

L'ÉCHO DES SOURIS

Le génie génétique atteint une nouvelle dimension

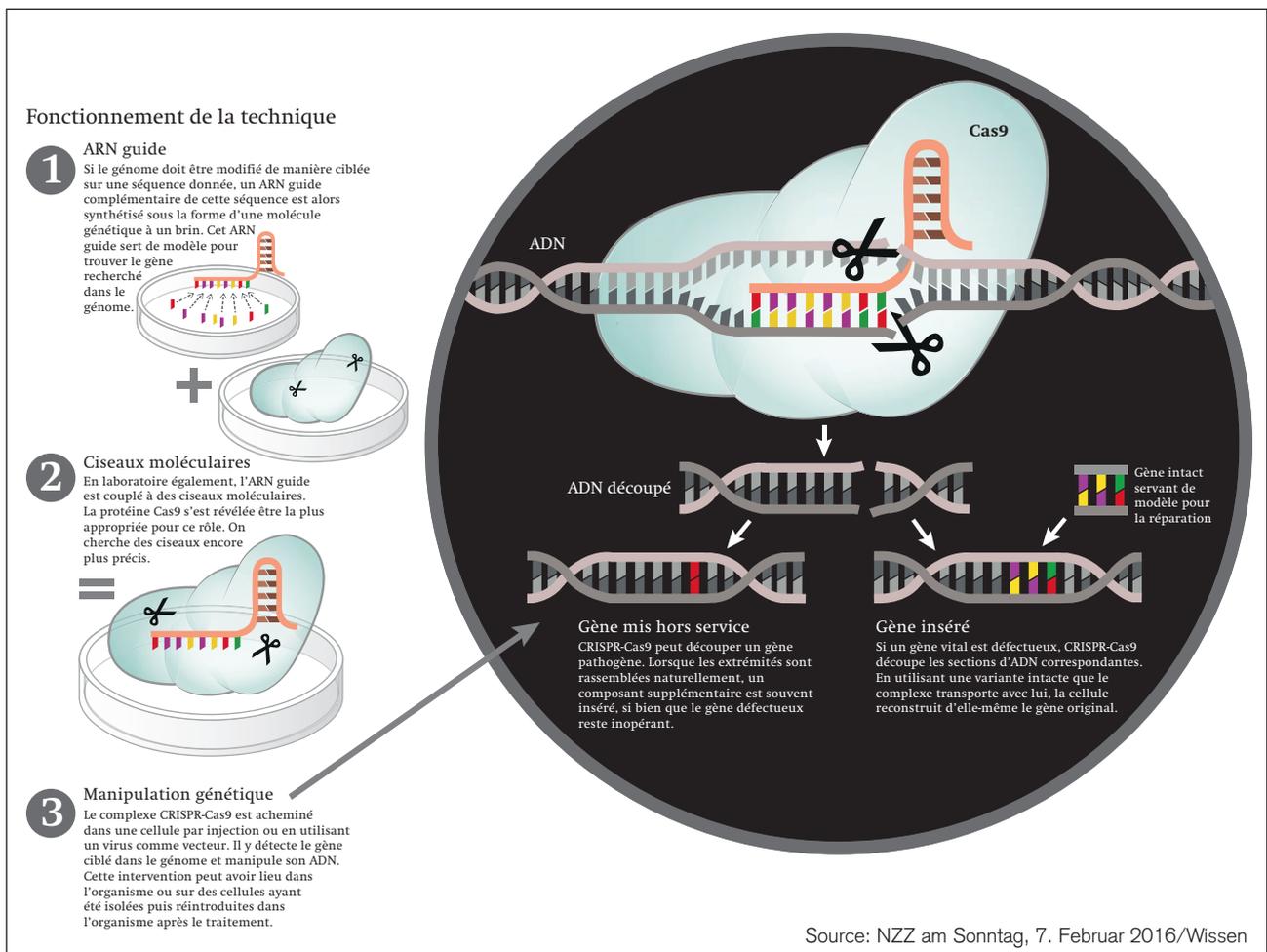
Avec CRISPR-Cas, n'importe quel gène de n'importe quel organisme peut être mis hors service ou remplacé.

Une nouvelle méthode est en train de conquérir les laboratoires du monde entier. Avec la «technique CRISPR-Cas», le génome des êtres vivants peut être modifié et ce, de façon plus rapide, plus précise et plus avantageuse qu'avec n'importe quelle autre méthode. Les chercheurs et les journalistes n'en finissent pas de s'enthousiasmer: «un pas de géant», «la plus grande découverte du siècle en biotechnologie» – autant de qualificatifs pour une méthode qui vaut à ses concepteurs, Jennifer Doudna, Emmanuelle Charpentier et Feng Zhang, d'être déjà pressentis pour le prix Nobel.

