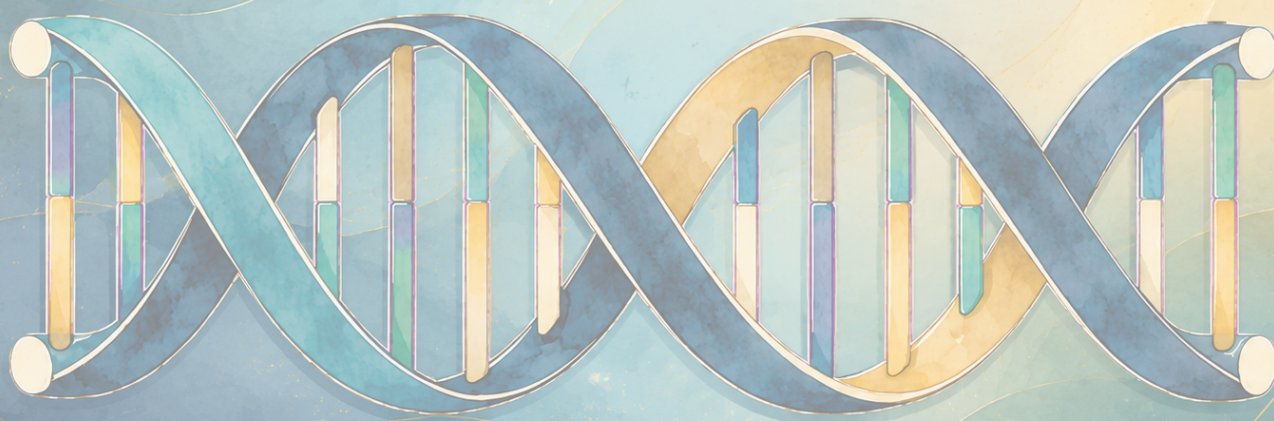




The CLEAN PAPER

WHAT THE PAPER SAYS · WHAT IT DOESN'T · WHY IT MATTERS

Une nouvelle famille de systèmes ciblant l'ADN et guidés par ARN — distincte de CRISPR, mais pas encore un outil d'édition génétique

En explorant des génomes microbiens, des chercheurs ont découvert TIGR-Tas, une famille jusque-là inconnue de systèmes guidés par ARN qui coupent l'ADN — au moyen d'un guide en deux parties et sans site d'ancrage « PAM », contrairement à CRISPR. Ils ont montré qu'une version pouvait être programmée pour modifier des cellules humaines, mais seulement avec une faible efficacité, et retracé les liens évolutifs profonds de cette famille avec d'autres machines guidées par ARN. Il s'agit d'un véritable élargissement de nos connaissances sur la biologie guidée par ARN et peut-être d'un nouveau point de départ pour de futurs outils — une découverte de science fondamentale et une preuve de concept, pas un éditeur génétique mature ni une thérapie.

