

Prouesse et éthique d'une révolution génétique

Depuis la découverte de l'ADN*, l'idée de le modifier fascine les scientifiques, mais aussi la société, le monde politique, les artistes. Récemment, une avancée majeure dans le domaine de la manipulation génique a relancé les débats. Une nouvelle technologie, appelée CRISPR Cas9, permet de réaliser des performances intéressantes de manipulation génétique. Cependant, CRISPR-Cas9 met les chercheurs face à des questions éthiques auxquelles ils n'avaient encore jamais été confrontés.

Modifier la nature

Depuis le tout début de l'histoire de l'humanité, les hommes ont cherché à améliorer leur environnement et à l'adapter à leurs besoins. Cela passa notamment par les manipulations génétiques. Ainsi, à force de croisements et de sélections, l'humain a fait du loup un chien, amélioré les produits de l'agriculture et de l'élevage. Toutefois, cette méthode est lente et il a fallu nombre de générations pour parvenir aux espèces que nous connaissons aujourd'hui.

La découverte de l'ADN, en 1953, et le déchiffrement du code génétique en 1967, constituent un tournant dans l'histoire de la biologie. Ces découvertes ouvrirent en effet la porte de la biologie moléculaire, la branche de la biologie qui étudie l'ADN et son fonctionnement. Et derrière l'étude de la compréhension des mécanismes de l'ADN se dessine la possibilité de modifier le génome* des êtres vivants.

A partir des années 1970, les scientifiques développent des technologies qui permettent de modifier le génome, et que l'on appelle le génie génétique. Dès les années 1980, on assiste alors à l'apparition des premiers organismes génétiquement modifiés : d'abord des bactéries, puis des organismes plus complexes tels que le maïs ou les souris.

Aujourd'hui, le génie génétique a des applications dans la médecine, le secteur agro-alimentaire et l'industrie. Ainsi, la production d'insuline humaine par des bactéries a révolutionné le traitement du diabète et l'industrie agro-alimentaire produit des animaux qui fournissent plus de viande. Les biotechnologies interviennent également dans le traitement des eaux usées.

Mais les techniques du génie génétique restent longues, complexes, imprécises et plutôt coûteuses à mettre en œuvre. Si les manipulations génétiques sont revenues de temps à autre sur le devant de la scène ces 60 dernières années, on restait loin des scénarios de science-fiction sensés nous permettre de créer des hybrides étranges, des « sur-hommes » ou des espèces à volonté.

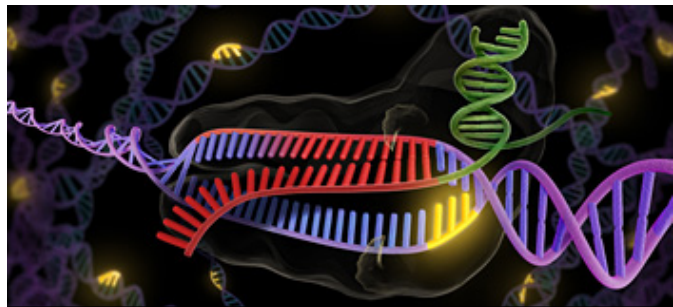
Toutefois, une nouvelle technologie vient d'apparaître, affublée de l'acronyme barbare « CRISPR Cas9 ». Elle relance les espoirs et les craintes de nombreux chercheurs en matière de modifications génétiques...



http://www.nature.com/polopoly_fs/7.26691.1433173458!/image/CRISOR-1.jpg_gen/derivatives/landscape_630/CRISOR-1.jpg

Qu'est-ce que CRISPR Cas9 ?

CRISPR Cas9 est un système découvert chez les bactéries. Il permet de sélectionner un endroit déterminé du génome d'une cellule, et de le casser en ce point bien précis. Cela provoque une interruption du gène* ciblé, et le rend inactif. Il est également possible d'enlever une partie du gène, ou de le remplacer par un autre gène.