Les composantes de cette nouvelle boîte à outils

moléculaire sont présentes dans la nature. CRISPR-Cas a en effet été découvert il y a déjà près de 30 ans dans le patrimoine génétique de certaines bactéries. Mais ce n'est que récemment que l'on a compris que les bactéries s'en servent pour se protéger de l'intrusion de virus. Ce système de défense immunitaire des bactéries comprend deux composantes: des «ciseaux» cellulaires qui peuvent couper l'ADN (Cas) et une section courte d'ARN qui guide les ciseaux là où ils doivent accomplir leur mission.

Or, ces outils ne fonctionnent pas uniquement chez les bactéries. En laboratoire, les ciseaux permettent également de couper l'ADN isolé et l'information



génétique de cellules végétales, animales et humaines. Selon la programmation, CRISPR-Cas peut servir à simplement séparer un gène et à l'éliminer ou à le remplacer en insérant une séquence de bases intacte en cas de mutation défectueuse. La méthode fonctionne en principe comme la fonction informatique «Rechercher et remplacer». Le chercheur décide de ce qui doit être recherché et remplacé par le biais de l'ARN guide choisi, ce dernier pouvant être fabriqué en laboratoire sur mesure en fonction de n'importe quel site du génome.

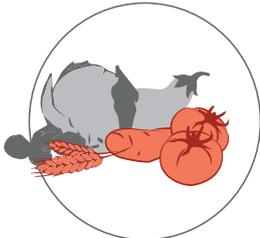
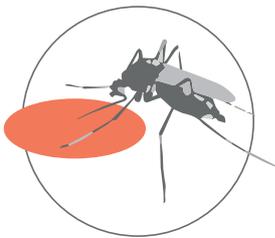
Cette technique n'en est encore qu'à ses débuts, mais elle va révolutionner tant l'être humain que l'environnement. Il y a deux ans, des scientifiques chinois retiraient les trois copies d'un gène de susceptibilité au mildiou dans le génome d'une espèce de blé et créaient ainsi une variété résistante au mildiou. Des chercheurs japonais ont déjà utilisé la technique avec succès pour prolonger la durée de vie des tomates.

Dirk Becker, du centre biologique Klein Flottbek à Hambourg, mise lui aussi sur le complexe CRISPR-Cas: «L'énorme potentiel de cette méthode réside dans la possibilité de mettre un gène complètement hors service. Cela n'était pas le cas à 100% avec d'autres méthodes par le passé.» Exemple d'application, des plants de pommes de terre contenant un type particulier d'amidon. «Grâce à CRISPR-Cas, on met hors service un gène dans la voie de synthèse de l'amidon», explique Dirk Becker. Dès lors, l'amidon de ces pommes de terre ne se compose plus d'amylose et d'amylopectine, mais uniquement d'amylopectine. Ce qui intéresse les fabricants de papier et de colle, dans la mesure où ils ont besoin d'amidon sans amylose pour leurs processus de production.

En Europe, des débats animés ont lieu pour savoir s'il faut déclarer les plantes modifiées par CRISPR-Cas comme plantes génétiquement modifiées. De leur côté, les Etats-Unis ont répondu par la négative. Si seule la fonction d'un gène est désactivée grâce à cette méthode, alors CRISPR-Cas n'est qu'une méthode de culture traditionnelle des plantes parmi d'autres. Dirk Becker partage aussi ce point de vue: «C'est uniquement lorsqu'on introduit un transgène supplémentaire que la plante doit relever de la législation sur le génie génétique.»

La recherche fondamentale biomédicale menée sur des cultures cellulaires ou des modèles animaux est d'ores et déjà presque impensable sans CRISPR-Cas. «Ce que j'apprécie le plus avec CRISPR, c'est que l'on peut désactiver à la carte n'importe quel gène dans n'importe quelle lignée de cellules cancéreuses et voir où se situe le talon d'Achille de cette tumeur», explique Eric Lander, directeur du Broad Institute au MIT (Cambridge, Etats-Unis) et l'un des leaders du «Human Genome Project». On peut même mettre hors service plusieurs gènes en même temps et ainsi mieux comprendre des maladies présentant un tableau génétique complexe, comme le diabète, la maladie d'Alzheimer, l'autisme ou le cancer.

