

# ÉDITION GENOMIQUE

Dernière modification de cette page le 23 mars 2016

**Anglais** : genomic editing

**Espagnol** : edición del genoma

**Allemand** : Genomeditierung

**Étymologie** : latin *ēdītīo* enfantement, production, publication (de livres), édition, accomplissement, grec *γένος* *génos* naissance, origine, descendance, race, famille, parenté, et *ὄμα* *ôma* tumeur, suffixe *ικός* *ikós* *-ique*

n. f. Technique de [génie génétique](#) reposant sur l'utilisation d'[endonucléases de restriction](#) dans le but de modifier le génome. L'originalité de cette technique résulte dans la haute spécificité de coupure du double brin d'ADN par les [nucléases](#), contrairement aux techniques antérieures où les modifications étaient en grande partie aléatoires. Quatre familles de [nucléases](#) (« ciseaux moléculaires ») sont utilisées pour couper l'ADN au niveau souhaité, afin d'ajouter ou d'enlever une séquence particulière. Le double brin d'ADN modifié est ressoudé par recombinaison homologue ou par jonction d'extrémités non homologues. L'insertion de séquences génétiques par recombinaison homologue après coupure double brin de l'ADN permet de corriger, modifier ou inhiber la séquence génétique cible.

Les [nucléases](#) utilisées sont :

1. **les nucléases à doigt de zinc** (ZFN, *zinc finger nucleases*) : ce sont des protéines hybrides créées par fusion de gènes codant les protéines à doigts de zinc, interagissant avec une séquence d'ADN définie, et du gène codant l'enzyme de restriction. Chaque doigt de zinc reconnaît une courte séquence spécifique (trois nucléotides), l'association de plusieurs domaines doigts de zinc appropriés permet de cibler de manière unique la séquence d'intérêt.
2. **les nucléases effectrices de type activateur de transcription** (TALEN, *transcription activator-like effector nucleases*) : ce sont des enzymes artificielles créées en fusionnant un domaine de liaison à l'ADN spécifique (succession de *TAL effectors*) et le domaine catalytique de l'enzyme. Les *TAL effectors* sont des protéines sécrétées par la bactérie phytopathogène *Xanthomonas* de la famille des *Pseudomonadaceae* (Cf *Pseudomonadaceae*). La séquence protéique d'un *TAL effector* varie au niveau de deux acides aminés impliqués dans la reconnaissance spécifique d'un nucléotide particulier dans le génome. En conséquence, en combinant différents *TAL effectors*, le domaine de liaison à l'ADN des TALENs peut reconnaître une séquence génomique d'intérêt.

3. **les méganucléases** (EMRHE, *engineered meganuclease re-engineered homin endonucleases*) : contrairement aux ZFN et TALEN, les méganucléases reconnaissent de très longues séquences d'ADN. Elles scindent le double brin d'ADN à des sites hautement spécifiques, mais ces séquences sont définies de façon naturelle et ne se prêtent pas à une modification par ingénierie génétique ; elles ne peuvent donc être utilisées que dans des cas très particuliers. Des criblages de constructions aléatoires de méganucléases ont été utilisés pour sélectionner les plus spécifiques de gènes cibles.
  
4. **le système CRISPR–Cas9** (CRISPR, *clustered regularly interspaced short palindromic repeats* et Cas9, *CRISPR-associated*) : dans cette construction génétique, trois séquences ont un rôle précis : 1- la séquence d'ADN Cas 9 qui permet à la cellule de produire l'enzyme Cas9 ; 2- la séquence Tracr (*trans-activating crARN*) qui produira un petit ARN non codant ; 3- la séquence Crispr qui produira les ARN guides. Ces derniers, en s'hybridant à l'ARN Tracr et en s'accrochant à l'enzyme Cas9 guideront la protéine jusqu'au lieu du génome à couper. Les ARN guides sont complémentaires d'une séquence cible (*protospacer*) localisée en amont d'une courte séquence PAM (*Protospacer adjacent motif*) placée elle-même en amont du point de coupure du double brin d'ADN.

Cet outil possède plusieurs atouts par rapport aux meilleures nucléases ZFN et TALEN: la simplicité, la rapidité (mise au point pour un gène particulier en moins de deux semaines) et le coût (environ dix fois moindre).

### **Applications des systèmes d'édition du génome**

Les constructions d'édition génétique doivent être véhiculées vers et dans les cellules. Les vecteurs utilisés sont souvent des virus modifiés ajoutés aux cultures des cellules cibles ou injectés *in vivo*.

L'édition du génome permet de construire des lignées cellulaires stables modifiées : abolition, fusion de gènes, mutations ponctuelles, substitutions de gènes. Les mutations sont permanentes et transmissibles. Les gènes de sélection ne sont plus nécessaires. Ces procédés peuvent être appliqués à toutes espèces vivantes, et aussi bien à des cellules somatiques qu'à des cellules germinales.

Dans le domaine agronomique, l'édition génomique est utilisée pour modifier génétiquement des espèces de riz, de tabac, de blé, de sorgho, de maïs, de tomate, d'orange,... CRISPR/Cas9 est de plus en plus utilisé pour la modification simultanée de plusieurs copies de gènes dans de nombreuses espèces cultivées pour lesquelles des événements de duplication du génome sont relativement fréquents (ex : blés tetra- ou

hexaploïdes). Selon le même principe, les systèmes d'édition du génome permettent d'éliminer différentes copies de gènes de susceptibilité (par exemple, au mildiou), en vue de limiter l'utilisation de fongicides et de pesticides.

L'édition du génome est abondamment utilisée en transgénèse animale. Toutes les espèces sont concernées, jusqu'aux plus proches de l'homme, aussi bien en tant qu'outils de recherche que d'applications agro-alimentaires. Ainsi, CRISPR/Cas9 a été utilisé pour produire des porcs dont l'un des gènes nécessaires pour l'infection par un virus (le PRRSv, *porcine reproductive and respiratory syndrome virus*) a été inactivé, rendant ces porcs résistants à cette infection qui représente un problème majeur de santé vétérinaire. Des approches thérapeutiques sont également développées dans des modèles expérimentaux (notamment murins) de pathologies génétiques ou acquises. Les premières applications médicales sont au stade des essais cliniques. C'est le cas notamment de la modification de cellules souches de la moelle osseuse de malades atteints de SIDA et rendues résistantes au virus HIV par abolition du gène du récepteur CCR5 par nucléases à doigt de zinc.

Des travaux controversés, annoncés par une équipe chinoise, portent même sur des embryons humains (pour l'instant non viables).