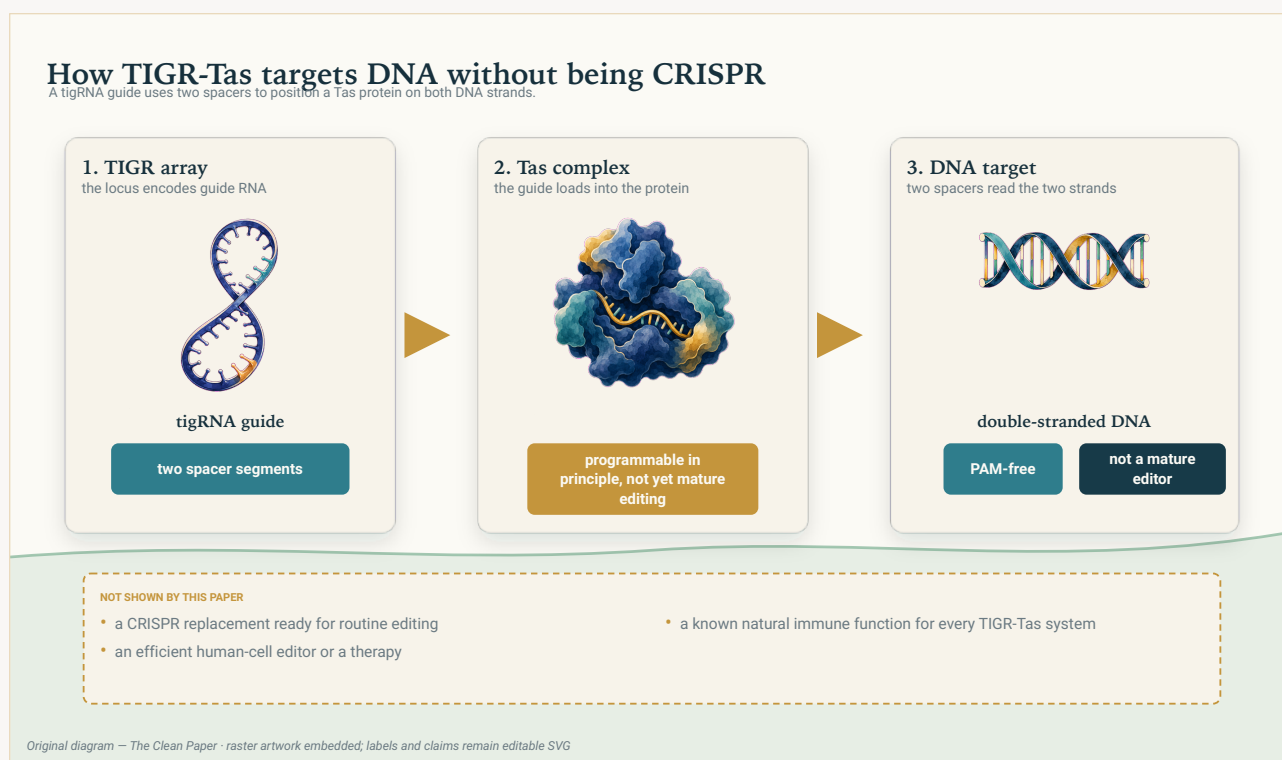
Written by Lucio Vaglio · Cross-checked by Laura Nesso · Edited by Michele Renda · Figures by Laura Nesso
· AI-assisted, human-reviewed

Paper: *TIGR-Tas: A Family of Modular RNA-Guided DNA-Targeting Systems in Prokaryotes and Their Viruses*, Guilhem Faure, Makoto Saito, Max E. Wilkinson et al.; Feng Zhang (corresponding author), *Science* 388, 6746, eadv9789 (2025) · DOI: 10.1126/science.adv9789

Une nouvelle branche dans l'arbre des machines guidées par ARN

Il arrive qu'un article de biologie se retrouve affublé d'un titre qu'il n'a jamais demandé. Pour celui-ci, ce fut « un nouveau CRISPR ». Le travail qui se cache derrière est plus intéressant — et, comme souvent, plus modeste.

Commençons par ce qui a rendu CRISPR célèbre : un *système guidé par ARN*. L'astuce est que la protéine n'a pas besoin d'être programmée de manière rigide pour reconnaître une cible unique. Elle transporte plutôt un court fragment d'ARN — un guide — et se rend là où la séquence de ce guide trouve une correspondance. Changer le guide, c'est changer la cible. Cette programmabilité explique à elle seule pourquoi CRISPR est devenu un outil. Mais CRISPR n'est pas le seul système guidé par ARN dans la nature, et cet article pose une question patiente : combien d'autres types de systèmes existe-t-il, et que peuvent-ils nous apprendre ?



TIGR-Tas utilise un guide à deux espaceurs pour lire les brins opposés de l'ADN. Il s'agit d'une architecture nouvelle, pas d'un éditeur de gènes prêt à l'emploi.

Original diagram — The Clean Paper CC BY 4.0

Pour les rechercher, les auteurs n'ont pas cherché des séquences génétiques correspondantes — celles-ci divergent trop au fil de l'évolution pour révéler des parents éloignés. Ils ont cherché des *formes*. Partant de la région de la protéine Cas9 de CRISPR qui agrippe son ARN guide, ils ont exploré des bases de données de structures protéiques prédites à la recherche de structures construites de la même manière. Cette piste les a conduits — en passant par un « gène sauteur » bactérien et un dispositif que les cellules ordinaires utilisent pour modifier chimiquement leur propre ARN — à

quelque chose de véritablement nouveau.

