

Le grand tournant de la biologie du XXI^{ème} siècle :

La révolution génétique et les nouvelles thérapies.
La thérapie par le remodelage des gènes.



Par : Professeur Robert Bellé

Sorbonne Université/CNRS
(Roscoff unité 8227)

Sommaire

Le grand tournant de la biologie du XXI ^{ème} siècle :	1
I. Un peu de bases biologiques:	1
II. Première application en thérapie humaine:	2
III. 2014, la révolution génétique:	2
IV. Premiers succès simples:	4
V. Où est la place du citoyen? :	4

« C'est la plus grande découverte de tous les temps dans le domaine de la biologie. »

dit Catherine Jessus, directrice de l'Institut des sciences biologiques (INSB), et directrice de recherche au CNRS.



C'est, en biologie, l'histoire du siècle qui vient.

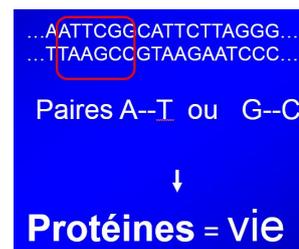
I. Un peu de bases biologiques:

Le corps humain est constitué entièrement de cellules qui ont toutes les mêmes gènes. Pourtant ces cellules ne font pas le même travail.

Les gènes, qui sont des fragments d'ADN, codent pour la synthèse des protéines. Ces protéines sont un assemblage d'acides aminés. Chaque protéine est codée en fonction du rôle qu'elle aura à jouer, d'où un travail différent de celui d'une autre protéine.

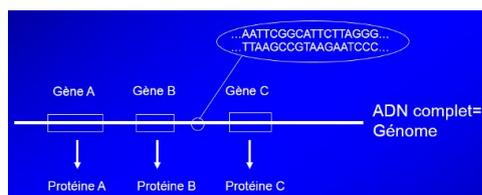


Les gènes représentent la mémoire de la cellule. L'ADN est formé de deux brins qui s'enroulent l'un autour de l'autre. Dans l'ADN, il y a quatre sortes d'éléments : A, T, C, G. Ils se correspondent, mais sont en opposition : en face d'un A, il y a un T, en face d'un C, il y a un G, etc.



Une erreur entre A, T, C, G, entraîne une maladie.

Dans un être humain, il y a trois milliards d'A, T, C, G ; Dans une cellule on trouve un ADN complet, c'est à dire le génome.



On a pu se demander pourquoi il existe dans le cerveau des protéines qui le font fonctionner, et que dans le cœur, il existe des protéines qui font fonctionner le cœur, alors qu'au départ les cellules étaient identiques. Les gènes ont programmé différemment les protéines pour le cœur et les protéines pour le cerveau.

Quand on a une maladie génétique, on va essayer de modifier le gène coupable pour arrêter la maladie.

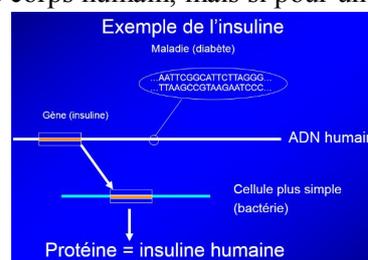
Si l'on change un gène, on change la protéine, et la fonction biologique est modifiée. Cette technique a des applications nobles, comme la fabrication de médicaments, mais aussi des applications moins nobles, voire obtenir des plantes qui résistent aux pesticides.

II. Première application en thérapie humaine:

Pour combattre le diabète, il faut de l'insuline. Il y en a dans le corps humain, mais si pour une raison ou une autre le corps n'en fabrique pas assez, on peut essayer d'en trouver chez d'autres êtres humains et en faire profiter le malade, mais cette technique atteint vite ses limites.

L'insuline de porc est proche de l'insuline humaine.

Il est possible par contre d'en faire fabriquer par des cellules plus simples, comme des bactéries ; on va obtenir de l'insuline proche de l'insuline humaine et qui pourra être utilisée.



C'est un OGM (organisme génétiquement modifié), l'OGM de la maladie. On s'en sert pour traiter des malades. En cancérologie, on se sert beaucoup du Taxol (fabriqué à partir d'extraits d'ifs) pendant la chimiothérapie.

Il est fabriqué comme l'insuline, mais c'est un ensemble de gènes qui doit être utilisé.

III. 2014, la révolution génétique:



Jennifer Doudna.