CRISPR-Cas est non seulement adapté à la recherche, mais aussi au traitement des maladies. Les idées d'application d'une telle «chirurgie du gène» ne manquent pas. Ainsi, on pourrait par exemple traiter certaines infections virales. En effet, certains virus, dont le virus de l'hépatite B ou le VIH, intègrent leur information génétique au génome des cellules hôtes infectées. Ils peuvent ainsi demeurer dans l'organisme pendant toute la vie de la

				
<p>Applications dans le monde animal et végétal</p>	<p>Optimisation des plantes utiles Blé résistant aux vrais champignons du mildiou, tomates qui mûrissent plus lentement et se conservent plus longtemps, ou encore graines de soja plus nutritives: CRISPR-Cas9 a déjà produit des plantes utiles optimisées.</p>	<p>Forçage génétique chez les moustiques Les moustiques vecteurs du paludisme peuvent être génétiquement modifiés de façon à ce qu'ils aient une descendance moins importante et disparaissent au fil du temps. Avec le forçage génétique (Gene Drive), une application spéciale de CRISPR/Cas9, cette caractéristique est propagée plus rapidement dans une population.</p>	<p>Chiens sur mesure Les beagles sont populaires dans la recherche en tant qu'organisme modèle. Avec CRISPR-Cas9, des scientifiques chinois ont produit deux spécimens plus musclés. D'autres propriétés souhaitées par les propriétaires de chiens seraient également envisageables.</p>	<p>Chèvres plus rentables Des chercheurs chinois ont modifié le patrimoine génétique de chèvres du Cachemire de façon à ce qu'elles aient des poils plus longs et soient plus musclées - accroissant ainsi leur rentabilité. D'autres scientifiques travaillent sur des vaches sans cornes.</p>
<p>Source: NZZ am Sonntag, 7. Februar 2016/Wissen</p>				

personne concernée, malgré l'administration de médicaments, et le risque perdure alors de voir les virus se réveiller et se multiplier activement. Des chercheurs du University College of Medicine à Taipei (Taïwan) ont cherché à guérir avec CRISPR-Cas une infection par virus de l'hépatite B chez des souris. Les ciseaux génétiques ont permis de supprimer des éléments de l'ADN viral, mais n'ont pas (encore) été suffisants pour éliminer complètement l'infection.

Avant que l'on puisse utiliser la technique CRISPR-Cas à des fins thérapeutiques, il reste à franchir certains obstacles, outre la garantie d'efficacité. Par exemple, comment acheminer ces ciseaux génétiques là où ils doivent agir dans l'organisme? D'autre part, cette technique est-elle vraiment si précise? Le génome sera-t-il bien découpé uniquement à l'endroit visé ou pourrait-il y avoir également d'autres coupes fortuites et inconnues – avec des conséquences imprévisibles? Selon des études sur le ciblage de CRISPR-Cas, la méthode fluctue entre 0 et 150 cibles erronées dans le génome. Toutefois, si l'on coupe là où il ne faut pas couper, à un endroit du gène qui régule la division cellulaire par exemple, cela pourrait déclencher une multiplication cellulaire incontrôlée, autrement dit un cancer.

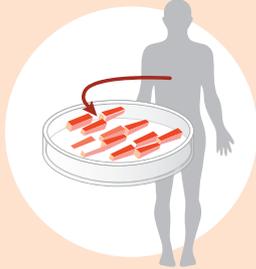
La chirurgie du gène est bien plus sûre lorsqu'elle est utilisée en dehors de l'organisme. «Lorsque l'on traite les cellules en laboratoire, on peut réintroduire dans le corps uniquement celles où la réparation ou l'inactivation d'un gène a effectivement fonctionné», indique Gerald Schwank, de l'Institut des sciences de la santé moléculaire de l'Ecole polytechnique fédérale de Zurich. L'équipe de G. Schwank a isolé des cellules souches du tissu intestinal de patients atteints de mucoviscidose, maladie héréditaire. G. Schwank a ainsi expliqué: «Grâce à CRISPR-Cas, nous avons pu réparer le gène déficient dans ces cellules et le canal auparavant défectueux servant à l'évacuation des ions chlorure a de nouveau fonctionné.»

Pour que cette action bénéficie aux patients, il faudrait introduire les cellules réparées dans l'organisme et que celles-ci s'installent dans l'intestin. Néanmoins, on ne sait pas encore comment procéder à cet égard. Dans l'expérimentation menée sur des souris, seule une petite partie des cellules modifiées

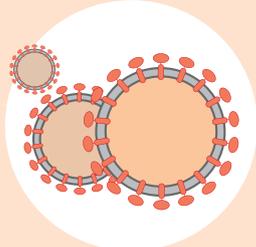
se sont implantées dans l'intestin. En revanche, le foie semble apparemment plus enclin à l'intégration de cellules réparées introduites de l'extérieur. Selon Gerald Schwank, «le déficit du cycle de l'urée, maladie métabolique hépatique, pourrait être la première maladie guérie à l'aide du complexe CRISPR-Cas». Il voit dans cette technique d'immenses promesses permettant bientôt d'utiliser la thérapie génique dans le quotidien clinique.

