



Communiqué de presse

Le 24^{ème} Colloque Médecine et Recherche de la série Neurosciences de la Fondation Ipsen:

«Edition du génome et neurosciences»

Paris (France), le 27 avril 2016 – Une nouvelle méthode permettant d'effectuer des modifications précises sur des gènes sélectionnés, captive le monde de la recherche biomédicale. Connue sous le nom quelque peu insolite de CRISPR-Cas9, il s'agit d'un outil rapide, efficace, polyvalent et relativement peu coûteux permettant de disséquer les voies moléculaires à la base de la vie des organismes, ainsi que de rechercher et éventuellement rectifier des erreurs qui engendrent une pathologie. Lors de ce Colloque Médecine et Recherche en Neurosciences organisé par la Fondation Ipsen, des scientifiques de premier plan ont montré comment cet outil ainsi que d'autres techniques de modification du génome permettent de faire progresser notre compréhension du développement et du fonctionnement du système nerveux. Une attention particulière a été accordée à l'association de la modification du génome avec les récentes avancées relatives à la technologie des cellules souches, qui s'est révélée particulièrement efficace pour découvrir les mécanismes d'un ensemble de pathologies neurologiques et pour développer des traitements contre celles-ci. Le comité scientifique du colloque était composé de Rudolf Jaenisch (MIT, Cambridge, États-Unis), Feng Zhang (MIT, Cambridge, États-Unis), Fred Gage (Salk Institute for Biological Studies, La Jolla, États-Unis) et Yves Christen (Fondation Ipsen, Paris, France).

Les gènes contiennent l'information permettant de fabriquer des protéines qui sont des molécules complexes responsables de l'organisation à la fois structurelle et fonctionnelle de toutes les formes de vie. La mutation d'un gène peut causer la déformation, le raccourcissement ou l'absence d'une protéine qui produit un décalage dans le processus biologique pouvant entraîner une pathologie ou le décès. Les rôles des protéines saines ou des protéines mutées est étudié depuis de nombreuses années en s'intéressant à ce qui se produit dans l'organisme lorsque des gènes uniques ne s'expriment pas ou que leur activité est augmentée. Même si elles sont largement utilisées de façon productive, ces méthodes sont fastidieuses, coûteuses et peu fiables. Ces cinq dernières années, une nouvelle génération de techniques a été développée ; elles utilisent les enzymes connues sous le nom d'endonucléases pour couper précisément l'ADN. En exploitant les mécanismes naturels de réparation des coupures de l'ADN trouvées dans toutes les cellules, ces « ciseaux moléculaires » peuvent être utilisés pour retirer, modifier ou remplacer de petites séquences d'ADN ; les modifications qui en résultent peuvent être examinées sur des cellules uniques en culture ou dans des organismes entiers. L'outil de modification le plus efficace, appelé CRISPR-Cas9, dérive d'un mécanisme de défense immunitaire naturel observé chez les bactéries et, ces deux dernières années, il a été adapté à une utilisation chez divers organismes et avec des applications vastes en recherche, en médecine et dans le domaine des cultures cellulaires (**Emmanuelle Charpentier**, Max Planck Institute, Berlin, Germany). Il permet d'examiner rapidement l'ensemble des variations dans les séquences de gènes entre les individus et d'identifier celles qui posent problème, ce qui est essentiel afin d'offrir une médecine personnalisée (**Zhang**).

Les autres présentations se sont intéressées aux applications du CRISPR-Cas9 et d'autres méthodes de modification sur le développement, le fonctionnement et les pathologies du système nerveux. Dans le cadre du développement, la modification génique permet d'étudier la dynamique de la régulation des gènes en temps réel dans des cellules uniques lorsqu'elles se différencient selon des types fonctionnels spécifiques (**Jaenisch**). Un dépistage génomique rapide des cellules souches neurales offre un nouvel éclairage pour la compréhension de la vulnérabilité aux pathologies mentales : les gènes associés à l'établissement des connexions neurales et au fonctionnement synaptique contiennent des cassures dans l'ADN qui sont sensibles à la stimulation (**Frederick Alt**, Children's Hospital, Harvard Medical School, Boston, États-Unis). L'étude des cerveaux de poissons contribue à la compréhension du fonctionnement régénératif des systèmes nerveux. Puisqu'ils grandissent tout au long de la vie, ces cerveaux contiennent des populations de cellules souches actives qui peuvent être manipulées grâce à des outils tels que le CRISPR-Cas9, afin d'obtenir des informations relatives aux conditions qui contrôlent la division cellulaire dans la production de nouveaux neurones (**Jean-Stéphane Joly**, CNRS/INRA, Université de Paris-Saclay, Gif-sur-Yvette, France).

