

La révolution CRISPR tient ses promesses

Dix ans après sa découverte, l'outil d'édition du génome a ouvert des perspectives enthousiasmantes pour la médecine.

PAULINE FRÉOUR

GÉNÉTIQUE Une décennie : temps qui peut paraître long au quotidien mais qui, dans le domaine de la recherche, est relativement court. Or, l'impact de la technologie CRISPR-Cas9, un fantastique outil de manipulation du code génétique, en si peu de temps, est impressionnant. Et comme l'édition du génome a des applications dans tous les champs de la biologie, ce sont toutes les sciences de la vie qui en profitent.

Parfois décrit comme un « ciseau génétique de précision », l'outil CRISPR-Cas9 se sert d'une protéine capable de couper un double brin d'ADN, couplée à un ARN guide (pour savoir où intervenir dans le matériel génétique). La technique a été mise au point grâce à la collaboration de la Française Emmanuelle Charpentier, directrice du centre de recherche Max-Planck pour la science des pathogènes à Berlin, avec l'Américaine Jennifer Doudna, professeur à l'université de Berkeley, en Californie. Huit ans seulement après leur publication initiale de 2012, elles ont reçu le prix Nobel de chimie.

Après dix ans d'existence, la technologie s'est diffusée dans les laboratoires de recherche du monde entier, où sa simplicité d'utilisation et sa versatilité ont donné un coup d'accélérateur à de nombreux projets. Profitant en parallèle d'autres avancées techniques, comme la baisse de coût du séquençage génomique, le monde scientifique s'est emparé de l'outil, et n'a pas tardé d'ailleurs à lui inventer de nouveaux développements pour surmonter ses limites initiales. « Les applications de cette convergence technologique sont vastes, et majeures – et tout cela a lieu maintenant », résume Jennifer Doudna dans la revue *Science* ce jeudi, dans un article dressant un bilan des dix dernières années.

Le développement le plus prometteur est sans doute l'« édition de base ». Là où la version originale du « ciseau » CRISPR induit une cassure du double brin d'ADN, avec un risque non négligeable de ratés et d'imprécisions, cette technologie déri-



Le 7 octobre 2020, à Stockholm, lors de l'annonce de l'attribution du prix Nobel de chimie à Emmanuelle Charpentier et à Jennifer A. Doudna pour leur technique CRISPR-Cas9.

vé, présentée pour la première fois en 2016, consiste à apporter à l'endroit voulu une enzyme qui, par réaction chimique, va modifier la base (nucléotide) en lui retirant un élément aminé. Pour rappel, l'ADN est constitué d'une succession de paires de nucléotides A-G et C-T. L'édition permet de transformer un A en G, et un C en T. Cette simple modification peut corriger, inactiver ou reproduire une mutation d'un gène.

La recherche médicale est certainement le champ qui bénéficie le plus de ces innovations. « On l'utilise pour beaucoup de choses dans nos laboratoires, c'est impressionnant », témoigne Annarita Miccio, directrice à l'Institut Imagine pour les maladies rares. L'atout de la technologie n'est pas seulement le gain de temps obtenu. « CRISPR-Cas9 est aussi plus facile à utiliser que d'autres nucléases plus anciennes d'édition du génome, pour lesquelles il nous fallait alors collaborer avec des spécialistes de la technologie », souligne la chercheuse.

CRISPR-Cas9 a dès le départ facilité l'étude de gènes précis dans une pathologie donnée, car un « simple » coup de ciseau permet de bloquer leur action et d'en étudier les conséquences. L'outil a également accéléré l'accès à des animaux modélisant certaines maladies. « Cela a réduit le temps nécessaire pour mettre au

point une souris génétiquement modifiée d'un an à seulement quatre semaines », écrit Jennifer Doudna. CRISPR est aussi utilisé pour modéliser des cellules humaines malades qu'il est impossible de prélever chez les patients (dans le cerveau par exemple).

« Les applications de CRISPR sont trop nombreuses pour être listées de façon extensive »

JENNIFER DOUDNA, PRIX NOBEL DE CHIMIE 2020, AVEC EMMANUELLE CHARPENTIER

Mais c'est bien sûr l'avènement de nouvelles thérapies géniques qui est le plus attendu. Dans son article, le Pr Doudna rappelle ainsi que la technologie a « posé les bases » pour des essais cliniques de thérapies dans la drépanocytose, la bêta-thalassémie, l'amylose TTR, l'hypercholestérolémie familiale et une maladie ophtalmologique dégénérative, et que d'autres essais sont programmés sur la progéria, le déficit immunitaire combiné sévère et d'autres maladies plus courantes (cancers, sida). « Les applications de CRISPR sont trop nombreuses pour être listées de façon extensive », note

le Prix Nobel. Mais la drépanocytose est un exemple parlant, poursuit-elle : « Au moins huit essais cliniques approuvés par la FDA (agence américaine du médicament, NDLR) sont en cours ou devraient bientôt commencer. La première validation par la FDA est attendue en 2023. » En mai dernier, au Royaume-Uni, une adolescente de 13 ans a été la première personne au monde à recevoir un traitement reposant sur l'édition de base génomique. En un mois, sa leucémie, sur laquelle aucun traitement n'avait fonctionné, était devenue indétectable.