Représentation de l'activité de CRISPR Cas9 sur une molécule d'ADN.
<http://news.berkeley.edu/wp-content/uploads/2015/03/crispr350.jpg>

Ce qui différencie CRISPR Cas9 de ses prédécesseurs, c'est sa capacité à trouver avec précision une séquence d'ADN donnée dans l'ensemble du génome. Il s'agit ainsi de trouver une suite d'une vingtaine de bases* parmi les 3 milliards formant l'ADN. Bien que cette technique ne soit pas encore parfaite, elle présente un progrès énorme par rapport aux autres systèmes utilisés jusqu'alors (en général plus d'un an pour la création de souris transgéniques mutées sur 1 gène, avec les technologies « traditionnelles », à seulement 1 mois avec CRISPR, pour des souris portant plusieurs mutations). De plus, CRISPR Cas9 est plus simple à utiliser, nettement plus rapide à mettre en œuvre, et beaucoup moins cher (jusqu'à 20 000 à 30 000\$ de produits pour un seul gène muté, contre 100\$ avec CRISPR). De plus, la technique fonctionne sur tous les organismes, et permet d'effectuer des modifications génétiques sur plusieurs gènes en même temps. Tous ces avantages ont séduit un grand nombre de chercheurs dans des domaines divers et variés, allant de la recherche de nouveaux traitements à la réintroduction du mammouth.

Intéressons-nous plus précisément au cas de la médecine et aux implications des possibilités offertes par CRISPR Cas9.

De nouveaux espoirs pour la médecine

Le génie génétique a révolutionné la médecine. Depuis les années 1990, l'insuline nécessaire au traitement du diabète est produite par des bactéries dans lesquelles on a placé le gène humain de l'insuline. Des souris génétiquement modifiées permettent aux chercheurs de travailler sur des modèles de maladies et d'en comprendre le fonctionnement, ainsi que de tester de nouveaux traitements.



http://smithlhb122.wikispaces.com/file/view/GeneticEngineering_040913-617x416.jpg/563691773/GeneticEngineering_040913-617x416.jpg

CRISPR Cas9 semble avoir relancé des idées qui semblaient jusqu'ici difficilement réalisables. Les chercheurs s'intéressent notamment à la possibilité d'obtenir, en vue d'une greffe, des organes dans des cochons génétiquement modifiés, avec une plus grande compatibilité pour l'humain. Les chercheurs espèrent aussi pouvoir produire des souris avec des mutations plus proches des maladies humaines, notamment des maladies dépendantes de plusieurs gènes, afin d'étudier le mode de développement de ces maladies et de tester de nouvelles thérapies.

CRISPR Cas9 relance aussi les espoirs en matière de thérapie génique, une thérapie hyper personnalisée de certaines maladies génétiques ou de certains cancers, où le gène défectueux pourrait être éliminé et remplacé par un gène normal. Après avoir essuyé des revers importants, dus

notamment à des soucis techniques, l'idée est un peu retombée dans l'ombre. Mais cette thérapie fait encore rêver de nombreux chercheurs et médecins.

Jusqu'ici on n'envisage de modifier que les cellules dites « somatiques », cellules qui constituent l'essentiel d'un individu – à l'exception des cellules des organes reproducteurs (ovules, spermatozoïdes) : les modifications ne seraient donc pas héréditaires. Certains n'hésitent cependant pas à envisager l'étape suivante, où les modifications altèreraient aussi ces cellules, rendant la modification héréditaire.

Des enjeux éthiques cruciaux

Maintenant que la possibilité de modifier le génome humain semble envisageable, quelles sont les limites à fixer ? Sur quoi se baser ? Bien que toujours à un stade expérimental, tous les acteurs s'accordent à penser qu'il est temps de mener une réflexion sur les enjeux éthiques de CRISPR Cas9. Le monde scientifique mais aussi la société se sont donc inquiétés des dérives potentielles d'une telle technologie. A l'initiative de plusieurs sociétés scientifiques (USA, Royaume-Uni, Chine), un Sommet regroupant des experts mondiaux en matière de génétique et d'éthique s'est d'ailleurs tenu en décembre 2015 à Washington, pour débattre des questions soulevées par les nouvelles prouesses technologiques en matière de modification génétique. Comme le fait remarquer un participant au Sommet : « *lorsque nous ne pouvions pas le faire, c'était facile de dire que nous ne le devons pas* ».



