



L'outil CRISPR/Cas9 ouvre la voie à la modification génétique de population sauvage

Publié le vendredi 4 décembre 2015

Voir en ligne : <https://www.france-science.org/L-outil-CRISPR-Cas9-ouvre-la-voie.html>

L'outil de modification génétique CRISPR/Cas9, dont la montée en puissance et les questions éthiques associées ont été abordées dans des brèves antérieures [1] [2], a permis récemment de concrétiser des approches nouvelles dont les implications épidémiologiques, sociétales et éthiques soulignent la nécessité d'une réflexion autour de cet outil.

Le développement récent de kits de transgénèse CRISPR/Cas9 disponibles pour les particuliers pour moins de 160 dollars illustre l'évolution de l'accessibilité à de tels outils [3].

Des recherches utilisant CRISPR/Cas9 pour mettre au point un système d'ingénierie génétique qui permettrait de modifier génétiquement une population sauvage ont fait l'objet d'une publication récente très remarquée et ces travaux sont présentés ci-dessous. Les avancées rendues possibles par CRISPR/Cas9 en termes de modification du génome humain et de modification génétique d'espèces animales ou végétales d'intérêt agro-alimentaires, ainsi que les régulations autour de cet outil, seront abordées dans deux brèves ultérieures.

Un bref aperçu de l'outil CRISPR/Cas9

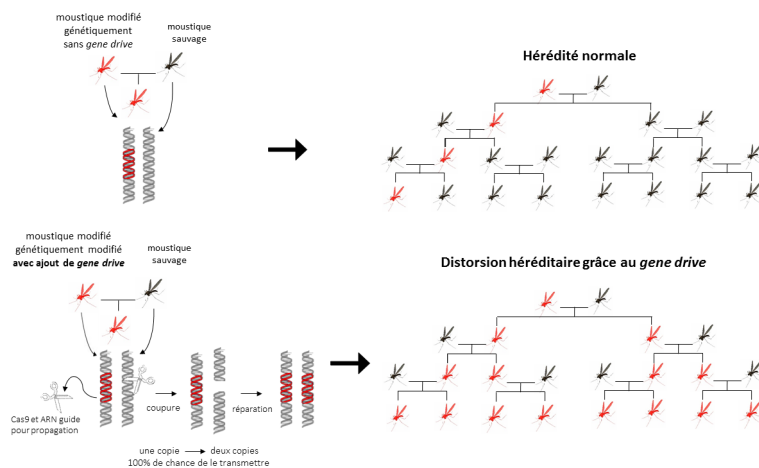
Contrairement aux outils de modification du génome précédemment développés (nucléases à doigt de zinc, TALENs -Transcription activator-like effector nuclease-), qui étaient des protéines devant être finement conçues et optimisées pour assurer la reconnaissance et la coupure de la séquence ADN ciblée, la spécificité du système CRISPR/Cas9 repose sur la complémentarité d'un ARN guide (dont la structure moléculaire est proche de celle de l'ADN) avec la séquence d'ADN ciblée, la nucléase Cas9 assurant ensuite la coupure de l'ADN à cet endroit. La conception de cette séquence d'ARN guide complémentaire est plus facile et sa synthèse moins coûteuse que l'ingénierie et la production de protéines, ce qui rend cet outil beaucoup plus versatile et accessible que les systèmes précédents. Une synthèse de ces différentes techniques, détaillant le système CRISPR/Cas9, a fait l'objet d'une brève précédente [4].

CRISPR/Cas9 et « gene drive » : une stratégie de modification génétique « transmissible » pour lutter contre le paludisme

Des chercheurs californiens viennent de produire des moustiques modifiés génétiquement par CRISPR/Cas9 pour résister au parasite responsable du paludisme et capables, contrairement aux règles d'hérédité classique, de transmettre cette modification à près de 98% de leur descendance grâce à un mécanisme de copier-coller génétique (*gene drive*). [5] [6]. Si ces moustiques modifiés étaient relâchés dans la nature, ce gène de résistance pourrait envahir la population de moustiques sauvages en une dizaine de génération (une saison chez ces espèces) et avoir une incidence majeure sur ce vecteur de contamination [7]. Le paludisme est causé par des parasites du genre *Plasmodium* transmis par des moustiques infectés. Environ 650 000 personnes en meurent chaque année (rapport OMS de 2013), principalement sur le continent africain.

