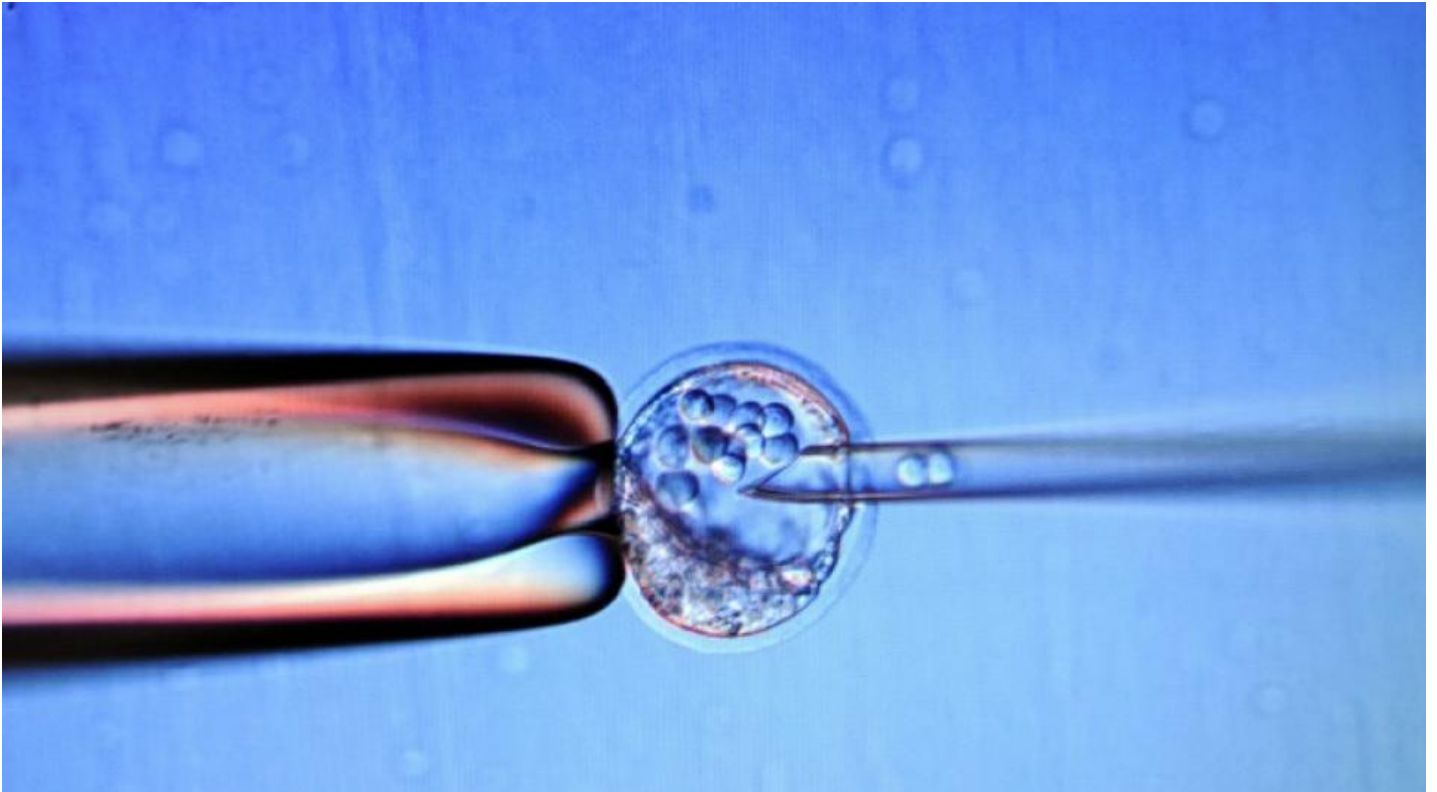


L'autre grande nouvelle de la semaine : les chercheurs d'Harvard se lancent dans la compétition internationale CRISPR malgré la polémique sur les bébés génétiquement modifiés chinois



Alors que le monde s'indigne de la modification génétique de bébés chinois, l'université de Harvard envisage-t-elle aussi d'utiliser la technique CRISPR pour modifier l'ADN de spermatozoïdes.

