

CHRONIQUE DU CSM

Les ciseaux moléculaires aux services de la science

L'ablation d'un organe est un moyen pour en déterminer la fonction. Un principe identique est appliqué aujourd'hui pour étudier le rôle des gènes, comme l'explique le professeur Denis Allemand.

Afin de déterminer la fonction d'un organe, les physiologistes peuvent en pratiquer l'ablation. C'est avec cette méthode que la découverte de l'insuline, une hormone qui provoque la

ADN



© DR

diminution de la concentration du glucose sanguin, a été réalisée. En 1889, deux médecins allemands, les docteurs Oskar Minkowski et Josef von Mering pratiquent une ablation du pancréas, un organe normalement connu pour sécréter le suc pancréatique, nécessaire à la digestion. Cette pancréatectomie provoque une forte augmentation de la glycémie, laissant supposer que le pancréas est à l'origine de la sécrétion d'une hormone hypoglycémisante. Celle-ci sera isolée et caractérisée au début des années 1920 par le chirurgien canadien Frederick Banting, qui obtiendra le Prix Nobel en 1923 pour cette découverte qui révolutionnera la médecine. Les biologistes moléculaires font aujourd'hui de même pour étudier le rôle des gènes : ils tentent de les supprimer eux-mêmes, ou de supprimer les protéines dont la syn-

thèse est régulée par ces gènes pour en déterminer le rôle ou guérir des pathologies. Comme dans tous les laboratoires à la pointe de l'innovation, les chercheurs du Centre Scientifique de Monaco utilisent aujourd'hui des « ciseaux

chercheur a plusieurs solutions : il peut soit empêcher la transformation du gène en ARNm en provoquant des mutations au sein de ce gène (généralement à l'aide de nucléases), soit empêcher la lecture de l'ARNm en protéine. Pour cela il existe déjà de très nombreux outils moléculaires, qui restent cependant complexes et longs à mettre en œuvre. De plus, il faut que ces systèmes soient spécifiques d'un gène donné.

C'est là qu'intervient CRISPR. Ces six lettres bouleversent la recherche génétique depuis quelques années. Ce nom barbare signifie *Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats* (ou courtes répétitions palindromiques – i.e. dont on peut faire la lecture dans les deux sens – groupées et régulièrement espacées). Ces répétitions ont été découvertes à la fin des années 1980 chez les bactéries, chez lesquelles elles peuvent former jusqu'à près de la moitié du génome. Le rôle de ces répétitions n'a été mis en évidence que vers la fin des années 2000 : il s'agit d'un système immunitaire primitif utilisé par les bactéries pour se défendre contre leurs pathogènes, les virus. En effet, les bactéries « capturent » des parties des séquences ADN des virus pour les intégrer dans leur propre génome. Elles serviront alors à reconnaître le pathogène lors d'une agression future afin de le détruire. Très rapidement, les chercheurs ont eu l'idée d'utiliser ces systèmes bactériens pour modifier l'ADN : ainsi depuis la première publication en 2012 par les équipes d'Emmanuelle Charpentier et de Jennifer Doudna, montrant que le système CRISPR/Cas pouvait être programmé pour le clivage d'ADN cible *in vitro* (on parle d'édition de génome), ce sont des milliers de publications

moléculaires » appelés CRISPR/Cas 9. Qu'est-ce que les CRISPR/Cas 9 ? Pourquoi les chercheurs monégasques les utilisent-ils ? C'est à ces questions que nous allons tenter de répondre.

Le fonctionnement d'un gène

Rappelons tout d'abord le fonctionnement d'un gène : au sein du génome, un gène est en quelque sorte le mode d'emploi de la synthèse des protéines, écrit sous la forme d'un alphabet de « 4 lettres », A, C, G et T, les acides nucléiques, formant l'ADN. Lorsqu'un gène est exprimé sous l'action de facteurs de contrôle, il forme un ARN messager (ou ARNm) qui servira de matrice à la formation de la protéine. Afin d'étudier le rôle du gène – ou dans le but de corriger des mutations génétiques responsables de maladies graves – le

“ CRISPR, ces six lettres bouleversent la recherche génétique. ”

de par le monde qui utilisent cette approche pour la recherche ou la médecine afin de traiter des maladies génétiques, rendant possible ce qui, il y a quelques années, restait impossible.

Le rôle du CAS 9

Dans la pratique, ce système se compose d'une protéine appelée nucléase, dont Cas9 pour *CRISPR Associated Protein 9* est la plus connue. Comme son nom l'indique, cette nucléase est capable d'ouvrir la double hélice d'ADN et de couper à une séquence déterminée précise les deux brins. Pour atteindre cette cible, Cas9 est guidée par une courte séquence ARN, similaire à la région où l'on souhaite introduire une mutation. Il « suffit » alors de faire exprimer dans une cellule d'un organisme quelconque, animal, végétal ou bactérien, la protéine Cas9, l'ARN guide et d'autres éléments d'ARN, pour introduire – ou corriger – une mutation ou une délétion dans un génome ou empêcher l'expression d'une protéine spécifique.

Des études publiées en novembre 2017 dans la revue *Science* décrivent le traitement *in vivo* de souris souffrant de la dystrophie musculaire de Duchenne. Ces études représentent la première preuve du succès de la modification postnatale du génome dans un modèle de maladie, première étape vers une guérison des maladies génétiques. Un autre espoir engendré par CRISPR est le développement des antibiotiques du futur.

Un objectif des Explorations de Monaco

Toujours à la recherche de techniques de pointes pour innover, les chercheurs du CSM développent depuis quelques mois cette approche au sein du département de biologie médicale pour mieux identifier les voies de cancérogénèse afin de développer des thérapies spécifiques ou pour le traitement des dystrophies musculaires au sein du Laboratoire International Associé sur les Biothérapies Appliquées aux Handicaps Neuromusculaires (LIA BAHN). Cette tech-

nique permettra peut-être bientôt également de mieux cerner la physiologie des coraux constructeurs de récifs afin de les aider à résister aux changements globaux. Peut-être les océans, en retour, offriront aux chercheurs monégasques des moyens de rendre encore plus efficace CRISPR/Cas9 : en effet l'un des objectifs des Explorations de Monaco à bord du navire *Yersin* est d'explorer la diversité génomique des bactéries marines par séquençage de nouvelle génération à la recherche de nouveaux outils CRISPR.

Technique en plein essor, associée à une popularité fulgurante et couplée à une facilité de mise en œuvre en laboratoire, la technologie CRISPR ouvre cependant des questionnements éthiques et la communauté scientifique reste vigilante pour éviter toutes dérives.

● Professeur Denis ALLEMAND

Directeur scientifique du Centre Scientifique de Monaco

“ La technologie CRISPR ouvre cependant des questionnements éthiques. ”

Retrouvez la Chronique du CSM et d'autres informations sur www.centrescientifique.mc

SERVICE TRANSPORT PLUS MONACO



www.serviceplus.mc info@serviceplus.mc tél. 06 06 906 906
30, bd Princesse Charlotte 98000 Monaco