

## EN BREF

### NEUROTRANSMISSION VÉGÉTALE ?

**Q**uand une chenille attaque la moutarde des champs, deux minutes suffisent à la plante pour rendre indigestes ses feuilles indemnes. Masatsugu Toyota, de l'université de Saitama, et ses collègues ont montré que ce système de défense se met en place via un mécanisme ressemblant à la neurotransmission des vertébrés. La blessure libérerait dans le système vasculaire de la plante du glutamate (un neurotransmetteur chez les vertébrés), qui ouvre des canaux ioniques dans la membrane des cellules. Des ions calcium entrent alors dans les cellules jusqu'aux feuilles les plus éloignées, où ils déclenchent la contre-attaque (production de composés toxiques, répulsifs ou indigestes et d'une hormone de défense).

## CHIMIE

### LES DEUX VISAGES DU $\text{TiO}_2$

**L**e dioxyde de titane,  $\text{TiO}_2$ , est utilisé comme revêtement photocatalyseur des dispositifs photovoltaïques. Il a été observé que les surfaces de  $\text{TiO}_2$ , hydrophiles en présence d'air et de rayonnement ultraviolet, deviennent hydrophobes dans le noir, ce qui limite leurs capacités autonettoyantes. De plus, une mystérieuse couche recouvre systématiquement le matériau en contact avec l'air. En l'étudiant par microscopie à effet tunnel et spectroscopie, Jan Balajka, de l'université technique de Vienne, et ses collègues ont montré qu'elle est constituée d'acides formique et acétique. Présents en quantités infimes dans l'air, ils se fixent aux atomes de titane plus efficacement que les autres composés grâce à leur tête acide qui a deux points de fixation (les atomes d'oxygène) au lieu d'un seul.

Ces acides ont la propriété d'être à la fois hydrophobes grâce à leur queue constituée de carbone et d'hydrogène, et très solubles dans



Pourquoi le  $\text{TiO}_2$  des panneaux photovoltaïques est-il hydrophile le jour et hydrophobe la nuit ?

l'eau grâce à leur tête. Pour Jan Balajka, le mystère du  $\text{TiO}_2$  est levé : sous rayons ultraviolets, il réagit avec l'eau et produit des molécules instables, lesquelles oxydent les composants organiques adsorbés à sa surface. Cela produit des résidus hydrophiles qui facilitent l'arrivée d'eau et, par là, l'évacuation des résidus et des acides formique et acétique. Dans le noir, le  $\text{TiO}_2$  capte ces mêmes acides, qui reforment la couche hydrophobe. ■

MARTIN TIANO

J. Balajka et al., *Science*, vol. 361, pp. 786-789, 2018

## InSight sur Mars

atterrissage à haut risque !

lundi 26 novembre  
— à 17h

**cité**  
sciences  
et industrie

Vivez en direct l'atterrissage de la sonde qui écoutera battre le cœur de Mars  
► informations sur [cite-sciences.fr](http://cite-sciences.fr) - rubrique Conférences

PARTENAIRES DE LA MISSION ET DE L'ÉVÉNEMENT



PARTENAIRES DE L'ÉVÉNEMENT



PARTENAIRES MÉDIAS



## MÉDECINE

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

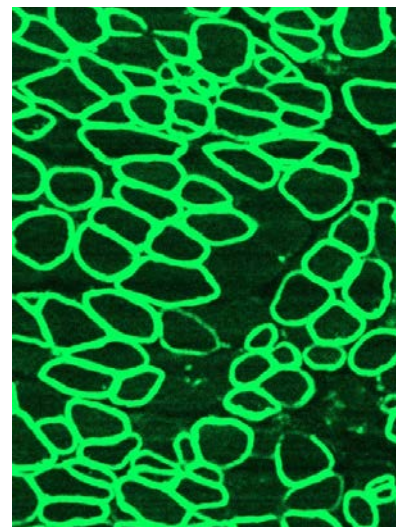
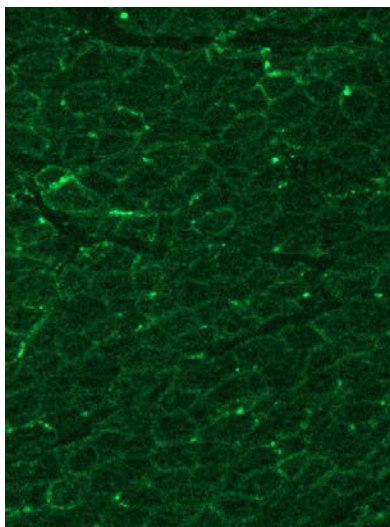
En supprimant une mutation du gène responsable de la maladie chez des chiens, des biologistes ont restauré l'expression de la protéine associée, la dystrophine.

**L**a 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

**L**e 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

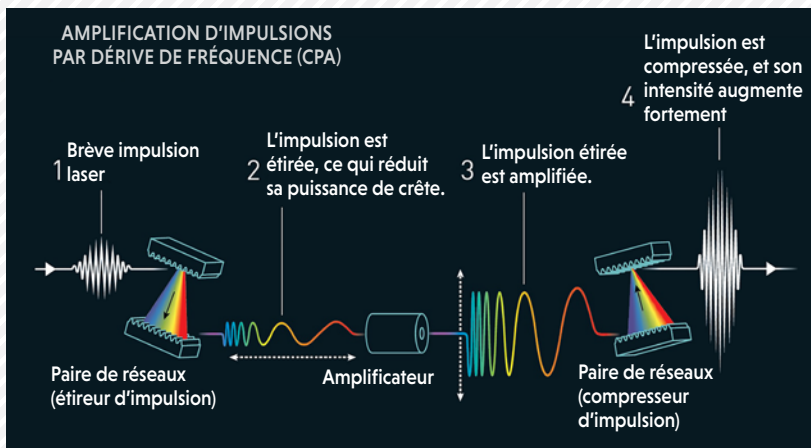
**L**es humains ont appris à sélectionner les plantes pour augmenter les rendements agricoles. Au fil des générations, ils ont ainsi peu à peu orienté leur évolution. Les trois lauréats du prix Nobel de chimie ont développé des outils pour accélérer et diriger l'évolution en laboratoire. En 1993, Frances 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.

**L**e 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/>