nouvelles possibilités d'ingénierie du génome et son souhait de pouvoir les appliquer aux cellules germinales pour prévenir certaines maladies.](#)

Le jeune chercheur américain Feng Zhang [évoque les voies d'amélioration de ce système révolutionnaire d'édition génétique.](#)

## DEUX FEMMES QUI SE DISTINGUENT DANS LE DOMAINE SCIENTIFIQUE

Le directeur du Broad Institute (MIT et Harvard), Eric Lander, [revient sur le processus de découverte du système d'édition génétique Crispr, qu'il a récemment décrit dans un long récit, qui a suscité de nombreuses critiques.](#)

Pour la biologiste américaine Jennifer Doudna, [codécouvreuse du système d'édition du génome, les questions éthiques doivent être rendues publiques.](#)

Spécialiste en biotechnologie, Rob Carlson [estime que les politiciens et les industriels devraient être responsables de la façon dont ils utilisent la science.](#)

# CONTENU

(Mis à jour le 3 avril 2022)

**LE GÉNOME HUMAIN EST ENFIN ENTIÈREMENT SÉQUENCÉ.** Par Alice Park, Time Magazine, 1<sup>er</sup> avril 2022. Page 3.

**LE NOBEL DE CHIMIE DÉCERNÉ À LA FRANÇAISE EMMANUELLE CHARPENTIER ET L'AMÉRICAINNE JENNIFER DOUDNA POUR LES « CISEAUX MOLÉCULAIRES »** Page 9.

(Recherche) **Des chercheurs du NIH identifient un autre gène lié au bégaiement.** Une insuffisance du trafic intercellulaire est en cause. Dennis Drayna. Page 19.

(Recherche) **La découverte d'une architecture génétique donne un nouvel espoir aux personnes qui bégaiant.** Centre médical de l'Université Vanderbilt, 2 décembre 2021, ScienceDaily. Les chercheurs signalent également la découverte de nouvelles variations génétiques associées au bégaiement. « Il est clair que dans les populations, le bégaiement est polygénique, ce qui signifie qu'il existe de multiples facteurs génétiques différents qui contribuent et protègent les gens contre le risque. » Cette recherche fait partie d'un effort collectif désigné *International Stuttering Project*. Page 22.

(Recherche) **Communication intergénérationnelle du système nerveux.** Université de Tel-Aviv, 7 juin 2019. On a longtemps cru que l'activité cérébrale ne pouvait avoir d'impact sur la destinée de la progéniture. Pour la première fois, on a identifié un mécanisme transmettant des réactions neuronales aux générations suivantes. La seule pensée que le système nerveux puisse aussi contrôler la destinée de la progéniture d'un organisme est stupéfiante. Les expérimentations ayant eu lieu sur des vers de terre, l'auteur ajoute : « Il est important de préciser que nous ne savons pas encore si quelque partie de cela se retrouve chez les humains. » Page 25.

(Recherche) **Un mécanisme non-ADN impliqué dans la transmission de l'expérience paternelle à sa progéniture.** Science News, 16 mars 2021, Université McGill. Les spermatozoïdes se souviennent de l'environnement d'un père et transmettent cette information à l'embryon. Page 28.

(Recherche) **L'ADN n'est peut-être pas le mode d'emploi de la vie – juste une liste d'ingrédients mélangés.** Université du Maryland, avril 2020. L'opinion prédominante sur l'hérédité veut que toutes les informations transmises d'une génération à l'autre soient stockées dans l'ADN d'un organisme. Ce n'est peut-être pas le cas. L'ADN ne serait qu'une liste d'ingrédients et non l'ensemble des instructions utilisées pour construire et maintenir un organisme vivant. Ces instructions seraient stockées dans les molécules qui régulent l'ADN d'une cellule et autres systèmes de fonctionnement. Il s'agit d'un nouveau cadre théorique pour l'hérédité (et l'évolution) qui reformule celle-ci (l'hérédité) comme un système d'information complexe et en réseau dans lequel toutes les molécules régulatrices qui aident la cellule à fonctionner peuvent constituer une



réserve d'informations héréditaires. Les instructions non codées dans l'ADN sont contenues dans l'arrangement des molécules à l'intérieur des cellules et dans leurs interactions. Cet arrangement des molécules est préservé et transmis d'une génération à l'autre. Page 30.

(Recherche) ***Le « Word » de l'ADN qui pourrait corriger 89 % des maladies génétiques.*** Une nouvelle méthode de modification génétique, similaire à un "Word" de l'ADN, permet de rechercher une partie spécifique du génome et d'y réaliser des modifications, voire de supprimer ou rajouter des éléments. Page 34.

(Texte d'opinion) ***LA RÉVOLUTION DE LA RÉÉCRITURE DES GÈNES EST DÉJÀ PARMİ NOUS.*** Par Jennifer Doudna, co-découvreuse de la technologie d'édition génétique CRISPR-Cas9. Article paru dans le numéro du 4 novembre 2019 du magazine Time (page 80 de la version iPad). Page 30.

TED Talk, sous-titré en français, de Jennifer Doudna, sur le CRISPR-Cas9. Page 39.

(Recherche) ***CRISPR : PLUS QUE SIMPLEMENT UN ÉDITEUR DU GÉNOME ?*** Case Western Reserve University. Le CRISPR pourrait agir comme "biodétecteur universel" en détectant rapidement et avec précision les virus gênants grâce aux biomarqueurs de ces virus. Page 44.

(Recherche) ***UN OUTIL CRISPR « AMÉLIORÉ ».*** Science Daily, 18/12/2019, Columbia University, Irving Medical Center. Des scientifiques ont capté les premières images d'un nouvel outil d'édition des gènes qui pourrait améliorer les outils existants basés sur le CRISPR. Le nouveau système INTEGRATE mis au point par le laboratoire Sternberg permet d'insérer avec précision de grandes séquences d'ADN sans avoir recours à la machinerie cellulaire pour réparer les brins. Page 47.

(Recherche) ***VOTRE ADN N'EST PAS VOTRE DESTIN – NI UN BON PRÉDICTEUR DE VOTRE SANTÉ.*** Science Daily, Université d'Alberta, 19/12/2019. Selon cette recherche, dans la majorité des cas, vos gènes interviennent dans moins de cinq pourcents dans votre risque de développer une maladie quelconque. Cette recherche met également en évidence le besoin de comprendre notre environnement et la sécurité ou la qualité de nos aliments, de l'air et de l'eau. Page 50.

(Recherche) ***NOUVELLE STRATÉGIE DE THÉRAPIE GÉNIQUE, COURTOISIE DE MÈRE NATURE.*** Décembre 2019, Université d'État de l'Ohio. Des scientifiques ont mis au point une nouvelle technique de thérapie génique en transformant des cellules humaines en producteurs de minuscules particules remplies de matériel génétique ayant le potentiel de renverser les processus pathologiques. Des cellules font d'une pierre deux coups : elles réparent les fuites dans la membrane cellulaire et expulsent les déchets. Ce qui est ainsi expulsé de la cellule constitue notre médicament. Page 52.

(Recherche) ***LE CRISPR : DES AJUSTEMENTS AUX EXTRÉMITÉS DE L'ADN À INSÉRER PERMETTENT D'OBTENIR DES TAUX D'EFFICACITÉ ENCORE PLUS ÉLEVÉS.*** Décembre 2019, Université de l'Illinois,

Urbana-Champaign, News Bureau. En ajustant chimiquement les extrémités de l'ADN à insérer, la nouvelle technique est jusqu'à cinq fois plus efficace que les approches actuelles. Page 56.

(Recherche) **OUVRIR L'ADN POUR SUPPRIMER LES MALADIE**. Des molécules sur mesure permettent d'éditer des gènes auparavant obscurcis par la structure protectrice naturelle de l'ADN. Janvier 2020, American Institute of Physics. L'accès à ces domaines du code génétique est essentiel pour améliorer l'efficacité du CRISPR. Page 58.

(Recherche) **UNE DÉCOUVERTE SURPRISE QUI BOULEVERSE NOTRE COMPRÉHENSION DE L'EXPRESSION DES GÈNES**. Janvier 2020, Université de Chicago. Cette recherche montre que l'ARN lui-même module la façon dont l'ADN est stocké et transcrit. Cette découverte recèle d'importantes implications pour notre compréhension des maladies humaines et la conception des médicaments. Page 60.

(Recherche) **LE CRISPR REÇOIT UN COUP DE POUCE DES CELLULES SOUCHES**. Janvier 2020, Université d'État de l'Arizona. Grâce à une nouvelle mise à jour de la technologie d'édition de base CRISPR (l'approche TREE), un chercheur a largement dépassé les résultats des précédents efforts en effectuant une édition de base d'ADN unique et très précise de cellules souches humaines, avec une efficacité pouvant atteindre 90%. Page 63.

(Recherche) **STABILITÉ DU GÉNOME : DÉCOUVERTE D'UN PROCESSUS COMPLEXE DE RÉPARATION DE L'ADN**. Février 2020, Université de Toronto. Un système élaboré de filaments, d'une dynamique des gouttelettes et de connecteurs protéiques permet de réparer certains ADN endommagés dans les noyaux cellulaires. Ces découvertes ébranlent la croyance selon laquelle l'ADN endommagé dérivait sans but. Page 67.

(Recherche) **UNE SECONDE RÉVOLUTION EST EN COURS**. Futura santé, 24 avril 2021. Jusqu'à présent, les modifications induites par le système CRISPR portaient sur le génome ou l'épigénome. Mais, lorsque ces modifications ciblaient l'épigénome, elles ne perduraient pas dans le temps. Une nouvelle innovation, baptisée CRISPRoff, et son corollaire CRISPRon rebattent les cartes. Page 70.

Mon intérêt envers la recherche de pointe en génétique s'explique par le fait que, pour emprunter le terme de nos amis anglo-saxons, le bégaiement « court » dans certaines familles. Il y a consensus pour affirmer qu'il y a une prédisposition génétique au bégaiement. En parlant du terme « prédisposition génétique », voici la définition qu'en donne Wikipédia :

« Une prédisposition génétique est la configuration génétique d'un organisme qui le rend vulnérable à un problème de santé, l'environnement et les relations de l'organisme avec celui-ci ayant également une influence plus ou moins importante sur l'apparition ou non du problème. »

En d'autres termes, la présence d'une prédisposition génétique ne signifie pas que le bégaiement va obligatoirement s'instaurer chez l'individu.

## DES CHERCHEURS DU NIH<sup>5</sup> IDENTIFIENT UN AUTRE GÈNE LIÉ AU BÉGAIEMENT

Une insuffisance du trafic intracellulaire est en cause

Traduit par Richard Parent

Communiqué de presse du 6 novembre 2015. Cet article renvoie aux versions publiées (anglaises) des résultats de cette recherche ainsi qu'à celle de 2010 qui, au moment de sa sortie, avait fait grand bruit. R.P.

Une anomalie du trafic intracellulaire - processus qu'utilisent nos cellules pour déplacer les protéines aux endroits appropriés - causerait une forme héréditaire du bégaiement persistant selon une [nouvelle étude](#) menée par des scientifiques de l'Institut national de la surdité et autres troubles de la communication (en anglais, NIDCD<sup>6</sup>), division de l'Institut National de la Santé (Bethesda, Maryland). Cette découverte fait suite à de précédentes études, les deux contribuant à accroître nos connaissances sur l'infrastructure moléculaire de ce trouble et donnant plus de tonus à la notion voulant que le bégaiement persistant soit un trouble neurologique. Ces résultats pourraient favoriser le développement de nouveaux diagnostics et de nouvelles approches thérapeutiques. Cette étude fut publiée le 5 novembre (2015) dans l'American Journal of Human Genetics (AJHG).

Le bégaiement est un trouble de la parole par lequel la personne répète et prolonge des sons, des syllabes ou des mots, perturbant l'écoulement (la fluidité) normal de la parole. Le trouble se retrouve chez des personnes de tous âges et, chez les jeunes enfants, commence généralement entre 2 et 6 ans alors qu'ils développent leurs habiletés langagières. Bien que la plupart d'entre eux cessent spontanément de bégayer, plusieurs n'y parviendront pas. Les chercheurs estiment qu'environ un pour cent de la population américaine (États-Unis), soit 3,2 millions d'Américains, vivent avec un bégaiement persistant. Bien que les causes exactes du bégaiement soient toujours inconnues, les scientifiques croient qu'il résulte de problèmes inhérents aux circuits cérébraux intervenant dans la parole.

Parce que le bégaiement "court" dans certaines familles, les chercheurs estiment que la contribution de facteurs génétiques puisse atteindre un sommet aussi élevé que 80 %. En 2010, une équipe dirigée par [Dennis Drayna, Ph. D., chef de la Section des Systèmes Biologiques des Troubles de la Communication du Laboratoire de Génétique Moléculaire du NIDCD](#) a, pour la première fois, [identifié trois gènes spécifiques au bégaiement](#)<sup>7</sup>. Ces trois gènes sont impliqués dans

---

<sup>5</sup> National Institute of Health (Institut national de la santé).

<sup>6</sup> National Institute on Deafness and Other Communication Disorders (NIDCD).

<sup>7</sup> Pour une opinion sur cette étude, voir [Redéfinir le Bégaiement](#), pages 279 à 281.

## AUTRE GÈNE LIÉ AU BÉGAIEMENT

le trafic intracellulaire ; plus précisément, ils dirigent les protéines vers un compartiment où elles sont broyées en morceaux et leurs composantes recyclées.

Alors que la découverte des gènes identifiés en 2010 représentait une percée importante, les chercheurs estimèrent que, dans l'ensemble, ces gènes n'expliquaient que de 8 à 16 pour cent des cas de bégaiement héréditaires aux États-Unis et ailleurs. (Probablement pour cette raison) les chercheurs continuèrent à chercher d'autres facteurs génétiques contributifs.

Dans la présente étude, l'équipe de Drayna s'efforça d'identifier d'autres gènes mis en œuvre dans le bégaiement en se concentrant sur une famille nombreuse du Cameroun (Afrique de l'Ouest) démontrant une incidence élevée de bégaiement. Les chercheurs identifièrent des mutations dans un gène désigné AP4E1, mutations présentes chez des individus de cette famille qui bégayaient, mutations qui n'existaient nulle part ailleurs dans le monde, sauf chez deux autres Camerounais non liés à cette famille mais qui bégayaient également. On devait observer plus tard d'autres mutations de ce gène chez des individus qui bégayaient du Brésil, des États-Unis, d'Angleterre, du Pakistan et du Cameroun.

Tout comme les gènes du bégaiement découverts par l'équipe Drayna en 2010, l'AP4E1, composante d'un ensemble de quatre parties, intervient dans le trafic intracellulaire. À l'aide de méthodes biochimiques, les scientifiques observèrent que l'ensemble AP4E1 interagissait physiquement avec une des protéines associées au bégaiement identifiées en 2010, suggérant qu'ils collaborent étroitement afin de diriger les protéines vers leurs destinations cellulaires appropriées.

Dans le cadre de cette étude, les chercheurs ont également examiné des mutations du AP4E1 chez des individus non apparentés du Cameroun, du Pakistan et d'Amérique du Nord qui bégayaient et d'autres qui ne bégayaient pas. Ils observèrent une fréquence plus élevée de variantes du AP4E1 parmi des individus du Pakistan et du Cameroun qui bégayaient, comparativement à ceux qui ne bégayaient pas. Les différences dans la fréquence des variantes de deux groupes nord-américains ne démontrèrent cependant pas de variation significative. Selon leurs observations, ils estiment que de 2,1 à 3,7 pour cent des cas de bégaiement persistant sont occasionnés par des mutations du AP4E1.

En plus des précédents travaux de Drayna, ces découvertes incriminent fortement, dans le bégaiement persistant, le trafic intracellulaire, spécialement le processus dirigeant les protéines vers le compartiment de recyclage cellulaire. Des anomalies du trafic intracellulaire ont aussi été liées à d'autres troubles neurologiques, dont la sclérose latérale amyotrophique (SLA), la maladie de Parkinson et l'Alzheimer, suggérant que certains circuits de cellules nerveuses soient particulièrement sensibles à une anomalie du processus. Les recherches n'indiquent cependant pas que le bégaiement persistant soit un indicateur précoce de ces autres troubles plus fréquents.

## AUTRE GÈNE LIÉ AU BÉGAIEMENT

« Je crois qu'un des aspects les plus importants de nos travaux c'est qu'ils montrent que le bégaiement, à sa source, constitue un problème biologique » affirme Drayna. « Un jour, grâce à ce que nous avons appris sur la génétique du bégaiement, nous pourrions mettre au point de nouveaux diagnostics et de nouvelles thérapies. »

Ces travaux reçurent l'appui financier du fonds de recherche interne du NIDCD (Z1A-DC000046 et Z1A-DC000039) et du fonds interne de l'Eunice Kennedy Shriver National Institute on Child Health and Human Development (Z1A-HD001607). La Stuttering Foundation of America, la Hollins Communications Research Institute et la National Stuttering Association (NSA) contribuèrent également à cette étude.

SOURCE: Traduction de [NIH researchers pinpoint additional gene tied to persistent stuttering; Deficit in intracellular trafficking underlies speech disorder](#); November 6, 2015. Paru dans News and Events, 2015 Archive du NIH/NIDCD.

Traduction de Richard Parent, novembre 2015. Révision 11/2019.

