



Le point sur les “systèmes de recombinaison par les méganucléases”

Pour lutter contre les maladies génétiques, “LA” solution serait la correction des anomalies au cœur même du gène. Science-fiction, rêve de chercheurs ? Plus maintenant. En effet, c’est aujourd’hui une réalité grâce aux “systèmes de recombinaison par les méganucléases” (ou MRS) développés par la société française de biotechnologies *Cellectis*. Pour être précis, il ne s’agit pas “seulement” d’apporter aux cellules un gène sain, mais bien de réécrire — à la base¹ près — le texte du gène malade grâce à un système de “couper – copier” génomique.

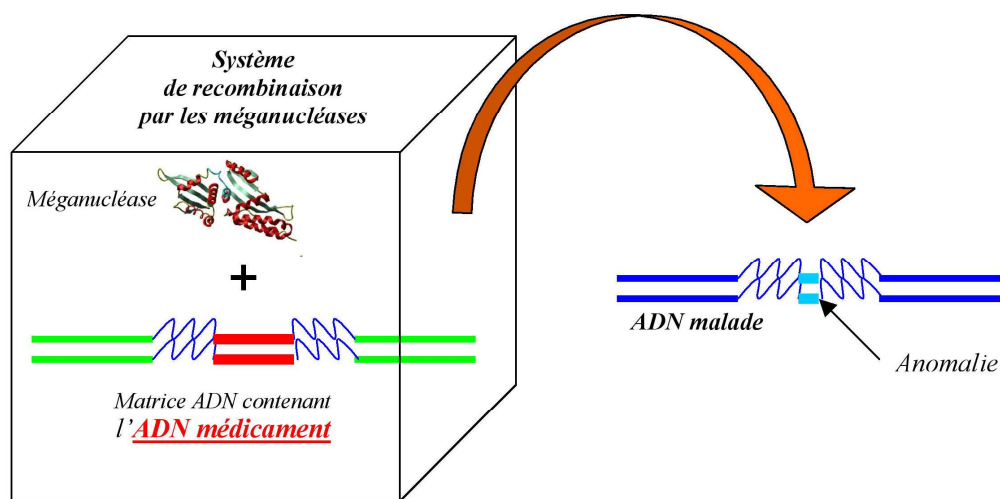
Comment ça marche ?

Les “systèmes de recombinaison par les méganucléases” sont des molécules qui allient deux phénomènes naturels : la recombinaison homologe de l’ADN et les méganucléases.

Les **méganucléases** sont des “ciseaux à ADN”. En pratique, ces protéines enzymatiques reconnaissent puis coupent des bouts déterminés de la molécule d’ADN.

La **recombinaison** est un système de réparation de l’ADN que les cellules mettent en œuvre pour maintenir l’intégrité de leur génome. De fait, dans les cellules, la moitié du matériel génétique est d’origine paternelle, l’autre moitié d’origine maternelle. La plupart des gènes existent donc en deux copies. Ainsi, lorsque l’une des versions du gène est victime de cassures — un phénomène très fréquent —, la séquence perdue peut être “réécrite” en faisant “une copie” de la deuxième version qui, elle, n’est pas altérée.

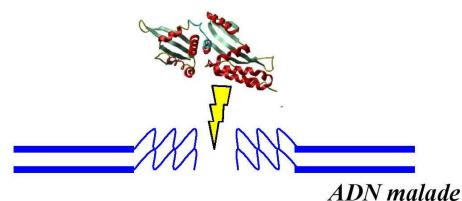
Un “**système de recombinaison par les méganucléases**” est donc une molécule composée de “ciseaux” et d’un bout “d’ADN médicament” à recopier appelé “matrice ADN”. Apportée à une cellule, cette molécule va tout d’abord couper l’ADN puis laisser faire la nature. Celle-ci ne supportant pas un ADN ainsi coupé, elle lance le programme de réparation — la recombinaison — qui consiste à “recopier” “l’ADN médicament” en lieu et place de la coupure et nulle part ailleurs. Or, c’est cette capacité à cibler précisément un lieu déterminé du génome qui fait la force des “systèmes de recombinaison par les méganucléases”. De fait, chaque MRS est conçu pour un génome et une anomalie spécifiques.



D’une part, les ciseaux sont élaborés pour couper le génome à un endroit défini à l’avance.

