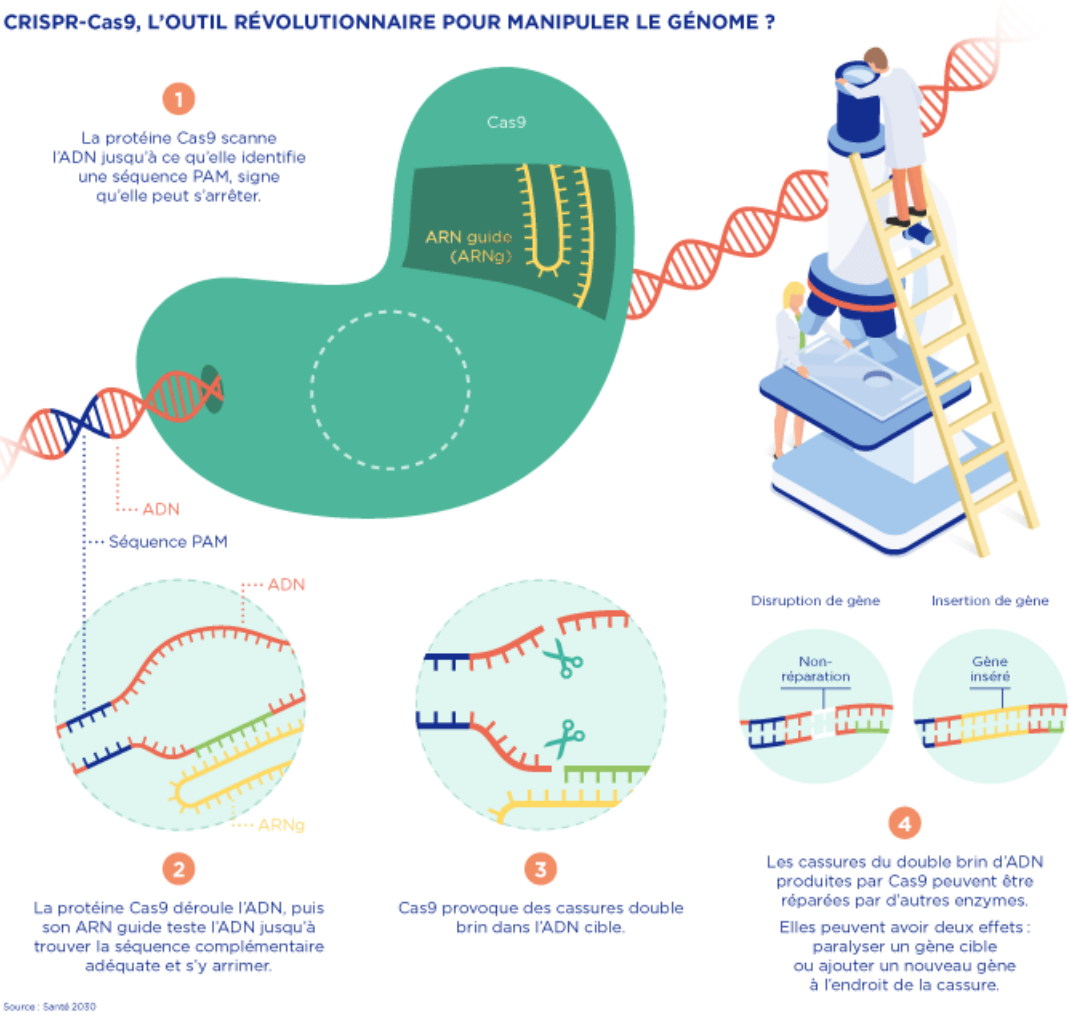
CRISPR-Cas9, l'outil révolutionnaire pour modifier le génome ?

CRISPR-Cas9 est un outil qui permet de modifier simplement et rapidement le génome. Révolutionnaire, il étend les possibilités de la génétique à l'infini : mieux comprendre le rôle des gènes, corriger un ADN défectueux, mettre au point de nouveaux modèles animaux et élaborer de nouvelles stratégies thérapeutiques.
(Maj : 19.12.2023)



Chiffres

4 000

Un nombre croissant de publications : plus de 4 000 publications scientifiques ont été consacrées à CRISPR-Cas9 en 2022.

Contexte

- En 2012, les chercheuses Emmanuelle Charpentier et Jennifer Doudna s'inspirent d'une réaction de défense bactérienne pour la détourner et en faire de véritables ciseaux moléculaires capables de cibler des endroits précis du génome de n'importe quelle cellule. Cette découverte technique a été désignée « découverte scientifique de l'année 2015 » par la prestigieuse revue Science. Les deux chercheuses ont remporté le prix Nobel de chimie 2020 pour cette invention de l'outil d'édition du génome Crispr-Cas9.