## LA DÉCOUVERTE D'UNE ARCHITECTURE GÉNÉTIQUE DONNE UN NOUVEL ESPOIR AUX PERSONNES QUI BÉGAYENT

2 décembre 2021, Centre médical de l'Université Vanderbilt  
ScienceDaily, Science news

Résumé : *Les chercheurs décrivent une "architecture génétique" du bégaiement développemental et signalent la découverte de nouvelles variations génétiques associées à cette condition.*

Plus de 2,5 millions d'Américains ont une condition chronique apparaissant à la petite enfance, condition pouvant avoir un impact négatif sur leur éducation, leur rendement au travail et leur employabilité, même à l'âge adulte.

Il n'existe aucun remède connu et les traitements existants sont souvent peu efficaces. Pourtant, pour ceux qui ont un bégaiement persistant ou développemental, il y a un nouvel espoir grâce à des recherches révolutionnaires menées par des scientifiques du Vanderbilt University Medical Center (VUMC) à Nashville, Tennessee, et à la Wayne State University de Detroit au Michigan.

Dans deux articles publiés cette semaine, Jennifer "Piper" Below, Ph.D., et Shelly Jo Kraft, Ph.D., décrivent une "architecture génétique" pour le bégaiement développemental et rapportent la découverte de nouvelles variations génétiques associées à cette condition.

Les chercheurs ont déclaré que ces résultats, qui ont été publiés dans *l'American Journal of Human Genetics*, *Human Genetics* et dans *Genomics Advances*, et que des études comme celles-ci ont le potentiel d'identifier des orientations thérapeutiques qui pourraient améliorer le lot des personnes qui bégayent.

« *Il est clair que dans les populations, le bégaiement est polygénique, ce qui signifie qu'il existe de multiples facteurs génétiques différents qui contribuent et protègent les gens contre le risque* », a déclaré Below, professeure agrégée de médecine au VUMC. "C'était quelque chose qui n'avait pas été clairement démontré avant ces études."

Les nouvelles révélations auront un impact énorme sur les personnes qui bégayent et pour les parents d'enfants touchés par cette condition, a prédit Kraft, professeure agrégée de sciences et de troubles de la communication et directrice du laboratoire du comportement, de la parole et de génétique à l'Université Wayne State.

## DÉCOUVERTE D'UNE ARCHITECTURE GÉNÉTIQUE

"C'est un morceau d'eux-mêmes qu'ils peuvent ensuite comprendre", a-t-elle déclaré, "plutôt que de vivre toute une vie en expérimentant cette différence dans leur parole et en ne sachant jamais pourquoi".

Avec l'aide de collègues en Irlande, en Angleterre, en Israël, en Suède, en Australie et partout aux États-Unis, Kraft a prélevé des échantillons de sang et de salive pour des études génétiques auprès de plus de 1 800 personnes qui bégaièrent, dont plus de 250 familles ayant trois générations de bégaiement.

Mais bien que cet effort, désigné *International Stuttering Project*, ait identifié de nouvelles variations génétiques, ou variantes, associées au bégaiement développemental, ils n'étaient pas suffisamment "alimentés" pour révéler la complexité de la condition. Il n'y avait tout simplement pas assez de personnes pour ces études.

C'est là qu'intervient Below. Elle a utilisé une ressource clé du VUMC, BioVU, *l'un des plus grands dépôts d'ADN humain au monde* liés à des informations électroniques consultables sur la santé. BioVU a permis aux chercheurs de mener des études GWAS<sup>8</sup>, ou études d'associations pangénomiques, pour sonder les fondements génétiques d'un large éventail de maladies /conditions.

Le bégaiement, cependant, est une condition rarement mentionnée ou qui se voit aussi rarement attribuée un code de diagnostic dans un dossier médical. Les gens ne sont pas hospitalisés pour bégaiement. "Nous avons dû trouver de nouvelles façons intelligentes d'essayer de capturer ce code manquant", a déclaré Below.

À partir de cas confirmés de bégaiement développemental, les chercheurs ont construit une "constellation" de codes de diagnostic pour d'autres conditions telles que le trouble déficitaire de l'attention et/ou de l'hyperactivité (TDAH) et les réactions auto-immunes aux infections qui coexistent avec le bégaiement plus fréquemment que prévu par hasard.

Puis, à l'aide de techniques d'apprentissage automatique, ils ont créé un outil d'intelligence artificielle qui utilisait la présence de ces "phénotypes" enregistrés dans le dossier de santé électronique pour prédire ceux qui étaient susceptibles de bégayer, "même en l'absence d'avoir une note directe sur leur bégaiement dans leur dossier médical", a déclaré Below.

Soutenus par une subvention quinquennale de 3,5 millions de dollars accordée en 2018 par le National Institute on Deafness and Other Communication Disorders, qui fait partie des National Institutes of Health, *les chercheurs ont démontré que leur modèle de prédiction du bégaiement prédisait positivement la présence du bégaiement plus de 80 % du temps.*

---

<sup>8</sup> GWAS pour genome-wide association studies.



## DÉCOUVERTE D'UNE ARCHITECTURE GÉNÉTIQUE

La recherche a également révélé un gène lié au bégaiement impliqué dans le trouble autistique-spectre, ainsi que des variantes génétiques qui affectent la régulation des hormones sexuelles. Ce dernier résultat peut aider à expliquer *pourquoi les garçons sont plus susceptibles de bégayer et pourquoi les femmes qui bégaiement sont plus susceptibles de se rétablir*.

Certaines corrélations entre les traits peuvent être fausses, ajouta Below. Mais si les chercheurs établissent des liens génétiques entre le bégaiement et d'autres traits tels que le TDAH, ces résultats pourraient ouvrir des voies pour traiter les deux conditions en même temps, a déclaré Kraft.

Des chercheurs de cliniques d'orthophonie privées de Dublin, en Irlande, de l'Université Curtin à Perth, en Australie, et de l'Université de Caroline du Nord à Chapel Hill ont contribué à cette recherche. La National Stuttering Association, l'Irish Stammering Association et d'autres organisations ont soutenu la recherche en parrainant des collections.

Les coauteurs du VUMC étaient Hannah Polikowsky, Douglas Shaw, Dillon Pruett, Hung-Hsin Chen, Ph.D., MS, Lauren Petty, et Robin Jones, Ph.D., professeur agrégé de sciences de l'audition et de la parole. Les coauteurs de l'Université Curtin comprenaient Janet Beilby, Ph.D., et Kathryn Viljoen.

[Matériel](#) fourni par le [Centre médical de l'Université Vanderbilt](#). Original écrit par Bill Snyder.

Référence : Douglas M. Shaw, Hannah P. Polikowsky, Dillon G. Pruett, Hung-Hsin Chen, Lauren E. Petty, Kathryn Z. Viljoen, Janet M. Beilby, Robin M. Jones, Shelly Jo Kraft, Jennifer E. Cidessous. **Phenome risk classification enables phenotypic imputation and gene discovery in developmental stuttering.** *The American Journal of Human Genetics*, 2021; 108 (12) : 2271 DOI : [10.1016/j.ajhg.2021.11.004](https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2021.11.004)

Révision, Richard Parent, décembre 2021. Traduit par Safari.

## COMMUNICATION INTERGÉNÉRATIONNELLE DU SYSTÈME NERVEUX

7 juin 2019, Université de Tel-Aviv



Crédit : Pixabay

*L'intérêt de cette recherche découle de ce qu'il existe une prédisposition génétique au bégaiement. Rien n'indique cependant que les résultats de cette recherche s'appliquent également aux humains. Mais il est tout de même intéressant de prendre connaissance de leurs observations. RP.*

Les nématodes, des vers de terre vivant dans presque tous les environnements habités, sont parmi les modèles d'organismes les plus étudiés. Ils se reproduisent rapidement et leur génome contient presque le même nombre de gènes que le génome humain<sup>9</sup>.

Une récente étude conduite par l'Université de Tel-Aviv (UTA) a découvert chez les nématodes un mécanisme permettant aux cellules du système nerveux — les neurones — de communiquer avec les cellules germinales, c.-à-d. ces cellules renfermant l'information (génétique et épigénétique<sup>10</sup>) transmise aux générations futures. La recherche identifie le mode par lequel les neurones transmettent les messages à ces futures générations.

---

<sup>9</sup> Le **génom**e humain est l'ensemble de l'information génétique portée par l'[ADN](#) sur les 23 paires de [chromosomes](#) présent dans le noyau plus l'ADN mitochondrial (hérité de la mère uniquement). Il porte l'ensemble de l'information génétique humaine, estimée à 100 000 gènes avant le séquençage et qui s'est révélée contenir finalement de 20 000 à 25 000 gènes. Cette entreprise phénoménale est le résultat d'une coopération scientifique internationale qui s'est étalée sur près de quinze ans (de 1990 à 2003). Le séquençage du génome humain a finalement été complété à la fin mars 2022, plus de deux décennies après la première ébauche (8% du matériel génétique n'ayant pu être déchiffré à l'aide des précédentes technologies).

<sup>10</sup> L'**épigénétique** (du grec ancien ἐπί, épi, « au-dessus de », et de génétique) est la discipline de la biologie qui étudie la nature des mécanismes modifiant de manière réversible, transmissible (lors des divisions cellulaires) et adaptative l'expression des gènes sans en changer la séquence nucléotidique (ADN).

## COMMUNICATION INTERGÉNÉRATIONNELLE

Cette recherche s'est déroulée sous la direction du professeur Oded Rechavi de l'UTA, Faculté George S. Wise des Sciences de la Vie et de l'École de Neurosciences Sagol. Elle fut publiée dans [Cell](#) (lien anglais) le 6 juin 2019.

« Le mécanisme est contrôlé par de petites molécules d'ARN<sup>11</sup>, molécules qui sont les régulatrices de l'expression des gènes » précise le professeur Rechavi. « Nous avons constaté que l'ARN transmet l'information des neurones parentaux à leur progéniture et influence toute une variété de processus physiologiques, y compris le comportement de quête de nourriture de la progéniture.

« Ces découvertes vont à l'encontre de l'un des dogmes les plus élémentaires de la biologie moderne. On a longtemps cru, en effet, que l'activité cérébrale ne pouvait avoir d'impact sur la destinée de la progéniture. La Barrière de Weismann<sup>12</sup>, également connue comme seconde loi de la biologie, affirme que l'information héréditaire renfermée dans les lignées de cellules germinales est imperméable aux influences environnementales. »

Selon cette recherche — rédigée en collaboration avec Rachel Posner et Itai A. Toker, tous les deux étudiants du professeur Rechavi — c'est la première fois qu'on identifie un mécanisme transmettant des réactions neuronales aux générations suivantes. Une telle découverte pourrait bien avoir d'importantes implications pour notre compréhension de l'hérédité et de l'évolution.

« Dans le passé, nous avons observé qu'un peu d'ARN dans les vers pouvait produire des changements intergénérationnels, mais la découverte de transfert d'information intergénérationnelle à partir du système nerveux est un Saint Graal, » explique Toker. « Le système nerveux est unique dans sa capacité à intégrer des réactions en fonction de son environnement tout autant que des réactions corporelles. La seule pensée qu'il puisse aussi contrôler la destinée de la progéniture d'un organisme est stupéfiante. »

« Nous avons découvert que des synthèses d'ARN dans les neurones sont nécessaires pour que les vers de terre soient attirés par les odeurs associées aux nutriments essentiels — à chercher de la nourriture. L'ARN produit dans le système nerveux des parents a influencé ce comportement, ainsi que l'expression de plusieurs lignées de cellules germinales qui persistent pendant au moins trois générations, » explique le professeur Rechavi.

---

<sup>11</sup> Acide ribonucléique (ARN).

<sup>12</sup> La **barrière de Weismann**, proposée par [August Weismann](#), constitue la distinction stricte entre les lignées de cellules germinales « immortelles » produisant des gamètes et les cellules somatiques « jetables », contrairement au mécanisme de [pangenèse](#) de l'hérédité proposé par [Charles Darwin](#). Dans une terminologie plus précise, l'information héréditaire ne se déplace que des cellules [germinales](#) aux cellules [somatiques](#) (en d'autres termes, les mutations somatiques ne sont pas héritées). Cela ne fait pas référence au [dogme central de la biologie moléculaire](#) selon lequel aucune information séquentielle ne peut voyager d'une [protéine](#) à un [ADN](#) ou à un [ARN](#), mais les deux hypothèses se rapportent à une vision centrée sur les gènes de la vie. Wikipédia.

## COMMUNICATION INTERGÉNÉRATIONNELLE

En d'autres mots, les nématodes qui ne créèrent pas d'ARN avaient de la difficulté à identifier la nourriture. Lorsque les chercheurs rétablirent leur capacité à produire de l'ARN dans leurs neurones, les nématodes se dirigèrent à nouveau vers la nourriture. Cet effet fut maintenu sur plusieurs générations, même si la progéniture ne possédait pas elle-même cette capacité à produire de l'ARN.

« Il est important de préciser que nous ne savons pas encore si quelque partie de cela se retrouve chez les humains, » conclut le professeur Rechavi. « Si cela s'avère, alors l'étude de ce mécanisme pourrait trouver de pratiques utilisations en médecine. Plusieurs maladies peuvent avoir hérité de composantes épigénétiques. Une compréhension en profondeur des formes non conventionnelles d'hérédité serait cruciale pour mieux comprendre ces conditions et concevoir de meilleurs diagnostics et thérapies. »

« Il serait fascinant de savoir si certaines activités neuronales peuvent impacter sur l'information transmise d'une génération à l'autre d'une manière qui donnerait certains avantages à la progéniture, » ajoute Toker. « De cette manière, les parents pourraient potentiellement transmettre une information qui serait bénéfique à leur progéniture dans un contexte de sélection naturelle<sup>13</sup>. Cela pourrait potentiellement influencer le cours de l'évolution d'un organisme. »

Source : Traduction de [How the Nervous System Communicates Across Generations](#). Paru dans News du 7 juin 2019 de Genomics Research, Technology Networks.

---

<sup>13</sup> **Sélection naturelle** : théorie de Darwin sur l'évolution, selon laquelle l'élimination naturelle des individus les moins aptes dans la « lutte pour la vie » permet à l'espèce de se perfectionner de génération en génération.

## UN MÉCANISME NON-ADN IMPLIQUÉ DANS LA TRANSMISSION DE L'EXPÉRIENCE PATERNELLE À SA PROGÉNITURE

Science news (Science Daily), 16 mars 2021, Université McGill

*Résumé : Une nouvelle recherche vient de faire un progrès significatif dans le domaine de l'épigénétique en identifiant la façon dont l'information environnementale est transmise par des molécules non d'ADN dans le sperme. Cette découverte améliore notre compréhension scientifique de l'hérédité du vécu paternel et ouvre potentiellement de nouvelles voies pour étudier la transmission et la prévention des maladies.*

On sait depuis longtemps que l'ADN d'un parent est le principal déterminant de la santé et de la maladie chez sa progéniture. Pourtant, l'héritage par ADN n'est qu'une partie du portrait; le mode de vie d'un père tel que son alimentation, son embonpoint et ses niveaux de stress furent liés aux conséquences sur la santé de sa progéniture. Cela se produit par l'épigénome — marques biochimiques héréditaires associées à l'ADN et aux protéines qui le lient. Mais la façon dont l'information est transmise lors de la fécondation ainsi que les mécanismes exacts et les molécules dans le sperme qui sont impliquées dans ce processus n'était pas claire jusqu'à présent.

Une nouvelle recherche de McGill, publiée en mars 2021 dans *Developmental Cell*, révèle d'importants progrès en ce domaine en identifiant la façon dont l'information environnementale est transmise par les molécules non d'ADN dans le sperme. C'est une découverte qui contribue à accroître notre compréhension scientifique de l'hérédité des expériences de vie paternelle et qui pourrait bien ouvrir de nouvelles voies pour étudier la transmission et la prévention des maladies.

### **Un changement de paradigme dans la compréhension de l'hérédité**

« La grande percée de cette recherche est qu'elle a identifié un moyen autre que l'ADN, moyen par lequel les spermatozoïdes se souviennent de l'environnement d'un père (alimentation) et transmettent cette information à l'embryon », explique Sarah Kimmins, Ph. D., auteure principale de cette recherche et titulaire de la Chaire de recherche du Canada en épigénétique, reproduction et développement. L'article s'appuie sur 15 ans de recherche de son groupe. « C'est remarquable, car cela représente un changement majeur de ce que l'on savait sur l'héritabilité et la maladie, passant d'une hérédité basée uniquement sur l'ADN à un changement qui comprend maintenant des protéines de sperme. Cette recherche ouvre la porte à la possibilité que la clé pour comprendre et prévenir certaines maladies puisse impliquer des protéines dans le sperme. »

« Lorsque nous avons commencé à observer les résultats, c'était passionnant, car personne n'avait été auparavant en mesure de suivre la façon dont ces signatures environnementales héréditaires étaient transmises du sperme à l'embryon », ajoute la doctorante Ariane Lismer, première auteure de l'article. « C'était particulièrement gratifiant, car il est très difficile de travailler au niveau

moléculaire de l'embryon, ne serait-ce parce que nous avons trop peu de cellules disponibles pour l'analyse épigénomique. C'est grâce aux nouvelles technologies et aux outils épigénétiques que nous avons pu arriver à ces résultats.»

### Les changements dans les protéines du sperme affectent la progéniture

Méthodologie : Pour déterminer comment l'information affectant le développement est transmise aux embryons, les chercheurs ont manipulé l'épigénome des spermatozoïdes en nourrissant des souris mâles d'un régime déficient en folate, puis en retraçant les effets sur des groupes particuliers de molécules dans les protéines associées à l'ADN.

