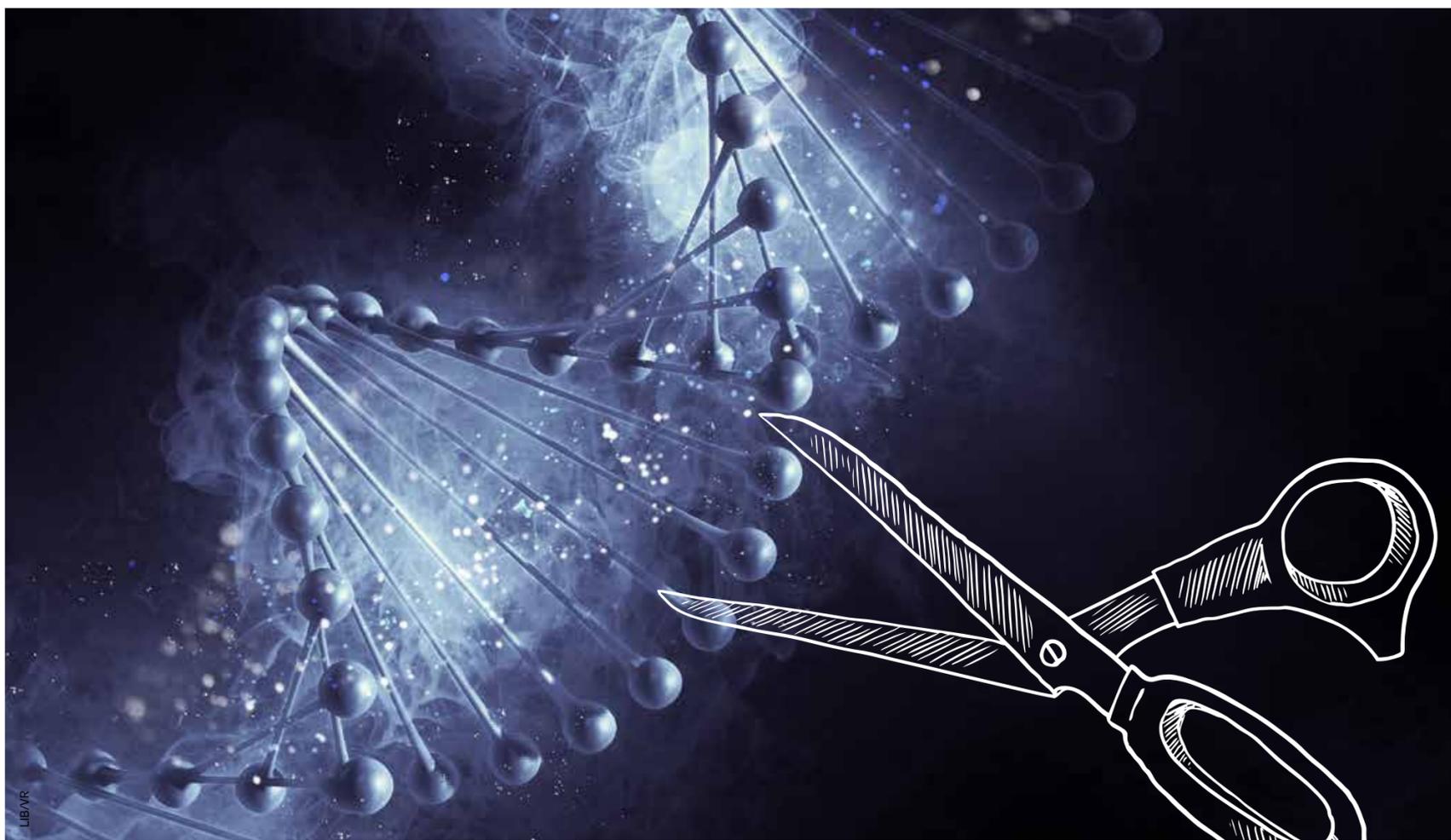


La découverte de l'outil moléculaire CRISPR a révolutionné la recherche en génétique. Explication

Des ciseaux pour les gènes déficients



LEXIQUE

» **ADN**
Présent dans les cellules, l'acide désoxyribonucléique est une molécule qui contient les informations génétiques des êtres vivants.

» **GÈNE**
Composant de l'ADN, détermine un trait spécifique d'un être vivant.