Emmanuelle Carpentier est une microbiologiste, généticienne et biochimiste française, membre de l'Académie des sciences et de l'Académie des technologies. Elle n'a pas trouvé en France le budget nécessaire pour un nouveau projet de recherche, mais l'Amérique a accepté de le financer avec des conditions financières avantageuses. On lui a confié un laboratoire où elle a travaillé avec une Américaine,



Elle a découvert que les bactéries se débrouillaient très bien avec les virus, et qu'on pouvait modifier des gènes, même d'un organisme à un autre. Les bactéries sont capables de conserver la mémoire d'une infection par un virus, pour mieux s'en défendre les fois suivantes. Cette mémoire va leur permettre d'identifier, lors d'une nouvelle infection, l'ADN défectueux.

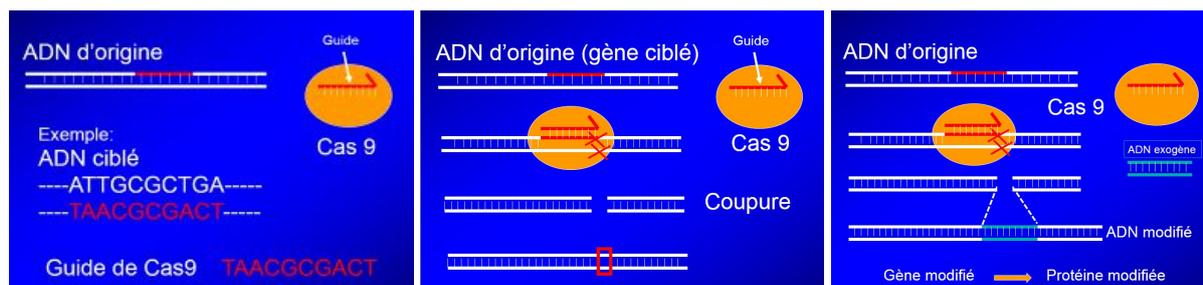
Le système CRISPR/Cas9 (prononcer « Crispeur »), (Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats) ou en français, « Courtes répétitions palindromiques groupées et régulièrement espacées », est une protéine qui permet de couper l'ADN, comme une vulgaire paire de ciseaux.

Le système CRISPR/Cas9 peut identifier et modifier un gène déficient ; il est constitué d'un « ARN¹ guide », qui cible une séquence d'ADN particulière, associé à l'enzyme Cas9, qui, comme des ciseaux moléculaires, coupe l'ADN.

Une fois la séquence d'ADN coupée, les systèmes de réparation de la cellule vont recoller les extrémités des deux morceaux d'ADN créés par la coupure.

La première annonce publique de cette découverte a été faite à Boston, en français, au Café des Sciences.

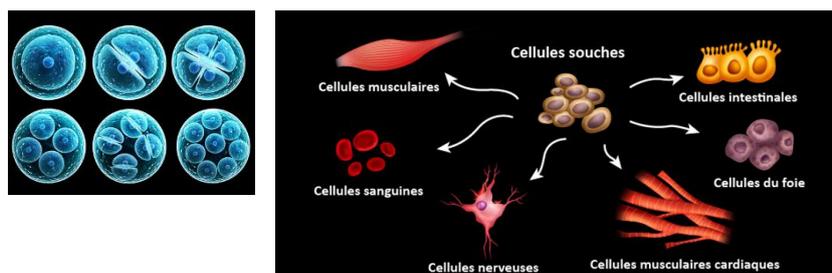
Depuis, il y en a eu d'autres, notamment dans les collèges, à Morlaix, Landivisiau, Quimper Brest, etc., pour susciter des vocations. C'est une discipline pleine d'avenir, mais qui demande de grandes compétences en mathématiques.



Pour fabriquer le Cas9, un robot regroupe en une seule molécule d'ADN, le gène de Cas 9, le guide pour cibler l'ADN à couper, et les gènes (ADN) que l'on veut ajouter. Tout cela pour un coût de 50 à 100 € ! On obtient une nouvelle molécule d'ADN appelée plasmide qu'il va falloir faire rentrer dans les cellules.

La cellule se développe et donne un organisme adulte. Un gène est changé et donc la protéine codée par ce gène est modifiée. Ainsi, l'organisme qui va naître aura une modification génétique dans TOUTES ses cellules.