Ils ont constaté que les changements induits par le régime alimentaire de certains groupes de molécules (groupes méthyles), associés aux protéines histones (protéines essentielles à l'emballage de l'ADN dans les cellules), entraînaient des altérations de l'expression génique dans les embryons et des malformations congénitales de la colonne vertébrale et du crâne. Ce qui était remarquable, c'est que les changements apportés aux groupes méthyles sur les histones dans le sperme ont été transmis lors de la fécondation et sont restés dans l'embryon en développement.

«Les étapes suivantes consisteront à déterminer si ces changements nocifs induits dans les protéines du sperme (histones) peuvent être réparés. Nous avons de passionnants nouveaux travaux qui suggèrent que c'est effectivement le cas», ajoute Kimmins. «L'espoir offert par ce travail est qu'en élargissant notre compréhension de ce qui est hérité au-delà de l'ADN, il existe maintenant potentiellement de nouvelles voies de prévention des maladies qui mèneront à des enfants et des adultes en meilleure santé.»

Source : [Matériel](#) fourni par l'Université [McGill](#).

Référence de la revue : Ariane Lismer et al. Histone H3 lysine 4 trimethylation in sperm is transmitted to the embryo and associated with diet-induced phenotypes in the offspring. *Developmental Cell*, 2021 DOI : [10.1016/j.devcel.2021.01.01](https://doi.org/10.1016/j.devcel.2021.01.01)

Source : traduction de [Non-DNA mechanism is involved in transmitting paternal experience to offspring](#). *Science News (ScienceDaily)*, 16 mars 2021, Université McGill. Révisé et corrigé avec Antidote par Richard Parent, mars 2021.

## L'ADN N'EST PEUT-ÊTRE PAS LE MODE D'EMPLOI DE LA VIE : JUSTE UNE LISTE D'INGRÉDIENTS MÉLANGÉS

Un chercheur développe un cadre potentiellement révolutionnaire pour l'hérédité et l'évolution selon lequel les informations 'génétiquement' transmises sont stockées en dehors du génome.

Université du Maryland, 22 avril 2020, Science News

*Résumé : L'opinion prédominante sur l'hérédité veut que toutes les informations transmises d'une génération à l'autre soient stockées dans l'ADN d'un organisme. Mais une récente recherche suggère que ce n'est peut-être pas le cas. Dans deux nouveaux articles, l'auteur affirme que l'ADN n'est qu'une liste d'ingrédients, et non l'ensemble des instructions utilisées pour construire et maintenir un organisme vivant. Les instructions, dit-il, sont stockées dans les molécules qui régulent l'ADN d'une cellule et autres systèmes de fonctionnement.*

Dans deux nouveaux articles, Antony Jose soutient que l'ADN n'est que la liste des ingrédients et non l'ensemble des instructions utilisées pour construire et maintenir un organisme vivant. Les instructions, dit-il, sont beaucoup plus compliquées et elles sont stockées dans les molécules qui régulent l'ADN d'une cellule et autres systèmes de fonctionnement.

Jose a présenté un nouveau cadre théorique pour l'hérédité, cadre développé au cours de 20 ans de recherche sur la génétique et l'épigénétique<sup>14</sup>, dans des articles évalués par des pairs et publiés dans le Journal of the Royal Society Interface et la revue BioEssays. Les deux rapports de recherche furent publiés le 22 avril 2020.

Jose avance que les scientifiques négligeraient d'importantes pistes pour l'étude et le traitement des maladies héréditaires et que les croyances actuelles sur l'évolution seraient trop axées sur le rôle du génome, lequel contient tout l'ADN d'un organisme.

L'ADN ne peut pas être considéré comme le "modèle" de la vie", a déclaré M. Jose. "C'est au mieux une liste d'ingrédients qui se chevauchent et qui sont potentiellement brouillés et qui sont utilisés différemment par différentes cellules à différents moments".

Par exemple, le gène de la couleur des yeux existe dans toutes les cellules du corps, mais le processus qui produit la protéine de la couleur des yeux ne se produit qu'à un stade spécifique du

---

<sup>14</sup> L'**épigénétique** (du grec ancien επί, épi, « au-dessus de », et de génétique) est la discipline de la biologie qui étudie la nature des mécanismes modifiant de manière réversible, transmissible (lors des divisions cellulaires) et adaptative l'expression des gènes sans en changer la séquence nucléotidique (ADN).

développement et uniquement dans les cellules qui constituent la partie colorée des yeux. Or, cette information n'est pas stockée dans l'ADN.

En outre, les scientifiques sont incapables de déterminer la forme complexe d'un organe tel qu'un œil, ni même de savoir si une créature aura des yeux ou pas, en lisant l'ADN de cette créature. Ces aspects fondamentaux de l'anatomie sont dictés par quelque chose d'extérieur à l'ADN.

Jose soutient que ces aspects du développement, qui permettent à un ovule fécondé de passer d'une simple cellule à un organisme complexe, doivent être considérés comme faisant partie intégrante de l'hérédité. Le nouveau cadre de travail de Jose reformule l'hérédité comme un système d'information complexe et en réseau dans lequel toutes les molécules régulatrices qui aident la cellule à fonctionner peuvent constituer une réserve d'informations héréditaires.

Michael Levin, professeur de biologie et directeur du Tufts Center for Regenerative and Developmental Biology et du Allen Discovery Center de l'université Tufts, pense que l'approche de Jose pourrait aider à répondre à de nombreuses questions laissées en suspens par la vision actuelle de la biologie centrée sur le génome. M. Levin n'a participé à aucun des articles publiés.

"Comprendre la transmission, le stockage et l'encodage des informations biologiques constitue un objectif essentiel, non seulement pour la science fondamentale mais aussi pour les avancées transformatives de la médecine régénérative", a déclaré M. Levin. "Dans ces deux articles, Antony Jose applique magistralement une approche informatique pour fournir une vue d'ensemble et une analyse quantitative de la probable dynamique moléculaire qui pourrait servir de support à des informations héréditaires".

Jose avance que les instructions non codées dans l'ADN sont contenues dans l'arrangement des molécules à l'intérieur des cellules et dans leurs interactions. Cet arrangement des molécules est préservé et transmis d'une génération à l'autre.

Dans ses articles, le cadre de travail de Jose reformule l'hérédité comme les effets combinés de trois composants : les entités, les capteurs et les propriétés.

Les entités comprennent le génome et toutes les autres molécules d'une cellule nécessaires à la construction d'un organisme. Les entités peuvent changer au fil du temps, mais elles sont recrées avec leur structure, leur disposition et leurs interactions originales au début de chaque génération.

"Cet aspect de l'hérédité, à savoir que l'arrangement des molécules est similaire d'une génération à l'autre, est profondément sous-estimé, ce qui conduit à toutes sortes de malentendus sur le fonctionnement de l'hérédité", a déclaré M. Jose.



## UN PROBABLE NOUVEAU CADRE THÉORIQUE POUR L'HÉRÉDITÉ

Les capteurs sont des entités spécifiques qui interagissent et réagissent à d'autres entités ou à leur environnement. Les capteurs réagissent à certaines propriétés, telles que l'agencement d'une molécule, sa concentration dans la cellule ou sa proximité avec une autre molécule.

Ensemble, les entités, les capteurs et les propriétés permettent à un organisme vivant de ressentir ou de "connaître" des choses sur lui-même et son environnement. Une partie de ces connaissances est utilisée avec le génome à chaque génération pour construire un organisme.

"Ce cadre théorique s'appuie sur des années de recherche expérimentale dans de nombreux laboratoires, dont le nôtre, sur l'épigénétique et la réduction au silence de gènes multigénérationnels, combinées à notre intérêt croissant pour la biologie théorique", a déclaré M. Jose. "Étant donné que deux personnes qui contractent la même maladie ne présentent pas nécessairement les mêmes symptômes, nous avons vraiment besoin de comprendre tous les endroits où deux personnes peuvent être différentes - pas seulement leurs génomes".

La folie de maintenir une vision purement génomique de l'hérédité, selon M. Jose, est que les scientifiques peuvent rater des occasions de combattre des maladies héréditaires et de comprendre les secrets de l'évolution.

En médecine, par exemple, la recherche des raisons pour lesquelles les maladies héréditaires affectent différemment les individus se concentre sur les différences génétiques et sur les différences chimiques ou physiques des entités. Mais ce nouveau cadre théorique suggère que les chercheurs devraient rechercher les différences non génétiques dans les cellules des individus atteints de maladies héréditaires, comme l'arrangement des molécules et leurs interactions. Les scientifiques ne disposent pas actuellement de méthodes pour mesurer certaines de ces choses; ce travail indique donc de nouvelles pistes de recherche potentiellement importantes.

En ce qui concerne l'évolution, le cadre de travail de Jose suggère que les organismes pourraient évoluer grâce à des changements dans l'arrangement des molécules sans que leur séquence d'ADN ne soit modifiée. Et dans le domaine de la science de la conservation, ce travail suggère que les tentatives de préservation des espèces menacées par les seules banques d'ADN passent à côté d'informations essentielles stockées dans les molécules non ADN.

Jose a reconnu que ses idées feront l'objet de nombreux débats et que des expériences sont nécessaires pour tester ses hypothèses. Mais, ajoute-t-il, les premières réactions de scientifiques comme M. Levin et d'autres collègues ont été positives.

"La généralisation de la mémoire et de l'encodage par Antony Jose via le cadre entité-capteur-propriété apporte de nouvelles idées sur l'évolution et la complexité biologique et suggère des révisions importantes aux paradigmes existants en génétique, en épigénétique et en développement", a déclaré M. Levin.

[Matériel](#) fourni par [l'Université du Maryland](#).

Source : traduction de [DNA may not be life's instruction book – just a jumbled list of ingredients](#).  
Researcher develops potentially revolutionary framework for heredity and evolution in which inheritable information is stored outside the genome. Science news, ScienceDaily, 22 avril 2020.  
Université du Maryland. Traduit avec [www.DeepL.com/Translator](http://www.DeepL.com/Translator) (version gratuite) et révisé par Richard Parent, avril 2020.

# LE "WORD" DE L'ADN QUI POURRAIT CORRIGER 89 % DES MALADIES GÉNÉTIQUES

Après les ciseaux et le crayon à ADN, voici le "logiciel de traitement de texte" génétique qui peut rechercher, modifier, écrire ou couper (*ciseaux moléculaires*) dans le génome humain.

Par Grégory Rozières



Natali\_Mis via Getty Images

*Sauf indication contraire, les liens hypertextes mènent à des articles en langue anglaise. RP*

Une nouvelle méthode de modification génétique, similaire à un "Word" de l'ADN, permet de rechercher une partie spécifique du génome et d'y réaliser des modifications, voire de supprimer ou rajouter des éléments.

SCIENCE - Depuis 2012, le monde de la génétique est en effervescence. Une nouvelle technique révolutionnaire, mais surtout très simple, permet de cibler une partie bien spécifique de l'ADN pour réaliser une modification du génome.

Ce procédé, [Crispr Cas 9](#), souvent considéré comme des "[ciseaux à ADN](#)", a depuis été testé des milliers de fois. Mais cet outil n'est pas parfait, loin de là. Les généticiens cherchent donc à affiner son efficacité, voire à trouver une autre méthode plus efficace.

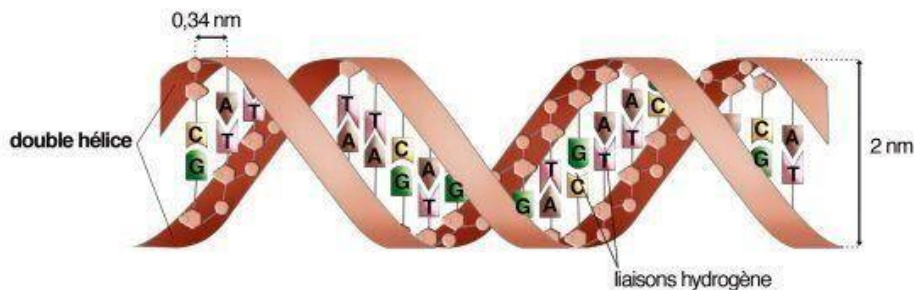
C'est justement ce que semble avoir découvert une équipe américaine qui vient de dévoiler [ses travaux](#) ce lundi 21 octobre dans Nature. Appelé "édition primordiale", ce procédé permet de supprimer des bouts d'ADN, de les modifier ou encore d'en rajouter de manière très efficace.

La méthode est balbutiante, mais elle pourrait, potentiellement, cibler 89% des 75 000 mutations responsables des maladies génétiques connues, selon les auteurs.

## Le “Word” de la génétique

Une partie des scientifiques à l’origine de cette étude avait déjà découvert, en 2016, un autre outil très performant, appelé “[éditeur de base](#)”. “Si Crispr Cas9 est une paire de ciseaux et si les éditeurs de base sont des crayons, alors les éditeurs primordiaux peuvent être considérés comme un logiciel de traitement de texte”, a expliqué lors d’une conférence de presse David Liu, coauteur de l’étude. Une sorte de “Word” de la génétique.

Ce nouveau procédé permet de chercher une séquence bien particulière du génome et d’éditer très précisément l’ADN à cet endroit. Pour comprendre, il faut se remémorer nos cours de biologie. Tout être vivant est constitué d’ADN, lui-même composé de plusieurs “bases nucléotides”, l’alphabet du vivant. Pour faire simple, 4 lettres servent à créer les brins d’ADN : A, T, C et G. Celles-ci fonctionnent par paires : A avec T et C avec G (rappelez-vous, il y a deux brins dans l’ADN). C’est l’ordre de ces séquences de lettres qui définit chaque gène.



Getty images

L'édition primordiale peut modifier les lettres qui encodent notre ADN.

L'édition primordiale fonctionne en deux temps. D'abord, elle utilise le procédé de Crispr Cas9 pour chercher et trouver dans le génome une zone bien spécifique, un enchaînement de lettres bien particulier. Ensuite, grâce à une technique très complexe, l'éditeur primordial va réussir à modifier les lettres de l'ADN.

C'est en gros similaire à la technique du crayon à ADN, l'éditeur de bases. Mais ici, les possibilités sont bien plus importantes. L'éditeur de base ne peut modifier qu'un A en T et un C en G (et vice-versa), les bases qui fonctionnent par paires. L'éditeur primordial, lui, peut changer une lettre en n'importe quelle autre, en supprimer et même en rajouter.

Surtout, cette technique peut faire tout cela à la fois. “Nous avons réussi à supprimer deux lettres dans une partie spécifique du génome humain et, dans le même temps, transformer un G en T, cinq lettres plus loin, le tout en un seul essai”, explique David Liu.

## Des dégâts collatéraux limités

Autre avantage énorme de l'édition primordiale : la méthode semble entraîner très peu d'effets secondaires sur l'ADN. Car c'est un des gros problèmes de Crispr Cas9 : le fait de couper l'ADN peut créer des effets non désirés. Aussi, la technique entraîne des [modifications de l'ADN](#) en dehors du site visé (off target). De nombreux travaux visent à [diminuer ces effets secondaires](#), mais cela reste malgré tout l'une des contraintes principales. Pour rappel, cliquez sur le lien suivant (en français) pour voir comment fonctionne Crispr Cas9 : <https://youtu.be/vVZkQAKN8TQ><sup>15</sup>

L'édition primordiale, elle, ne coupe pas l'ADN et, surtout, semble diminuer énormément les modifications d'autres zones du génome. "Nous avons étudié 16 zones communément modifiées par Crispr Cas9. Seules 3 zones ont été touchées", précise David Liu. Et avec des taux de modification très faibles.

Restera également un autre point noir, commun à toutes les méthodes d'édition génétique. Ces ciseaux, crayons ou logiciels de traitement de texte ont tous besoin de pénétrer à l'intérieur de la cellule. Ce qui est loin d'être simple. "L'édition primordiale fonctionne avec une macromolécule, très grande, composée de milliers d'atomes. Une telle chose ne pouvant pas spontanément pénétrer dans la cellule, nous avons besoin de l'y déposer", explique David Liu.

Pour ce faire, les chercheurs utilisent différents "transports", par exemple des virus. Mais aucun n'est parfait. "Des progrès ont été effectués, mais la méthode de livraison reste un important challenge. Nous travaillons sur ce problème et espérons réussir à introduire des éditions primordiales dans des animaux dans un futur proche", espère David Liu.

Évidemment, on est très loin d'une possible application, voire d'une utilisation sur l'être humain. Il faudra de nombreuses études complémentaires pour s'assurer de l'efficacité de l'édition primordiale et de son absence de dangers. Il y a eu des milliers d'études utilisant Crispr Cas9. David Liu espère que des milliers de chercheurs vont également s'emparer de l'édition primordiale pour vérifier son efficacité.

Source : article paru dans Huffpost, France, le 21 octobre 2019 et actualisé le 22 octobre 2019. Pour l'article original, cliquez [ICI](#).

NB : Le Crispr Cas9 a fait l'objet d'un reportage d'une trentaine de minutes à l'émission de vulgarisation scientifique Découverte du 3 novembre 2019 du réseau français de Radio-Canada. Vous pouvez le visionner en vous rendant sur [TOU.tv](#)<sup>16</sup>.

---

<sup>15</sup> Pour une autre vidéo en français expliquant ce qu'est le procédé Crispr Cas9, cliquez [ICI](#).

<sup>16</sup> Voici le lien complet : <https://ici.tou.tv/decouverte/S32E09>

## LA RÉVOLUTION DE LA RÉÉCRITURE DES GÈNES EST DÉJÀ PARMIS NOUS

Par Jennifer Doudna, le 24 octobre 2019

Depuis la [découverte de la structure de l'ADN dans les années 1950](#) (lien anglais), les scientifiques rêvaient de réécrire le code de la vie. Et si nous pouvions corriger les mutations génétiques qui causent des maladies (ou conditions, RP) afin d'améliorer radicalement la santé humaine ?