Ce qu'ont fait les auteurs

La recherche structurale a révélé une famille de protéines jusque-là inconnue, codée principalement par des bactériophages (des virus qui infectent les bactéries), des virus d'archées et de minuscules bactéries parasites. Chacune se trouve à côté d'une région d'ADN particulière : un long réseau répétitif que les auteurs ont appelé **réseau TIGR** (pour Tandem Interspaced Guide RNA). Ils ont nommé les protéines **Tas** (TIGR-associated). Certaines protéines Tas ne comportent que la partie qui agrippe l'ARN ; d'autres portent en plus un outil de coupure de l'ADN — l'un de deux types de ciseaux moléculaires, appelés RuvC ou HNH.

Après avoir découvert cette famille dans les bases de données, les chercheurs l'ont étudiée au laboratoire : ils ont exprimé les systèmes dans *E. coli* et séquencé les petits ARN produits, déterminé les règles selon lesquelles ces ARN trouvent une cible d'ADN, vérifié si les versions dotées d'un outil de coupure coupaient réellement, tenté d'en programmer une pour modifier des cellules humaines, puis figé un complexe fonctionnel afin d'en visualiser la structure à une résolution proche de l'échelle atomique.

Ce qu'ils ont découvert

Le guide est composé de deux parties. Le réseau TIGR est transformé en ARN courts d'environ 36 lettres, chacun portant *deux* segments de ciblage distincts. Un segment lit un brin de l'ADN cible ; l'autre lit le brin opposé. Les deux agissent en tandem pour délimiter un site. Il s'agit d'une véritable différence mécanistique par rapport à CRISPR, dont le guide correspond à un seul brin sur une séquence continue.

Et il n'a pas besoin de « site d'ancrage ». De nombreuses nucléases CRISPR ne peuvent couper qu'à proximité d'un court motif d'ADN précis (un « PAM ») situé à côté de la cible — une contrainte qui limite les endroits qu'elles peuvent viser. Les systèmes TIGR n'ont montré aucune exigence de ce type : ils s'appuyaient uniquement sur la séquence cible. Un système qui n'a pas besoin de PAM peut, en principe, être dirigé vers davantage de sites.

Les versions capables de couper le font avec précision. Guidées par le petit ARN, les protéines Tas portant RuvC ou HNH ont produit des cassures nettes et spécifiques de la séquence dans l'ADN — et n'ont rien fait en l'absence du guide.

Une version a pu être programmée pour modifier des cellules humaines — de justesse. Introduite dans des cellules humaines en culture et dirigée vers six gènes différents, une protéine Tas a bien produit des modifications, confirmant que le système est également programmable dans nos cellules. Mais son efficacité était faible : au mieux, quelques pour cent des cellules. À titre de comparaison, les outils CRISPR optimisés actuels modifient couramment une grande fraction des cellules dans

lesquelles ils sont introduits. Cela prouve que le système *peut* fonctionner, pas qu'il fonctionne *bien*.

La structure a expliqué le mécanisme — et fourni un indice sur ses origines. Le complexe visualisé consiste en une paire symétrique de protéines qui enserre l'ARN guide en forme de huit, tandis que l'ADN cible est fortement courbé. Fait remarquable, cette architecture ressemble beaucoup à une machine présente chez les organismes apparentés à nos propres cellules : la snoRNP à boîte C/D, qui guide des modifications chimiques de l'ARN au lieu de couper l'ADN.

Sa fonction naturelle demeure incertaine. Lorsque les auteurs ont exprimé un système dans *E. coli*, celui-ci n'a *pas* repoussé les virus ou plasmides envahisseurs — la fonction habituelle de CRISPR. Il a plutôt éliminé progressivement un plasmide ciblé au fil de nombreuses générations, ce qui suggère que son véritable rôle pourrait relever d'une compétition lente entre éléments génétiques mobiles plutôt que d'une défense immunitaire de première ligne. Mais l'expérience s'est déroulée dans un contexte hétérologue et artificiel ; la réponse honnête est donc que personne ne sait encore ce que font ces systèmes dans la nature.

Ce que cela signifie probablement

Deux choses, avec des degrés de confiance différents.

