

Paris, le 27 mars 2019

Information presse

Les Nanoblades : des navettes pour opérer le génome

Pour éditer le génome de façon précise, les chercheurs disposent désormais des « ciseaux génétiques » CRISPR/Cas9, outil très prometteur pour la thérapie génique. Le défi technologique aujourd'hui est d'amener cet outil jusqu'au génome de certaines cellules. Dans cet objectif, une équipe associant l'Inserm, le CNRS, l'Université Claude Bernard Lyon 1 et l'École normale supérieure de Lyon au sein du Centre international de recherche en infectiologie (CIRI) ont développé des capsules permettant d'amener CRISPR/Cas9 jusqu'à l'ADN cible : les Nanoblades. Décrites dans [Nature Communications](#), elles ouvrent des perspectives pour la recherche sur l'édition du génome des cellules souches humaines.

Depuis 2012, la communauté scientifique dispose d'une méthode révolutionnaire pour « opérer » le génome de façon précise : le système CRISPR/Cas9. Ces ciseaux moléculaires sont capables de couper l'ADN à un endroit précis dans une grande variété de cellules. Ils offrent par conséquent des perspectives considérables pour la recherche et pour la santé humaine. Cependant, amener ces « ciseaux génétiques » jusqu'à leur cible – notamment le génome de certaines cellules souches – reste un défi technique.

C'est sur cette problématique que travaillent des équipes de recherche de l'Inserm, du CNRS, de l'Université Claude Bernard Lyon 1 et de l'École normale supérieure de Lyon qui ont développé les Nanoblades¹, des particules qui permettent de délivrer CRISPR/Cas9 dans de nombreuses cellules, y compris des cellules humaines. Les scientifiques ont eu l'idée d'encapsuler le système CRISPR/Cas9 dans des structures ressemblant beaucoup à des virus et assurer ainsi sa livraison au sein d'une cellule cible, en fusionnant avec la membrane de cette dernière.

Pour concevoir ces Nanoblades, les chercheurs ont exploité les propriétés de la protéine rétrovirale GAG, qui a la capacité de produire des particules virales non infectieuses car dénuées de génome. L'équipe de recherche a fusionné la protéine GAG d'un rétrovirus de souris avec la protéine CAS9 - le ciseau du système CRISPR. Cette nouvelle protéine dite « fusion » fait l'originalité des Nanoblades.

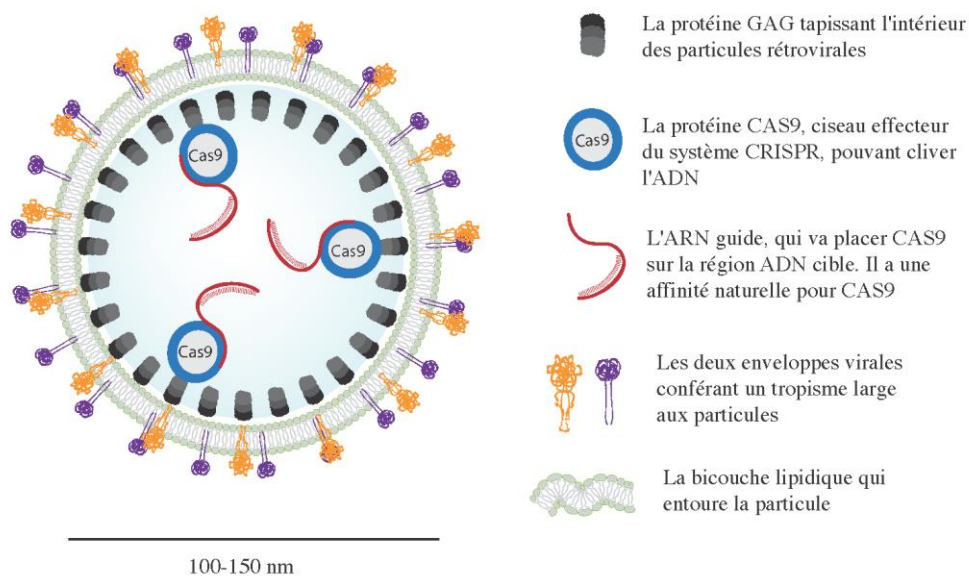
Par conséquent, et à l'inverse des techniques classiquement utilisées pour modifier le génome, les Nanoblades encapsulent un complexe CRISPR/Cas9 immédiatement

