



# Idées débats, tribunes

## Antoine Danchin

GÉNÉTICIEN, MEMBRE  
DE L'ACADÉMIE DES SCIENCES

# CRISPR-Cas, accélérateur de la recherche génétique du XXI<sup>e</sup> siècle

Dans le cadre de notre partenariat avec l'Académie des sciences, des académiciens expliquent les nouvelles dimensions de l'observation scientifique en ce XXI<sup>e</sup> siècle. Une série pour comprendre comment, grâce aux progrès scientifiques et technologiques, se révèle un monde nouveau.

La recherche génétique avance à pas de géant grâce au CRISPR-Cas – les fameux « ciseaux génétiques » –, progrès technique qui permet des interventions inimaginables, il y a peu, sur le génome pour « chercher les erreurs et les corriger ». Un « Graal du génie génétique », dont Antoine Danchin, membre de l'Académie des sciences, pionnier de la biologie synthétique, expose la découverte et le fonctionnement, ainsi que les questions qu'il suscite sur la nature des modifications génétiques possibles et leurs potentielles conséquences à long terme sur le vivant.

L'atome de vie est la cellule, sorte d'ordinateur qui construirait des ordinateurs. On y distingue donc une machine qui lit et interprète un programme. Ce programme, l'ADN du génome, se décrit comme un texte écrit avec quatre lettres. Il joue le rôle d'une partition d'orchestre, où chaque musicien trouve les notes qu'il doit jouer, mais aussi sa position dans l'orchestre, et le moment où il doit jouer. Cette partition note aussi les intentions de son auteur, des commentaires sur les raisons du choix de tel ou tel

elle aura tendance à perdurer. Et comme la cellule se reproduit, en répliquant son programme, cette feuille sera facilement reproduite. Elle acquiert ainsi des caractères que nous connaissons tous, que ce soit dans notre vie animale quotidienne ou par nos ordinateurs : elle devient un virus.

Comme toujours dans ce qui vit, toute ouverture vers une fonction nouvelle ouvre la possibilité qu'émerge une fonction complémentaire. Une cellule qui reproduit un virus, généralement inutile ou nuisible, va découvrir le moyen d'y

copies du génome aux cellules filles. 2002, Utrecht. Ces régions omniprésentes sont renommées Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats (CRISPR, groupe de répétitions palindromiques courtes – « ressasser » est un palindrome –, régulièrement espacées), le nom qui leur est resté. Elles sont associées à des gènes codant des protéines (Cas, Crispr ASSociated) et deux d'entre elles interviennent dans le métabolisme du génome. 2005, Orsay, Alicante, Rockville. On retrouve dans certains virus, des séquences présentes dans l'îlot CRISPR du génome bactérien qui le rend immune à l'infection virale. Publication d'un inventaire de 45 familles de protéines Cas présentes dans toutes sortes de microbes. 2007 France, États-Unis, recherche industrielle. Le mécanisme général de leur genèse montre qu'il s'agit d'un moyen de transmettre la protection des bactéries contre leurs virus.

Ce mécanisme est très inattendu. Lors d'une première infection, un petit fragment du génome viral – qu'on peut voir comme une signature – est recopié dans l'îlot CRISPR, gardant ainsi la mémoire de l'infection. Lorsqu'un descendant de la bactérie sera infecté par un virus du même type, cette séquence sera aussitôt comparée au génome viral et reconnue par la

### *Modifier les génomes à volonté sans laisser de traces, le Graal du génie génétique.*

instrument, des remplacements possibles, et des fioritures qu'on peut ajouter ou omettre, en fonction des circonstances. Il n'y a bien sûr pas d'auteur, et les commentaires de la partition sont le résultat de la survie des cellules au cours des générations, dans un environnement toujours changeant.

La partition est fragile, l'enchaînement de ses feuilles peut changer. Certaines se détachent puis sont réunies à la partition d'une autre cellule. Mieux, si une feuille est protégée par un revêtement solide,

résister. Et c'est ainsi, comme défense des bactéries contre les envahissants virus, qu'est apparu ce que nous connaissons comme le système au barbare acronyme CRISPR-Cas.

#### **BRÈVE HISTOIRE DE CRISPR**

1987, Osaka. Le génome du colibacille contient une région où le texte est formé de petites répétitions. 1995, Alicante. Cette découverte se répète dans une famille de microbes exotiques. Ces répétitions, TREP (Tandem REPEATS), interviennent lors de la transmission des



B. EYHANN

## Un progrès technologique majeur qui ouvre des questions nouvelles quant à ses conséquences sur le vivant.

bactérie. Une machinerie ad hoc détruira alors le virus.