Si la modification génétique de moustiques pour lutter contre le paludisme est une piste à l'étude depuis plusieurs années (certaines études utilisent déjà CRISPR/Cas9 pour cela), la mise au point d'un mécanisme de conversion (*gene drive*) pour propager ces modifications au sein de la population sauvage au fil des

générations est une avancée majeure [8].



Développé il y a quelques mois par le duo Valentino Gantz et Ethan Bier de l'University of California San Diego chez la mouche grâce à l'outil CRISPR/Cas9 [9], ce système permet de copier-coller le gène de résistance et le système de propagation au chromosome homologue. Lorsqu'un moustique modifié génétiquement (comportant le transgène de résistance à l'infection et ce *gene drive*), se reproduit avec un moustique non modifié (sauvage), la progéniture obtient une copie maternelle et une copie paternelle de chaque gène, soit un gène modifié et un sauvage dans ce cas. Le *gene drive* assure (grâce à un système CRISPR/Cas9) un copier-coller au niveau du gène non modifié et y insère le gène de résistance et la cassette de copier-coller, ce qui permet la transmission du mécanisme à l'intégralité de la génération suivante et l'installation progressive du transgène dans la population. Ce système pourrait ainsi conduire à l'immunisation, au fil des générations, de cette espèce de moustique face au parasite.

Des mécanismes de *gene drive* sont étudiés de longue date, de nombreux gènes présentant une fréquence de transmission supérieure à 50%, et la réflexion autour de l'ingénierie du *gene drive* n'est pas nouvelle [10]. La découverte et l'appropriation technique récente du système CRISPR/Cas9, qui permet une coupure précise de l'ADN chez virtuellement n'importe quelle espèce, fournit aujourd'hui l'outil moléculaire nécessaire à son développement concret.

Perspectives

Si ces recherches suscitent beaucoup d'espoirs, les scientifiques attirent l'attention sur le caractère irréversible de l'introduction de ces animaux au sein de populations sauvages et sur les conséquences écologiques imprévisibles qui pourraient en résulter. Par ailleurs, la population de moustiques sauvages présente une variabilité génétique bien plus importante que les modèles de laboratoire et la preuve de concept de cette approche ne garantit pas son efficacité ou sa stabilité à court et moyen terme. Des événements naturels incontrôlables comme des mutations génétiques pourraient conduire à une perte de fonction du système.

Notons qu'en théorie, il est possible d'utiliser un nouveau transgène dont le *gene drive* reconnaît la modification génétique précédente, pour la corriger [11]. Cette possibilité d'édition successive offre une piste de retour en arrière ou de mise à jour du système, mais soulève des questions concernant l'accès à ces technologies. Le flou juridique à l'échelle nationale et internationale concernant la régulation d'organismes génétiquement modifiés comportant un *gene drive*, est également mis en avant par les scientifiques [12].

Néanmoins, ces travaux constituent une réelle percée scientifique et technique et la preuve de concept de cette stratégie dans le cadre de la lutte contre le paludisme ouvre des perspectives extrêmement prometteuses en santé publique et dans le domaine agricole, où cet outil pourrait être utilisé pour éditer les bases génétiques des résistances aux insecticides et aux pesticides [13]

Notes

[1] <http://www.france-science.org/Les-nucleases-de-fabuleux-outils.html>

[2] <http://www.france-science.org/Modification-du-genome-humain-la.html>

[3]

<https://www.genomeweb.com/gene-silencinggene-editing/bay-area-synthetic-biologist-looks-establish-crispr-diy-science>

[4] <http://www.france-science.org/Les-nucleases-de-fabuleux-outils.html>

[5] <http://universityofcalifornia.edu/news/uc-scientists-create-malaria-blocking-mosquitoes>

[6] <http://www.pnas.org/content/early/2015/11/18/1521077112.full.pdf>

[7] <http://www.nytimes.com/2015/11/24/science/gene-drive-mosquitoes-malaria.html>

[8]

<http://www.technologyreview.com/news/543721/with-this-genetic-engineering-technology-theres-no-turning-back/>

[9] <http://www.sciencemag.org/content/348/6233/442.abstract?sid=f19d7067-2fa0-4930-bc25-d01f1d3dbdf0>

[10] <http://rspb.royalsocietypublishing.org/content/270/1518/921>

[11] <http://elifesciences.org/content/3/e03401.full>

[12] <http://www.sciencemag.org/content/345/6197/626.full>

[13] <http://elifesciences.org/content/3/e03401.full>