

MÉDECINE

CRISPR-CAS9 À L'ASSAUT DE LA MYOPATHIE DE DUCHENNE

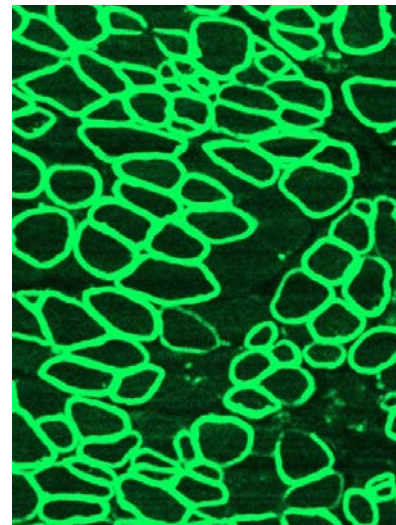
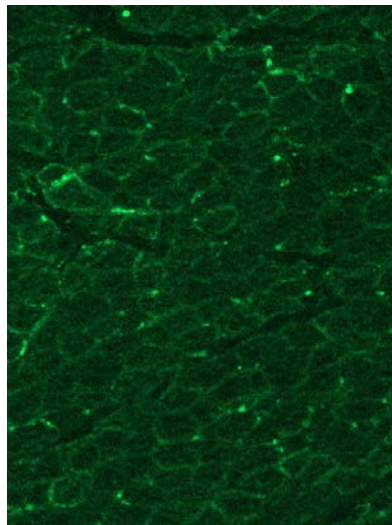
En supprimant une mutation du gène responsable de la maladie chez des chiens, des biologistes ont restauré l'expression de la protéine associée, la dystrophine.

La myopathie de Duchenne, ou dystrophie musculaire de Duchenne (DMD), est une maladie génétique rare due à diverses mutations sur le gène *DMD*, situé sur le chromosome X. Ce gène code une protéine, la dystrophine, impliquée dans le maintien de l'intégrité de la fibre musculaire au cours de la contraction. Le manque de dystrophine entraîne une dégénérescence progressive de l'ensemble des muscles, cœur et diaphragme inclus. L'équipe d'Eric Olson, du UT Southwestern Medical Center, au Texas, vient d'apporter la preuve de principe qu'il est possible, grâce à la technique CRISPR-Cas9 d'édition des gènes, de corriger une des mutations chez de grands animaux – en l'occurrence des chiens.

L'équipe a d'abord introduit les composants nécessaires à la correction du gène par CRISPR-Cas9 dans un petit virus non pathogène présentant une affinité pour les cellules musculaires. Le modèle canin de la myopathie de Duchenne porte une mutation correspondant à un endroit du gène *DMD* souvent muté chez les patients humains. Cette mutation a l'intérêt d'être contournable «facilement»: en supprimant une portion voisine d'ADN, on restaure une traduction correcte du gène en protéine. C'est donc cette portion que les chercheurs ont ciblée avec la technique CRISPR-Cas9.

Ils ont ensuite injecté des milliards de copies du virus à quatre chiots atteints de la maladie. Deux d'entre eux ont reçu l'injection par voie intramusculaire. Six semaines plus tard, les fibres des muscles traités exprimaient la dystrophine à un niveau atteignant environ 60% de celui de chiens sains. Les deux autres chiots ont reçu l'injection en intraveineuse, afin que le virus atteigne toute la musculature corporelle. Huit semaines plus tard, la dystrophine était exprimée dans un grand nombre de muscles à des niveaux variés: 5% du niveau «normal» pour la langue, 64% pour le biceps et jusqu'à 92% pour le cœur chez le chien ayant reçu la plus forte dose du traitement.

Un avantage de la technique serait de n'avoir qu'une injection à faire pour corriger le gène une fois pour toutes. Il reste cependant de nombreuses étapes à franchir avant



Chez des chiens dont les muscles (ici du diaphragme) ne produisaient plus de dystrophine (à gauche), des chercheurs ont rétabli sa production à l'aide de la technique CRISPR-Cas9 (à droite en vert).