Exploité par le système immunitaire naturel que les bactéries utilisent pour se défendre contre les virus, CRISPR-Cas9 est un outil révolutionnaire, unique en son genre, qui offre le réel potentiel de réaliser rapidement et efficacement ce qui était autrefois considéré comme impossible.

Depuis 2012, la technologie a été adoptée rapidement, transformant la recherche fondamentale, le développement de médicaments, les diagnostics et l'agriculture. Au cours des sept dernières années, plus de 15 000 articles contenant le terme CRISPR ont été publiés et des centaines d'organismes différents ont été édités. Le CRISPR est devenu un sujet de conversation populaire, un sujet d'intérêt pour les scénaristes d'Hollywood et l'outil standard d'édition de génomes utilisé dans le monde entier. Alors que nous entrons dans une nouvelle décennie, il est clair que les applications basées sur le CRISPR nous aideront à relever les défis sociétaux, notamment la maladie, la production alimentaire et la durabilité environnementale.

Je reçois quotidiennement des courriels de personnes souffrant de maladies (ou conditions, RP) génétiques débilitantes qui me demandent comment et, surtout, quand le CRISPR pourra réparer ce qui est câblé dans leur ADN et qui se retrouve souvent dans leur famille<sup>17</sup>. Pour de nombreuses maladies, comme la maladie de Huntington et la maladie de Tay-Sachs, nous connaissons le gène qui est à l'origine de la maladie, mais nous étions jusqu'à présent impuissants à le modifier. Mais maintenant, grâce à la révolution CRISPR, nous pouvons changer complètement de paradigme. La recherche sur la drépanocytose à l'Innovative Genomics Institute, dont je suis la directrice générale, et ailleurs, montre que nous pouvons atténuer ou corriger de façon proactive la mutation qui cause la maladie. Les traitements d'édition de gènes pour cette maladie et d'autres maladies commencent ou entreront bientôt en essais cliniques. La révolution de l'édition génétique a entraîné une croissance rapide de l'économie du CRISPR et, au cours de la prochaine décennie, la technologie produira probablement des traitements tangibles et potentiellement de grande envergure et même des remèdes pour les maladies(/conditions) génétiques.

Malgré toutes les promesses du CRISPR, assurer une utilisation responsable est un défi permanent. Il y a près d'un an, le scientifique He Jiankui a ébranlé le monde entier en révélant qu'il avait édité

---

<sup>17</sup> Comme le bégaiement d'ailleurs. RP

les embryons de jumelles. Il s'agissait d'une expérience médicalement inutile rompant radicalement avec le consensus mondial selon lequel le CRISPR ne doit pas être utilisé à l'heure actuelle dans la révision clinique de la lignée germinale humaine, c'est-à-dire pour apporter des changements génétiques transmissibles aux générations futures. La communauté scientifique réagit en redoublant d'efforts pour établir des balises plus solides, encourager une approche plus délibérée et approfondir le débat public sur l'utilisation responsable. L'Organisation mondiale de la santé (OMS) exhorte maintenant les organismes gouvernementaux de réglementation à agir. Nous avons besoin de conformité et non d'un moratoire, la première alternative invitant à la conversation, ce qui est essentiel puisque l'intérêt pour l'édition de la lignée germinale humaine ne disparaîtra pas de sitôt.

Au cours de l'adolescence du CRISPR, nous chercherons à élargir les types de révisions que nous pouvons effectuer, à nous concentrer sur l'avancement de la prestation sûre et efficace des outils de génie génétique du CRISPR, à travailler sur la première vague d'approbations de la Food and Drug Administration (FDA) et à explorer davantage une façon naturelle de peaufiner la révision basée sur le CRISPR pour améliorer son exactitude.

Il y a un avenir possible où les maladies(/conditions) génétiques seront choses du passé, où nous séquencerons régulièrement l'ADN et traiterons les mutations nuisibles comme une procédure ambulatoire<sup>18</sup>. Mais nous devons nous assurer qu'à l'avenir, tout le monde aura accès à ces nouvelles technologies et qu'il existe un consensus sur les règles pour réglementer si et comment cette technologie est appliquée à la lignée germinale humaine. Cela doit provenir d'un effort de collaboration qui comprend l'augmentation des investissements privés et publics, davantage de partenariats commerciaux pour réduire les risques financiers et étendre la technologie, et la nuance politique et réglementaire pour permettre un accès abordable à des remèdes sûrs et efficaces sans étouffer une technologie qui sera à la base de la santé des générations futures.

Mme Doudna est professeure à l'Université de Californie, Berkeley, et codécouvreuse de la technologie d'édition génétique CRISPR-Cas9.

Source : Article paru dans le magazine Time du 4 novembre 2019 intitulé [The Gene-Editing Revolution Is Already Here](#), par Jennifer Doudna, page 80 de l'édition iPad. Traduit avec <https://www.deepl.com/translator>

---

<sup>18</sup> Chirurgie d'un jour.

## TED TALK DE JENNIFER DOUDNA

### CODÉCOUVREUSE DU CRISPR/Cas9

Cliquez [ICI](#) pour visionner son TED talk sous-titré en français et dont voici la transcription française : (traduction par [Thibaud Thevenet](#), révisée par [Nakhli Rania](#))

Il y a quelques années, avec ma collègue, [Emmanuelle Charpentier](#), j'ai inventé une nouvelle technologie, capable de modifier le génome : CRISPR-Cas9. Cette technologie permet aux scientifiques de réaliser des changements dans l'ADN des cellules qui permettraient de traiter les maladies génétiques.

Vous seriez surpris d'apprendre que la technologie CRISPR est apparue lors d'un projet de recherche visant à découvrir comment les bactéries luttent contre les infections virales. Les bactéries font face à des virus dans leur environnement; on peut s'imaginer une infection virale comme une bombe à retardement : la bactérie n'a que quelques minutes pour désamorcer la bombe avant d'être détruite. Beaucoup de bactéries ont un système adaptatif de défense, appelé CRISPR, qui leur permet de détecter un ADN viral et de le détruire.

Une partie du système CRISPR est une protéine appelée Cas9, capable de chercher, couper, et éventuellement, détériorer l'ADN viral, d'une façon particulière. Et c'est lors de nos recherches pour comprendre l'activité de cette protéine, Cas9, que nous avons pris conscience du pouvoir de cette fonction comme technologie pour la génétique - un moyen pour les scientifiques d'insérer ou de supprimer des morceaux d'ADN avec une incroyable précision - qui permettrait de réaliser des choses qui étaient jusqu'à maintenant impossibles.

La technologie CRISPR a déjà été utilisée pour modifier l'ADN dans des cellules de souris, de singes et d'autres organismes. Des scientifiques chinois ont montré qu'ils pouvaient même utiliser l'outil CRISPR pour modifier des gènes d'embryons humains. Des scientifiques de Philadelphie ont utilisé cette technologie pour supprimer l'ADN d'un virus VIH infectant des cellules humaines.

Ces nouvelles possibilités concernant la modification du génome soulèvent aussi des problèmes éthiques, que nous devons considérer, car cette technologie n'est pas applicable qu'aux cellules adultes, mais aussi aux embryons des organismes, notamment ceux de notre propre espèce. C'est pourquoi, avec mes collègues, j'ai appelé à une réflexion globale, sur cette technologie que j'ai co-inventée afin de considérer toutes les implications éthiques et sociétales d'une technologie comme celle-ci.

Je désire maintenant vous présenter ce qu'est la technologie CRISPR, ce qu'elle peut faire, où nous en sommes et pourquoi je pense qu'il faut avancer avec prudence dans l'emploi de cette technologie.



Quand les virus infectent une cellule, ils injectent leur ADN. Et dans une bactérie, le système CRISPR permet à l'ADN d'être arraché du virus, et inséré en petits morceaux dans le chromosome - l'ADN de la bactérie. Et ces morceaux d'ADN viral sont insérés à un endroit appelé CRISPR : courtes répétitions palindromiques groupées et régulièrement espacées<sup>19</sup>. (Rires)

Un long terme, vous comprenez maintenant pourquoi nous utilisons l'acronyme CRISPR. Ce mécanisme permet aux cellules d'enregistrer, dans le temps, les virus auxquels elles ont été exposées. Et surtout, ces morceaux d'ADN étant transmis aux cellules filles, les cellules sont donc protégées des virus non pas sur une seule génération, mais sur plusieurs générations. Cela permet aux cellules de garder un enregistrement des infections, et comme mon collègue Blake Wiedenheft aime le dire, l'emplacement du CRISPR est véritablement un carnet de vaccination des cellules. Une fois que ces morceaux d'ADN ont été insérés dans le chromosome de la bactérie, la cellule fait ensuite une copie d'une molécule appelée ARN, (en orange sur l'image de sa présentation TED), qui est une réplique exacte de l'ADN viral. L'ARN est un cousin chimique de l'ADN, et il permet une interaction avec les molécules d'ADN qui ont une séquence commune.

Ces petits morceaux d'ARN provenant du CRISPR s'associent - se lient - à une protéine appelée Cas9, (en blanc sur l'image de sa présentation), et forment une unité qui agit comme une sentinelle dans la cellule. Elle surveille tout l'ADN de la cellule pour trouver des emplacements correspondant aux séquences liées à l'ARN. Et quand ces lieux sont trouvés - comme vous le voyez ici, l'ADN est ici la molécule en bleu - cet ensemble s'associe à l'ADN et permet à l'outil Cas9 de couper l'ADN viral. Cela réalise une coupure très précise. On peut donc s'imaginer le système sentinelle Cas9 ARN comme une paire de ciseaux qui coupent l'ADN - réalisant une coupure dans les 2 brins de l'hélice de l'ADN. Et surtout, cet ensemble est programmable. Il peut donc être programmé pour détecter une séquence d'ADN particulière, et réaliser une coupure à cet endroit.

Ce que je veux aussi vous dire, c'est que nous sommes conscients que cette activité peut être utilisée en génétique pour permettre à des cellules de réaliser des modifications très précises dans l'ADN à l'endroit même où la coupure a été créée. On peut la comparer à un logiciel de traitement de texte utilisé pour corriger une faute de frappe.

La raison pour laquelle nous envisageons d'utiliser le système CRISPR en génétique est sa capacité à détecter l'ADN défectueux et à le réparer. Quand une cellule animale ou végétale détecte une rupture dans l'hélice de son ADN, elle peut réparer cette rupture soit en recollant les morceaux d'ADN avec un léger changement de la séquence, ou réparer la rupture en insérant un nouveau morceau d'ADN à cet endroit. Si l'on peut créer des coupures double brin sur l'ADN à des endroits précis, on peut forcer la cellule à réparer ces coupures, soit en modifiant, soit en ajoutant de nouvelles informations génétiques. Donc si nous sommes capables de programmer la technologie CRISPR à réaliser une coupure

---

<sup>19</sup> CRISPR pour "Clustered regularly interspaced short palindromic repeats."

dans l'ADN à l'endroit même, où à côté d'une mutation causant, par exemple, une mucoviscidose, on peut forcer les cellules à réparer cette mutation.

L'ingénierie du génome n'est pas nouvelle, elle est en plein essor depuis les années 1970. Nous avons eu des technologies pour séquencer l'ADN, copier l'ADN, et même le manipuler. Et ces technologies étaient très prometteuses, mais le problème était qu'elles étaient inefficaces ou difficiles à utiliser, si bien que les scientifiques ne les ont pas adoptées dans leurs laboratoires ni pour des applications cliniques. L'occasion d'utiliser la technologie CRISPR est encouragée par sa relative simplicité. On peut comparer les anciennes technologies d'ingénierie du génome à l'action de devoir recâbler votre ordinateur chaque fois que vous voulez exécuter un nouveau logiciel, alors que la technologie CRISPR est comme un logiciel pour le génome, on peut la programmer facilement, grâce à ces petits morceaux d'ARN.

Une fois que la coupure double brin est faite dans l'ADN, on peut provoquer la réparation, et ainsi, potentiellement réaliser des choses stupéfiantes, comme corriger les mutations à l'origine de l'anémie à mutation falciforme, ou de la maladie d'Huntington. Je suis persuadée que la première application de la technologie CRISPR aura lieu dans le sang, où il est plus facile de délivrer cet outil dans les cellules, comparé aux tissus solides.

En ce moment, beaucoup de travail est réalisé sur des modèles animaux des maladies humaines, comme les souris. Cette technologie est utilisée pour réaliser des changements précis qui nous permettent d'étudier la manière dont ces changements dans l'ADN cellulaire affectent le tissu, ou, dans ce cas, l'organisme entier.

Dans cet exemple, la technologie CRISPR a été utilisée pour perturber un gène, grâce à un minuscule changement dans l'ADN d'un gène responsable du pelage noir de ces souris. Dites-vous bien que les souris blanches ne diffèrent de leurs voisines que d'un seul minuscule changement d'un seul gène de leur génome entier, qui est sinon totalement identique. Et quand on séquence l'ADN de ces animaux, on se rend compte que le changement dans l'ADN s'est produit à l'endroit où on l'a induit, en utilisant la technologie CRISPR.

D'autres expériences ont lieu sur d'autres animaux et sont utiles pour créer des modèles des maladies humaines, comme chez les singes. On découvre ici que l'on peut utiliser ces systèmes pour tester l'application de cette technologie sur des tissus précis, par exemple, découvrir comment délivrer l'outil CRISPR dans les cellules. Nous cherchons aussi à comprendre comment contrôler la manière dont l'ADN est réparé après la coupure, et aussi, à contrôler et à limiter tout type de dommages collatéraux, ou effets indésirables de l'usage de cette technologie.

Je pense que nous verrons des applications cliniques de cette technologie, probablement chez l'adulte, dans les 10 prochaines années. Nous verrons aussi probablement des essais cliniques et même des thérapies reconnues pendant cette période, ce qui est très excitant ! Et dû à cet enthousiasme autour

de cette technologie, beaucoup de start-ups montrant un vif intérêt ont été fondées pour commercialiser la technologie CRISPR, et beaucoup d'investisseurs en capital-risque ont investi dans ces entreprises.

Mais nous devons aussi considérer que cette technologie peut être utilisée pour améliorer le corps par exemple. Imaginez que nous puissions concevoir des humains avec des caractéristiques améliorées, comme des os plus résistants, ou une moins grande disposition aux maladies cardiovasculaires ou même avoir des propriétés que nous souhaitons peut-être pour être plus désirables comme une couleur d'yeux différente, ou être plus grand, des choses comme ça. « Concevoir des humains » en quelque sorte. En ce moment, l'information génétique pour comprendre quels types de gènes modifieraient ces caractéristiques est globalement inconnue. Mais il est important de réaliser que la technologie CRISPR nous fournit un outil pour réaliser de tels changements, une fois que ce savoir sera disponible.

Cela soulève des questions éthiques que nous devons considérer prudemment, et c'est pourquoi mes collègues et moi avons appelé pour une pause globale de toute application clinique de l'outil CRISPR sur des embryons humains, pour avoir le temps de vraiment considérer toutes les implications de ces travaux. Il y a eu un important précédent d'une telle pause dans les années 1970, quand les scientifiques se sont réunis pour demander un moratoire sur l'usage du clonage moléculaire, jusqu'à ce que la sécurité de cette technologie puisse être testée et validée.

Ainsi, les humains génétiquement modifiés ne sont pas encore parmi nous, mais ce n'est plus de la science-fiction. Des organismes modifiés chez les animaux et les plantes sont créés en ce moment. Et ceci nous place tous face à une énorme responsabilité. Pour considérer avec prudence les conséquences inattendues ainsi que les impacts souhaités de cette percée scientifique.

Merci.

(Applaudissements)

Bruno Giussiani : Jennifer, il s'agit là d'une technologie lourde de conséquences, comme vous l'avez dit. Votre choix de demander une pause, ou moratoire, ou une quarantaine est incroyablement responsable. Il y a, bien sûr, les résultats thérapeutiques, mais aussi les non-thérapeutiques qui semblent gagner du terrain, surtout dans les médias. Ceci est un des derniers articles de The Economist -- « Modifier l'Humanité ». On y parle que d'amélioration génétique, et non de traitements thérapeutiques. Quel genre de réactions avez-vous eues en mars de la part de vos collègues scientifiques quand vous avez proposé que nous devrions faire une pause et prendre le temps d'y réfléchir ?

Jennifer Doudna : Mes collègues étaient, je pense, enchantés d'avoir l'occasion d'en discuter ouvertement. Je suis toujours surprise, en parlant aux gens, mes collègues scientifiques ou les autres, de la diversité des points de vue à ce sujet. C'est clairement un sujet qui demande une attention particulière.

## TED TALK DE JENNIFER DOUDNA SUR LE CRISPR-Cas9

BG : Il y aura une grande réunion en décembre (2019), demandée par vous et vos collègues, et ensemble avec l'Académie Nationale des Sciences. Qu'attendez-vous concrètement de ceci ?

JD : Eh bien, nous pourrions entendre l'avis de plusieurs personnes et parties prenantes qui veulent réfléchir à comment utiliser cette technologie de façon responsable. Nous n'en sortirons probablement pas avec un point de vue unanime, mais nous pourrions au moins comprendre tous les problèmes que nous affronterons.