On en sait déjà beaucoup sur le fonctionnement synaptique grâce aux méthodes désormais anciennes qui permettent de réduire un gène au silence, mais l'utilisation du CRISPR-Cas9 permet de disséquer de façon bien



plus précise les mécanismes moléculaires. Les molécules que l'on pensait auparavant actives uniquement lorsque le fonctionnement synaptique changeait pendant la formation de la mémoire semblent désormais exercer également un rôle essentiel dans l'entretien continu des synapses de certains neurones (**Salvatore Incontro**, University of California, San Francisco, États-Unis). La méthode du CRISPR-Cas9 est aussi appliquée au niveau de la cellule entière chez les poissons zèbres afin de découvrir comment les circuits neuronaux se connectent pendant le développement. Des types spécifiques de neurones peuvent être identifiés en ciblant génétiquement des marqueurs de protéines, qui peuvent être visualisés en temps réel car les larves de poisson sont presque transparentes (**Filippo del Bene**, Institut Curie, Paris, France).

La modification du génome ajoute une sophistication supplémentaire à un autre outil de recherche biomédicale déjà puissant, les cellules souches pluripotentes induites (les iPSC ont déjà été abordées lors de deux précédents colloques de la Fondation Ipsen : Programmation cellulaire : de la recherche en neuroscience au traitement, Paris, avril 2012 et Les cellules souches en neuroendocrinologie, Paris, décembre 2015). Il est possible de reconverter des cellules cutanées prélevées chez un patient en cellules souches indifférenciées *in vitro* et à présent la technique CRISPR-Cas9 est utilisée pour corriger des défaillances génétiques associées à une maladie avant que les cellules souches ne se différencient selon des types cellulaires particuliers, avec comme objectif ultime le remplacement des cellules endommagées chez le patient. De telles cellules souches sont utilisées pour étudier les effets de mutations spécifiques associées à une maladie en créant des lignées cellulaires isogéniques : des colonies de cellules ayant des génomes identiques, sauf que l'une a la copie normale du gène et l'autre la copie mutée. Une application de ces travaux concerne la détermination des effets des gènes qui augmentent le risque de développer la maladie de Parkinson sur la fonction neuronale (**Jaenisch**), l'examen des déficits de la fonction neuronale associés à des mutations liées à l'autisme (**Neville Sanjana**, Broad Institute, Cambridge, États-Unis), l'étude de l'interruption de la production de myéline à cause de la mutation qui entraîne la maladie de Pelizaeus-Merzbacher, fatale et congénitale (**Marius Wernig**, Institute for Stem Cell Biology and Regenerative Medicine, Stanford, États-Unis), et la détermination de la raison pour laquelle seuls certains types de neurones sont sensibles à la protéine mutante à l'origine de la maladie de Huntington (**Lisa Ellerby**, Buck Institute for Research on Aging, Novato, États-Unis). Le dépistage génétique de cellules uniques est également utilisé pour analyser comment cette protéine mutante affecte la fonction cellulaire (**Myriam Heiman**, MIT, Cambridge, États-Unis).

La preuve de principe de la possibilité de contourner la défaillance du gène entraînant la dystrophie musculaire de Duchenne a été apportée par une expérience réussie sur des souris, à l'aide d'un CRISPR-Cas9 spécialement conçu pour modifier le gène mutant, ce que donne un avant-goût des traitements à venir pour des maladies génétiques actuellement incurables (**Amy Wagers**, Joslin Diabetes Center, Harvard Medical School, Boston, États-Unis). Avec des modèles animaux plus proches de nous, le marmoset commun, un primate facile à élever et qui possède des similarités plus étroites avec l'homme que les macaques qui sont plus souvent utilisés, est en train de subir des modifications génétiques afin d'imiter les symptômes de différentes pathologies humaines neurodégénératives et du développement neurologique (**Hideyuki Okano**, Keio University, Tokyo, Japon).

Le colloque a offert un aperçu de ce domaine qui évolue rapidement, un avant-goût de l'ensemble des méthodes créatives selon lesquelles ces outils de modification du génome sont utilisés, et des perspectives quant à leur utilisation future dans le développement d'une médecine personnalisée.

La Fondation Ipsen

Créée en 1983 sous l'égide de la Fondation de France, la Fondation Ipsen a pour vocation de contribuer au développement et à la diffusion des connaissances scientifiques. Inscrite dans la durée, l'action de la Fondation Ipsen vise à favoriser les interactions entre chercheurs et cliniciens, échanges indispensables en raison de l'extrême spécialisation de ces professions. L'ambition de la Fondation Ipsen est d'initier une réflexion sur les grands enjeux scientifiques des années à venir. La Fondation a développé un important réseau international d'experts scientifiques qu'elle réunit régulièrement dans le cadre de Colloques Médecine et Recherche, consacrés à trois grands thèmes: les neurosciences, l'endocrinologie et le cancer. Par ailleurs, la Fondation Ipsen a initié, à partir de 2007, plusieurs séries de réunions en partenariat avec le *Salk Institute*, le *Karolinska Institutet*, le *Massachusetts General Hospital*, les *Days of Molecular Medicine Global Foundation*, ainsi qu'avec les revues *Nature*, *Cell* et *Science*. La Fondation Ipsen a publié plus d'une centaine d'ouvrages et a attribué plus de 250 prix et bourses à des scientifiques et chercheurs en biomédecine.
www.fondation-ipsen.org

Pour plus d'informations :

Isabelle de Segonzac, Image Sept
E-mail : isegonzac@image7.fr
Tél. : +33 (0)1 53 70 74 70