La plus solide : le monde connu des systèmes guidés par ARN est plus vaste et plus varié que CRISPR et ses cousins découverts récemment. TIGR-Tas constitue une branche réellement distincte, avec sa propre manière de reconnaître l'ADN, fondée sur deux segments et dépourvue de PAM. C'est un véritable ajout à la carte.

La seconde, plus profonde mais aussi plus spéculative : comme la machinerie TIGR est construite à la manière de la snoRNP qui modifie l'ARN dans des cellules comme les nôtres, et comme un « gène sauteur » connu, elle pourrait signaler un lien évolutif entre les systèmes guidés par ARN qui *modifient l'ARN* et ceux qui *ciblent l'ADN* — une pièce peut-être manquante dans l'histoire de l'apparition des guides ARN programmables au sein du vivant.

Ce que cela ne démontre *pas*

- Ce n'est **pas un outil d'édition génétique prêt à l'emploi**. La modification de cellules humaines a été démontrée, mais elle est restée très faible — quelques pour cent au mieux. C'est une preuve de programmabilité, pas un éditeur mature, et encore moins quelque chose de clinique.
- Ce n'est **pas « CRISPR 2.0 »**. Si on les compare aujourd'hui comme outils, CRISPR-Cas9 le surpasse très largement en matière d'édition. TIGR-Tas est une nouvelle *architecture* au stade de la preuve de concept, pas une meilleure version d'un produit existant.
- Sa **fonction biologique est inconnue**. Il ne s'est pas comporté comme un système immunitaire antiviral lors de l'unique test de cette hypothèse ; l'existence d'un « nouveau système immunitaire bactérien » n'est pas établie.

- Une grande partie du **mécanisme fondamental reste à élucider** — notamment la manière dont l'ARN guide est découpé à sa longueur finale et les cibles réelles de ces systèmes dans la nature, dont la plupart vivent chez des microbes que nous savons à peine cultiver.
- Il n'y a **rien de thérapeutique ici**. Il s'agit d'une découverte et d'une caractérisation chez des microbes et dans des cultures cellulaires — sans maladie, traitement ni patient.

Quelle est la solidité des preuves ?

La découverte elle-même repose sur des bases solides et exceptionnellement diversifiées : une exploration structurale à grande échelle, suivie d'une confirmation en laboratoire de la manière dont l'ARN est produit, trouve l'ADN et le coupe, puis d'une structure du complexe en action à une résolution proche de l'échelle atomique, ainsi que du test dans des cellules humaines. L'affirmation selon laquelle « il s'agit d'une nouvelle famille distincte ciblant l'ADN et guidée par ARN » est étayée simultanément par plusieurs lignes de preuve.

Ce qui reste *précoce*, c'est tout ce qui concerne l'utilité : l'édition fonctionne, mais à peine, et tout le travail d'optimisation qui a transformé CRISPR d'une curiosité en outil reste encore à accomplir pour TIGR. Tout le reste du récit relève de l'*inférence* : la fonction naturelle est une hypothèse raisonnable issue d'une expérience artificielle, et le lien évolutif, bien qu'élégant, est un argument fondé sur une structure commune, pas une histoire établie. L'article distingue soigneusement ces niveaux.

Pourquoi c'est important

Plusieurs élargissements antérieurs du catalogue des systèmes guidés par ARN ont fini par porter leurs fruits. Les systèmes à l'origine des outils actuels — Cas9, Cas12, Cas13, puis plus récemment les protéines IscB/OMEGA, plus petites, et les Fanzors eucaryotes — n'étaient au départ que des phénomènes biologiques nouvellement décrits. Aucun n'est apparu sous la forme d'un outil achevé. Un système doté d'un guide en deux parties et ne nécessitant pas de PAM constitue un point de départ véritablement différent, et le ciblage sans PAM offre précisément le type de souplesse recherché par les concepteurs d'outils.

Mais le résultat le plus discret pourrait compter davantage que la perspective d'un outil. En reliant un système de coupure de l'ADN à la machinerie snoRNP de modification de l'ARN et à un gène sauteur, ces travaux esquissent un fil possible entre des systèmes guidés par ARN très différents à travers l'arbre du vivant. C'est le genre de découverte qui réorganise la manière dont un domaine comprend l'origine de ses outils — ce qui, à long terme, vaut davantage qu'un nouveau titre tapageur sur des ciseaux.