¹ Les Nanoblades ont été testées chez la souris et brevetées en 2016 par Inserm Transfert.

fonctionnel ; elles ne délivrent donc aucun acide nucléique codant le système CRISPR/Cas9 dans les cellules traitées. « *L'action de CRISPR/Cas9 dans les cellules est ainsi temporaire. Elle est également plus précise et préserve les régions non ciblées du génome, atout particulièrement important dans le cadre d'applications thérapeutiques* », précisent les auteurs.

Enfin, les chercheurs ont utilisé une combinaison originale de deux protéines d'enveloppe virales à la surface des Nanoblades pour leur permettre d'entrer dans une large gamme de cellules cibles.

Représentation schématique d'une particule Nanoblades livrant CRISPR CAS9



Les scientifiques ont démontré l'efficacité des Nanoblades *in vivo*, dans l'embryon de souris, pour un large spectre d'applications et dans un large panel de cellules cibles où d'autres méthodes sont peu performantes. « *Les Nanoblades s'avèrent notamment efficaces pour corriger le génome des cellules souches humaines, cellules d'un grand intérêt thérapeutique (notamment dans la reconstitution de tissus) mais restant difficiles à manipuler par les méthodes habituelles* », précisent les auteurs de ces travaux.

Sources

Genome editing in primary cells and in vivo using viral-derived “Nanoblades” loaded with Cas9/sgRNA ribonucleoproteins

Philippe E. Mangeot^{1*}, Valérie Risson^{2§}, Floriane Fusil^{1§}, Aline Marnef^{3§}, Emilie Laurent¹, Juliana Blin¹, Virginie Mournetas⁴, Emmanuelle Massouridès⁴, Thibault J. M. Sohier¹, Antoine Corbin¹, Fabien Aubé⁵, Marie Teixeira⁶, Christian Pinset⁴, Laurent Schaeffer², Gaëlle Legube³, François-Loïc Cosset¹, Els Verhoeven¹, Théophile Ohlmann¹, Emiliano P. Ricci^{1,5*}.

1 CIRI – International Center for Infectiology Research, Inserm, U1111, Université Claude Bernard Lyon 1, CNRS, UMR5308, Ecole Normale Supérieure de Lyon, Univ Lyon, F-69007, Lyon, France.

2 Institut NeuroMyoGène, CNRS 5310, INSERM U121, Université Lyon1, Faculté de Médecine Lyon Est, Lyon, France.

3 LBCMCP, Centre de Biologie Intégrative (CBI), CNRS, Université de Toulouse, UT3, 118 Route de Narbonne, 31062 Toulouse, France.

4 I-STEM/CECS, Inserm UMR861 28 rue Henri Desbruères, 91100 Corbeil Essonnes, France.

5 Laboratory of Biology and Modelling of the Cell, UnivLyon, ENS de Lyon, Univ Claude Bernard, CNRS UMR 5239, INSERM U1210, Laboratoire de Biologie et Modélisation de la Cellule, Lyon, France.

6 SFR BioSciences, Plateau de Biologie Expérimentale de la Souris (AniRA-PBES), Ecole Normale Supérieure de Lyon, Université Lyon1, CNRS UMS3444, INSERM US8, 69007, Lyon, France.

§ Equal contribution

Nature Communications : <https://doi.org/10.1038/s41467-018-07845-z>

Contacts chercheurs

Emiliano Ricci

Chercheur Inserm

Unité 1111 / UMR5308 Centre international de recherche en infectiologie (CIRI)

Equipe « Contrôle traductionnel des ARN eucaryotes et viraux »

T +33 (0)4 72 72 89 53

emiliano.ricci@ens-lyon.fr

Philippe Mangeot

Chercheur Inserm

Unité 1111 / UMR5308 Centre international de recherche en infectiologie (CIRI)

Equipe « Contrôle traductionnel des ARN eucaryotes et viraux »

T +33 (0)4 72 72 80 51

philippe.mangeot@inserm.fr

Contact presse

presse@inserm.fr

📄 Accéder à la [salle de presse de l'Inserm](#)