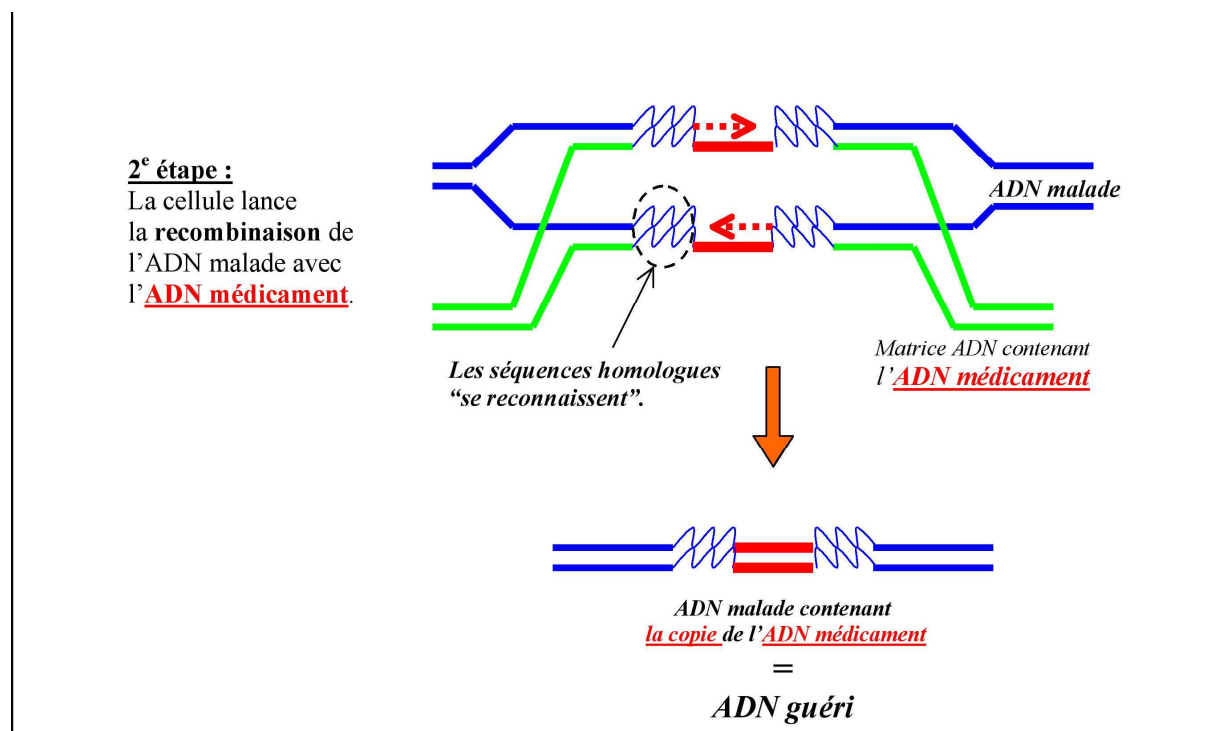
1^e étape :

La méganucléase **coupe** l’ADN malade afin d’éliminer l’anomalie.



D'autre part, le bout d'ADN médicament à recopier dans le génome est quant à lui flanqué de séquences homologues à celles entourant la coupure. Grâce à cette homologie, ces séquences vont "se reconnaître" entre elles. En outre, le texte de ces séquences étant "unique" dans le génome, cette reconnaissance ne pourra intervenir qu'à cet endroit et nulle part ailleurs.

En résumé, grâce à cette spécificité, aucun risque que le bout d'ADN médicament soit recopié dans un endroit critique du génome et provoque l'expression non souhaitée de certains gènes comme cela s'est produit parfois dans le transfert de gène "classique".



Grâce aux "systèmes de recombinaison par les méganucléases", il devient donc possible de copier n'importe quel bout d'ADN, d'une seule paire de bases à plusieurs milliers, en lieu et place de n'importe quelle séquence, n'importe où dans le génome qui, s'il est malade, pourra être guéri.

Les applications en cours pour des maladies monogéniques

Les “systèmes de recombinaison par les méganucléases” ne sont pas encore utilisés chez l’Homme. Pour l’instant, les études en cours les confrontent aux cellules de patients. L’année dernière, un MRS conçu par *Collectis* a permis de corriger l’anomalie du gène impliqué dans la maladie dite des “enfants de la lune”, le *Xeroderma pigmentosum*, une pathologie de la peau. Par ailleurs, récemment, Alain Fischer de l’hôpital Necker a reçu un “système de recombinaison par les méganucléases” destiné à corriger l’anomalie génétique dont souffrent les bébé-bulles. Enfin, un système ciblant cette fois l’anomalie de *Rag1*, un gène impliqué dans un autre déficit immunitaire sévère, a été livré à Luigi Notarangelo du Children’s Hospital Boston (Etats-Unis).

A terme, tous ces travaux sur les cellules contribueront à confirmer le potentiel thérapeutique des “systèmes de recombinaison par les méganucléases” et favoriser l’émergence de cette nouvelle “chirurgie du gène”.

Les autres maladies ciblées

Outre les maladies génétiques, les “systèmes de recombinaison par les méganucléases” pourraient permettre de lutter contre les pathologies virales dues à des virus à ADN (Sida, herpès, hépatite B, papillomavirus), différents cancers ou des dégénérescences et des lésions traitées par thérapie cellulaire (infarctus du myocarde...).

Enfin, plus largement, les MRS sont des outils potentiellement capables de modifier à façon le génome humain mais aussi celui des plantes, des bactéries, des virus...

1. Les bases — Adénine (A), Cytosine (C), Thymine (T) et Guanine (G) — sont les lettres constitutives du code génétique.