Au niveau de la médecine, la thérapie génique est l'un des grands enjeux, et crée beaucoup de controverses. La thérapie génique somatique est déjà à l'essai au niveau clinique, et est plutôt bien admise dans l'opinion publique. Cependant, l'engouement que peut susciter cette approche ne doit pas occulter les dangers présents, ainsi que les enjeux moraux de cette « nouvelle médecine ». Ainsi, le nouvel espoir pour la thérapie génique que représente CRISPR Cas9 devrait permettre de réparer un gène avec plus de précision. Mais nous ne sommes pas à l'abri d'imprécisions ou d'erreurs dans certaines cellules. Lors des premiers essais concluant de thérapie génique, visant à soigner des enfants atteints de SCID-X (une immunodéficience sévère due à un gène du chromosome X), quatre de la vingtaine de patients soignés avaient ainsi développé une leucémie. Il s'agit ici d'être prudent dans les essais sur humains.

La thérapie génique germinale est encore plus controversée. Début 2015, une équipe de chercheurs chinois a publié une étude dans laquelle ils expliquent avoir tenté de corriger génétiquement une maladie grave du sang, la β -thalassémie, en modifiant le gène responsable avec CRISPR Cas9. L'équipe a utilisé des embryons non viables, afin d'essayer d'éviter de créer trop de polémiques. Leurs essais de réparation du génome se sont révélés plutôt infructueux. Leur conclusion est que la technologie est encore trop immature pour pouvoir envisager de vraiment modifier le génome d'embryons de manière efficace. Ils montrent ainsi que les révolutions attendues de la découverte de CRISPR Cas9 ne sont pas aussi proches que ce que l'on pensait. Ils ont trouvé un nombre plus important que prévu de mutations non désirées, dites « off-target », qui peuvent mener à d'autres problèmes, voire le développement de cancers. Néanmoins, un pas avait été franchi et la communauté scientifique s'en est immédiatement alarmée.

Au début de cette année, pour la première fois au Royaume-Uni, des chercheurs ont été autorisés à modifier des embryons humains avec CRISPR Cas9, à des fins de recherche fondamentale. Dans ce

cas-ci, les recherches viseront à comprendre les mécanismes du développement des embryons dans les stades précoces du développement humain. Ces embryons ne seront pas conservés plus de 7 jours.

Mais la porte qui vient d'être ouverte inquiète et divise la communauté scientifique. Certains voient dans la recherche sur embryons la juste évolution des progrès technologiques, et un moyen formidable de mener des études fondamentales sur le développement précoce, sur certaines maladies, et sur l'influence de gènes particuliers. D'autres prédisent des dérives et craignent qu'on ne dépasse un seuil moral. L'étude chinoise, en particulier, inquiète. Ils voient venir au bout du tournant la modification d'embryons afin de concevoir des humains génétiquement modifiés, dans lesquels certains gènes auraient été sélectionnés ou améliorés.

De plus, si certains peuvent tout à fait concevoir de corriger des gènes menant à des maladies mortelles, il n'est pas évident de choisir quelles maladies, quels gènes défectueux devraient être corrigés. Certains pensent qu'utiliser les moyens que nous avons pour éliminer rapidement les maladies potentiellement mortelles est un devoir. Mais, comme l'explique Tom Shakespeare, sociologue médical à l'Université de East Anglia, au Royaume-Uni, « dès que l'on s'éloigne de l'archétype de la maladie mortelle, on a un débat pour savoir si une maladie rend vraiment la vie insupportable ».