Avec Stéphane
Gayet

Atlantico : Alors que le monde s'indigne de la modification génétique de deux bébés chinois, l'université de Harvard envisage-t-elle aussi d'utiliser la technique CRISPR pour modifier l'ADN de spermatozoïdes, avec l'objectif de déterminer s'il est possible de créer des bébés fécondés in vitro présentant un risque considérablement réduit de développer la maladie d'Alzheimer. En quoi le projet envisagé à Harvard est-il différent, sur le plan scientifique ? En quoi consiste-t-il, dans le détail ?

Stéphane Gayet : On ne peut pas faire l'économie de quelques notions de base.

Le génome humain est le plan de fabrication d'un être vivant

Le génome d'un être humain peut être assimilé à son **plan de fabrication**. Le spermatozoïde apporte la moitié du futur génome et l'ovocyte en contient l'autre moitié. Chacun d'eux est déjà le fruit d'une **sélection aléatoire** qui s'est opérée chez le père et chez la mère. Chaque être humain est différent de tous les autres, car il résulte d'une **combinaison aléatoire aux possibilités infinies**. Nous sommes toutes et tous des personnes absolument uniques, exception faite des vrais jumeaux dits homozygotes (d'un même œuf).

Nous avons donc tous notre plan de fabrication qui nous est personnel, c'est notre **génome**. Mais le plan de fabrication **ne fait pas tout**. Si l'on considère le plan de construction d'une maison, avec un même plan, on peut obtenir des maisons très différentes. Car, selon qu'il est exécuté à Nice ou à Lille, par un maçon italien ou irlandais, selon le choix qui sera fait pour sa couverture, ses fenêtres, son revêtement de façade, ses aménagements intérieurs, son ameublement, ses finitions, ses plantations, etc., on peut obtenir des **maisons bien différentes**. Le plan de construction est l'équivalent de notre génome, tout ce qui n'est pas prévu par le plan de construction, de notre **épigénome**. Ce dernier est fonction de l'environnement, des circonstances, du climat, du travail, du soin... c'est-à-dire de ce qui n'est **pas prédéterminé**. Toutefois, on sait aujourd'hui qu'une partie de l'épigénome peut être **transmise** à la descendance. Pour essayer de préciser les choses, on peut admettre que **notre génome détermine entre 60 et 70 %** de ce que nous sommes et ce que nous devenons, l'épigénome déterminant le reste.

Le génome est contenu dans l'ADN du noyau cellulaire

C'est une **énorme molécule** d'acide désoxyribonucléique (ADN) qui détient notre génome. L'ADN génomique se trouve dans le **noyau** des cellules (toutes les cellules d'un être ont le même génome). Il est frappant de constater que tous les êtres vivants ont un génome à ADN. De nombreux virus ont un génome à ARN, mais les virus sont des organismes sans métabolisme et sans échanges, inertes, intracellulaires et en somme **dépourvus de vie**. Dans l'ADN, le génome est écrit avec un alphabet particulier appelé **le code génétique**. Une lettre, codon ou encore unité du code génétique, est formée de la succession **de trois nucléotides** désignés par leur base azotée, elle-même désignée grâce à son initiale. Les quatre bases azotées de l'ADN sont l'adénine (A), la guanine (G), la cytosine (C) et la thymine (T). L'ordre est déterminant : par exemple, AAC et différent de CAA (pour plus de détails, on peut lire : <https://www.atlantico.fr/node/3558918>). Le code génétique peut être comparé à une **langue** ou à un **code informatique**. Un mot dans le code génétique ressemble à CTG-AGT-TTC-CTA-AAC-CCG-CAA-GTT-etc. Le génome est constitué d'un nombre de mots gigantesque. Les mots sont regroupés en **ensembles cohérents et significatifs** appelés **gènes**. Un gène peut ainsi être comparé à une phrase dans le code génétique : c'est une unité fonctionnelle du génome. Un gène humain comporte entre 500 et plusieurs milliers de bases. On estime que notre génome comporte de l'ordre de 25000 gènes, soit au total de l'ordre de 3,2 milliards de nucléotides (et donc de bases azotées). L'ADN est une **molécule linéaire filamenteuse et torsadée** ; un filament d'ADN est en réalité double, car il est formé de deux brins parallèles et complémentaires ; le filament d'ADN humain complet mesure de l'ordre de **deux mètres** de long : il est donc extrêmement pelotonné, car il n'occupe qu'un volume microscopique.

