

NOTE de VEILLE



janvier 2018

Tous les mois, retrouvez à travers les notes de veille, un dyptique Tendances globales / Actualités locales sur l'innovation et les mondes numériques décrypté par Unitec

CRISPR : LA HAUTE COUTURE S'INVITE DANS LES GÈNES

CRISPR : ces 6 lettres (pour Clustered regularly interspaced short palindromic repeats¹) pourraient bien changer la face du monde. Avec un marché estimé à **13 milliards de dollars en 2025**, une **guerre** pour l'obtention de la reconnaissance de la paternité et des brevets associés, des potentialités en termes de **thérapies géniques** incroyables mais des questions éthiques innombrables, CRISPR est LE sujet qui agite le milieu de la santé et des biotechnologies depuis quelques années. Retour sur un phénomène qui n'est qu'à ses balbutiements et qui pourrait signer « **la mort de la mort** » dans les années à venir.

● Une découverte majeure pour la science

Présenté comme la **découverte technologique du siècle**, CRISPR peut être comparé à des « ciseaux moléculaires » capable de découper des séquences d'ADN. Plus précisément, CRISPR est composé de deux outils : une protéine découpeuse d'ADN dénommée Cas9² et un brin d'ARN, dit « ARN-guide », qui guide l'**enzyme Cas9** sur la section du ruban d'ADN que l'on souhaite découper. Grâce à CRISPR-Cas9 il est possible de cibler un gène donné, de le sectionner et de le remplacer par un gène variant, ouvrant ainsi la possibilité de **réécrire le code ADN** de tout être vivant. Observé pour la première fois en 1987, par des chercheurs japonais, chez la bactérie *Escherichia coli*, CRISPR est, en fait, des séquences d'ADN de virus que les bactéries ont intégrées à leur propre

génom. Agissant à la manière d'un vaccin, elles sont gardées en mémoire par la bactérie pour l'aider à combattre d'éventuelles invasions.

Il faudra attendre 2012³ et la collaboration entre **Emmanuelle Charpentier** et **Jennifer Doudna** pour voir CRISPR sortir des conversations de laboratoire. Parties d'une intuition, elles vont **détourner le système CRISPR** pour qu'il s'attaque non plus à l'ADN d'un virus, mais à celui d'une cellule hôte, permettant ainsi d'éditer son génome, ouvrant la porte à une **révolution annoncée** dans la génétique. Le potentiel médical que représente CRISPR attire les investisseurs et autres business angels. Bill Gates a participé à une **levée de fonds de plus de 120 millions de dollars** d'une startup, **Editas Medecine**, dont l'objectif est d'**éradiquer certaines maladies génétiques** pour lesquelles pas ou peu de solutions médicales existent. Si la recherche sur CRISPR sort des laboratoires publics de recherche fondamentale c'est que cette solution est **peu coûteuse** et **très facile à mettre en place** attirant ainsi startups et investisseurs.

● Toutes les sciences du vivant concernées

Depuis 2012, les annonces concernant l'utilisation de la technologie CRISPR ne cessent de paraître⁴.

« La seule façon de véritablement guérir une personne d'une maladie génétique,

c'est de corriger la ou les mutations génétiques associées ». Cette phrase de **David Bikard**, directeur du laboratoire de biologie de synthèse de l'Institut Pasteur, montre les espoirs fondés en CRISPR pour venir à bout des maladies génétiques⁵. De nombreuses startups se sont placées sur ce créneau du génie génétique.

Eligo Bioscience, startup installée à l'Institut Pasteur, utilise la technologie CRISPR pour développer des « eligobiotiques », une nouvelle forme d'antibiotiques plus puissants et plus précis ciblant directement les bactéries incriminées et permettant de **détruire les bactéries résistantes aux antibiotiques**. **Collectis**, autre entreprise française, vient d'obtenir le **brevet européen** permettant d'utiliser CRISPR dans les cellules lymphocytes T pour le traitement du cancer. **L'Université de Cardiff** travaille également sur cette problématique. **Exonics Therapeutics** vient de **lever 40 millions de dollars** auprès d'investisseurs pour financer ses recherches sur la maladie de Duchenne et autres **maladies génétiques neuromusculaires**. **Locus Biosciences**, de son côté, vient de lever 19 millions de dollars, afin d'améliorer ses recherches sur les antimicrobiens grâce à **CRISPR-Cas3**. **Intellia Therapeutics** met l'accent sur la recherche d'interventions non permanentes de CRISPR en désactivant ou en activant des informations présentes dans l'ADN le temps d'un traitement. **Bayer et Crispr Therapeutics** viennent de lancer une joint-venture autour de la technologie CRISPR confirmant ainsi **l'intérêt pour**

1 Courtes répétitions palindromiques groupées et régulièrement espacées, en français.

2 Pour CRISPR associated protein 9.

3 Pour une chronologie complète : <https://www.broadinstitute.org/what-broad/areas-focus/project-spotlight/crispr-timeline>

4 Une revue scientifique sera même lancée en 2018 : <http://www.crisprjournal.com/>

5 CRISPR Therapeutics vient de demander l'autorisation auprès des autorités de régulation européennes de débiter des essais cliniques sur l'homme pour le traitement de la maladie la bêta-thalassémie.

les grands groupes pharmaceutiques pour cette innovation. Enfin, CRISPR suscite également de **grandes attentes pour tous les malades du SIDA** puisque des essais cliniques sur des souris ont montré qu'il était possible d'envisager à plus ou moins long terme l'utilisation des ciseaux moléculaires pour éradiquer la maladie.

