

**QUELQUES EXEMPLES DES DERNIÈRES AVANCÉES EN GÉNÉTIQUE**
**I- DES THÉRAPIES UTILISANT DES ARN INTERFÉRENTS (ARNI)**
**Traitement de l'amylose héréditaire**

Un tout premier traitement basé sur l'utilisation d'ARNi vient d'être approuvé par l'Union Européenne (août 2018). Ce médicament est utilisé dans le traitement d'une maladie génétique rare : l'**amylose héréditaire**.

L'amylose héréditaire est une neuropathie périphérique, c'est-à-dire que la maladie ne touche pas le cerveau ni la moelle épinière, mais les fibres nerveuses dans l'ensemble du corps. Elle est due à une **mutation génétique de la transthyrétine**, une **protéine du foie** chargée de transporter la vitamine A dans l'organisme. Mutée, elle forme des **dépôts** dans les **nerfs** et les **organes** (cœur, œil, rein...) et entraîne perte de sensibilité et de mobilité, douleurs, troubles digestifs ou encore cardiaques. Particulièrement agressive, l'amylose héréditaire se déclare à l'âge adulte et entraîne la mort 2 à 12 ans plus tard. Jusqu'à présent, le seul traitement disponible permettait à une forme de la maladie, représentant 25% des patients en France, de ralentir sa progression dans le meilleur des cas. Pour les 75% patients restants, les traitements étaient purement symptomatiques.

La difficulté majeure dans ce type de traitement est d'**adresser les ARNi** uniquement dans les cellules concernées, ici celles du foie. En effet, des ARNi injectés au hasard dans l'organisme seraient dégradés naturellement en des sous-produits aux effets secondaires non maîtrisables, avec un effet clinique quasi nul. Les chercheurs ont mis au point des **capsules de nanoparticules lipidiques** qui sont absorbées à 90% par le foie. A l'intérieur des cellules hépatiques, les **capsules libèrent l'ARNi** qui se **fixe** spécifiquement à l'**ARNm muté** de la transthyrétine et **inhibe ainsi sa traduction** à au moins 80%.

Les résultats cliniques sont prometteurs : 225 patients européens ont suivi ce traitement pendant 18 mois. Plus de la moitié des patients ont retrouvé une mobilité, une sensibilité perdues. Le traitement freine la maladie mais permet également de retrouver une meilleure qualité de vie. Il s'agit cependant de l'un des traitements les plus chers puisqu'il coûterait environ 450000\$/an/patient.

La mise au point de ce traitement a nécessité 16 ans de recherche et développement.

**Traitement de la pré-éclampsie**

La pré-éclampsie est une pathologie de la grossesse caractérisée par une **élévation de la pression artérielle** se produisant au plus tôt au milieu du second trimestre. Responsable **d'un tiers des naissances de grands prématurés** en France, ce syndrome est une cause majeure de **retard de croissance intra-utérin**. Il reste en outre la deuxième cause de **décès maternels** en France (environ 20 décès par an).

L'origine de la maladie est un **dysfonctionnement du placenta**. Celui-ci se développe apparemment normalement pendant le premier trimestre de la grossesse. Mais par la suite, il n'est ne fonctionne pas correctement en raison d'une vascularisation insuffisante. Cela pose problème lors de la deuxième partie de la grossesse, période au cours de laquelle la croissance fœtale, et en particulier celle du cerveau du futur bébé, nécessite un flux sanguin considérable (environ 1 litre/minute en fin de grossesse) : le placenta imparfait permet la poursuite de la grossesse, mais son fonctionnement entraîne **une libération accrue de débris placentaires et de cellules fœtales dans le sang maternel**. Ces débris entraînent une augmentation de la production de molécules qui agissent sur les vaisseaux sanguins maternels, induisant **une augmentation de la pression artérielle de la mère**.

Il existe une **prédisposition génétique** liée à la présence d'une **mutation dans le gène flt1** : ce gène code un récepteur à un facteur de croissance des vaisseaux sanguins (facteur VEGF). La protéine mutée est plus courte et soluble : elle fixe le facteur VEGF et inhibe sa fixation sur le récepteur membranaire (effet de compétition). La vascularisation du placenta ne se développe pas normalement.

**Un traitement?** une équipe dirigée par Melissa Moore, de l'université du Massachusetts, a testé l'inactivation de FLT1 sur des femelles babouins en pré-éclampsie en ayant recours à des petits ARN interférents. Sur neuf de ces modèles animaux, trois ont été traités de la sorte. Deux semaines plus tard, les placentas de ces babouins sécrétaient moins de FLT, leur tension artérielle était significativement plus basse et leurs reins en bien meilleure forme par rapport à leurs six congénères constituant le groupe de contrôle.

**D'autres perspectives**

Le principe d'ARN interférent représente une piste actuellement creusée dans des projets visant d'autres maladies telles que les **cancers**, l'**hépatite B**, la **maladie d'Alzheimer** ainsi que les maladies ophtalmologiques, neurodégénératives, rénales et cardiovasculaires.

Remarque : le principe de l'ARN interférent (ARNi) a été découvert à la fin des années 1990 par deux chercheurs américains, **Andrew Fire et Craig Mello**, récompensés en 2006 du **prix Nobel de médecine** pour leurs travaux sur le sujet.