Les essais menés avec CRISPR-Cas visent à corriger des erreurs génétiques dans des cellules germinales

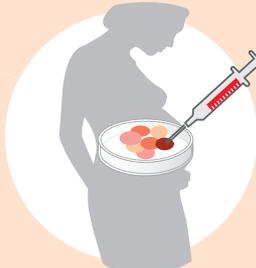
L'avenir chez l'homme



Recherche en oncologie
Le cancer est l'un des plus grands fléaux de l'humanité. CRISPR-Cas9 pourrait permettre de mieux comprendre le développement de divers types de cancer. A cet effet, les chercheurs mettent hors service certains gènes des cellules cancéreuses et étudient les conséquences de ces interventions sur le développement ultérieur de ces cellules.



Thérapie génique contre le VIH
Certaines personnes présentent une mutation génétique qui fait en sorte que le VIH ne se fixe pas à leurs cellules. En transposant cette propriété aux cellules souches sanguines de porteurs du VIH à l'aide de CRISPR-Cas9, une guérison serait peut-être possible.



Thérapie appliquée à la lignée germinale
L'idée est de prévenir l'apparition même de maladies héréditaires incurables, telles que la chorée de Huntington. Pour ce faire, il faudrait réparer le gène déficient sous-jacent à la maladie déjà dans la lignée germinale, qui entraîne la formation des ovocytes et des spermatozoïdes. Cette approche est extrêmement controversée.



Bébé sur mesure
Si l'on peut éliminer des caractéristiques préjudiciables du patrimoine génétique, on pourrait théoriquement également insérer des caractéristiques souhaitées. Mais cette idée est réprouvée au sein de la communauté scientifique: aucun chercheur sérieux ne créera des bébés sur mesure aux yeux bleus ou aux cheveux blonds.

Sources: «Nature» (vol. 522, p. 20 et vol. 528, p. 51); «New Scientist» (No. 3050, p. 32); «Cell» (vol. 164, p. 18)

ou des embryons provoquent beaucoup d'effervescence. Chez les souris, on y est parvenu sur des gènes dont la mutation est à l'origine de cataracte ou de maladies musculaires dégénératives. En avril 2015, des chercheurs chinois ont fait beaucoup parler d'eux. Ils ont tenté de réparer le gène responsable de la thalassémie, affection sanguine, sur 86 ovocytes humains fécondés. Les chercheurs ont utilisé des ovocytes (triploïdes) fécondés in vitro et non viables.

Néanmoins, la majorité des cellules dans lesquelles on a inséré un gène intact à la place d'un gène déficient ne l'intègrent pas durablement dans leur génome. En outre, jusqu'ici, les ciseaux moléculaires ont découpé plus souvent que prévu l'ADN à des emplacements non souhaités. On ne peut mesurer les conséquences de ces erreurs et la méthode est encore trop risquée. «Avec cette étude, les chercheurs ont accompli un bon travail, car ils ont pu montrer que la technique CRISPR-Cas n'est pas encore prête pour une telle application», a déclaré Dieter Egli, chercheur sur les cellules souches de l'Université Columbia à New York. Pour Klaus Ammann, il est clair que la modification du génome sera un jour utilisée chez l'homme. Le professeur émérite de botanique et d'écologie de l'Université de Bâle a réalisé une monographie rassemblant plus de 1000 publications sur CRISPR/Cas. «L'euphorie en la matière me semble exagérée et il serait bon de faire preuve d'un plus grand sens critique», a confié K. Ammann. Comme pour tout progrès scientifique, il faut selon lui précisément examiner et évaluer les choses.

Il serait souhaitable de pouvoir comprendre les mécanismes complexes de l'organisme sans expérimentation stressante pour les animaux. Ce n'est malheureusement pas encore le cas aujourd'hui. Le dilemme persistera encore longtemps: pratiquer la recherche fondamentale sans essais sur des animaux signifierait renoncer à tout progrès médical. «L'Écho des souris» veut expliquer pourquoi et, à cette fin, relate des réussites médicales qui n'auraient pas été possibles sans l'expérimentation animale.

IMPRESSUM

Editeurs:



Basel Declaration Society, www.basel-declaration.org

Forschung für Leben

www.forschung-leben.ch | www.recherche-vie.ch

Auteure: Dr Ulrike Gebhardt

Rédaction: Astrid Kugler, directrice