Quels sont les rapports entre génome, gènes et chromosomes?

Le génome d'un individu est l'ensemble de tous ses gènes (de l'ordre de 25000 chez l'être humain). Ce que l'on appelle **chromosome** est un aspect **morphologique** (observable au microscope) du génome qui apparaît lorsque le noyau d'une cellule **s'apprête à se diviser**. L'ADN a besoin de **se dupliquer** ; pour ce faire, ce long filament doit déjà se dérouler et se répartir en sous-unités appelées chromosomes. C'est un peu comme, lorsque l'on prépare un déménagement, on range tout le contenu de l'habitation en cartons, sans quoi le déménagement ne serait pas possible. C'est le **fractionnement du génome** en chromosomes qui rend sa duplication possible. Le génome de l'être humain est réparti entre **23 paires de chromosomes**. Toutes les cellules du corps humain contiennent l'ensemble des gènes (donc des chromosomes), mais l'expression des gènes varie selon le tissu auquel appartient la cellule (les cellules sont en effet **différenciées**, et cela en fonction du tissu auquel elles appartiennent). De plus, une grande partie de nos gènes n'est pas exprimée (gènes dormants), mais ils pourront l'être plus tard en fonction des circonstances.

Le génie génétique et les manipulations génétiques

Le génie génétique consiste à **modifier le génome d'un être vivant** dans le but d'améliorer quelque chose le concernant. On emploie cette expression pour évoquer les **bactéries génétiquement modifiées** qui deviennent capables de telle ou telle transformation ou production, et pour évoquer les **végétaux génétiquement modifiés** qui deviennent capables de telle ou telle résistance ou performance. Étant donné que cette expression comporte le mot génie, elle est plutôt bien perçue. En revanche, l'expression « manipulation génétique » est bien plus inquiétante, car elle est plutôt employée pour les animaux et son application au génome humain est souvent effrayante.

Est-il vraiment possible de modifier les gènes humains et comment ?

Il fallait déjà **identifier les gènes humains**. Un gène est donc un segment d'ADN. On a appris depuis des décennies à reconnaître certains gènes responsables de telle ou telle particularité anthropologique. Le génome de l'être humain, comme toute chose dans le monde, ne peut **pas être exempt de défaut**. Certaines maladies sont génétiques et sont dans ce cas liées généralement à un gène défectueux, mais également dans certains cas à plusieurs gènes défectueux. Les principales maladies congénitales et génétiques ont pu être attribuées à telle ou telle **anomalie génique**. Grâce aux systèmes informatiques experts, on est capable **d'explorer aujourd'hui la totalité du génome humain**. Si l'on a suffisamment d'argent à dépenser pour cela, on peut **se faire cartographier son génome** ; mais attention : le résultat fourni ne se lit pas comme un livre et on aura tout lieu d'être frustré par l'intérêt réel des résultats fournis.

En matière d'identification des gènes responsables de telle ou telle caractéristique, il faut bien faire la différence entre une maladie liée à un ou plusieurs **gènes anormaux (maladie génétique ou génique)**, et une maladie **simplement favorisée** par un ou plusieurs gènes à la fois différents de ce qu'ils sont dans la population générale (gènes « déviants ») et **pas fondamentalement anormaux**. Cette nuance est d'une grande importance. Par exemple, le **syndrome de Marfan** (maladie rare qui associe une taille excessive avec un aspect longiligne et un allongement des membres et des extrémités, une déformation de la tête et de la colonne vertébrale de type cyphoscoliose, un thorax en entonnoir, des ligaments extrêmement élastiques et des malformations viscérales) est lié à des mutations du gène FBN1 (car chaque gène porte un nom de code) ; dans ce cas, on a affaire à une maladie sévère liée à **un seul gène anormal** (mais attention : ce gène peut très bien avoir d'autres fonctions). À l'opposé du syndrome de Marfan, prenons l'exemple de cancers **génétiquement favorisés** comme celui du sein et celui du côlon ; ils ne sont en général pas liés à un gène anormal, mais plutôt à plusieurs gènes déviants ; un gène est anormal quand il est indiscutablement pathologique ou plutôt pathogène ; il est déviant quand il comporte une particularité défavorable (ou favorable).