1 sur 3 300

DANS LE MONDE, ENVIRON 1 GARÇON SUR 3 300 EST ATTEINT DE LA MYOPATHIE DE DUCHENNE À LA NAISSANCE. LES FEMMES ATTEINTES N'ONT EN GÉNÉRAL PAS DE SYMPTÔMES OU SOUFFRENT D'UNE FORME PEU SÉVÈRE DE LA MALADIE.

d'envisager un traitement pour les humains, comme reproduire l'expérience sur un plus grand nombre d'animaux et sur des temps plus longs, et s'assurer que CRISPR-Cas9 ne modifie pas d'autres gènes que celui visé.

CRISPR-Cas9 rejoint ainsi deux autres pistes thérapeutiques prometteuses, le saut d'exon et la microdystrophine. Les exons sont les portions des gènes qui sont traduites en protéines; le saut d'exon consiste à forcer les cellules à omettre, lors de l'épissage (la phase qui élimine les portions non traduites), les séquences du gène *DMD* qui portent les mutations à l'origine de la maladie. Déjà testée chez des patients, la technique a obtenu une autorisation de mise sur le marché aux États-Unis, mais son efficacité reste à améliorer. La microdystrophine est une version «raccourcie», mais fonctionnelle, du gène de la dystrophine. «Introduite chez des chiens atteints de la maladie, elle a restauré de bons niveaux d'expression de la protéine», explique Caroline Le Guiner, de l'université de Nantes, dont l'équipe a contribué à ces résultats. «Des essais cliniques sont en cours aux États-Unis, dont les premiers résultats devraient arriver en 2019.» ■

A. G.

L. Amoasii et al., *Science*, vol. 362(6410), pp. 86-91, 2018

MÉDECINE

THÉRAPIE ANTICANCER

Le prix Nobel de physiologie ou médecine a été attribué à James Allison, de l'université du Texas, et Tasuku Honjo, de l'université de Kyoto, pour leur découverte d'une thérapie anticancéreuse par inhibition de freins du système immunitaire. Dans les années 1990, James Allison et ses collègues ont découvert qu'une protéine de l'organisme (CTLA-4) empêche les réactions immunitaires de s'emballer. Lever ce frein déclenche la prolifération de cellules immunitaires, ce qui renforce la lutte contre certaines tumeurs. L'équipe de Tasuku Honjo a découvert un autre frein, la protéine PD-1, qui conduit les cellules qui la portent à s'autodétruire. Or des cellules cancéreuses leurrent cette protéine et déclenchent l'auto-destruction des cellules immunitaires qui la portent. Des thérapies visent à lever ce frein. ■