BG : Vos collègues, comme George Church par exemple, à Harvard, disent : « Oui, les problèmes éthiques sont juste une question de sécurité. On teste encore et encore sur des animaux en labo, et quand cela semble assez sûr, on expérimente sur des humains. » Ceci est une autre façon de penser, recommandant de saisir cette opportunité. Est-il possible d'assister à une division scientifique sur la question ? J'entends par là, allons-nous voir certains refuser pour des raisons éthiques, et d'autres continuer car certains pays ne réglementent pas suffisamment ou ne réglementent pas du tout ?

JD : Eh bien, je pense qu'avec toute nouvelle technologie, surtout celle-ci, il y aura une grande diversité de points de vue, et je crois que c'est parfaitement compréhensible. Je pense qu'à la fin, cette technologie sera utilisée pour modifier le génome humain, mais que faire ça sans de soigneuses considérations et discussions sur les risques et potentielles complications ne serait pas responsable.

BG : Il y a beaucoup de technologies et d'autres domaines qui se développent très vite, un peu comme le vôtre. Je pense à l'intelligence artificielle, aux robots autonomes etc... Personne ne semble soutenir – outre pour les robots autonomes de combat - personne ne semble avoir lancé une discussion similaire dans ces domaines, ni avoir demandé un moratoire. Pensez-vous que votre discussion puisse servir d'exemple aux autres domaines ?

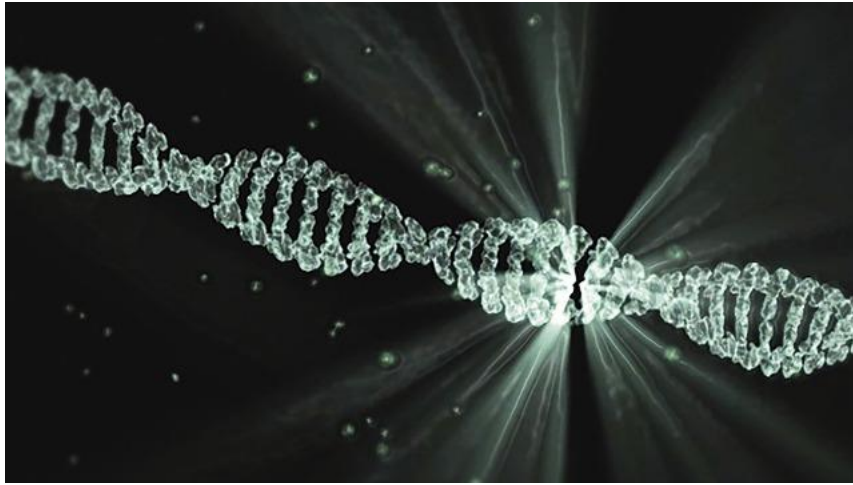
JD : Je pense que les scientifiques ont du mal à s'extirper de leurs laboratoires. Pour ma part néanmoins, c'est assez inconfortable de faire ça. Mais je pense qu'être impliquée dans la genèse de ceci me rend vraiment, avec mes collègues, hautement responsable de cela. Et je dirais que j'espère que les autres technologies seront considérées de la même manière, que nous pourrions considérer quelque chose qui aurait des implications dans d'autres domaines que la biologie.

BG : Jennifer, merci d'être venue à TED.

Relu par Richard Parent, novembre 2019

## CRISPR : PLUS QUE SIMPLEMENT UN ÉDITEUR DU GÉNOME ?

13 novembre 2019, Case Western Reserve University



L'outil d'édition de gènes CRISPR a été présenté comme un miracle scientifique destiné à éradiquer les maladies, de la drépanocytose au cancer, ou décrit comme "les ciseaux génétiques qui adaptent le patrimoine génétique humain", une technologie risquée sur le plan éthique qui nous conduit vers des nouveau-nés génétiquement préformatés.

Les chercheurs de la Case Western Reserve University voient une occasion différente dans la technique CRISPR : un nouveau dispositif médical " biodétecteur universel " au point de service, semblable au capteur de glycémie existant sur le marché qui détecte rapidement et précisément les virus gênants, comme le virus du papillome humain (VPH) ou le parvovirus (parvo).

Pour ce faire, les chercheurs ont converti le " signal enzymatique induit par reconnaissance " du CRISPR en un signal électrique, qui a ensuite été utilisé pour détecter les biomarqueurs de ces virus.

"Cela pourrait devenir un jour un dispositif simple, précis et rentable pour identifier différents virus d'acides nucléiques, comme le VPH ou le parvo à partir d'une gouttelette d'un échantillon de sang ", a déclaré Yifan Dai, doctorant au département de chimie et auteur principal d'un article sur le processus qui a fait la une de [Angewandte Chemie](#), un journal de la Société allemande de chimie. "Et ce serait aussi extrêmement rapide."

M. Dai a indiqué que les tests existants pour ces virus prennent de trois à cinq jours pour obtenir un résultat précis et peuvent être coûteux, alors que le biocapteur envisagé par les chercheurs de Case Western Reserve fournirait des résultats précis en moins d'une heure.

Selon les Centers for Disease Control des États-Unis, le VPH est un virus commun qui peut mener à six types de cancer plus tard dans la vie. Près de 80 millions d'Américains sont infectés par un type quelconque de VPH, transmis par contact intime peau à peau.

Le parvovirus B19, ou parvo, se propage par les sécrétions respiratoires, comme la salive ou le mucus nasal, lorsqu'une personne infectée tousse ou éternue. Le virus peut présenter une gamme de symptômes, selon l'âge et l'état de santé général de la personne. Environ deux personnes sur dix infectées par ce virus ne présenteront aucun symptôme. D'autres peuvent n'avoir qu'une légère éruption cutanée.

### Qu'est-ce que l'ECRISPR ?

Traduit en français, l'acronyme CRISPR signifie "grappes de courtes répétitions palindromiques régulièrement espacées<sup>20</sup>" et est une abréviation du système CRISPR-Cas, une protéine ou enzyme spécialisée qui agit comme une paire de ciseaux moléculaires, coupant des brins spécifiques ou séquençant l'ADN et court-circuitant ainsi la mutation.

La révision (ou réédition) du génome consiste à modifier ces séquences, ce qui modifie les messages génomiques. Cela s'effectue en insérant une coupure ou rupture dans l'ADN et en piégeant les mécanismes naturels de réparation de l'ADN d'une cellule pour introduire les changements que l'on souhaite, selon un rapport de LiveScience.

CRISPR-cas9, utilisé pour la première fois en 2016, a fait la une des journaux au début novembre 2019 lorsque des scientifiques ont annoncé qu'ils avaient créé une nouvelle façon d'éditer l'ADN, appelée "édition primordiale", qui semble faciliter la réécriture précise et sûre des gènes, alors que CRISPR avait surtout réussi à couper l'ADN.

E-CRISPR est le nom que Dai et ses coauteurs donnent à ce qu'ils appellent une "plate-forme électrochimique" qui repose sur la précision de la technique CRISPR pour identifier et quantifier les virus dans le sang. Ce qui semble complexe est en fait assez simple, a dit Dai.

"La technique CRISPR fonctionne de telle sorte qu'elle coupe tout l'ADN monocaténaire non spécifié qui l'entoure une fois que la cible est reconnue, de sorte que nous programmons pour sonder électrochimiquement cette activité", dit-il. "Pas de virus, pas de coupure, c'est aussi simple que ça. Et le contraire est vrai : si le CRISPR commence à couper, nous savons que le virus est présent."

Référence : Dai, Y., Somoza, R. A., Wang, L., Welter, J. F., Li, Y., Caplan, A. I., & Liu, C. C. (2019). Exploring the Trans-Cleavage Activity of CRISPR-Cas12a (cpf1) for the Development of a Universal Electrochemical Biosensor. *Angewandte Chemie International Edition*. <https://doi.org/10.1002/anie.201913617>

---

<sup>20</sup> "Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats."

## CRISPR : IDENTIFIER DIFFÉRENTS VIRUS D'ACIDES NUCLÉIQUES

Cet article a été republié à partir de ces [documents](#). Nota : Il se peut que la longueur et le contenu des documents aient été révisés. Pour de plus amples informations, veuillez contacter la source citée.

Traduit avec [www.DeepL.com/Translator](http://www.DeepL.com/Translator). Traduction de [CRISPR: MORE THAN JUST FOR GENE EDITING ?](#) Publié dans NEWS de diagnostics, Technology Networks. Révisé par Richard Parent, novembre 2019.

## OUTIL CRISPR « AMÉLIORÉ »

Science News, ScienceDaily, 18 décembre 2019, Columbia University, Irving Medical Center

Résumé : Des scientifiques ont capté les premières images d'un nouvel outil d'édition des gènes qui pourrait améliorer les outils existants basés sur le CRISPR.

Des scientifiques de Columbia ont capté les premières images d'un nouvel outil d'édition du génome qui pourrait améliorer les outils existants basés sur le CRISPR. L'équipe a mis au point cet outil, appelé INTEGRATE, après avoir découvert un " gène sauteur " unique dans la bactérie *Vibrio cholerae* qui pourrait insérer de grandes charges génétiques dans le génome sans rompre l'ADN.

Dans les résultats de cette recherche, publiés le 18 décembre 2019 dans *Nature*, les chercheurs nous expliquent avoir utilisé une technique primée par un prix Nobel, la cryo-microscopie électronique, pour figer, en action, le complexe d'édition des gènes, révélant ainsi des détails en haute résolution sur son fonctionnement.

" Nous avons montré dans notre première étude comment tirer parti de INTEGRATE pour des insertions ciblées d'ADN dans des cellules bactériennes ", explique Sam Sternberg, PhD, professeur adjoint de biochimie et de biophysique moléculaire au Vagelos College of Physicians and Surgeons de l'Université Columbia, qui a dirigé la recherche avec Israel Fernandez, PhD, professeur adjoint de biochimie et de biophysique moléculaire à Columbia. "Ces nouvelles images, une merveilleuse collaboration avec le laboratoire d'Israel Fernández, expliquent la biologie avec d'incroyables détails moléculaires et nous aideront à améliorer le système en guidant les efforts d'ingénierie des protéines."

### **Ça commence comme le CRISPR, mais avec une fin différente**

Les chercheurs ont utilisé une technique appelée cryo-microscopie électronique, qui consiste à congeler instantanément un échantillon du complexe d'édition des gènes dans de l'azote liquide et à le bombarder d'électrons. Ils ont ensuite utilisé les images qu'ils ont captées au microscope électronique pour générer des modèles de résolution atomique du système INTEGRATE.

Le modèle structurel révèle que le complexe est composé de deux sections principales qui sont disposées en filament hélicoïdal. La plus grande partie, appelée Cascade, s'enroule autour et porte un guide ARN qu'elle utilise pour balayer la cellule à la recherche d'une séquence correspondante dans l'ADN. Une fois qu'elle a localisé et lié la séquence-cible, elle enfile le brin d'ADN à travers les protéines de " transposition " TniQ qui se trouvent à l'extrémité du complexe et recrutent d'autres enzymes qui aident à modifier l'ADN.



Le mécanisme de balayage du système INTEGRATE semble fonctionner de façon similaire à d'autres systèmes CRISPR bien étudiés, dont certains contiennent également un complexe Cascade avec un guide ARN. Cependant, contrairement aux autres systèmes CRISPR qui utilisent Cascade pour cibler l'ADN à couper, la fonction de Cascade dans INTEGRATE est de cibler l'ADN pour une insertion très précise de charges génétiques utiles.

" Visualiser la biologie à pareille échelle est vraiment étonnant et peut facilement motiver même ceux qui ne sont pas familiers avec ce sujet. La qualité de ce travail et la rapidité avec laquelle il fut accompli est emblématique de l'environnement de collaboration offert par de grands mentors comme Sam et Israël ", déclare Tyler Halpin-Healy, étudiant au doctorat dans le programme d'études supérieures en cellulaire<sup>21</sup>, moléculaire et biophysique au Centre médical Irving de l'Université Columbia et premier auteur de l'étude.

Dans leur étude précédente, Sternberg et ses collègues ont utilisé la génétique et la biochimie pour proposer comment la machinerie du CRISPR serait liée fonctionnellement à la machinerie de transposition -- les molécules responsables du " saut " des gènes -- et cette étude a prouvé que leurs hypothèses étaient correctes.

### **Pourquoi est-ce important ?**

De nombreux chercheurs dans le monde entier utilisent maintenant le CRISPR-Cas9 pour apporter rapidement et à peu de frais des modifications précises au génome d'une cellule. Cependant, la plupart des utilisations du CRISPR impliquent la coupe des deux brins de l'ADN ciblé, et la rupture de l'ADN doit ensuite être réparée par la machinerie de la cellule hôte. Le contrôle de ce processus de réparation représente encore un défi majeur en ce domaine car des modifications génétiques non souhaitées sont souvent introduites par inadvertance dans le génome. De plus, les outils existants sont souvent peu performants pour insérer, de manière précise, de grandes charges génétiques. L'amélioration de la précision de l'édition génétique est une priorité pour les chercheurs et est essentielle pour assurer la sécurité des thérapies mises au point avec cette technique.

Le nouveau système INTEGRATE mis au point par le laboratoire Sternberg permet d'insérer avec précision de grandes séquences d'ADN sans avoir recours à la machinerie cellulaire pour réparer les brins. Par conséquent, INTEGRATE pourrait s'avérer être un moyen plus précis et plus efficace d'effectuer certaines modifications génétiques que le système CRISPR-Cas original largement utilisé. Le nouvel outil pourrait également aider les scientifiques à effectuer des modifications génétiques dans des types de cellules ayant une activité limitée de réparation de l'ADN, comme les neurones, où les tentatives d'utilisation du CRISPR ont été comparativement moins fructueuses.

---

<sup>21</sup> Pas les téléphones. RP

### Prochaines étapes

En plus d'informer les futurs efforts d'ingénierie, les structures mettent en évidence un éventuel point de contrôle de relecture<sup>22</sup>. Les technologies existantes du CRISPR souffrent souvent d'effets dits "hors cible", c'est-à-dire que des séquences non visées sont modifiées. Les nouvelles structures révèlent comment Cascade et TniQ travaillent ensemble pour s'assurer que seules les séquences "ciblées" sont marquées pour l'insertion de l'ADN. Les chercheurs prévoient explorer davantage ce point de contrôle en développant l'outil pour de nouvelles approches thérapeutiques.

[Matériel](#) fourni par le [Centre médical Irving de l'Université Columbia](#). Note : Le contenu peut avoir été modifié pour des raisons de style et d'espace.

Traduit avec [www.DeepL.com/Translator](http://www.DeepL.com/Translator) (version gratuite). Traduction de « [Upgraded](#) » [CRISPR tool](#), publié le 18 décembre 2019 dans Science News de ScienceDaily. Columbia University Irving Medical Center. Révisé par Richard Parent, décembre 2019.

---

<sup>22</sup> Relecture pour Proofreading.

## VOTRE ADN N'EST PAS VOTRE DESTIN -- NI UN BON PRÉDICTEUR DE VOTRE SANTÉ

ScienceDaily, Science News, Université d'Alberta, 19 décembre 2019

Résumé : Selon cette recherche, dans la majorité des cas, vos gènes interviennent dans moins de cinq pourcents dans votre risque de développer une maladie quelconque.

Dans la plus grande méta-analyse jamais réalisée, les scientifiques ont examiné deux décennies de données provenant d'études qui examinent les relations entre des mutations génétiques communes, également connues sous le nom de polymorphismes de nucléotide unique (SNP<sup>23</sup>), et différentes maladies et conditions. Et les résultats montrent que les liens entre la plupart des maladies humaines et la génétique sont, au mieux, incertains.

"En termes simples, l'ADN n'est pas votre destin, et les SNP sont des obstacles à la prédiction des maladies ", a déclaré David Wishart, professeur au Département des sciences biologiques et au Département d'informatique de l'Université de l'Alberta et coauteur de l'étude. " La grande majorité des maladies, y compris de nombreux cancers, le diabète et la maladie d'Alzheimer, ont, au mieux, une contribution génétique de 5 à 10 pour cent ".

L'étude souligne également quelques exceptions notables, dont la maladie de Crohn, la maladie cœliaque et la dégénérescence maculaire, qui ont une contribution génétique d'environ 40 à 50 pour cent.

"Malgré ces rares exceptions, il devient de plus en plus évident que les risques de contracter la plupart des maladies sont liés à votre métabolisme, à votre environnement, à votre mode de vie ou à votre exposition à divers types de nutriments, de produits chimiques, de bactéries ou de virus ", a expliqué M. Wishart.

Wishart et ses collaborateurs de recherche suggèrent que la mesure des métabolites, des produits chimiques, des protéines ou du microbiome fournit une mesure beaucoup plus précise du risque de maladie humaine et est également plus précise pour le diagnostic. Les résultats vont à l'encontre de nombreux modèles commerciaux modernes de tests génétiques qui suggèrent que ces tests génétiques peuvent prédire avec précision le risque de maladie d'une personne.

"Le résultat final est que si vous voulez avoir une mesure précise de votre santé, de votre propension à la maladie ou de ce que vous pouvez faire à ce sujet, il est préférable de mesurer vos métabolites, vos microbes ou vos protéines - pas vos gènes ", ajoute M. Wishart. " Cette recherche met également en évidence le besoin de comprendre notre environnement et la sécurité ou la qualité de nos aliments, de l'air et de l'eau ".

---

<sup>23</sup> Pour "Single nucleotide polymorphisms" (SNP).

## L'ADN N'EST NI VOTRE DESTIN NI BON PRÉDICTEUR DE VOTRE SANTÉ

[Matériel](#) fourni par [l'Université de l'Alberta](#). Note : Le contenu peut être modifié pour des raisons de style et d'espace.

