

Aline
Richard Zivohlava

LA
SAGA
CRISPR



La révolution génétique
qui va changer notre espèce

Flammarion

La Saga CRISPR

Aline Richard Zivohlava

La Saga CRISPR

La révolution qui va changer
notre espèce

Illustrations de Diane Rottner

Flammarion

© Flammarion, 2021
ISBN : 978-2-0813-7574-1

Prologue

Paris, le 26 novembre 2018. Réveillée tôt ce matin, je jette un coup d'œil à mon téléphone en profitant de la chaleur de mon lit. Ce que je lis sur Internet me fait bondir hors des couvertures. La twittosphère s'agite autour d'un court message, publié la veille, et qui n'annonce rien de moins... que la naissance des premiers êtres humains génétiquement modifiés !

L'auteur de ce scoop est l'Américain Antonio Regalado, un journaliste au *MIT Technology Review* qui connaît bien les sciences du génome et leurs technologies. Pour le dégoter, il a su fouiller au bon endroit : le site Internet du registre chinois des essais cliniques¹. Une expérience portant sur l'édition du génome d'un embryon humain y est enregistrée à la date du 8 novembre 2018. Le formulaire indique le nom du responsable de l'étude : le Chinois He Jiankui, 34 ans, professeur associé au département de biologie

1. Chinese Clinical Trial Registry (ChiCTR), www.chictr.org.cn.

La Saga Crispr

de la *Southern University of Science and Technology* de Shenzhen.

Le tweet de Regalado force l'agence de presse Associated Press à sortir du bois. Quelques heures plus tard, elle publie une longue dépêche avec de nouveaux détails. Deux bébés, des jumelles, sont nés en septembre. Leur ADN a été modifié par l'équipe du Dr He dans le cadre d'une fécondation *in vitro*. L'objectif avoué était de protéger les bébés de la contamination par le virus du sida, étant donné que leur père est séropositif.

Je suis sous le choc, même si la nouvelle n'est pas totalement inattendue. Car pour éditer les génomes des jumelles et y glisser la mutation devant les protéger du sida, le Dr He a exploité une technologie qui, si elle n'a encore que quelques années d'existence, commence à se faire un nom dans le public : CRISPR-Cas9. La méthode, surnommée « ciseaux moléculaires », est proprement révolutionnaire. Elle permet de couper, de coller et de remplacer l'ADN directement dans la cellule, sur demande ou presque ! Je m'intéresse à ces questions de longue date ; je suis alors journaliste spécialiste des sciences sur le site *The Conversation France*, après avoir passé treize ans à la direction de la rédaction du magazine *La Recherche*. Pour « couvrir » l'événement, comme on dit dans la presse, je dois trouver un chercheur qui accepterait d'écrire très rapidement un article pour *The Conversation*. Une idée me vient : j'ai récemment travaillé avec un jeune auteur, Guillaume Levrier, doctorant à Sciences Po où il étudie les enjeux soulevés par l'édition du génome dans les sphères

Prologue

politiques et sociétales. J'appelle Guillaume sur son portable, et nous travaillons d'arrache-pied pour publier dans la matinée son article sur les « premiers bébés CRISPR ».

Tandis que Guillaume et moi nous nous activons pour informer nos lecteurs, l'acte suivant de cette extraordinaire affaire se déroule à Hong Kong. He Jiankui a effectué le court trajet depuis Shenzhen pour assister à une conférence très importante pour les spécialistes du domaine : le deuxième Sommet international sur l'édition du génome humain. Il est rapidement approché par plusieurs membres du comité d'organisation. Devant ses confrères, le scientifique apparaît quelque peu déstabilisé d'être devenu le personnage dont tout le monde parle depuis le tweet d'Antonio Regalado. Certains sont frappés par son côté désinvolte, à la limite de l'inconscience. Se rend-il compte des implications éthiques de la naissance des jumelles, et des risques posés pour leur santé par la manipulation de leur génome ? Sous la pression des organisateurs, He Jiankui accepte de détailler son travail devant les congressistes. Deux jours plus tard, dans le grand amphithéâtre de l'université de Hong Kong, le scientifique chinois au visage poupin annonce au monde la naissance du premier être humain génétiquement modifié (HGM) avec effet sur la descendance. C'est une redoutable première.

Et depuis lors ? En 2019 et en 2020, les informations sur l'affaire He Jiankui et les autres tentatives de « production de bébés génétiquement modifiés » se sont accumulées ; les scientifiques ont multiplié les

La Saga Crispr

mises en garde ; les spécialistes de l'éthique se sont émus... Les biologistes et les généticiens, quant à eux, ont continué à travailler. La technologie CRISPR s'est affirmée et affinée. Des travaux scientifiques tous azimuts ont démontré les immenses possibilités offertes par les nouveaux outils d'édition des génomes dans de multiples domaines : la préservation de l'environnement, la biodiversité, l'agriculture, l'alimentation, la santé humaine. Et le 6 octobre 2020, la récompense scientifique la plus prestigieuse qui soit a salué cette grande découverte : le prix Nobel de chimie a été attribué aux deux codécouvreuses de l'outil CRISPR-*Cas9*, la microbiologiste française Emmanuelle Charpentier et la chercheuse américaine Jennifer Doudna.