MARIE-NEIGE CORDONNIER

<https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/2018/>

BIOCHIMIE

ÉVOLUTION DIRIGÉE

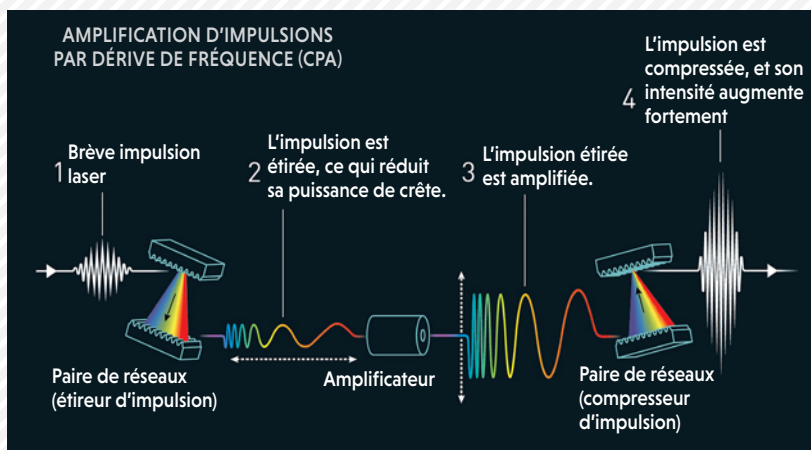
Les humains ont appris à sélectionner les plantes pour augmenter les rendements agricoles. Au fil des générations, ils ont ainsi peu à peu orienté leur évolution. Les trois lauréats du prix Nobel de chimie ont développé des outils pour accélérer et diriger l'évolution en laboratoire. En 1993, Frances Arnold, à l'institut de technologie de Californie, et ses collègues ont élargi le rôle d'enzymes à des environnements inhabituels. Leur technique est couramment utilisée à présent. En 1985, George Smith, à l'université du Missouri, à Columbia, a mis au point une méthode pour produire un peptide à la surface de phages (virus de bactéries). À l'aide d'un anticorps spécifique, il a ensuite pu pêcher les phages qui avaient produit le peptide. Cette technique, nommée *phage display*, permet de produire et sélectionner rapidement de nouvelles protéines. En 1990, enfin, Gregory Winter, à l'université de Cambridge, l'a utilisée pour produire des anticorps thérapeutiques. ■

M.-N. C.

<https://www.nobelprize.org/prizes/chemistry/2018/>

PHYSIQUE

LA PHYSIQUE DES LASERS À L'HONNEUR



La technique CPA permet d'obtenir des impulsions laser très intenses et brèves. Au lieu d'amplifier directement l'impulsion, on l'étire d'abord dans le temps, ce qui réduit sa puissance. L'impulsion est ensuite amplifiée puis recomprimée en un temps très bref, devenant ainsi très intense.

Le prix Nobel de physique récompense cette année deux inventions qui ont révolutionné les utilisations du laser et ont ouvert la voie à de nouveaux domaines de recherche et à nombre d'applications.

Arthur Ashkin, des laboratoires Bell à Holmdel, aux États-Unis, a inventé les « pinces optiques », systèmes qui permettent d'attraper des particules, des virus et des cellules vivantes, et même des atomes, avec des faisceaux laser. Peu après l'invention du laser en 1960, Arthur Ashkin essayait de déplacer et contrôler de petites particules grâce à la pression de radiation de la lumière laser. À l'aide de lentilles focalisant le rayon, il parvint à piéger les particules au point où l'intensité lumineuse est la plus forte: la pince optique était née. Dans les années 1980, il étendit cette méthode aux atomes, puis aux bactéries et même aux cellules, parvenant à les capturer sans les détruire. Dès lors, la technique des pinces optiques fut largement utilisée pour étudier la machinerie du vivant. Elle a par exemple permis d'étudier des moteurs moléculaires comme la kinésine en action à l'intérieur des cellules.

La Canadienne Donna Strickland, de l'université de Waterloo, et le Français Gérard Mourou, membre du haut-collège de l'École polytechnique, ont pour leur part développé en 1985 une technique permettant de produire des impulsions laser ultrabrèves et très puissantes. Cette méthode, nommée amplification d'impulsions par dérive de fréquence (*chirped pulse amplification*, ou CPA) est à la fois simple et élégante: prenez une brève impulsion laser, étirez-la dans le temps, amplifiez-la et compressez-la de nouveau. Allonger l'impulsion réduit sa puissance de crête, ce qui permet de l'amplifier sans endommager le dispositif. L'impulsion est ensuite compressée dans un temps très bref; elle contient alors plus de photons dans un même volume: son intensité augmente de façon spectaculaire.