- Depuis son apparition, la technique CRISPR-Cas9 s'est répandue comme une traînée de poudre dans les laboratoires de recherche car, si on savait déjà modifier le génome avant cette découverte, les méthodes jusqu'alors disponibles étaient longues et coûteuses.

- Cette technique en permettant d'inactiver ou de réparer des gènes, aide à mieux en analyser le rôle.

- Cet outil a évidemment constitué une réelle opportunité pour la recherche fondamentale ou préclinique, pour l'étude des maladies, du développement normal ou pathologique.

Mais, à peine 10 ans après la découverte, des applications cliniques émergent déjà.
La première thérapie ex vivo pour le traitement de la b-thalassémie a été soumise à la FDA avec un possible bénéfice thérapeutique important. Beaucoup d'autres applications sont également envisagées, comme dans les maladies rares, l'endocrinologie ou encore certains cancers…

Enjeux

- De potentiels traitements curatifs: CrispR-Cas9 est un outil de thérapie génique, il offre la possibilité d'un traitement curatif de maladies d'origine génétiques (dont drépanocytose, b-Thalassémie,…).

- Eviter les modifications hors cible

CRISPR-Cas9 passe par une reconnaissance spécifique d'un gène donné sur la base d'un fragment dérivé de celui-ci (un ARN guide) et l'induction par une nucléase (Cas9) de cassures doubles brins de ce gène. Ces cassures sont susceptibles de provoquer des réarrangements du génome.
Ces derniers ont notamment été observés en 2015 par l'équipe de Junjiu Huang, généticien de l'université Sun Yat-sen, dans la province du Guangdong (Chine), lors de la modification gène responsable de la bêta-thalassémie, une maladie du sang sur des cellules embryonnaires humaines.
Pour remédier à cette difficulté, des analyses génomiques profondes permettraient de guider le choix de la cible en évitant le choix de guide susceptibles d'induire d'autres ciblages. Le développement de nucléase CAS plus sélective constitue une piste complémentaire.

- Evaluer l'impact

Les effets et l'efficacité à long termes restent à préciser. Le coût de ces traitements reste élevé et les premiers développements sont réalisés ex vivo avant d'être transférés in vivo. Une amélioration des mode de délivrance permettrait d'élargir les potentialités à d'autres pathologies et par voie de conséquence de réduire les coûts.
Aussi, parallèlement aux travaux sur l'outil CrispR-Cas9 de nombreux travaux sur les modalités d'adressage sont menées en parallèle : quels vecteurs permettraient de cibler non plus seulement les cellules circulantes (sang) mais d'autres organes (foie, cœur,…).

- D'autres approches émergent déjà également : la correction génique. Plutôt que de réduire au silence un gène, l'idée serait de corriger à travers des approches d'édition des constituants de l'ADN, ses nucléotides. Si cette approche est encore expérimentale, elle présente l'avantage d'intervenir encore plus finement sans provoquer de

cassures doubles brins de l'ADN susceptibles de provoquer des réarrangements (et de potentiels cancers induits).

- Régler les problèmes éthiques : l'utilisation de ces ciseaux génétiques n'est évidemment pas sans réveiller le spectre de l'eugénisme et soulève donc un grand nombre de questions éthiques.
Le problème se pose avec d'autant plus d'acuité en matière de modification de cellules germinales (gamètes, par exemple), dont les mutations sont transmissibles.
Ces modifications sont strictement interdites par la convention d'Oviedo, signée en 1997, dans son article 13 concernant les interventions sur le génome humain. Pourtant, en 2018, un scientifique chinois, He Jiankui, a annoncé la naissance de jumelles génétiquement modifiées et a été modifié.

Nos Actions

- Des start-up spécialisées dans l'édition du génome, ainsi que des grands groupes, cherchent des solutions thérapeutiques pour des maladies génétiques, mais aussi pour le traitement de cancers.

- Parmi ces essais, beaucoup concernent les cellules du sang (drépanocytose, b-thalassémie) ou les approches cancéreuses de type CAR-T à travers le prélèvement de lymphocytes T du patient, leur modification pour les rendre plus actifs ou plus spécifiques, et leur multiplication au laboratoire avant réintroduction chez le malade.

- Le premier traitement conçu à partir du système d'édition du génome Crispr a été approuvé par l'Agence européenne du médicament (EMA) vendredi 15 décembre 2023. Il concerne les patients de plus de 12 ans souffrant de formes graves de drépanocytose ou de bêta-thalassémie, deux pathologies sanguines d'origine génétique particulièrement handicapantes.

- Le développement de vecteurs et les développements de l'édition des bases de l'ADN offriront d'autres opportunités pour d'autres pathologies du foie, du cœur, du muscle,...