» **ARN**
L'acide ribonucléique est une sorte d'intermédiaire permettant aux cellules de synthétiser des protéines à partir des informations de l'ADN.

» **ENZYME**
Protéine jouant un rôle dans la synthèse ou la dégradation d'une cellule.

» **ZYGOTE**
C'est la fusion de deux cellules, le spermatozoïde et l'ovule.

« AUDE-MAY LEPASTEUR

Biologie » CRISPR. Peut-être avez-vous déjà vu cet acronyme, six lettres qui ont tout du charabia. Sans doute était-ce dans un article à propos d'un chercheur chinois, le docteur He Jiankui, qui aurait donné la vie à des êtres humains modifiés de l'autre côté de la planète. Deux petites filles résistantes à l'infection par le virus du SIDA. Cette nouvelle a fait s'étouffer d'indignation la planète, terrifiée à l'idée que des savants fous se prennent pour Dieu, et se mettent à trafiquer du fœtus en vue de créer une humanité optimisée. Comment en est-on arrivé là? Et que sont ces «ciseaux moléculaires» dont tout le monde parle? Décodage en 6 questions.

1 Qu'est-ce que CRISPR?

Par CRISPR, pour Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats (en français Courtes répétitions palindromiques groupées et régulièrement espacées), on peut entendre deux choses. Premièrement, le terme désigne le mécanisme de défense des bactéries. Celui-ci est intégré dans leur ADN sous la forme de segments étranges, car courts et répétitifs. D'où le nom. Deuxièmement, CRISPR est l'outil moléculaire dérivé de ce système de défense et utilisé par les scientifiques pour sectionner l'ADN de cellules.

2 Comment ça marche?

Les premiers scientifiques qui observèrent dans les années nonante ces segments dans l'ADN des bactéries n'avaient aucune idée de leur utilité. Le mystère était d'autant plus grand que d'une bactérie à l'autre le contenu des segments change, bien que la structure reste toujours la même. On comprit finalement qu'il s'agit de «portraits-robots» de virus rencontrés précédemment par la bactérie ou ses ancêtres. Ces «signatures génétiques» permettent à la bactérie d'identi-

fier la menace et d'attaquer le virus à l'aide d'un enzyme nommé Cas9.

Dans un article publié en 2012 dans la revue *Science*, les chercheuses Jennifer Doudna et Emmanuelle Charpentier révélèrent qu'il était possible de transposer ce mécanisme. Il ne s'agissait plus cette fois de tuer des virus, mais d'éditer l'ADN d'un organisme. En adjoignant à Cas9 un ARN guide, il est en effet possible de diriger l'enzyme vers un gène qu'il va sectionner pour l'enlever. «On peut parler de ciseaux moléculaires à tête chercheuse», note Vincent Dion, professeur auprès de l'UK Dementia Research Institute de l'Université de Cardiff.

3 Que peut-on en faire?

Plantes, animaux, humains, CRISPR peut être utilisé sur quasiment tous les organismes vivants. Pour l'heure, les scientifiques cherchent surtout à agir sur des gènes qui dysfonctionnent. Soit parce qu'ils développent une fonction qu'ils ne devraient pas avoir. Dans ce cas, on cherche généralement à s'en débarrasser; après que Cas9 a sectionné le gène, les brins d'ADN se referment sans lui. Soit parce que les gènes perdent leur fonction. On tente alors de les remplacer en plaçant un nouveau gène dans l'espace laissé libre. CRISPR peut toutefois être également utilisé sur des gènes totalement fonctionnels, par exemple pour leur substituer des gènes «améliorés».

Techniquement, CRISPR peut être appliqué soit en extrayant des cellules d'un individu, en les «réparant» puis en les réinjectant, soit en introduisant directement l'outil moléculaire – contenu dans l'enveloppe d'un virus rendu inoffensif – dans le corps de la personne pour qu'il en modifie les cellules. Il est également possible, comme l'aurait fait le Dr He, d'utiliser CRISPR sur un zygote, fusion des deux premières cellules donnant un être vivant. Dans ce cas, toute la lignée de ce dernier portera la modification, soit ses enfants, les enfants de ses enfants, etc.