Traduit avec [www.DeepL.com/Translator](http://www.DeepL.com/Translator) (version gratuite). Traduction de [Your DNA is not your destiny – or good predictor of your health](#). Publié dans ScienceDaily, Science News du 19 décembre 2019. Recherche entreprise par l'Université d'Alberta, Canada. Révisé par Richard Parent, décembre 2019.

## NOUVELLE STRATÉGIE DE THÉRAPIE GÉNIQUE, COURTOISIE DE MÈRE NATURE

Des scientifiques transforment un processus cellulaire naturel en système de livraison de médicaments

ScienceDaily, Science News, 16 décembre 2019, Université d'État de l'Ohio

Résumé : Des scientifiques ont mis au point une nouvelle technique de thérapie génique en transformant des cellules humaines en producteurs de minuscules particules de la taille d'un nanomètre, remplies de matériel génétique ayant le potentiel de renverser les processus pathologiques.

Bien que cette recherche ait été entreprise pour prouver un concept, la thérapie expérimentale a ralenti la croissance des tumeurs et prolongé la survie de souris atteintes de gliomes, qui constituent environ 80 % des tumeurs cérébrales malignes chez les humains.

La technique tire profit des exosomes<sup>24</sup>, sacs remplis de liquide que les cellules libèrent pour communiquer avec d'autres cellules.

Alors que les exosomes gagnent du terrain en tant que vecteurs biologiques de matériel thérapeutique - parce qu'elles sont nombreuses et ne déclenchent pas de réponse immunitaire - l'astuce de la thérapie génique consiste à trouver le moyen de faire entrer ces instructions génétiques relativement volumineuses dans leur minuscule corps à une échelle qui aura un effet thérapeutique.

Cette nouvelle méthode repose sur une technologie brevetée qui incite les cellules humaines données, comme les cellules souches adultes, à cracher des millions d'exosomes qui, après avoir été recueillies et purifiées, fonctionnent comme nanotransporteurs<sup>25</sup> contenant un médicament. Lorsqu'elles sont injectées dans la circulation sanguine, elles savent exactement où dans l'organisme trouver leur cible - même si cette cible se trouve dans le cerveau.

"Considérez-les comme des cadeaux de Noël : le cadeau se trouve dans un récipient emballé, affranchi et prêt à partir ", a déclaré l'auteur principal de l'étude, M. L. James Lee, professeur émérite de génie chimique et biomoléculaire à l'Université d'État de l'Ohio.

Et ce sont des cadeaux qui ne cessent de donner, a noté M. Lee : "C'est une nanoparticule thérapeutique induite par Mère Nature."

---

<sup>24</sup> Les exosomes sont des vésicules de 30 à 90 nm, qui sont déversées par une cellule dans son environnement. À la différence des ectosomes, elles relarguent directement leur contenu intracellulaire dans le milieu extracellulaire. Elles ont été décrites pour la première fois en 1983. [Wikipédia](#)

<sup>25</sup> Néologisme pour nanocarriers.

L'étude fut publiée le 16 décembre 2019 dans la revue Nature Biomedical Engineering.

En 2017, Lee et ses collègues firent des vagues en annonçant une découverte en médecine régénérative appelée nanotransfection tissulaire (TNT<sup>26</sup>). Cette technique utilise une puce basée sur la nanotechnologie pour délivrer une cargaison biologique directement dans la peau, une action qui convertit les cellules adultes en n'importe quel type de cellule d'intérêt pour un traitement dans le propre corps du patient.

En étudiant plus en profondeur le mécanisme qui a permis le succès de la TNT, les scientifiques du laboratoire de M. Lee ont découvert que les exosomes étaient le secret de la livraison de biens régénérateurs aux tissus situés bien en-dessous de la surface de la peau.

La technologie a été adaptée pour cette étude à partir d'une technique d'abord mise au point par Zhaogang Yang, ancien chercheur postdoctoral de l'Université d'État de l'Ohio, maintenant au Southwestern Medical Center de l'Université du Texas, appelée nanoporation cellulaire.

Les chercheurs ont placé environ un million de cellules données (telles que des cellules mésenchymateuses prélevées sur la graisse humaine) sur une plaquette de silicium conçue à l'échelle nano et ont utilisé un stimulus électrique pour injecter de l'ADN synthétique dans les cellules du donneur. En raison de ce gavage d'ADN, comme l'a décrit Lee, les cellules doivent éjecter les matières indésirables qui font partie de l'ARN messager transcrit dans l'ADN et réparer les trous qui ont été percés dans leurs membranes.

"Elles font d'une pierre deux coups : elles réparent les fuites dans la membrane cellulaire et jettent les déchets dehors," dit Lee. "Le sac de poubelle qu'elles jettent dehors est l'exosome. Ce qui est expulsé de la cellule constitue notre médicament."

La stimulation électrique a eu comme effet-bonus de multiplier par mille les gènes thérapeutiques dans un grand nombre d'exosomes libérées par les cellules, signe que la technologie est évolutive pour produire assez de nanoparticules pour utilisation sur des humains.

Bien entendu, comme pour toute thérapie génique, il est essentiel de savoir quels gènes doivent être insérés pour résoudre un problème médical. Pour ce travail, les chercheurs ont choisi de tester les résultats sur des tumeurs cérébrales de gliome<sup>27</sup> en insérant un gène appelé PTEN, un gène suppresseur de cancer. Les mutations du PTEN qui désactivent ce rôle de suppression peuvent permettre aux cellules cancéreuses de se développer sans être contrôlées.

---

<sup>26</sup> TNT pour « tissu nanotransfection ».

<sup>27</sup> Les gliomes, ou tumeurs gliales, sont l'ensemble des tumeurs cérébrales, bénignes ou malignes, issues du tissu de soutien neuronal ou glie. Ce sont des tumeurs rares, dont le pronostic, extrêmement variable, est principalement lié à plusieurs facteurs parmi lesquels la localisation, la taille, le degré d'extension ou certains facteurs immunitaires.

## UN NOUVEAU SYSTÈME DE LIVRAISON DE MÉDICAMENTS

Pour M. Lee, fondateur du Center for Affordable Nanoengineering of Polymeric Biomedical Devices de l'Université de l'État de l'Ohio, la production du gène est la partie facile. L'ADN synthétique alimenté de force aux cellules du donneur est copié dans une nouvelle molécule constituée du messenger ARN, lequel contient les instructions nécessaires pour produire une protéine spécifique. Chaque bulle d'exosomes contenant le messenger ARN est transformée en une nanoparticule prête à être transportée, sans qu'il faille s'inquiéter de la barrière hémato-encéphalique.

" L'avantage de cette méthode est qu'il n'y a aucune toxicité, rien qui puisse provoquer une réponse immunitaire ", a déclaré M. Lee, également membre du Comprehensive Cancer Center de l'État de l'Ohio. "Les exosomes vont presque partout dans le corps, y compris à travers la barrière hémato-encéphalique. La plupart des médicaments ne peuvent se rendre au cerveau.

"Nous ne voulons pas que les exosomes aillent au mauvais endroit. Elles sont programmées non seulement pour tuer les cellules cancéreuses, mais aussi pour savoir où aller pour les trouver. Vous ne voulez surtout pas tuer les cellules gentilles."

Les tests sur les souris ont démontré que les exosomes étiquetées avaient plus de chances d'atteindre les tumeurs cérébrales et de ralentir leur croissance que les substances utilisées comme témoins.

En raison de l'accès sécuritaire des exosomes au cerveau, a déclaré Lee, ce système de livraison de médicaments est prometteur pour de futures applications dans les maladies neurologiques telles que la maladie d'Alzheimer et de Parkinson.

"Espérons qu'un jour cela pourra être utilisé pour des besoins médicaux", a déclaré Lee. "Nous avons fourni la méthode. Si quelqu'un sait quelle combinaison de gènes peut guérir une certaine maladie et qu'il a besoin d'une thérapie, eh bien la voici."

Ce travail a été soutenu par la Fondation nationale des sciences, la Fondation nationale des sciences naturelles de Chine, l'Institut national du cœur, des poumons et du sang, l'Institut national des troubles neurologiques et des accidents vasculaires cérébraux, l'Institut de prévention et de recherche sur le cancer du Texas, l'Association américaine des tumeurs cérébrales et l'Institut national du cancer (leurs dénominations ayant été traduites de l'anglais au français).

Les coauteurs de l'État de l'Ohio, Junfeng Shi, Jingyao Sun, Xinmei Wang, Yifan Ma, Veysi Malkoc, Chiling Chiang, Kwang Kwak, Yamin Fan, Paul Bertani, Jose Otero et Wu Lu, ont également participé à la recherche.

Référence du journal scientifique : Zhaogang Yang, Junfeng Shi, Jing Xie, Yifan Wang, Jingyao Sun, Tongzheng Liu, Yarong Zhao, Xiuting Zhao, Xinmei Wang, Yifan Ma, Veysi Malkoc, Chiling Chiang, Weiye Deng, Yuanxin Chen, Yuan Fu, Kwang J. Kwak, Yamin Fan, Chen Kang, Changcheng Yin, June Rhee, Paul Bertani, Jose Otero, Wu Lu, Kyuson Yun, Andrew S. Lee, Wen Jiang, Lesheng Teng, Betty Y. S. Kim, L. James Lee. Large-scale generation of functional mRNA-encapsulating exosomes via cellular nanoporation. Nature Biomedical Engineering, 2019; DOI: 10.1038/s41551-019-0485-1

## UN NOUVEAU SYSTÈME DE LIVRAISON DE MÉDICAMENTS

[Matériel](#) fourni par [l'Université d'État de l'Ohio](#). Original écrit par Emily Caldwell. Note : Le contenu peut être modifié pour des raisons de style et de longueur.

Traduit avec [www.DeepL.com/Translator](http://www.DeepL.com/Translator) (version gratuite). Traduction de [A new gene therapy strategy, courtesy of nature](#). Scientists turn a natural cellular process into a drug-delivery system. Publié dans Science News le 16 décembre 2019. Recherche entreprise par l'Université d'État de l'Ohio.



## LE CRISPR : DES AJUSTEMENTS AUX EXTRÉMITÉS DE L'ADN À INSÉRER PERMETTENT D'OBTENIR DES TAUX D'EFFICACITÉ ENCORE PLUS ÉLEVÉS

Science News, 23 décembre 2019, Université de l'Illinois, Urbana-Champaign, News Bureau

*Résumé : Des chercheurs ont maintenant atteint les taux les plus élevés d'insertion de gènes dans des cellules humaines grâce au système d'édition de gènes CRISPR-Cas9, une étape nécessaire pour exploiter le CRISPR sous forme d'applications cliniques de thérapie génique. En ajustant chimiquement les extrémités de l'ADN à insérer, la nouvelle technique est jusqu'à cinq fois plus efficace que les approches actuelles.*

En ajustant chimiquement les extrémités de l'ADN à insérer, la nouvelle technique est jusqu'à cinq fois plus efficace que les approches actuelles. Les chercheurs ont constaté des améliorations à divers emplacements génétiques testés dans une lignée de cellules rénales humaines, voyant même un taux d'insertion réussi de 65 % à un endroit où le précédent taux le plus élevé était de 15 %.

Sous la direction du professeur de génie chimique et biomoléculaire Huimin Zhao, les chercheurs ont publié leurs travaux dans la revue Nature Chemical Biology.

Les chercheurs ont trouvé que le CRISPR est un outil efficace pour éteindre, ou " assommer ", un gène. Cependant, dans les cellules humaines, il ne s'est pas avéré un moyen très efficace d'insérer ou " imposer " un gène.

« Une bonne méthode de neutralisation est importante à la fois pour les applications de thérapie génique et pour la recherche biologique fondamentale visant à étudier la fonction des gènes », a déclaré M. Zhao, qui dirige le thème de la conception des biosystèmes à l'Institut Carl R. Woese de biologie génomique de l'Illinois. « Avec une méthode pour abattre, nous pouvons ajouter une étiquette à n'importe quel gène, étudier sa fonction et voir comment l'expression des gènes est affectée par le cancer ou des changements dans la structure des chromosomes. Ou pour des applications de thérapie génique, si quelqu'un a une maladie causée par un gène manquant, nous voulons pouvoir l'insérer. »

Cherchant un moyen d'en augmenter l'efficacité, le groupe de Zhao a étudié 13 façons différentes de modifier l'ADN inséré. Ils ont découvert que de petites modifications à l'extrémité de l'ADN augmentaient à la fois la vitesse et l'efficacité de l'insertion.

Ensuite, les chercheurs ont testé l'insertion de fragments d'ADN modifiés à l'extrémité et de tailles variables à de multiples points du génome, en utilisant CRISPR-Cas9 pour cibler avec précision des sites spécifiques pour l'insertion. Ils ont constaté que l'efficacité était de deux à cinq fois

## AMÉLIORATION DU CRISPR-CAS9

supérieure, même lors de l'insertion de fragments d'ADN plus gros - l'insertion la plus difficile à réaliser.

"Nous supposons que l'efficacité s'est tellement améliorée parce que la modification chimique à l'extrémité stabilise l'ADN que nous insérons", a dit M. Zhao. "Normalement, lorsque vous essayez de transférer l'ADN dans une cellule, il est dégradé par des enzymes qui le rongent par ses extrémités. Nous pensons que notre ajout chimique protège les extrémités. Plus d'ADN entre dans le noyau, et cet ADN est plus stable, c'est pourquoi je pense qu'il a plus de chances d'être intégré dans le chromosome."

Le groupe de Zhao utilise déjà cette méthode pour marquer les gènes essentiels dans les études de fonction des gènes. Ils ont délibérément utilisé des produits chimiques commerciaux en vente libre pour modifier les fragments d'ADN afin que d'autres équipes de recherche puissent utiliser la même méthode pour leurs propres études génétiques.

"Nous avons mis au point un certain nombre de méthodes de marquage dans le passé, mais nous n'avons jamais pensé à utiliser uniquement des produits chimiques pour accroître la stabilité de l'ADN que nous voulons insérer", a déclaré M. Zhao. "C'est une stratégie simple, mais ça fonctionne."

[Matériel](#) fourni par [l'Université de l'Illinois à Urbana-Champaign, News Bureau](#). Note : Le contenu peut avoir été modifié pour raisons de style et d'espace.

Traduit avec [www.DeepL.com/Translator](http://www.DeepL.com/Translator) (version gratuite). Traduction de [For CRISPR, tweaking DNA fragments before inserting yields highest efficiency rates yet](#). 23 décembre 2019, University of Illinois at Urbana-Champaign, News Bureau. Publié dans Science News. Révisé par Richard Parent, décembre 2019.

## OUVRIRE L'ADN POUR SUPPRIMER LES MALADIES

Des molécules sur mesure permettent d'éditer des gènes  
auparavant obscurcis par la structure protectrice naturelle de l'ADN

14 janvier 2020, Institut américain de physique

*Résumé : Les adjoints à l'édition des protéines ouvrent la voie à des éditeurs d'ADN qui, comme le CRISPR, peuvent couper-coller des gènes d'intérêt auparavant inaccessibles. L'accès à ces domaines du code génétique est essentiel pour améliorer l'efficacité du CRISPR et s'orienter vers des assauts futuristes, basés sur la génétique, contre les maladies.*

Les assistants d'édition pour les liaisons ADN ont été conçus par une équipe de bio-ingénieurs basée aux États-Unis et qui décrivent leur conception dans APL Bioengineering, de AIP Publishing.

« L'innovation dans ce rapport de recherche est d'avoir une autre protéine fournie conjointement avec l'éditeur d'ADN du CRISPR, permettant d'éliminer l'emballage de la chromatine, de sorte que le CRISPR ait un meilleur accès à l'ADN », a déclaré l'auteur principal Karmella Haynes, de l'Université d'État de l'Arizona et de l'Université Emory.

L'ADN ne se trouve généralement pas à l'intérieur des cellules comme une double hélice librement accessible. Il est fortement enveloppé dans un emballage protecteur appelé chromatine, qui contrôle, à tout moment, quels gènes sont activés ou rendus silencieux par une cellule. Hélas, cet emballage empêche les scientifiques, qui veulent accéder à l'ADN, de corriger les mutations qui causent des maladies.

Haynes décrit le blocage de la chromatine comme « l'éléphant dans la pièce » dans les discussions sur le CRISPR, mais cela n'avait pas été directement prouvé avant 2016 lorsque l'équipe de Haynes a mené des expériences intelligentes pour en saisir l'effet. Son équipe tente de régler le problème en étudiant différentes méthodes de perturbation de la chromatine.

Ils ont utilisé un système artificiel bien établi, où l'emballage de la chromatine peut être activé ou désactivé pour un gène — la luciférase — qui encode pour une protéine lumineuse facilement détectable. En examinant l'état de la chromatine emballée, l'équipe a trouvé plusieurs assistants d'édition, appelés protéines associées à l'activation transitoire (en anglais AAP<sup>28</sup>) liées à l'ADN, protéines qui ont perturbé la chromatine et ont permis au CRISPR de modifier avec succès le gène de la luciférase.

« L'idée est que si le CRISPR doit avoir accès au centre d'un gène, mais ne peut y arriver suffisamment pour modifier la mutation, on peut alors envoyer notre protéine d'ouverture de la chromatine juste à l'extérieur de cette région difficile d'accès, réarranger la chromatine et rendre

---

<sup>28</sup> Pour Activation-associated proteins (AAPs)

## AUTRE AMÉLIORATION DU CRISPR

l'ADN à travers ce gène plus accessible pour que le CRISPR puisse modifier le gène», a expliqué Haynes, qui souhaite que d'autres utilisent son système pour accroître l'efficacité du CRISPR. Elle a souligné que les AAP peuvent être adaptées pour cibler différents gènes, simplement en changeant les zones d'accès à l'ADN.

