



PHOTO FOTOLIA

L'édition d'ADN: ANGE OU DÉMON

Une percée scientifique majeure est en train de bouleverser notre approche des maladies génétiques. La méthode CRISPR-Cas9 permet de modifier la séquence de n'importe quel ADN, une propriété qui a été récemment utilisée pour corriger un défaut génétique responsable de la myopathie de Duchenne. Mais la possibilité d'éditer à volonté le patrimoine génétique humain avec cet outil révolutionnaire soulève également bien des questions éthiques.

L'acronyme CRISPR désigne les «Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats» (courtes répétitions palindromiques groupées et régulièrement espacées) retrouvées chez certaines bactéries. Ce charabia ne veut évidemment rien dire pour le commun des mortels, mais on peut simplifier en disant que le CRISPR est un mécanisme de défense élaboré par ces bactéries pour se défendre contre les virus (phages) qui les attaquent.

Un mécanisme qui est d'ailleurs fort ingénieux: lorsqu'une bactérie est infectée pour la première fois par un phage, le système CRISPR-Cas de la bactérie découpe l'ADN du virus en petits morceaux et conserve précieusement ces

fragments dans son génome pour mémoriser le passage du virus. Lorsqu'un autre virus similaire infecte la bactérie, il est immédiatement accueilli par des versions complémentaires de ces fragments (ARNc) qui vont se fixer sur l'ADN du virus et entraîner l'activation de l'enzyme Cas9. Le complexe ARNc-Cas9 permet alors la coupure de l'ADN intrus et tue dans l'oeuf la tentative d'infection par le virus. Le système CRISPR-Cas9 peut donc être considéré comme une forme primitive d'immunité au niveau cellulaire, capable de reconnaître un ennemi en conservant la mémoire de son ADN.

MODIFIER L'ADN

Tout ça est bien utile aux bactéries, mais en quoi le système CRISPR-Cas9 peut-il jouer un rôle dans la santé humaine? C'est aux savants biologistes Jennifer Doudna et Emmanuelle Charpentier que l'on doit cet éclair de génie: si l'ARNc est capable de guider l'enzyme Cas9 vers les séquences d'ADN d'un virus et de couper spécifiquement l'ADN à cet endroit, pourrait-on adapter ce système de façon à guider l'enzyme vers la région de notre choix dans l'ADN humain? La réponse est oui et cette découverte est en train de complètement révolutionner la recherche biomédicale, tant au niveau fondamental qu'appliqué.

Trois articles publiés le 22 janvier dernier dans la revue *Science*¹

illustrent bien l'énorme potentiel de la CRISPR-Cas9. Dans les trois cas, des savants ont utilisé le système CRISPR-Cas9 pour corriger une anomalie responsable de la myopathie de Duchenne, maladie causée par des mutations dans le gène de la dystrophine, une protéine essentielle à la structure des cellules musculaires. Dans les formes les plus graves de la maladie, la dégénérescence progressive des muscles mène à une mort prématurée (aux environs de 30 ans), souvent des suites d'une cardiomyopathie.

Les résultats obtenus par les scientifiques permettent toutefois d'envisager une façon de traiter la maladie. En intégrant le système de réparation de l'ADN de la dystrophine dans un virus inoffensif (adénovirus), capable d'infecter l'ensemble des cellules musculaires d'un animal, ils ont observé que la protéine commençait à être produite par les muscles quelques semaines après l'infection, avec une amélioration parallèle de la capacité musculaire de l'animal².

LIMITES D'APPLICATION ?

C'est cependant l'utilisation de CRISPR-Cas9 dans les ovules, spermatozoïdes ou cellules souches pluripotentes qui préoccupe de plus en plus les spécialistes, car l'ADN de ces cellules est transmis aux générations futures et toute modification à cet ADN le sera donc forcément.

Il est peut-être tentant d'éliminer certains défauts génétiques à la source en modifiant l'ADN de ces cellules, mais la prudence s'impose, du moins dans l'état actuel des connaissances. D'une part, la méthode actuelle n'est pas parfaite, ce qui pourrait introduire des mutations aléatoires dans le génome et avoir des conséquences incalculables. D'autre part, les maladies causées par un seul gène défectueux sont assez rares et peuvent souvent être prévenues en sélectionnant des embryons produits par fécondation in vitro, une technique beaucoup moins complexe que la modification génétique des cellules germinales.

Chose certaine, on peut déjà prévoir que les méthodes d'édition de l'ADN se perfectionneront au cours des prochaines années et soulèveront d'importantes questions éthiques. C'est toute la société qui doit réfléchir aux applications de l'édition de gènes, non seulement pour ses effets sur nos vies actuelles, mais aussi sur les générations futures.

¹ Jinek M et coll. A programmable dual-RNA-guided DNA endonuclease in adaptive bacterial immunity. *Science*, 2012; 337: 816-21.

² Long C et coll. Postnatal genome editing partially restores dystrophin expression in a mouse model of muscular dystrophy. *Science*, 2016; 351: 400-3.