Annarita Miccio, dont le laboratoire travaille sur deux maladies de l'hémoglobine, la drépanocytose et la bêta-thalassémie, explique en quoi CRISPR-Cas9 a changé la donne. Pour ces deux maladies, la stratégie visée consiste à réactiver le gène contrôlant l'hémoglobine fœtale, qui fonctionne chez tout le monde dans les premiers mois de vie. Pour cela, les cellules souches hématopoïétiques (qui fabriquent les globules) sont prélevées sur le patient, traitées et réinjectées après une légère chimiothérapie. « Il existe déjà une thérapie génique utilisant des lentivirus comme vecteurs pour le gène correcteur, mais il y a des limites à leur efficacité. CRISPR a permis d'augmenter le taux d'expression du gène et donc l'efficacité thérapeutique. »

Mais comme dans toute innovation médicale, aussi enthousiasmante soit-elle, des effets indésirables sont à craindre, tout du moins à surveiller. C'est l'expertise développée par l'équipe Inserm du Pr François Moreau-Gaudry et du Dr Aurélie Bedel (U1312 Biothérapies des maladies génétiques et cancers), à l'université de Bordeaux. « Très vite, on a observé que CRISPR était moins précis qu'espéré : on appelle cela l'effet « off target » (hors cible), c'est-à-dire que le ciseau se trompe parfois de cible ou provoque des remaniements du chromosome », explique le Pr Moreau-Gaudry. « Cela nous inquiète, car ce sont des événements moléculaires que l'on retrouve dans le cancer », note Aurélie Bedel. Ce qui n'implique pas de suspendre les essais en cours, nuance-t-elle. Les essais cliniques visent, précisément, à mesurer l'innocuité d'un traitement. « À ce stade, on manque de recul pour savoir si ce que l'on observe en laboratoire aura des conséquences regrettables chez les patients. Toutefois, la deuxième génération d'outils, comme l'édition de base, plus précise, paraît préférable quand elle est adaptée. »

Une chose est sûre : l'histoire de CRISPR est loin d'être écrite. « Dans la thérapie génique, les premiers résultats sont extraordinaires, s'enthousiasme Aurélie Bedel. Et, chaque mois, une nouvelle avancée sort. » ■

Des modifications animales et végétales réservées à la recherche en Europe

« LES ALIMENTS édités grâce à CRISPR commencent déjà à arriver sur le marché », constate Jennifer Doudna, Prix Nobel de chimie, dans son article dans *Science* retraçant les dix premières années de la technologie d'édition du génome qu'elle a codéveloppée. Elle a en tête une variété de tomates dont les qualités nutritionnelles ont été améliorées, ainsi que deux espèces de poissons : une daurade produisant plus de chair, et un poisson-globe à la croissance accélérée, tous trois autorisés à la vente au Japon. « De leur côté, les États-Unis imaginent des applications à l'élevage, comme des vaches dépourvues de cornes, pour éviter qu'elles ne se blessent, ou des porcs avec une musculature plus développée », explique Eric Pailhoux, directeur de recherche à l'Inrae.

L'aventure devrait aussi voir s'améliorer la technique de l'édition multiplex, qui permet d'intervenir sur plusieurs sites du génome à la fois, notamment chez les plantes, souligne Jennifer Doudna. Avec, en ligne de mire, une amélioration des cultures rendues résistantes aux herbicides, ou au rendement amélioré.

En Europe toutefois, l'édition génomique des espèces animales et végétales est réservée à la recherche. La production à des fins de commercialisation ne peut être envisagée, car le fruit de ces interventions est considéré comme un organisme génétiquement modifié.



CRISPR-Cas9 a permis d'améliorer les qualités de tomates, de daurades et de poissons-globes, tous autorisés à la vente au Japon. ANNA CHEKHARIN/STOCK.ADOBE.COM

Or une seule variété d'OGM est à ce jour autorisée à la culture sur le sol européen (le maïs MON810).

Laboratoire confiné

Jean-Luc Gallois, directeur de recherche à l'Inrae à la station d'Avignon de génétique et d'amélioration des fruits et légumes, se penche ainsi sur la modification sur des tomates d'un gène apparu naturellement chez le piment, protecteur contre certains virus. Il dispose pour cela d'un agrément et travaille dans un laboratoire confiné. Toutefois, les mutations induites via CRISPR dans les végétaux « ne sont pas distinguables de celles qui

surviennent naturellement quand on laisse faire la nature », souligne-t-il.

Les ciseaux génétiques ont aussi permis aux agronomes de faire d'importants progrès en science fondamentale. « Les outils dont on disposait auparavant ne fonctionnaient que sur la souris, explique Eric Pailhoux. Avec mon équipe, grâce à CRISPR-Cas9, nous avons ainsi mis en évidence des gènes intervenant dans la différenciation du sexe et des gonades chez de petits mammifères comme le lapin, ce qui permettra de faire avancer la recherche clinique chez l'homme sur les inversions de sexe ou certains troubles de la fertilité. Chez la souris, rien de semblable n'apparaissait. » ■

ARTCURIAL



Francesco FONTEBASSO
Venise, 1707-1769
Alexandre le Grand et la famille de Darius
Huile sur toile, de forme quadrilobée
128 x 129 cm
Estimation : 50 000 - 70 000 €

ESTIMATIONS GRATUITES
& CONFIDENTIELLES
Maîtres anciens & du XIX^e siècle

Vente aux enchères le 22 mars 2023
Clôture du catalogue mi-février

+33 (0)1 42 99 20 26

mfournier@artcurial.com