Lorsque l'on donne la parole à des personnes souffrant de maladies génétiques, on s'aperçoit également que, là aussi, les avis divergent. Ethan Weiss, médecin et chercheur à l'Université de Californie, a demandé à sa fille, souffrant de graves problèmes de vue dus à son albinisme, si elle aurait aimé qu'on corrige cette mutation avant sa naissance. Elle a répondu que non, sans hésitation. En écoutant d'autres personnes souffrant de handicaps congénitaux, on s'aperçoit qu'une bonne partie d'entre eux considèrent que si leur handicap les rend différents, ce n'est pas nécessairement vécu comme négatif. Certains le vivent même comme une richesse, et ne renonceraient pas à leur « particularité ». Les opinions dépendent notamment de la gravité de la maladie ou du handicap. Des débats ont lieu pour sur le fait de savoir si certains traits, telle que la surdité, devraient en fait plutôt être considérés comme une source de diversité et une richesse chez les humains, et non comme un vrai handicap. Ne touche-t-on pas ici à ce qui fait une partie de la diversité de l'espèce humaine ?

Par exemple, certaines immunodéficiences sont dues à l'absence d'un seul gène, et forcent les enfants, pour lesquels la moindre infection peut être fatale, à grandir dans un environnement compl  tement aseptisé (« enfants-bulles »). Mais le traitement génétique d'autres maladies pourraient alors être envisagés, pour des maladies parfois lourdes, et dont le coût pour la société est conséquent. Devrait-on pour autant envisager de les corriger ? On connaît aujourd'hui un certain nombre de gènes qui, muté, donnent une très faible probabilité de développer certains cancers. Doit-on pour autant envisager de les corriger ? En clair, où s'arrête-t-on ? Si on ouvre la porte de manipulation des embryons, ce sont des questions auxquelles il est important de répondre.

Mesurer les risques

Jennifer Doudna, une des chercheuses à l'origine de la technologie CRISPR Cas9, pense que la recherche devrait continuer à plein régime. Cependant, elle considère que les tentatives d'altération de gènes dans les embryons humains ou dans les cellules reproductrices devraient attendre que les implications d'un changement qui toucherait non seulement une personne, mais aussi toute sa descendance, soient entièrement connues tant des chercheurs et des médecins, que du public. « Je pense que rien qu'essayer d'avoir une idée de comment un changement désiré influencerait la fonction et le développement d'un organisme ou d'un embryon va déjà être un gros travail, et

pourrait prendre une dizaine d'années. Avons-nous assez de régulations en place pour faire ce type de travail, ou avons-nous besoin que plus de mesures régulatrices soient mises en place ? »

George Church, de la Harvard Medical School, considère, quant à lui, que bannir la modification génétique de cellules reproductrices pourrait gravement entraver les meilleures recherches médicales et rediriger ces pratiques vers la clandestinité.

Certains craignent qu'autoriser des manipulations génétiques d'embryons humains avec CRISPR donne une image très négative de la technique auprès du public, ce qui pourrait aboutir à freiner d'autres recherches prometteuses.

Les chercheurs s'accordent en tout cas à dire que les recherches doivent continuer en vue de comprendre les risques liés aux modifications du génome humain, en testant CRISPR en profondeur. Mais il n'est probablement pas possible de prédire toutes les erreurs potentielles, les interactions génétiques ou les conséquences inattendues.

Quelques notions

ADN : (acide désoxyribonucléique) longue molécule présente dans toutes les cellules vivantes et qui sert de support à l'information génétique.

Base : molécule de base constituant l'ADN. Une suite de base forme un motif particulier, comme des lettres forment un mot.

Génome : l'ensemble du matériel génétique d'un individu ou d'une espèce codée dans son ADN. Le génome est l'ensemble du patrimoine génétique d'un individu. Il est ce qui définit une espèce, et un individu à part entière.

Gène : Segment d'ADN contrôlant la manifestation et la transmission d'un caractère héréditaire déterminé.



http://www.nature.com/polopoly_fs/7.26692.1433173527!/image/CRISPR-2.jpg_gen/derivatives/landscape_630/CRISPR-2.jpg

Stella Dederen (ULg)