On sait faire, c'est facile, seulement on ne sait pas l'intégrer dans tout un organisme. Mais si on arrive à faire entrer le plasmide dans un embryon, toutes les cellules du futur organisme seront modifiées.



Embryon

Cellules souches

Dans les médias, plusieurs annonces se sont rapidement succédées :

Juin 2015 : Génétique une révolution appelée CRISPER,
 Janvier 2016: Une Française fait la plus importante découverte en génétique,
 Décembre 2016: Cette technologie qui va changer le monde.

¹ L'acide ribonucléique (ARN) est une molécule biologique présente chez pratiquement tous les êtres vivants, et aussi chez certains virus. L'ARN est très proche chimiquement de l'ADN. Les cellules utilisent en particulier l'ARN comme un support intermédiaire des gènes pour synthétiser les protéines dont elles ont besoin.

Mais quelques inquiétudes :

Ne risque-t-on pas de faire des bêtises avec cette technique ? Bêtises toujours possibles ?
Cependant on a réussi quelques réalisations.

IV. Premiers succès simples:

- ✓ La vache sans corne : on a identifié le gène responsable des cornes et on l'a détruit grâce à Crispr/cas9 au stade embryon. Les descendantes n'ont plus de cornes.
- ✓ Un champignon de Paris qui ne brunit pas à l'air.



Le paludisme fait beaucoup de morts dans le monde. Il est porté par un moustique. On l'a rendu résistant au parasite par la méthode Crispr/cas9. En quelques générations, les moustiques ne donneront plus le paludisme. On sait faire la même chose pour la dengue, le chikungunya et bientôt le tout nouveau virus Zika.

Le « nouveau moustique » est fait. Mais pour que cela fonctionne il faudrait lâcher dans la nature des milliers de moustiques ainsi traités. Pour cela il faut l'autorisation du gouvernement.

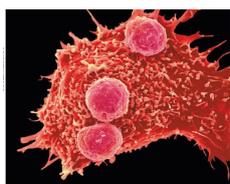
On pourrait modifier des gènes humains.

Pour traiter des maladies génétiques comme la mucoviscidose par exemple. On modifie le gène dans l'embryon. Les malades et leurs descendants n'auront plus la maladie

On peut soigner des maladies environnementales comme le cancer : il faut traiter les cellules immunitaires du malade qui seront réinjectées au malade. Celles-ci détruiront les cellules cancéreuses.

En août 2018, une expérience de modification de gène humain pour corriger une mutation qui cause une maladie cardiaque a été conduite. Mais faute d'autorisation il a fallu détruire les embryons. Ce pourrait être un espoir pour lutter contre la mucoviscidose.

On a pu mener à bien des modifications génétiques sur des singes.



CRISPR gene editing tested in a person

Ce pourrait être une solution pour le sida. Des chercheurs chinois ont éliminé dans un embryon le gène coupable ; cela a déclenché un scandale éthique mondial, mais cela marche.

En dépit du scandale, la revue Nature a expliqué l'expérience, mais là aussi il y a un problème d'éthique.

Il n'y a pas de centres de recherche sur le sujet en France, mais tous les laboratoires français utilisent la technique. Mais là encore, on est obligé de détruire l'embryon.

Des formations existent maintenant dans toutes les universités du monde, entraînant la création de nouvelles équipes de recherche, de « start-ups », de nouvelles entreprises.

V. Où est la place du citoyen? :

Peu de gens sont au courant de ces avancées.

Les risques sont considérables pouvant aller jusqu'à l'eugénisme, ou être une porte ouverte au terrorisme.

Comment contrôler ces travaux et par qui ? Ce pourrait-être les pouvoirs publics qui vont peser le rapport bénéfice – risque.

Il faut (bien) informer les décideurs, les média, car il faut aussi se méfier ; beaucoup de fausses découvertes circulent sur le net.

Des agences, formées de scientifiques, ont pour tâche de renseigner les politiques ; mais certaines auraient failli. L'AFSSA a été remplacée par l'ANSES en France.

En Europe c'est l'EFSA qui est organisme de contrôle et pour le monde, c'est l'OMS.

Ces nouvelles font découvrir des perspectives extraordinaires, mais elles devront se faire en toute transparence dans les domaines des buts recherchés et des méthodes.

Des applications considérables sont à venir en biologie synthétique.

« Une mobilisation politique, industrielle et citoyenne est absolument nécessaire pour édicter de nouvelles règles ».