On est **capable aujourd'hui de modifier les gènes** du génome humain. Une bactérie est un être vivant unicellulaire avec un génome et un seul et unique chromosome : c'est une usine biochimique exceptionnelle, car simple, gratuite et abondante. Le génie génétique utilise des bactéries pour modifier l'ADN d'autres êtres vivants.

La révolution CRISPR-Cas9 de 2012 en matière de génie génétique

Jusqu'en 2012, les modifications génétiques nécessitaient un travail long et fastidieux. Une découverte est venue bouleverser la

technique génétique : la collaboration efficace de **deux chercheuses**, Emmanuelle Charpentier (française) et Jennifer Doudna (américaine), a mené à la **découverte d'une caractéristique fondamentale de l'ADN et de sa duplication** ; de courts segments d'ADN se répètent avec une grande régularité dans le génome de pratiquement tous les organismes vivants. Ce phénomène a été nommé « Répétitions palindromiques courtes, régulièrement espacées et regroupées », en anglais « Clustered regularly interspaced short palindromic repeats » (sigle : **CRISPR**). Ces répétitions sont qualifiées de **palindromiques** parce qu'elles peuvent se lire de droite à gauche et inversement. Cette caractéristique apparaît comme fondamentale et pourtant elle nous était **parfaitement inconnue** jusqu'alors. Mais la caractéristique CRISPR était déjà remarquée précédemment. L'apport de ces deux chercheuses a été de préciser le phénomène CRISPR et en particulier de révéler l'enzyme associée à sa duplication (enzyme Cas9). Cette découverte a permis de faciliter le décodage de l'ADN et de rendre ses modifications plus simples. Cette connaissance a donné lieu à un **nouvel outil de génie génétique, appelé CRISPR-Cas9**. C'est une révolution dans le génie génétique : cet outil permet **demodifier des gènes rapidement, à moindre coût et de manière bien ciblée** : on a ainsi pu modifier des gènes de souris en quelques semaines seulement.

Le projet du chercheur de Harvard dans le sillage de l'audacieux chercheur chinois He Jiankui

Un biologiste chercheur de l'université de Harvard, **Werner Neuhausser**, a annoncé qu'il envisageait de procéder à une modification du génome sur des **spermatozoïdes** utilisés pour une fécondation in vitro (FIV).

Le biologiste chercheur chinois **He Jiankui** a été plus audacieux que véritablement brillant. Il n'a fait en réalité qu'utiliser la technique de génie génétique CRISPR-Cas9 pour modifier un gène, afin de rendre un enfant à naître résistant au virus VIH, sachant sa contamination originelle. Cette annonce a été perçue comme **scandaleuse** par la plupart des scientifiques. Mais voyant que la condamnation de cet acte n'avait pas été unanime, cette audace a donné des idées à d'autres chercheurs. C'est ainsi que le biologiste chercheur **Werner Neuhausser** de Harvard a annoncé qu'il envisageait de modifier le gène ApoE, fortement lié au risque de maladie d'Alzheimer (une personne qui hérite de ce gène à la fois de son père et de sa mère a un risque de 60 % de développer une maladie d'Alzheimer et avant la vieillesse). Dans l'acte du chercheur chinois comme dans le projet du chercheur américain, il s'agit de modifier un gène pour protéger un enfant à naître vis-à-vis d'une maladie d'une grande gravité. He Jiankui a modifié l'embryon avant son implantation dans l'utérus, alors que Werner Neuhausser compte modifier le spermatozoïde avant qu'il ne féconde l'ovule.

D'un point de vue éthique, quelle est la différence ? Qu'est-ce que cela dit de ce que la communauté internationale juge acceptable et de ce qu'elle refuse ?