La technique CPA a ouvert la voie à de nombreuses applications en physique, en chimie et en médecine. Grâce aux lasers femtosecondes (impulsions de l'ordre de 10^{-15} seconde), on peut par exemple étudier le déroulement des réactions chimiques, et des lasers de haute intensité sont utilisés quotidiennement dans les opérations de chirurgie oculaire. ■

PHILIPPE RIBEAU-GÉSIPPE

<https://www.nobelprize.org/prizes/physics/2018/press-release/>



PHYSIQUE

DU MERVEILLEUX CACHÉ DANS LE QUOTIDIEN

Étienne Guyon (dir.), José Bico, Étienne Reyssat et Benoît Roman

Flammarion, 2018

320 pages, 24 euros

La physique devenant de plus en plus abstraite, nul ne peut plus en comprendre les progrès et les sujets... Rien n'est moins vrai! Ce livre, à mettre entre toutes les mains tant il est réalisé avec un soin... merveilleux, le démontre.

Notre Univers est magnifique et étonnant, mais travailler à le comprendre émerveille encore davantage, tant cela accroît le sentiment de beauté tout en procurant la satisfaction de percer quelque peu ses secrets. Non content d'en découvrir de nouvelles facettes, le physicien explique la logique et les mécanismes. En explorant plus profondément que l'artiste, qui admire et s'inspire de ce merveilleux, et en allant plus loin que le religieux, qui s'extasie et le vénère mais sans l'expliquer, le chercheur scientifique entre dans le détail et analyse à toutes les échelles les mécanismes de notre monde, dont ceux du quotidien.

Les trente-cinq thèmes indépendants de ce livre, tous remarquablement illustrés, vous conduiront des constructions végétales, animales et humaines (toiles d'araignées, nids, squelettes des éponges, Tour Eiffel, châteaux de sable) aux structures variées des assemblages de fils (ponts suspendus au-dessus du vide faits de petites herbes, cheveux mouillés, tissages et tressages, etc.). En passant, vous découvrirez la physique des plis qui apparaissent instantanément quand on chiffonne un papier, les formes du bord d'une feuille de salade, les craquelures du tableau de la Joconde, les bulles d'une coupe de champagne, etc. Sans équations!

JEAN-PAUL DELAHAYE

LABORATOIRE CRISTAL, UNIVERSITÉ DE LILLE



UFOLOGIE

J'AI VU UN OVNI

Xavier Passot

Cherche Midi, 2018

176 pages, 17 euros

L'auteur, ancien directeur du Geipan, le Groupe d'étude et d'information sur les phénomènes aérospatiaux non identifiés, propose de nous montrer comment fonctionne cet organe du Cnes (le Centre national d'études spatiales).

Des témoignages de différentes origines sont recueillis notamment par l'intermédiaire des gendarmeries. Il s'agit alors de les examiner, de les expliquer éventuellement ou de classer les observations parmi les phénomènes inexpliqués. Ce sont particulièrement les procédures rigoureuses mises en œuvre qui sont intéressantes à connaître. Une méthodologie scientifique est employée pour analyser les récits des témoins. Avec l'expérience des quarante ans passés et l'avancée des sciences, ces méthodes s'affinent et permettent de mener des enquêtes quasiment policières.

Inversement, l'étude des témoignages est un apport notamment aux sciences sociales, sans oublier les questions des médias et de la défense. Des recherches sont ainsi menées par des laboratoires de psychologie cognitive pour améliorer la collecte et l'étude des dépositions dans le cadre judiciaire. Lors des entretiens, le témoin est soigneusement pris en considération. Il ne faut pas qu'il sorte frustré de son expérience si les conclusions sont celles de l'observation d'un phénomène banal, par exemple des lanternes thaïlandaises ou Vénus.

De nombreux cas sont décrits. L'objectif n'est pas de démontrer à tout prix les témoignages, mais de chercher à savoir ce qu'a vu le témoin, compte tenu de l'état actuel des connaissances. Il ne faut pas attendre de ce livre des révélations fracassantes, puisque les cas restés inexpliqués sont par définition... sans explication pour le moment!

Ce livre contient beaucoup d'informations données avec objectivité et clairvoyance, sans préjugés. Un ouvrage simple et instructif qui permet de mettre en éveil l'esprit critique.

JEAN COUSTEIX

ISAE-SUPAERO, TOULOUSE

