

> résistance, elle se divisait rapidement. Par conséquent, au fil du temps, la quantité de codes-barres A, par exemple, augmentait si la cellule de type A devenait résistante au médicament ou diminuait si elle était neutralisée. En séquençant tous les codes-barres des cellules survivantes au cours du temps, le laboratoire a quantifié les réponses de chaque type cellulaire au médicament.

Quelques mois plus tard, ce fut le tour de l'équipe de Monte Winslow, de l'université de Stanford, de mener des recherches à l'aide de codes-barres ADN, cette fois pour trouver des inhibiteurs de métastases dans le cancer du pancréas. Les biologistes ont d'abord produit des lignées de cellules cancéreuses à partir de

cardiovasculaires. Dans les exemples cités plus haut, remplacez le mot « cancer » par une autre maladie et le mot « résistance » par n'importe quelle réponse à un médicament et vous percevrez l'étendue de leur potentiel.

ENCODER UN FILM DANS L'ADN D'UNE BACTÉRIE

Ce n'est pas tout. Les approches utilisant des codes-barres ADN reposent sur la lecture de séquences connues d'ADN. Mais cela suppose de préalablement « écrire » ces séquences. Or, jusqu'à récemment, la synthèse de séquences d'ADN restait compliquée dès qu'elles étaient un peu trop longues. Il était donc inenvisageable de convertir d'autres formes d'informations – images, films, états biologiques... – en séquences de nucléotides que l'on pourrait stocker et lire plus tard. Mais de nouvelles techniques d'écriture offrent désormais cette possibilité. Elles reposent sur des outils d'édition du génome dérivés du système CRISPR.

Ce système est un moyen de défense des bactéries contre les attaques de virus. Lorsqu'un virus infecte une bactérie, il se fixe à sa surface et introduit son ADN (ou ARN) à l'intérieur. Mais la bactérie garde alors une trace de l'attaque en insérant des extraits de cet ADN (ou ARN) étranger dans une région de son propre génome – une sorte de bibliothèque nommée CRISPR. En cas de nouvelle attaque du même virus, la bactérie le reconnaît alors grâce à sa bibliothèque CRISPR et détruit son matériel génétique avant qu'il n'ait le temps de se répliquer.

En 2017, dans le laboratoire du généticien George Church à l'université Harvard, Seth Shipman, aujourd'hui à l'université de Californie à San Francisco, a exploité ce mécanisme de défense pour enregistrer une image de main dans le génome d'une population de bactéries *Escherichia coli* (voir l'encadré page ci-contre). Dans de précédents travaux, l'équipe avait montré qu'il suffisait d'induire l'expression de deux protéines de ces bactéries – Cas1 et Cas2 –, associées au fonctionnement du système de défense CRISPR, pour forcer les cellules à insérer de courtes séquences d'ADN de synthèse dans leur bibliothèque CRISPR. Seth Shipman et ses collègues ont donc recommencé, cette fois avec des fragments d'ADN qui encodaient les pixels de l'image.

En séquençant l'ADN d'*E. coli*, ils ont retrouvé l'image initiale avec une précision de plus de 90%. Ils ont ensuite reproduit l'expérience, mais avec une difficulté supplémentaire : ils ont ajouté les séquences d'ADN à des temps différents et mis au point une méthode pour enregistrer la position de ces séquences les unes par rapport aux autres. En retrouvant l'ordre d'ajout des séquences au sein du >

Ils ont encodé une série d'images dans l'ADN et l'ont restituée

tumeurs primaires et de métastases provenant de modèles murins de la maladie. Parmi elles, ils n'ont gardé que celle qui, injectée chez des souris, formait le plus facilement des métastases. Puis, à l'aide d'un virus, ils ont introduit une étiquette d'ADN dans 96 lignées cellulaires issues de la lignée sélectionnée, avant de disposer chacune d'elles dans un puits distinct. Ils ont ensuite ajouté un inhibiteur potentiel dans chaque puits. Ainsi, chaque molécule était associée à un code-barres différent. Les scientifiques ont alors immédiatement injecté les cellules dans les vaisseaux sanguins de souris et suivi, grâce aux codes-barres, quelles cellules se sont développées dans les poumons. En identifiant les codes-barres présents ou absents des poumons, ils ont ainsi mis en évidence plusieurs molécules qui favorisaient ou empêchaient les métastases. Cette méthode leur a permis de tester plus de 700 inhibiteurs d'enzymes sur 20 fois moins de souris.

Dans ces approches, l'ADN est à la fois un enregistreur moléculaire – une étiquette qui permet de suivre des expériences menées simultanément et les repérer les unes par rapport aux autres – et un générateur de données, puisqu'il offre la possibilité de réaliser de nombreuses expériences en même temps. Les implications sont stupéfiantes : les mêmes techniques peuvent être appliquées contre les maladies auto-immunes, neurologiques ou