«Il serait intéressant de savoir si un type d'AAP est plus efficace que d'autres pour perturber la chromatine au niveau de certains gènes. Ou si la combinaison des protéines pouvait améliorer davantage l'édition du CRISPR», a déclaré Haynes. «J'envisage qu'il y ait tout un catalogue de cofacteurs de CRISPR qui peuvent être utilisés pour améliorer l'activité du CRISPR.»

[Matériel](#) fourni par [l'Institut Américain de Physique](#). Note : Le contenu peut avoir été édité pour le style et l'espace.

Traduit avec [www.DeepL.com/Translator](http://www.DeepL.com/Translator) (version gratuite). Traduction de [Opening up DNA to delete disease, Custom-built molecules enable editing of genes previously obscured by DNA's innately protective structure](#). ScienceDaily, 14 janvier 2020. American Institute of Physics. Révisé par Richard Parent, Janvier 2020. Et vérifié avec Antidote (01/2020).

---

## UNE DÉCOUVERTE SURPRISE QUI BOULEVERSE NOTRE COMPRÉHENSION DE L'EXPRESSION DES GÈNES

UNE PERCÉE QUI OUVRE UN CHAMP D'ÉTUDES ET DES PISTES POTENTIELLES POUR LA MÉDECINE  
22 janvier 2020, Université de Chicago

*Résumé : Un groupe de scientifiques a découvert une façon jusqu'alors inconnue de faire de nos gènes une réalité. Plutôt que de suivre une voie à sens unique de l'ADN à l'ARN puis aux protéines, cette recherche montre que l'ARN lui-même module la façon dont l'ADN est transcrit — en utilisant un processus chimique qui est de plus en plus évident comme étant vital pour la biologie. Cette découverte recèle d'importantes implications pour notre compréhension des maladies humaines et la conception des médicaments.*

« Il semble que ce soit une voie fondamentale que nous ne connaissions pas. Chaque fois que cela se produit, ça ouvre de toutes nouvelles directions de recherche et d'enquête », a déclaré le professeur Chuan He.

Le corps humain est l'une des machines les plus complexes qui existent. Chaque fois que vous vous grattez le nez, vous utilisez une ingénierie plus complexe que n'importe quelle fusée ou superordinateur jamais conçu. Il nous a fallu des siècles pour déconstruire le fonctionnement de cette machine et, chaque fois que quelqu'un découvre un nouveau mécanisme, quelques autres mystères de la santé humaine prennent tout leur sens — et de nouveaux traitements deviennent alors disponibles.

Par exemple, en 2011, le professeur He a ouvert une nouvelle voie de recherche avec la découverte d'un processus particulier appelé méthylation réversible de l'ARN, qui joue un rôle essentiel dans la façon dont les gènes sont exprimés.

L'image dont beaucoup d'entre nous se souviennent lors de leur apprentissage scolaire à la biologie est une progression ordonnée : l'ADN est transcrit en ARN, qui fabrique ensuite des protéines qui effectuent le véritable travail des cellules vivantes. Mais il s'avère qu'il y a beaucoup plus que cela.

L'équipe de He a découvert que les molécules appelées messagères ARN, auparavant connues sous le nom de simples messagers qui transportent les instructions de l'ADN aux protéines, avaient en fait leur propre impact sur la production de protéines. Cela se produit par une réaction chimique réversible appelée méthylation; la principale découverte de He fut de montrer que cette méthylation était réversible. Il ne s'agissait pas d'une transaction unique et à sens unique; elle pouvait être effacée et inversée.

« Cette découverte nous fait entrer dans une ère moderne de recherche sur la modification de l'ARN qui a vraiment explosé ces dernières années », a déclaré M. He. « C'est ainsi qu'une grande partie de l'expression génétique est affectée de manière importante. Elle a un impact sur un large éventail de processus biologiques — l'apprentissage et la mémoire, les rythmes circadiens, et même quelque chose d'aussi fondamental que la façon dont une cellule se différencie, disons, en une cellule sanguine par rapport à un neurone ».

Son équipe a également identifié et caractérisé un certain nombre de protéines « lectrices » qui reconnaissent l'ARNm méthylé et influent sur la stabilité et la traduction de l'ARNm cible.

Mais alors que son laboratoire travaillait avec des souris pour comprendre ces mécanismes, ils ont commencé à voir que la méthylation de l'ARN messager ne pouvait pas expliquer entièrement tout ce qu'ils observaient.

Cela s'est reflété dans d'autres expériences. « Les données provenant de la communauté disaient qu'il y avait quelque chose d'autre, quelque chose d'extrêmement important à côté de laquelle nous passions — qui a un important impact sur de nombreux événements du développement précoce, ainsi que sur les maladies humaines comme le cancer », a-t-il dit.

Son équipe a découvert qu'un groupe d'ARN appelés ARN régulateurs associés aux chromosomes, ou carRNAs<sup>29</sup>, utilisait le même processus de méthylation, mais ces ARNs n'encodent pas les protéines et ne sont pas directement impliqués dans leur traduction. Au contraire, ils contrôlaient la façon dont l'ADN lui-même était stocké et transcrit.

« Cela recèle des implications majeures en biologie fondamentale », a-t-il déclaré. « Ça affecte directement les transcriptions de gènes, et pas seulement quelques-unes d'entre elles. Il pourrait induire un changement global de la chromatine et affecter la transcription de 6 000 gènes dans la lignée cellulaire que nous avons étudiée ».

Il entrevoit des implications majeures en biologie, en particulier en santé humaine — tout, de l'identification de la base génétique de la maladie à un meilleur traitement des patients.

« Il y a plusieurs sociétés de biotechnologie qui développent activement de petites molécules inhibitrices de la méthylation de l'ARN, mais, pour l'instant, même si nous parvenons à mettre au point des thérapies, nous n'avons pas une image mécanique complète de ce qui se passe », a-t-il déclaré. « Cela représente une énorme opportunité d'aider à orienter l'indication de la maladie pour tester les inhibiteurs et suggérer de nouvelles opportunités pour les produits pharmaceutiques ».

---

<sup>29</sup> CarRNA pour chromosome-associated regulatory RNAs.

## UNE DÉCOUVERTE-SURPRISE ÉBRALANT NOTRE COMPRÉHENSION DE L'EXPRESSION DES GÈNES

Leur intéressante découverte n'est qu'un début, a-t-il dit. « Je crois qu'il s'agit d'un changement conceptuel », a-t-il dit. « Des barrières comme celles-ci sont difficiles à franchir, mais une fois qu'elles le sont, tout part de là. »

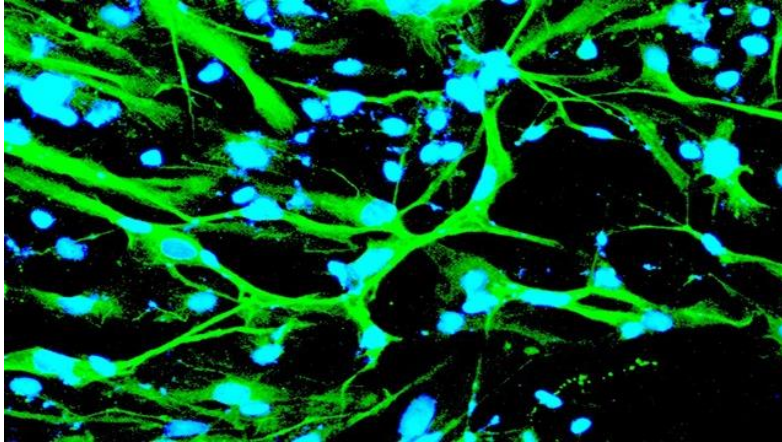
[Matériel](#) fourni par [l'Université de Chicago](#). Original rédigé par Louise Lerner. Note : Le contenu peut avoir été modifié pour des raisons de style et d'espace.

Traduit avec [www.DeepL.com/Translator](http://www.DeepL.com/Translator) (version gratuite). Traduction de [Surprise discovery shakes up our understanding of gene expression](#), publié le 22 janvier 2020 dans Science News, ScienceDaily. Vérifié avec Antidote, 02/2020.

Journal Reference: Jun Liu, Xiaoyang Dou, Chuanyuan Chen, Chuan Chen, Chang Liu, Meng Michelle Xu, Siqi Zhao, Bin Shen, Yawei Gao, Dali Han, Chuan He. N6-methyladenosine of chromosome-associated regulatory RNA regulates chromatin state and transcription. Science, 2020; eaay6018 DOI: [10.1126/science.aay6018](https://doi.org/10.1126/science.aay6018)

## LE CRISPR REÇOIT UN COUP DE POUCE DES CELLULES SOUCHES

NEWS, 31 janvier 2020, Université d'État de l'Arizona (UÉA)



Des neurones fabriqués à partir de cellules souches pluripotentes induites par l'homme. Crédit : Université d'État de l'Arizona.

Au cours de la dernière décennie, l'outil d'édition de gènes CRISPR a transformé la biologie et ouvert des voies prometteuses pour corriger des maladies héréditaires mortelles. Aujourd'hui, les premiers essais cliniques humains utilisant le CRISPR ont commencé dans l'espoir de guérir des maladies en retirant les cellules endommagées des patients, en les réparant et en les réinsérant.

Ces manipulations ont frustré des scientifiques tels que [David Brafman](#), un bio-ingénieur cellulaire de l'Université d'État de l'Arizona. Brafman espérait, dans un premier temps, utiliser l'édition génétique pour s'attaquer aux causes des maladies neurodégénératives comme l'Alzheimer.

« Nous étudions les maladies neurodégénératives comme la maladie d'Alzheimer et utilisons des cellules souches pour étudier des mutations spécifiques ou des facteurs de risque associés à la maladie d'Alzheimer », a déclaré Brafman, membre de la faculté d'ingénierie biomédicale des écoles d'ingénierie Ira A. Fulton de l'UÉA. « Nous ne sommes pas nécessairement un laboratoire de développement d'outils d'édition génétique, mais nous avons des difficultés à générer des lignées de cellules souches en utilisant l'approche traditionnelle d'édition basée sur le CRISPR. Pour des raisons encore inconnues, les cellules souches sont vraiment résistantes à ce type de modification génétique ».

### **Le feu vert qui signifie « allez-y »**

Aujourd'hui, Brafman, grâce à une nouvelle mise à jour de la technologie d'édition de base CRISPR, développée à l'origine dans le laboratoire de David Liu à Harvard, a largement dépassé les résultats des précédents efforts en effectuant une édition de base d'ADN unique et très précise de cellules



souches humaines, avec une efficacité pouvant atteindre 90 %. Les résultats ont été publiés dans la revue [Stem Cell Reports](#).

«Auparavant, avec le CRISPR, c'était juste une supposition aléatoire», a déclaré M. Brafman. «Et donc, si vous choisissez des cellules souches au hasard et que l'efficacité est faible, vous n'obtiendrez probablement que 10 % ou 5 % parce que vous n'avez aucune idée si les éditions ont été faites — la cellule ne vous le dit pas».

Le laboratoire de Brafman a développé une nouvelle méthode désignée TREE (pour Transient Reporter for Editing Enrichment), qui permet l'enrichissement en masse de populations de cellules à base d'ADN édité — et pour la première fois, d'une grande efficacité dans les lignées de cellules souches humaines.

«La plupart des études sont réalisées sur des lignées de cellules immortalisées ou des lignées de cellules cancéreuses, qui sont relativement faciles à éditer», a déclaré M. Brafman. «C'est le premier exemple d'utilisation d'éditeurs de base dans des cellules souches pluripotentes<sup>30</sup>, qui constituent une population cellulaire très valable à modifier génétiquement. Nous pensons que cette méthode aura d'importantes implications pour l'utilisation des lignées de cellules souches humaines en biologie développementale, pour la modélisation des maladies, le dépistage des drogues et les applications de génie tissulaire».

L'année dernière, ils avaient montré que leur [approche TREE](#) (lien anglais) fonctionnait dans des lignées de cellules humaines, mais ils voulaient pousser plus loin la technologie pour trouver un moyen de modifier rapidement et efficacement les lignées de cellules souches humaines.

Contrairement au CRISPR qui recoupe les deux supports hélicoïdaux de l'ADN, TREE ne fait qu'une seule entaille dans l'ADN. Par exemple, lorsqu'une seule base d'ADN est modifiée avec succès d'un C à un T, une protéine émet un signal, passant du bleu au vert.

«Maintenant, si une cellule vous dit : "Si je suis verte, j'ai 90 % de chances d'être modifiée", vous aurez plus de chance d'identifier les populations modifiées», a déclaré M. Brafman. «Vous pouvez ensuite exclure toutes les cellules qui n'ont pas été éditées. Nous isolons les cellules individuelles qui brillent en vert, puis nous les cultivons pour obtenir des populations clonales que vous pouvez étendre indéfiniment».

---

<sup>30</sup> Se dit d'une cellule souche pouvant se différencier en cellules de plusieurs types sans aboutir à la création d'un organisme entier.

## Cibler la maladie d'Alzheimer

Les cellules souches pluripotentes sont importantes en médecine régénérative, car elles ont la capacité de devenir ou de se différencier en n'importe quel type de cellule du corps humain.

Brafman explique qu'il existe deux sources générales : « les cellules souches embryonnaires, dérivées de la masse cellulaire interne d'un blastocyste préimplantatoire, puis il y a les cellules souches pluripotentes induites, qui sont dérivées de prélèvements de cellules somatiques comme la peau ou le sang des patients ».

Le laboratoire de Brafman utilise les cellules souches pluripotentes induites pour ses recherches.

« Pour cette recherche, nous avons utilisé des cellules souches pluripotentes provenant à la fois de patients en bonne santé et de patients atteints d'Alzheimer. Certains des gènes que nous voulions moduler sont liés à la maladie d'Alzheimer. La majorité des patients atteints d'Alzheimer souffrent d'une apparition tardive, ou sporadique de la maladie d'Alzheimer ».

Pour fournir la preuve de leur concept, ils ont ciblé le gène APOE, qui peut se décliner en trois variétés. L'une des trois variantes du gène, appelé APOE4, a été associée à un risque plus élevé de maladie d'Alzheimer à apparition tardive. Pour cette recherche, ils ont introduit des éditions basées sur un seul ADN dans le gène APOE.

« Voilà pourquoi nous sommes intéressés à avoir ces cellules », a déclaré M. Brafman. « Elles sont représentatives des neurones et des différents types de cellules du système nerveux central chez les patients présentant ces divers facteurs de risque. Nous pouvons alors comprendre pourquoi une variante de l'APOE peut augmenter ou diminuer le risque, et nous pourrions alors commencer à cibler les circuits qui sont affectés ».

Non seulement TREE pouvait-il effectuer des modifications d'ADN uniques sur le gène APOE4, mais, contrairement à CRISPR, il pouvait apporter des corrections très précises aux deux copies du gène APOE4 que possèdent les humains.

« L'approche traditionnelle du CRISPR est que vous devez éditer une fois pour obtenir une édition hétérozygote, puis isoler ce clone, et éditer à nouveau pour obtenir une autre édition hétérozygote », a déclaré M. Brafman. « C'est donc une façon très inefficace. Nous générons des éditions homozygotes avec une efficacité proche de 90 %. Je n'ai pas vu d'autres technologies qui peuvent faire cela dans les cellules souches pluripotentes ».

En outre, TREE pourrait également être utilisé pour créer des mutations critiques de désactivation de gènes dans des lignées de cellules souches. « L'expérimentation la plus fondamentale que l'on puisse faire si un gène a d'importantes implications dans la maladie, son développement ou sa physiologie, c'est de le neutraliser », déclare M. Brafman. « Cela soulève un grand nombre de

questions auxquelles nous devons nous adresser. En utilisant l'APOE comme étude de cas, nous pouvons maintenant éliminer l'APOE dans ces cellules si vous n'en avez pas du tout. Est-ce bénéfique? Néfaste? Ou aucune différence?

### Cas complexes

Alors que des maladies comme la drépanocytose ou la mucoviscidose sont causées par des mutations uniques de l'ADN, la plupart des maladies et des principales causes de décès, comme les maladies cardiaques ou l'hypertension, sont complexes et impliquent de multiples gènes. M. Brafman a également voulu s'attaquer aux causes profondes de la maladie d'Alzheimer.

“D'autant plus qu'en ce qui concerne la maladie d'Alzheimer, il peut y avoir de multiples facteurs de risque qui agissent de concert. Nous voulions donc trouver un moyen d'introduire plusieurs modifications simultanément dans les cellules souches pluripotentes. Parce que sinon, il faudrait adopter cette approche séquentielle itérative, où l'on introduit une modification, on isole une population clonale, on introduit une autre modification, et ainsi de suite.”

Ils ont démontré avec succès que BIG-TREE pouvait être utilisé pour fabriquer de nouvelles lignées de cellules souches qui avaient été modifiées simultanément à plusieurs endroits du gène. Leurs résultats ont montré que plus de 80 % des clones souches avaient été ciblés sur les trois différents sites de gènes, tous les clones ayant modifié les deux copies de gènes.

“Nous avons découvert que si vous multiplexez, vous obtenez toujours la même efficacité d'édition que si vous ne modifiez qu'un seul allèle”, a déclaré M. Brafman. “Maintenant, nous pouvons utiliser ces cellules comme modèles in vitro pour étudier la maladie et sélectionner les médicaments.”