4 Comment faisait-on avant?

Avant CRISPR, les scientifiques éditaient déjà l'ADN d'organismes vivants. Mais les techniques étaient beaucoup moins précises. «CRISPR, c'est un petit vaisseau qui cherche une aiguille dans une botte de foin. Aujourd'hui, il a une chance sur deux d'atteindre sa cible. Il y a dix ans, avec les anciennes techniques, c'était une chance sur 10 000», illustre Denis Duboule. Ce qui signifie qu'il fallait travailler sur un nombre bien plus important de cellules ou de zygotes pour atteindre le but recherché.

«CRISPR, c'est un petit vaisseau qui cherche une aiguille dans une botte de foin»

Denis Duboule

Avec CRISPR, les expériences sont donc plus rapides. Pour construire une souris avec une modification spécifique, le professeur en génomique du développement à l'EPFL et à l'Université de Genève avait besoin autrefois de deux ans. Maintenant, il ne lui faut que deux mois. Les procédures sont également moins complexes. Pour changer un gène chez les souris, il fallait par exemple modifier des cellules-souches puis les coller sur des embryons qui seraient réimplantés, avant de croiser les individus une fois devenus adultes. CRISPR permet pour sa part de modifier plusieurs gènes à partir de quelques zygotes. «Aujourd'hui, on fait des expériences qu'on n'aurait pas pu tenter sans cette découverte, car les méthodes étaient trop lourdes», explique Vincent Dion.

5 Pourquoi est-ce une chance?

Le monde de la génétique a adopté CRISPR en quelques années seulement. Aujourd'hui, on parle aussi bien d'améliorer les physalis pour pouvoir les produire industriellement que de modifier des cochons pour transplanter leurs organes aux humains.

La plupart des recherches concernant les êtres humains en sont encore au stade des expériences en laboratoire. Mais certaines d'entre elles suscitent de grands espoirs. Par exemple dans la lutte contre certains cancers. Ou dans celle contre les maladies héréditaires, comme la maladie de Huntington ou la dystrophie de Steinert sur lesquels travaille Vincent Dion.

6 En quoi est-ce un défi?

Les spécialistes relèvent tout d'abord un problème technique. La méthode ne serait pas au point. Il peut en effet arriver que Cas9 se trompe de cible parmi les milliers de gènes qu'il passe en revue et provoque ce faisant des mutations non désirées. CRISPR étant particulièrement simple à utiliser, certains craignent que des apprentis sorciers se montrent trop pressés pour faire grand cas des limites de la technologie.

Ensuite, il y a l'impact potentiellement gigantesque de l'édition de l'ADN d'une espèce. On a longtemps parlé de réduire grâce à CRISPR la fertilité des moustiques susceptibles d'être porteurs de la malaria, en modifiant un groupe d'insectes pour qu'ils transmettent leur patrimoine «déficient» à une plus large population. Mais aujourd'hui, des voix s'élèvent pour mettre en garde contre les conséquences imprévisibles d'une telle mesure, pour les moustiques, mais également pour tout leur écosystème. Nul besoin de préciser que lorsqu'on parle de modifications d'êtres humains susceptibles de se transmettre à l'espèce, la question acquiert une gravité renouvelée. »

COMMENTAIRE

On ne peut rejeter CRISPR

En 2015, Jennifer Doudna, la codécouvreuse des ciseaux moléculaires CRISPR, appelait à un moratoire sur l'édition de l'ADN humain, le temps de s'adonner à un nécessaire débat public. Ironiquement, il a fallu que ce moratoire soit – prétendument – brisé par un chercheur chinois pour que s'amorce la discussion.

Mais de quoi devons-nous parler? Des risques de dérives eugéniques, avec la production d'une humanité plus belle, plus intelligente et plus athlétique? La communauté scientifique estime que ce scénario à tout de la littérature d'anticipation, les connaissances actuelles ne permettant pas de tels développements. Dans la prochaine décennie, CRISPR sera utilisé pour sauver des malades, pas pour créer le bébé parfait.

Encore faut-il pour cela que nous sachions l'embrasser. Brandir d'improbables épouvantails ne sert qu'à nous figer dans une attitude de rejet. Nous ne pouvons pas nous le permettre. CRISPR constitue un pouvoir trop accessible. Or, comme nous l'a rappelé le Dr He, interdire, c'est trop souvent perdre le contrôle.

AUDE-MAY LEPASTEUR