**Bibliographie :**

<https://www.franceculture.fr/emissions/la-methode-scientifique/arn-interferent-la-recherche-desinhibee>

[https://www.sciencesetavenir.fr/sante/une-revolution-therapeutique-dans-une-maladie-rare-et-mortelle-grace-aux-arn-interferents\\_125600](https://www.sciencesetavenir.fr/sante/une-revolution-therapeutique-dans-une-maladie-rare-et-mortelle-grace-aux-arn-interferents_125600)

<https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/pre-eclampsie>

<http://www.slate.fr/story/171807/inactivation-gene-sauver-vie-milliers-femmes>

**II - CRISPR-CAS9, DES CISEAUX MOLÉCULAIRES****Découverte**

CRISPR-Cas9 tire son origine d'études japonaises sur le génome bactérien. En 1987, Atsuo Nakata et son équipe de l'université d'Osaka, au Japon, découvrent de curieuses séquences d'ADN répétitives et palindromiques appelées séquences **CRISPR** (pour Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats) dans le génome de bactéries *Escherichia coli*.

Des bio-informaticiens découvrent en 2005 que les morceaux d'ADN intercalés entre ces palindromes sont souvent des séquences d'ADN de virus.

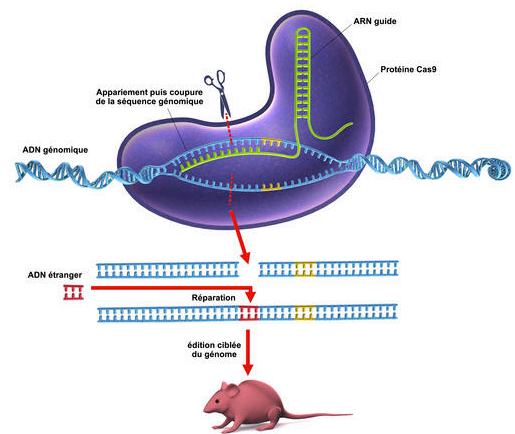
En 2007, des chercheurs découvrent que lorsque les bactéries qu'ils utilisent pour fabriquer des yaourts et des fromages ont des séquences CRISPR, elles survivent mieux aux infections virales.

**Mécanismes moléculaires**

CRISPR-Cas9 est un complexe formé de **deux éléments** :

- un **brin d'ARN**, de séquence homologue à celle de l'ADN qui sera excisé
- une **endonucléase** : l'enzyme Cas9.

Dans la cellule, le brin d'ARN va reconnaître la séquence homologue sur l'ADN et s'y placer. L'enzyme Cas9 clive la molécule d'ADN complémentaire à ce brin ARN. Le système permet de **détecter facilement une séquence d'ADN donnée, puis la découper avec précision, d'où le nom de ciseaux moléculaires**. Ce système permet à la bactérie de cliver l'ADN viral et d'éliminer le virus.

**Quelles applications en laboratoire et en médecine?**

Les applications sont nombreuses :

- **inactiver un gène** pour comprendre son rôle *in vivo* : il suffit de fabriquer en laboratoire un « ARN guide » correspondant au gène que l'on souhaite cibler, puis de l'arrimer à une enzyme Cas9. Cette dernière découpe alors le gène.
- **éliminer un gène muté et le remplacer** par la séquence normale : cette technique permet de traiter des maladies génétiques. Deux exemples sont présentés ci-dessous.

**Myopathie de Duchêne (août 2014) :**

Cette dégénérescence des muscles est due à des mutations dans le gène codant la **dystrophine**, protéine du cytosquelette indispensable au fonctionnement des myocytes. Menée à l'université du Texas, aux États-Unis, une étude a porté sur de jeunes embryons de souris juste après fusion de l'ovule et du spermatozoïde, chez lesquels le gène de la dystrophine avait été muté pour mimer la maladie.

L'équipe leur a injecté un ARN guide ciblant le gène muté, l'enzyme Cas9, et un gène destiné à corriger la mutation. Puis les embryons ont été implantés dans des mères porteuses. Ils ont donné naissance à des souris que les chercheurs ont élevées pendant neuf mois. Chez celles dont le taux de cellules correctement corrigées par CRISPR-Cas9 atteignait au moins 40 %, les muscles étaient normaux. Ces études sur des souris constituent les premières preuves *in vivo* que CRISPR-Cas9 est capable de corriger des maladies génétiques.

**Inactivation d'une protéine permettant l'entrée du VIH dans les cellules chez les humains**

En novembre 2018, le chinois He Jiankui a annoncé avoir mis au monde deux jumelles génétiquement modifiées par fécondation *in vitro*. Le scientifique a utilisé la technique CRISPR-Cas9 pour désactiver le gène appelé CCR5, qui code une protéine empêchant le virus du VIH d'entrer dans une cellule.

L'utilisation de cette technique sur des embryons humains est cependant interdite dans la plupart des pays, y compris en Chine.

**Bibliographie :**

La Recherche, janvier 2015

<https://lejournal.cnrs.fr/articles/crispr-cas9-des-ciseaux-genetiques-pour-le-cerveau>

<https://www.futura-sciences.com/sante/actualites/bebe-bebes-ogm-chinois-seront-ils-aussi-plus-intelligents-73919/>

<https://www.arte.tv/fr/videos/080789-000-A/crispr-cas9-le-couteau-suisse-de-la-genetique/>