Résumé clair

En recherchant des *formes* de protéines plutôt que des séquences, des chercheurs ont découvert TIGR-Tas : une famille jusque-là inconnue de systèmes ciblant l'ADN et guidés par ARN, présente surtout chez des virus de bactéries et des bactéries parasites. Son ARN guide est inhabituel — environ 36 lettres portant deux segments de ciblage distincts qui lisent les brins opposés de l'ADN — et, contrairement à CRISPR, il ne nécessite pas de motif « PAM » adjacent. Les membres capables de couper l'ADN le font avec précision ; l'un d'eux a pu être programmé pour modifier des cellules humaines, mais avec une efficacité de quelques pour cent seulement ; et une structure proche de l'échelle atomique a révélé un complexe construit comme la machinerie snoRNP qui modifie l'ARN dans nos propres cellules — ce qui suggère un lien évolutif profond entre les systèmes guidés par ARN qui modifient l'ARN et ceux qui ciblent l'ADN. Il s'agit d'un véritable élargissement de la biologie guidée par ARN et peut-être d'une nouvelle plateforme de départ pour de futurs outils — une découverte de science fondamentale et une preuve de concept, **pas** un éditeur génétique mature, pas « CRISPR 2.0 » et pas une thérapie. Sa fonction naturelle demeure inconnue.

Vérification sans détour

Ce que montre l'article : une nouvelle famille distincte de systèmes ciblant l'ADN et guidés par ARN (TIGR-Tas) chez des procaryotes et leurs virus, découverte par exploration structurale ; un ARN guide sans PAM, à deux segments (~36 nt), qui cible en tandem les deux brins de l'ADN ; une coupure précise de l'ADN guidée par ARN chez les membres dotés d'une nucléase ; une édition programmable de cellules humaines à faible efficacité (jusqu'à quelques pour cent) ; une structure en cryo-microscopie électronique proche de l'échelle atomique ; et des liens structuraux et évolutifs avec les snoRNP à boîte C/D et les transposons IS110.

Ce qui est plausible, mais non démontré : la fonction biologique naturelle de ces systèmes — une fonction non défensive dans la compétition entre éléments mobiles est suggérée par une expérience artificielle — et le pont évolutif proposé entre les systèmes guidés par ARN qui modifient l'ARN et ceux qui ciblent l'ADN, lequel repose sur un argument structural.

Ce que l'article ne montre pas : un outil d'édition génétique mature ou très efficace ; une supériorité sur CRISPR en tant qu'outil ; une fonction naturelle confirmée ; la manière dont l'ARN guide atteint sa forme mature ; une quelconque application thérapeutique.

Principales limites : l'efficacité de l'édition dans les cellules humaines est faible — il ne s'agit que d'une preuve de concept ; la plupart de ces systèmes proviennent de métagénomes difficiles à étudier, de sorte que leurs cibles naturelles sont largement inconnues ; les affirmations sur la fonction biologique et l'origine évolutive reposent sur des inférences ; la caractérisation concerne des microbes et des cultures cellulaires, pas un contexte pathologique.

Quel degré de confiance un lecteur non spécialiste devrait-il accorder au résultat ? Un degré élevé pour l'existence d'une nouvelle famille réellement distincte de systèmes ciblant l'ADN et guidés par ARN, dotée d'un mécanisme inédit sans PAM et à deux segments, ainsi que pour la réalité des ob-

servations structurales et des indices évolutifs. Un degré élevé aussi pour le fait qu'il ne s'agit **pas** d'un outil d'édition génétique prêt à l'emploi, ni de « CRISPR 2.0 », ni d'une thérapie. Un degré faible concernant sa fonction naturelle et son avenir comme outil. La bonne posture : un véritable enthousiasme devant une biologie nouvelle et un possible chaînon évolutif manquant — et de la patience quant aux applications, qui n'en sont qu'à leurs débuts.

Sources

Science 388, eadv9789 (2025)

<https://doi.org/10.1126/science.adv9789>

PubMed Central (PMC12045711)

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC12045711/>