Si le milieu médical est en pleine effervescence, d'autres secteurs d'activité misent gros sur cette technologie. L'agriculture est en première ligne bien évidemment. En 2015, **Yinong Yang**, chercheur en pathologies des plantes à l'Université de Pennsylvanie a utilisé la méthode CRISPR-cas9 pour éditer le génome d'un champignon de Paris afin d'« éteindre » les gènes responsables de l'oxydation⁶. Une équipe de chercheurs japonais a mis au point une variété de **tomates sans pépins** qui n'ont plus besoin des abeilles pour être pollinisées⁷. En Afrique, le manioc, une racine qui nourrit plus de 500 millions de personnes, est menacé par un virus, mais des chercheurs travaillent à **l'amélioration de la résistance de la plante** grâce à la technologie CRISPR. Technologie qui permet par ailleurs d'obtenir des **vaches résistant à la tuberculose**, des **vaches laitières dépourvues de cornes** leur évitant de se blesser dans les étables, **des souris guéries de la surdité**, ou du **blé résistant au mildiou**. **Revivacor** et **Enegeis** travaillent sur les technologies de xénogreffe à partir d'un porc génétiquement modifié par CRISPR capable de produire des anticorps humains et des organes transplantables à l'homme sans rejet.

D'autres utilisations de CRISPR sont en développement : lutter contre les **intolérances alimentaires**, transformer la **peau en détecteur de diabète**, pro-

duire du **biocarburant**, travailler sur les **nanoparticules, encoder des données dans l'ADN** ou encore produire une **bactérie qui enregistrerait** en temps réel l'activité d'un organisme ou d'un système vivant. Face à ce déferlement d'idées nouvelles, **startups** et **grands groupes** investissent massivement dans cette technologie. Certains proposant même une **plateforme ouverte aux chercheurs** voulant utiliser CRISPR dans leurs investigations scientifiques.

Une découverte qui n'est pas sans poser question

L'enthousiasme autour de la technologie CRISPR soulève toutefois bien des interrogations. Car, même si cette technologie semble supérieure aux autres « ciseaux moléculaires⁸ », elle reste perfectible. Plusieurs mises en garde ont été émises à l'égard des chercheurs qui veulent utiliser CRISPR. La première alarme concerne les « off-target effects » qui désignent les modifications non désirées d'ADN. Ainsi, des chercheurs ayant utilisé CRISPR-Cas9 pour traiter de la cécité chez la souris se sont aperçus que les souris traitées avec cette technologie présentaient des **mutations génétiques non désirées**. Cette question est d'autant plus importante que CRISPR-Cas9 peut être utilisé sur deux types de cellules : les cellules différenciées d'un organisme, auquel cas les modifications introduites ne se transmettent pas à sa descendance ; mais aussi les cellules reproductrices, pour lesquelles ces modifications sont transmissibles, et donc en mesure d'orienter l'évolution d'une espèce. C'est ce qu'on appelle le « **gene drive** » (et il s'agit là de la deuxième mise en garde) : l'idée est de lâcher dans la nature des individus génétiquement modifiés pour qu'ils

se reproduisent avec des individus « normaux » afin d'inoculer à leurs descendants les gènes modifiés. En quelques générations, l'ensemble de la population pourrait posséder les gènes modifiés. Il serait ainsi possible d'éradiquer des maladies entières, de réduire la présence d'espèces invasives, etc. La Nouvelle-Zélande aurait déjà lancé **un programme d'éradication des rats** par voie génétique. D'autres (notamment **soutenus par la Fondation Bill Gates**) prônent l'utilisation de CRISPR pour **éradiquer le moustique** responsable de la transmission de la malaria. Si, à l'échelle moléculaire les résultats sont probants, **les risques à l'échelle de l'écosystème** planétaire sont particulièrement préoccupants pour les **scientifiques**⁹.

Enfin des voix s'élèvent pour prévenir qu'avec CRISPR la modification génétique des embryons d'humains et la possibilité de corriger a priori les altérations conduisant à la naissance d'enfants porteurs de maladies génétiques sont possibles. Aux Etats-Unis, une équipe de chercheurs a annoncé avoir utilisé CRISPR pour **éditer le génome d'un embryon humain** de manière beaucoup plus fine et précise que les **premières tentatives chinoises**. Si les américains refusent pour l'heure d'introduire ces embryons génétiquement modifiés dans l'utérus d'une femme, la question d'une **dérive eugéniste** se pose avec **acuité** d'autant plus que **l'Académie Nationale des Sciences** approuve, sous certaines conditions, la modification de gènes responsables de graves maladies de l'embryon. Mais aujourd'hui déjà, de **nouvelles technologies** semblent vouloir **concurrencer CRISPR**.

Alexandre Bertin

6 Le département américain de l'agriculture (USDA) a jugé que son administration « n'avait pas le pouvoir d'encadrer la culture d'un champignon de Paris génétiquement modifié par CRISPR ». Cette « décision équivaut à un feu vert pour l'utilisation de la nouvelle variété ».

7 Ces recherches existaient avant CRISPR mais coûtaient cher et étaient moins efficace.

8 <https://fr.wikipedia.org/wiki/M%C3%A9ganuc%C3%A9ase>

9 <https://www.quantamagazine.org/new-model-warns-about-crispr-gene-drives-in-the-wild-20171116/>

Vous pouvez nous suggérer des thèmes que vous souhaiteriez voir traités dans une prochaine Note (ou Dossier) de Veille :

veille@unitec.fr | communication@digital-aquitaine.com



avec le soutien de

