

HORS-SÉRIE N° 105 : GÉNÉTIQUE

CRISPR-Cas9 : première application en cancérologie

L'outil d'édition du génome permet désormais d'améliorer l'efficacité du système immunitaire de malades atteints d'un cancer. Le début d'une révolution ?

L'outil CRISPR-Cas9, dérivé d'un système de défense bactérien, rend possible n'importe quelle manipulation génétique, avec une facilité déconcertante. Le *Hors-Série* n° 105 : « Qui sommes-nous ? Les nouvelles réponses de la génétique » détaillait les espoirs mais aussi les craintes suscitées par cette révolution technologique. Dans le domaine du cancer notamment, on imagine moult applications : les résultats des premières commencent à arriver. Ainsi, le 7 décembre, Edward Stadtmauer, du centre Abramson de cancérologie de l'université de Pennsylvanie, aux États-Unis, a présenté à Orlando, lors d'un congrès d'hématologie, les résultats qu'il a obtenu avec ses collègues de l'institut d'immunothérapie contre le cancer Parker et de la société Tmunity Therapeutics.

Ils ont utilisé CRISPR-Cas9 pour améliorer l'efficacité des cellules immunitaires de trois patients atteints d'un cancer (un myélome multiple pour deux d'entre eux et un sarcome pour l'autre). Plus précisément, la technique employée s'apparente à celle des CAR T cells : l'idée est de prélever des lymphocytes T des malades, puis, en laboratoire, de les doter via une manipulation génétique, d'un récepteur capable reconnaître une cible, en l'occurrence des protéines exprimées à la surface de cellules cancéreuses. Les lymphocytes modifiés sont

ensuite réinjectés aux patients chez qui ils aident à éliminer les tumeurs.

Les travaux présentés à Orlando s'écartent de ce principe à plusieurs niveaux. D'abord, les lymphocytes T ont été modifiés grâce à CRISPR-Cas9, et non pas aux techniques classiques d'édition des gènes. Ensuite, les chercheurs n'ont pas cherché à développer un récepteur particulier. Ils ont plutôt choisi d'éteindre les gènes, d'une part, d'un récepteur naturel des lymphocytes T afin d'optimiser le ciblage des cellules cancéreuses et, d'autre part, de la protéine PD-1, un récepteur qu'activent les cellules cancéreuses pour bloquer le système immunitaire et l'empêcher de reconnaître les cellules anormales.

Les lymphocytes T ainsi transformés par CRISPR-Cas9 sont plus à même de remplir leur fonction : éliminer les cellules tumorales. Les premiers essais de phase I ont montré qu'aucun effet secondaire n'était à déplorer et invitent les chercheurs à persévérer dans cette voie prometteuse.

C'est sans doute l'un des premiers pas (d'autres ont été franchis en Chine, notamment avec des travaux en cours contre le cancer du poumon) d'une conquête de la cancérologie par CRISPR-Cas9. ■

LE COMMUNIQUÉ : [HTTP://BIT.LY/PENN-CRISPR](http://bit.ly/penn-crispr)



Grâce à CRISPR-Cas9, on peut modifier des lymphocytes T de façon à les rendre plus efficaces contre le cancer.

Les gènes inconnus d'Ouganda

Les études de génomique humaine, par exemple celles décrites dans le *Hors-Série* n° 105 : « Qui sommes-nous ? Les nouvelles réponses de la génétique » souffrent d'un biais. Elles se fondent sur un échantillon peu représentatif de la population mondiale, le plus souvent issu des seuls pays dits « occidentaux ». C'est passer à côté d'une riche diversité, comme le montrent les travaux de Deepti Gurdasani, de l'université Queen-Mary, à Londres, et de ses collègues. Ils ont analysé l'ADN de plus de 6 000 individus vivant dans des communautés rurales du sud de l'Ouganda. Quelque 29 % des variants génétiques qu'ils y ont découverts étaient inconnus. Parmi les nouveaux variants identifiés, certains confèrent une protection contre le paludisme : ce faisant, ils modifient un marqueur sanguin utilisé mondialement pour diagnostiquer le diabète. Les tests seraient donc moins fiables pour les porteurs de ce variant. Un plaidoyer pour une recherche génétique ne négligeant personne !

D. GURDASANI ET AL., *CELL*, VOL. 179 (4), PP. 984-1002, 2019

Une mémoire dynamique

La mémoire à long terme est l'une des nombreuses mémoires dont nous disposons. Elles étaient décrites dans le *Hors-Série* n° 102 : « Les mutations de notre mémoire ». Comment fonctionne-t-elle ? Yi Zhong, de l'université Tsinghua, à Pékin, en Chine, et ses collègues ont élucidé un mécanisme du maintien des souvenirs. Ils ont montré qu'il s'agit d'un processus dynamique fondé sur un équilibre entre un renforcement et un affaiblissement d'un souvenir. Deux gènes clés ont été identifiés : *Rac1* participe à l'oubli tandis que *alphaZ-chimaerin*, en inhibant le précédent, a l'effet inverse. Une conclusion s'impose : rien n'est jamais inscrit à jamais dans notre mémoire.

L. LV ET AL., *NATURE COMMUNICATIONS*, VOL. 10, ART. 5313, 2019

Un jeu de taquin bien taquin

Les nombres se nichent partout, et notamment dans de nombreux jeux, les articles du *Hors-Série* n° 103: «L'ordre caché des nombres» en faisaient la démonstration. Ainsi en va-t-il du jeu de taquin, constitué de 15 petits carreaux numérotés qui, en les faisant glisser dans un cadre prévu pour 16, doivent être remis dans l'ordre. Depuis son invention, en 1870, aux États-Unis, il a fait l'objet de nombreuses études mathématiques, parfois dans une version généralisée (de $n \times n$ cases, plutôt que 4×4), pour par exemple minimiser le nombre de déplacements nécessaires à sa résolution à partir des plus de 10^{13} dispositions solubles pour $n = 4$ (il en existe autant d'insolubles).