Dans l'expérimentation chinoise – car c'est bien une expérimentation -, le biologiste chercheur a modifié le génome d'un ovule fécondé, en quelque sorte un **être humain en devenir** : c'est une manipulation génétique réalisée sur un être humain, c'est une première mondiale. Mais elle a fait l'objet d'une condamnation pratiquement unanime des scientifiques chercheurs du monde. À la suite de cette réaction qui l'a dépassé en raison de son ampleur et de sa force, le chercheur chinois a annoncé qu'il allait faire une pause dans ce domaine.

Dans le projet américain, le biologiste chercheur envisage de modifier le génome d'un **spermatozoïde**, c'est-à-dire une cellule vivante de type haploïde (23 chromosomes au lieu de 23 paires) et vouée à une mort rapide. La fécondation d'un ovule n'est pas le prolongement de la vie du spermatozoïde, elle est la fabrication d'une nouvelle cellule de type diploïde (23 paires) qui est la première cellule d'un être vivant.

Quelle est la différence entre les deux ? Dans la mesure où la modification génétique ne porte que sur l'une des deux sources de l'embryon, on peut espérer que l'autre source pourra peut-être compenser d'éventuels inconvénients liés à cette modification, par un mécanisme de réparation physiologique. Quoiqu'il en soit, un seul des deux gènes alléliques concernés (tous nos gènes sont en double) sera modifié.

À dire vrai, sur le plan éthique, la différence est faible : cela reste une **modification du génome d'une cellule humaine embryonnaire**, ou à l'origine d'une cellule embryonnaire.

La réaction des médecins, scientifiques et chercheurs **ne devrait pas être sensiblement différente**, car le projet américain consiste bel et bien à **modifier le génome d'une cellule destinée à constituer pour moitié un embryon humain**

Dans ce domaine précis, la modification génétique, de quoi va dépendre l'acceptation des peuples, selon vous ?

L'idée de départ est plutôt bonne : modifier un gène impliqué dans une maladie grave et même très grave. Le problème vient du fait que **nous ignorons beaucoup trop de choses concernant le génome humain** Nous ne connaissons que partiellement les gènes ; notre vision est très simplificatrice. Un gène, quel qu'il soit, a plusieurs fonctions et il y a des interrelations entre les différents gènes. En modifiant un gène impliqué dans une maladie, on se focalise sur cette maladie alors que l'on ne connaît pas les autres conséquences toujours possibles de la modification de ce gène. C'est comme en écologie : quand on extermine une espèce animale considérée comme hautement nuisible, on déclenche systématiquement des modifications gênantes, car c'est tout un équilibre écologique qui se trouve bouleversé. Et c'est bien plus tard que l'on reconnaît que l'on a eu tort. **Prenons l'exemple du rat**, espèce animale considérée comme hautement nuisible. Pourtant, si l'on parvenait à exterminer les rats – ce qui est heureusement impossible -, on découvrirait *a posteriori* qu'ils avaient leur part d'utilité.

Or, la modification du gène d'un embryon ou d'un spermatozoïde aura des conséquences, non seulement pour l'être humain à venir, mais aussi sur sa descendance : **ces conséquences seront probablement irréversibles**.

Le génome humain est un plan de fabrication, mais **ce plan comporte beaucoup d'aspects encore invisibles pour nous**. C'est pourquoi, en le modifiant de façon définitive, on joue à l'apprenti sorcier. Pour revenir au projet américain, comment peut-on se permettre de modifier le gène d'une cellule germinale en vue d'éviter au futur être humain une maladie à partir de la soixantaine, tout en ignorant ou presque ce que cette modification pourrait produire chez lui dans la première partie de sa vie ?

Finalement, la problématique se résume en une phrase : en modifiant un gène chez un gamète ou un embryon, **on est actuellement encore incapable de prévoir avec certitude et précision toutes les conséquences possibles de cette modification**. Comment peut-on dès lors justifier une telle action, même si l'on sait avec une certitude presque totale que cette modification va protéger l'individu d'une grave maladie ? Les fictions du Baron Victor Frankenstein et de Docteur Jekyll and Mister Hyde avaient et ont encore du bon.