Cette découverte ouvre d'importantes perspectives, non encore explorées, pour comprendre les génomes animaux : le génome humain contient 8 % de séquences virales et rien n'interdit de penser que certaines d'entre elles participent à l'immunité contre les virus. 2008 Wageningen, Athens. Les protéines Cas forment un complexe désormais nommé « Cascade ». Comme elles insèrent une signature au sein des îlots CRISPR, elles doivent couper le génome bactérien en un point précis. Maîtriser cette mécanique permettrait de modifier n'importe quel génome en n'importe quel point, le Graal du génie génétique depuis près de cinquante ans. 2011-2012 Berkeley, Umea. Un système simplifié réali-

sant cette prouesse est mis au point. Le nombre des publications de ses améliorations techniques successives appliquées à toutes sortes d'organismes augmente de façon exponentielle (déjà plus de 7000 articles).

### RAPIDITÉ INÉDITE

Les applications de la technologie sont les mêmes que celles qui ont été discutées depuis un demi-siècle. Comme pour les épreuves d'un texte écrit, on veut chercher les erreurs et les corriger. Pour le cancer, où l'on identifie les gènes qui permettent la multiplication des cellules tumorales, on veut les détruire, tout en introduisant des freins à la multiplication. Pourquoi la « folie CRISPR » ? C'est que les techniques utilisées jusqu'alors, pour n'être pas trop laborieuses, laissaient des

traces dans les génomes modifiés. Aujourd'hui, une mutation obtenue par CRISPR ne se distingue pas d'une mutation apparue spontanément. Pour modifier plusieurs gènes, il fallait agir séquentiellement. CRISPR peut réaliser les modifications du génome en parallèle, donc beaucoup plus vite. On a ainsi produit des champignons ou des pommes qui ne brunissent pas à l'air, ce qui nécessite l'inactivation simultanée de plusieurs gènes.

### DOMAINES INEXPLORÉS

En raison de la relative facilité de sa mise en œuvre pour des modifications en parallèle, cette technologie peut explorer des domaines nouveaux. Manipuler le génome des insectes vecteurs de maladies pourrait diminuer leur rôle néfaste. Au contraire des objets habituels de la physique dont les effets sont bien délimités, les génomes se multiplient, puis se répandent sur la terre entière. Partant de quelques individus, il devient possible grâce à la reproduction sexuée de modifier entièrement une population, très vite si le temps de génération de l'organisme est court.

On peut ainsi rendre les moustiques incapables de transmettre un virus ou un parasite, via la modification ciblée de leurs gamètes. Ce « forçage génétique » semble bienvenu du point de vue de la lutte contre les maladies transmises par des insectes. Mais ses conséquences sont totalement inconnues. En effet, l'hybridation entre espèces voisines est un phénomène ubiquiste, et il est possible que la modification d'une espèce de moustique se répande progressivement à d'autres espèces, sans qu'on puisse exercer aucun contrôle. L'analyse des génomes animaux montre que des événements de ce genre ont eu lieu dans le passé, et que de nombreuses espèces ont été ainsi envahies par des éléments génétiques sans qu'on puisse avoir une idée de ce que cela a pu modifier dans les équilibres naturels, et dans l'évolution des espèces. Nouvel avatar du génie génétique, la technologie CRISPR-Cas a l'avenir pour elle, sans qu'on puisse bien mesurer ses conséquences lointaines. ★

POUR EN SAVOIR PLUS

LE SITE DE L'ACADÉMIE DES SCIENCES : [WWW.ACADEMIE-SCIENCES.FR](http://WWW.ACADEMIE-SCIENCES.FR)

Rapport sur « les enjeux économiques, environnementaux, sanitaires et éthiques des biotechnologies à la lumière des nouvelles pistes de recherche », Sénat, Assemblée nationale, avril 2017 : <https://www.senat.fr/rap/r16-507-1/r16-507-11.pdf>

« Ciseaux génétiques et éthique », in « Actualités scientifiques. Séance de l'Académie des sciences », n° 1, 27 juin 2017 : <http://www.academie-sciences.fr/fr/Actualites-scientifiques/ciseaux-genetiques-et-ethique.html>

Synthèse du rapport du Conseil national consultatif pour la biosécurité sur « les risques associés à un usage dual des techniques de synthèse et de modification programmée des génomes », Académie des sciences-SGDSN, 2017 : <http://www.sgdns.gouv.fr/uploads/2017/02/20170201-synthese-rapport-cncc-7fevrier-pièce-jointe-nxx2.pdf>

« CRISPR-Cas9 : une méthode révolutionnaire », vidéo de l'Inserm : <https://www.youtube.com/watch?v=RplWR12npqM>

« CRISPR-Cas9 : l'origine de la découverte », vidéo du fonds de recherche du Québec : <https://www.youtube.com/watch?v=Bz0aN5qEkyw>