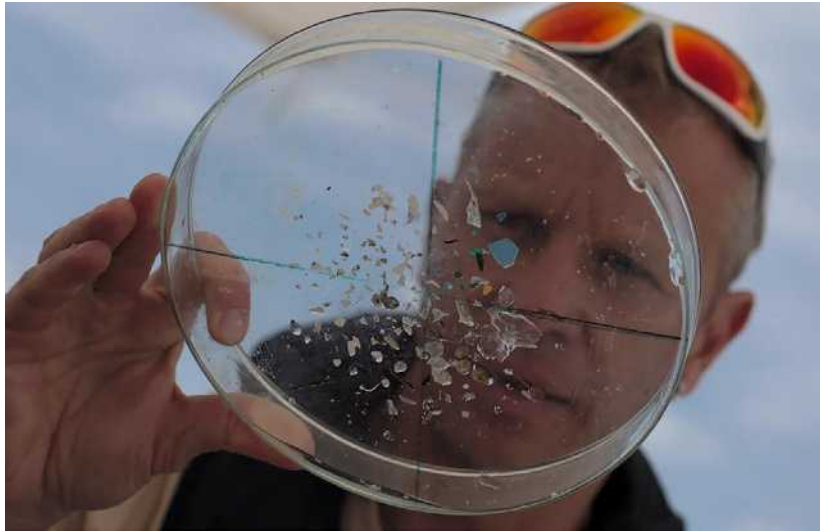
Yang Chu et Robert Hough, de l'université de Stony Brook, dans l'État de New York, ont pris le problème à l'envers: combien de déplacements faut-il pour donner à un jeu ordonné une configuration aléatoire? Le mathématicien et magicien américain Persi Diaconis avait conjecturé en 1988 qu'il fallait n^3 déplacements. Rendre aléatoire un jeu de taquin se fait pas à pas, l'ordre disparaissant progressivement. Pour étudier un tel phénomène, où un état du jeu donné ne dépend que du précédent, l'outil mathématique adapté est la chaîne de Markov. Plus précisément, les mathématiciens se sont intéressés aux matrices de transition qui rendent compte, dans les chaînes de Markov, de la probabilité de passer d'une configuration à une autre. En les analysant, ils ont montré que le nombre de déplacements nécessaires à «randomiser» un jeu est de n^4 , lorsque par «aléatoire», on entend la définition suivante: chaque carreau numéroté a autant de chances de se retrouver à un emplacement donné que les autres. C'est encore plus ($n^4 \log n$) avec une définition plus stricte. Dans tous les cas, c'est plus long que ne le prévoyait Persi Diaconis.

À quoi bon s'adonner à de tels travaux anodins? C'est que des processus similaires au brouillage du jeu de taquin sont à l'œuvre dans des phénomènes importants, comme la fonte des glaces, l'apparition de mutations dans l'ADN... mais je vous taquine! ■

LA PUBLICATION DE Y. CHU ET R. HOUGH :
[HTTPS://ARXIV.ORG/ABS/1908.07106](https://arxiv.org/abs/1908.07106)

Remonter le cours du plastique

La fondation Tara Océan a étudié les neuf principaux fleuves d'Europe: tous sont contaminés par le plastique qui se déverse ensuite dans les océans.



La pollution par le plastique des océans dans les fleuves qui s'y déversent.

Le *Hors-Série* n° 104: «Océans. Le dernier continent à explorer» alertait sur la pollution des mers par le plastique, qui ne cesse de s'intensifier. Les fleuves ne sont pas en reste, la dernière expédition de la fondation Tara Océan, coordonnée par le CNRS, vient de le montrer. La goélette Tara a sillonné pendant six mois les façades maritimes européennes permettant à son équipage d'analyser quelque 2700 échantillons prélevés en 45 sites dans 9 fleuves importants. Les résultats sont sans appel: les microplastiques sont omniprésents, pas un des échantillons n'en était exempt! C'est une mauvaise nouvelle tant ces débris ont un impact important sur toute la chaîne alimentaire.

On retrouve des microbilles en provenance de certains cosmétiques et dentifrices... ainsi que des fragments de quelques millimètres nés de la décomposition de déchets plastiques sous l'effet du soleil et du brassage mécanique par l'eau. C'est un premier enseignement, car on imaginait que cette transformation avait lieu en mer. Elle est plus précoce que prévue.

Autre nouvelle d'importance, nombre de ces microplastiques captent et concentrent les polluants qu'ils rencontrent dans l'eau. Ainsi, ils ne sont pas simplement une source de substances toxiques, quand ils les relarguent une fois immergés, mais aussi un véhicule emportant vers les océans des composés néfastes présents dans les fleuves (pesticides, hydrocarbures, métaux lourds...).

Les analyses vont se poursuivre afin de remonter les voies principales de pollution, et éventuellement, les contrer. Les mécanismes de la fragmentation seront aussi explorés. Par ailleurs, des travaux de séquençage s'attacheront à identifier la «plastisphère», c'est-à-dire l'ensemble des microorganismes qui colonisent ces minuscules bouts de plastiques. En fin de compte, les microplastiques forment un triple polluant: le plastique en lui-même, les composés toxiques charriés et les microorganismes parfois toxiques embarqués.

Pour rappel, chaque année, 8 millions de tonnes de plastiques sont rejetées en mer, dont 80% proviennent des terres. ■

LE COMMUNIQUÉ DE TARA: [HTTP://BIT.LY/TARA-MIC](http://bit.ly/tara-mic)