Brafman espère que ses nouveaux outils susciteront l'enthousiasme de la communauté de l'édition génétique et inciteront d'autres personnes à faire de nouvelles découvertes.

“Nous voulons continuer à développer cette boîte à outils”, a déclaré M. Brafman. “Nous avons déjà suscité un vif intérêt de la part d'autres scientifiques qui l'utiliseront pour générer leurs propres lignées cellulaires. C'est une bonne chose”.

Référence : Brookhouser et al. (2020). BIG-TREE : Base-Edited Isogenic hPSC Line Generation Using a Transient Reporter for Editing Enrichment. Rapports sur les cellules souches. DOI : <https://doi.org/10.1016/j.stemcr.2019.12.013>.

Traduit avec [www.DeepL.com/Translator](http://www.DeepL.com/Translator) (version gratuite). Traduction de [CRISPR Gets a Boost in Stem Cells](#). Publié le 31 janvier 2020 dans NEWS. Révisé par Richard Parent, février 2020. Vérifié avec Antidote, 02/2020.

## STABILITÉ DU GÉNOME : DÉCOUVERTE D'UN PROCESSUS COMPLEXE DE RÉPARATION DE L'ADN

ScienceDaily, 5 février 2020, Université de Toronto



*Résumé : Des chercheurs de l'Université de Toronto ont découvert qu'un système élaboré de filaments, d'une dynamique des gouttelettes liquides et de connecteurs protéiques permet de réparer certains ADN endommagés dans les noyaux cellulaires. Ces découvertes ébranlent la croyance selon laquelle l'ADN endommagé dérivait sans but — tout en soulignant la valeur de recherches interdisciplinaires en biologie et en physique.*

La réparation de l'ADN contribue à assurer la stabilité du génome, qui à son tour permet aux cellules de fonctionner et favorise la santé dans tous les organismes. Les ruptures de l'ADN hélicoïdal sont particulièrement toxiques pour les cellules et les chercheurs ont supposé, pendant des décennies, que ces ruptures dérivait sans direction à l'intérieur des noyaux cellulaires, jusqu'à ce qu'elles déclenchent d'autres changements cellulaires ou que ceux-ci se produisent sur un mécanisme de réparation.

Ce raisonnement commença à changer en 2015 lorsque Karim Mekhail et son laboratoire démontrèrent que l'ADN endommagé pouvait être transporté intentionnellement par des « ambulances » de protéines motrices vers des « hôpitaux » d'ADN, des zones enrichies de certains facteurs de réparation dans les noyaux. Les chercheurs ont ensuite travaillé avec les ingénieurs aérospatiaux de l'Université de Toronto pour montrer qu'après une simple rupture hélicoïdale,

l'ADN se déplaçait pour être réparé par de longues « autoroutes<sup>31</sup> » de microtubules filiformes qui sont également en mouvement.

Dans cette recherche, Mekhail et l'auteure principale, Roxanne Oshidari, ont examiné des cellules de levure présentant de nombreuses ruptures d'ADN hélicoïdal et ont démontré que la coordination entre des types plus courts de filaments de microtubules et des gouttelettes composées de protéines de réparation de l'ADN favorisait la création et le fonctionnement d'un centre de réparation de l'ADN.

« Les gouttelettes fonctionnent avec des microtubules intranucléaires pour favoriser le regroupement des sites d'ADN endommagés », explique Mekhail, professeur associé de médecine de laboratoire et de pathobiologie à l'Université de Toronto. « Les protéines de réparation de ces différents sites s'assemblent en gouttelettes qui fusionnent en une gouttelette plus grande du centre de réparation, par l'action des microtubules nucléaires plus courts ».

Cette gouttelette plus grosse, semblable à l'huile, se comporte alors comme une araignée, explique Mekhail, en tissant une toile de filaments en forme d'étoile qui s'attachent aux autoroutes plus longues le long desquelles l'ADN endommagé peut être transporté vers les hôpitaux de l'ADN.

La revue Nature Communications a publié les résultats de cette recherche le 5 février 2020.

Mekhail s'est tourné vers Nasser Ashgriz, professeur au département d'ingénierie mécanique et industrielle de l'Université de Toronto, pour mesurer et comprendre le rôle des gouttelettes dans le processus de réparation. « On ne pouvait espérer meilleure expertise en dynamique des fluides et il était juste en face », dit Mekhail à propos d'Ashgriz, qui dirige le laboratoire des systèmes d'écoulement et de pulvérisation multiphasiques de l'Université de Toronto.

Mekhail apporta une vidéo des gouttelettes à Ashgriz qui l'a projetée sur un grand écran dans son bureau et a confirmé que la dynamique des fluides semblait être mise en œuvre. Mais la communication à travers le fossé biologique-physique était difficile. « Au début, il était très difficile de comprendre ce qu'ils faisaient, car nos terminologies sont totalement différentes », explique Ashgriz.

Mais lorsque Mekhail et lui utilisèrent un langage simple pour décrire le comportement des gouttelettes, les choses commencèrent à prendre un sens. « Nous nous sommes concentrés sur les aspects physiques des gouttelettes », explique Ashgriz. « La physique qui provoque leur mouvement et leur dynamique est devenue notre langage commun. »

Après des mois de discussions et d'expériences, des simulations informatiques ne cessèrent de prédire que les filaments les plus courts se déplaceraient comme des pistons, abaissant la pression

---

<sup>31</sup> Dans le texte original, le terme « autobahns », qui signifie autoroutes, est utilisé. RP

## DÉCOUVERTE D'UN PROCESSUS COMPLEXE DE RÉPARATION DE L'ADN

dans le nucléoplasme et créant un effet de succion qui conduit à la fusion des gouttelettes. Mekhail et son équipe confirmèrent cette découverte dans leur laboratoire.

«Souvent, lorsque nous nous laissons emporter par les détails d'une discipline, nous sommes séparés les uns des autres», explique Ashgriz. «Rassembler des personnes ayant des perspectives différentes peut vraiment améliorer la compréhension, et ce travail en est un bon exemple — avec le crédit attribué à Karim pour sa vision et son initiative.»

Mekhail et son équipe ont également découvert d'autres propriétés importantes des gouttelettes de réparation avec les professeurs Hyun Kate Lee et Haley Wyatt du département de biochimie de l'Université de Toronto, dans un processus que Mekhail compare à un jeu avec des jouets. Ils ont soumis les gouttelettes à des tests, les faisant rebondir les unes contre les autres et en observant leur comportement, qui s'est avéré très similaire à une boîte de pétri et dans des cellules.

La découverte la plus surprenante est survenue après plusieurs cycles de fusion de gouttelettes, constatèrent les chercheurs. «C'était très bizarre et totalement inattendu ; je me souviens encore de cette journée», déclare Mekhail. Oshidari observa que les plus grosses gouttelettes initiaient une concentration interne de blocs de filaments, forçant la création d'une sorte de route en briques qui s'imbriquent et qui, avec les toiles d'araignée, permet à l'ADN de s'accrocher aux filaments les plus longs de l'autoroute<sup>32</sup>.

On peut facilement passer à côté de (rater) ce processus complexe lorsqu'on examine les sites de dommages à l'ADN, explique Mekhail, en grande partie parce que l'imagerie sur le terrain est devenue très automatisée. La plupart des logiciels ont été conçus pour voir ce qui a déjà été vu. «Nous ne pouvons pas nous fier aux anciennes méthodes d'observation», dit-il. «Nous devons mettre à jour nos logiciels et revenir à une observation avec l'œil humain, guidée, si nécessaire, par des simulations».

[Matériel](#) fourni par [l'Université de Toronto](#). Original rédigé par Jim Oldfield. Note : Le contenu peut avoir été modifié pour le style et l'espace.

Traduit avec [www.DeepL.com/Translator](http://www.DeepL.com/Translator) (version gratuite). Traduction de [Genome stability : Intricate process of DNA repair discovered](#). Publié dans Science News, ScienceDaily, le 5 février 2020. Recherche effectuée par l'Université de Toronto. Révisé par Richard Parent et vérifié avec Antidote en février 2020.

---

<sup>32</sup> L'autobahn mentionnée plus tôt.

# CRISPR : UNE SECONDE RÉVOLUTION EST EN COURS !

Futura santé, par Éléonore Solé, journaliste scientifique, 24 avril 2021

*Jusqu'à présent, les modifications induites par le système CRISPR portaient sur le génome ou l'épigénome. Mais, lorsque ces modifications ciblaient l'épigénome, elles ne perduraient pas dans le temps. Une nouvelle innovation, baptisée CRISPRoff, et son corollaire CRISPRon rebattent les cartes.*

[Vous aimez nos Actualités ?](#)

[Inscrivez-vous à la lettre d'information La quotidienne pour recevoir nos toutes dernières Actualités une fois par jour.](#)

Des chercheurs américains viennent de jeter les dés d'une seconde révolution due au système CRISPR. En 2012, des scientifiques avaient transformé une première fois la recherche scientifique en mettant au point le système CRISPR-Cas9. À leur tête, (la française) Emmanuelle Charpentier et (l'américaine) Jennifer Doudna, qui recevront le prix Nobel de chimie quelques années plus tard pour leur innovation (voir page 3).

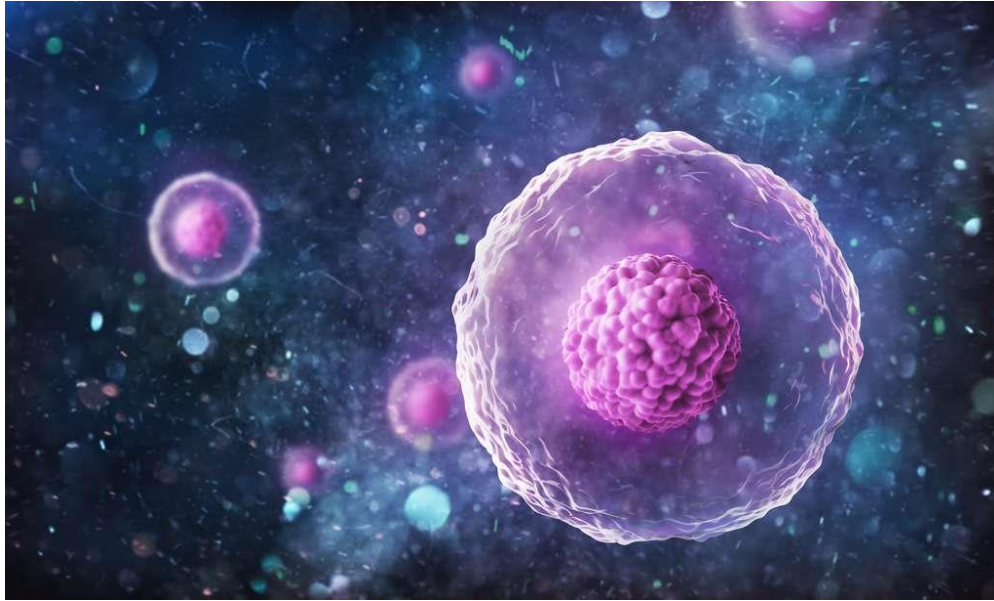
Les CRISPR sont de courtes séquences d'[ADN](#) répétées et reconnaissables. Ces caractéristiques font qu'une enzyme, la Cas9, peut être associée à une séquence CRISPR pour viser précisément une région du génome. La Cas9 coupe les deux brins d'ADN ciblés, ce qui lui a conféré le surnom de « [ciseaux moléculaires](#) »<sup>33</sup>. Quand il est sorti, le système CRISPR-Cas9 permettait de modifier l'ADN de n'importe quel organisme avec une précision inégalée. Depuis, des centaines, voire des milliers, de [variations](#) de cette invention ont été développées.

*Les scientifiques peuvent désormais cibler l'épigénome, c'est-à-dire les marques épigénétiques qui changent la façon dont le gène porteur s'exprime. Il peut être plus exprimé -- il produira davantage de [protéines](#) --, moins exprimé -- donc moins de protéines --, ou éteint -- aucune protéine. Ce procédé a deux immenses avantages : les modifications sont réversibles et l'ADN reste intact. Seules les [marques épigénétiques](#) sont affectées.*

Mais ces avantages sont accompagnés d'un inconvénient de taille, car ils impliquent que les retouches de l'épigénome ne perdurent pas dans le temps. Elles ne sont pas héritées au fil des divisions cellulaires, comme peut l'être l'ADN. Un obstacle majeur pour des [applications](#) thérapeutiques. Jusqu'à ce que, dans [Cell](#), des scientifiques dévoilent deux nouveaux outils : CRISPRoff et CRISPRon, grâce auxquels cet obstacle est levé.

---

<sup>33</sup> Voir l'article en page 27.



Au sein de chaque cellule, le génome est chaperonné par un épigénome. © vipman4, Adobe Stock

## Jour, nuit, jour, nuit, jour...

« *C'est une méthode extraordinaire* », estime Emiliano Ricci à Futura. Ce chercheur de l'Inserm, qui n'a pas pris part à cette étude, travaille sur la régulation de l'expression [génétique](#). « *Pour notre recherche, ce sera vraiment intéressant d'utiliser le système, on est assez excité !* » Mais de quoi s'agit-il exactement ? *L'outil CRISPRoff est constitué d'une protéine Cas9 mutée. Celle-ci établit la méthylation de l'ADN -- les groupes méthyles sont des marques épigénétiques courantes -- et conduit à la répression de protéines nommées « [histones](#) ».*

L'ADN, en temps normal, est enroulé autour de ces histones. Comme une bobine de fils ! Lorsque ces fils sont très serrés, on parle d'hétérochromatine. Sous cette forme, l'[ADN](#) est illisible pour la cellule, donc les gènes ne produiront aucune protéine. Plus relâchés, on parle d'euchromatine. Dans ce cas, l'ADN sera lu correctement par la machinerie cellulaire, et des protéines en découleront.

*Par sa double action, CRISPRoff fait en sorte que l'ADN soit inaccessible à la machinerie cellulaire. Les gènes sont éteints, mais intacts. Simplement marqués. « Avec cette nouvelle technologie CRISPRoff, vous pouvez écrire un programme dont la cellule se souvient, et qui est exécuté indéfiniment », [explique](#) Luke Gilbert, l'un des auteurs. De génération en génération, la modification épigénétique reste. Elle est héritable. Transmissible. « Cela change la donne », soutient le chercheur américain.*

D'autant que CRISPRoff a un corollaire : CRISPRon. Ce dernier fait l'inverse. Il retire les marques épigénétiques qui éteignent les gènes, permettant à la cellule de lire à nouveau lesdits gènes. Le système est bel et bien entièrement réversible. « *Ce laboratoire est un peu la référence dans*



plusieurs domaines, rapporte Emiliano Ricci à Futura. Généralement, leurs études sont très [solides](#). Ici, ils ont utilisé vraiment beaucoup de contrôles, et ils ont testé différents cas de figures. »



Le système CRISPRoff/on agit comme un interrupteur épigénétique. © ulza, Adobe Stock

Mais le chercheur français relève une limite. Si CRISPRoff a été vérifié sous toutes les coutures, ce n'est pas le cas de CRISPRon. Pour défaire l'action de CRISPRoff, il fonctionne parfaitement. « *En revanche, d'après leurs résultats, une chose n'est pas claire... Si un gène est naturellement réprimé dans un type cellulaire, est-ce que CRISPRon peut l'activer pour que cela perdure dans le temps ? Ils n'ont pas vraiment testé. Ils ont testé d'éteindre l'expression d'un gène, et ensuite de la réactiver.* »

Reste donc à savoir si CRISPRon est tout aussi performant sur un gène naturellement éteint. Cet outil est bien capable d'activer le [gène](#) ciblé, mais l'équipe américaine n'a pas démontré que cette activation est pérenne.

### Un pas de géant

Ce détail mis à part, la technologie CRISPRoff/on recèle un grand potentiel. Elle s'applique à la grande majorité des gènes, est réversible et ne cause aucun dommage à l'ADN. « *Elle est suffisamment spécifique pour ne pas provoquer d'effets non désirés* », souligne Emiliano Ricci à Futura. Dans de nombreux laboratoires de recherche, inactiver un gène est ce qui permet de comprendre la fonction de ce gène. Maintenant qu'il est éteint, qu'est-ce qu'il manque ? Avec CRISPRoff, les scientifiques peuvent obtenir le même effet « *sans avoir à modifier le patrimoine génétique de la lignée [de modèles animaux, ndlr] ou du type cellulaire* » qu'ils étudient.

D'un point de vue thérapeutique, « *cela peut être un excellent outil pour toutes les applications où l'on peut récupérer des cellules [souches, ndlr] d'un patient, les traiter et les réinjecter chez le patient* », confie Emiliano Ricci à Futura. *Mais pour réparer un tissu entier, un autre problème devra être résolu : la livraison.* Certaines maladies, pouvant être guéries par une modification

épigénétique, nécessiteraient de livrer le système CRISPR dans le corps humain, dans un tissu spécifique.

Si cette livraison est un défi aujourd'hui, la [thérapie génique](#) a fait de grands progrès ces dernières années. Elle permet d'introduire dans des cellules du matériel génétique pour soigner une maladie. Plusieurs médicaments issus de cette technologie sont déjà approuvés et commercialisés. Grâce à des innovations comme CRISPRoff/on, la recherche biomédicale pourra faire une place aux thérapies épigéniques. Pas à pas.

Pour voir l'article original (en français), cliquez [ICI](#).

---

Pour consulter la liste de mes traductions françaises et les télécharger gratuitement, cliquez [ICI](#)

Pour communiquer avec moi, [richardparent99@gmail.com](mailto:richardparent99@gmail.com)