C'est certain : CRISPR va changer nos vies. Aux États-Unis, en Asie et en Europe, des décideurs politiques se sont emparés du sujet. Mais le grand public, notamment en France, reste encore globalement indifférent. Ce n'est pas si étonnant : notre pays a un rapport compliqué à la chose scientifique. Le chercheur a beau être une figure respectable, ses méthodes de travail, son activité, ses résultats et les limites de ces derniers passent au-dessus de la tête d'une majorité de nos concitoyens. L'exemple de l'ADN, au cœur de notre sujet, est frappant. Icône de science autant que de culture populaire, la double hélice est accommodée à toutes les sauces dans la pub, les médias et les discours. Mais combien de Français seraient capables d'en donner une définition simple, mais précise ? Dans ces conditions, aborder CRISPR et ses énigmes n'est pas une mince affaire...

Prologue

Méconnaissance et indifférence sont toujours dommageables. D'autant que, si les technologies d'édition des génomes tiennent un jour toutes leurs promesses, elles sont susceptibles de changer radicalement le cours de l'existence de beaucoup d'entre nous. Ce n'est pas là une vue de l'esprit, comme me le rappelle quotidiennement le cas d'Anne, 58 ans, qui fait partie de mon cercle d'amis. Sa mère et son frère sont décédés, frappés d'une horrible maladie sans traitement véritable : la chorée de Huntington. Il s'agit d'une dégénérescence neurologique qui se traduit par des troubles moteurs, cognitifs et psychiatriques, et qui aboutit fatalement à la perte d'autonomie et à la mort. Cette affection héréditaire a une origine génétique. Les spécialistes disent que sa transmission entre individus d'une même famille est « autosomique dominante » : en clair, si l'on est porteur du gène en cause, on développera à coup sûr la maladie au cours de sa vie ; et on la transmettra à sa descendance avec une probabilité de 50 %.

Contre cette malédiction, une équipe américaine de l'hôpital pour enfants de Philadelphie, en Pennsylvanie, expérimente l'outil CRISPR. L'idée est de s'attaquer à un gène qui commande la production d'une protéine, la huntingtine. L'anomalie génétique à l'origine de la maladie est due à un variant de ce gène. Grâce au système CRISPR-Cas9 qu'ils ont injecté dans le cerveau d'une souris, les chercheurs ont pu changer le cours de la maladie sur leur modèle animal. En ciblant le gène mutant, ils ont mesuré une moindre production de la huntingtine et observé quelques améliorations de la motricité

La Saga Crispr

des rongeurs. Rien encore de praticable sur l'humain, mais le chemin est tracé.

La grande bricole du vivant

Manipuler des gènes pour soigner les humains, qui pourrait en contester l'utilité? Mais d'autres applications des nouveaux outils de la génétique sont, on s'en doute, plus problématiques.

Citons celle, par exemple, visant à éradiquer certains moustiques vecteurs de maladies. Pour s'en débarrasser, les chercheurs ont peaufiné une véritable arme fatale. Grâce au système CRISPR, ils ont construit un dispositif de « forçage génétique » : il s'agit de faire en sorte qu'un gène se transmette à coup sûr à la descendance, de faire passer en force une mutation génétique pour qu'elle s'inscrive dans l'hérédité. L'idée est de transmettre aux espèces dont on souhaite se débarrasser un gène délétère qui signe leur arrêt de mort... Des chercheurs ont déjà obtenu des résultats spectaculaires au laboratoire sur une espèce du groupe des moustiques anophèles, porteurs du paludisme. En une dizaine de générations, les femelles sont devenues stériles, et la population d'insectes piqueurs a été totalement éradiquée !

Imaginons un instant que cette technique puisse dans un futur proche être appliquée sur le terrain, simultanément et dans suffisamment d'endroits sur Terre pour que l'espèce ciblée disparaisse. Outre les questions de fond que ce « spécicide » poserait, il n'est

Prologue

évidemment pas sans risques de dérapages. En sait-on assez – en saura-t-on un jour assez – pour bricoler ainsi le vivant ?

La question se pose en réalité pour toutes les manipulations de l'ADN rendues possibles par CRISPR. En particulier, pour celles destinées à être transmises aux générations futures – via un « forçage génétique », ou dans le cas où la modification génétique a été appliquée à des cellules qui véhiculent l'information génétique à la descendance. C'est ce qui a été pratiqué sur les jumelles chinoises. C'est la possibilité, pour la première fois depuis l'apparition d'*Homo sapiens* sur la planète, de modifier notre espèce. Pour le meilleur, peut-être, à moins que cela soit un jour pour le pire ?

Adolescente, j'ai dévoré *Le Meilleur des mondes*¹, ce roman d'anticipation dystopique d'Aldous Huxley. En 1932, bien avant que les secrets de l'ADN ne soient révélés, l'écrivain britannique imaginait une société où les humains sont créés en laboratoire, leurs embryons manipulés pour créer des castes biologiques, depuis l'élite dirigeante jusqu'aux sous-prolétaires. Aujourd'hui, ce tableau résonne étrangement avec ces perspectives offertes par l'édition des génomes. Un nouvel eugénisme va-t-il advenir ? L'hypothèse ne peut certainement pas être écartée d'un revers de main. Je ne suis d'ailleurs pas seule à me poser la question et à ressentir de l'angoisse. Très tôt, Jennifer Doudna elle-même s'est rongé les sangs à l'idée que des personnes sans

1. Aldous Huxley, *Le Meilleur des mondes*, Pocket, 2017.

La Saga Crispr

scrupule fassent un mauvais usage de l'outil qu'elle venait de découvrir. En 2015, la chercheuse a raconté un cauchemar au magazine américain *The New Yorker* :

« Dans mon rêve, un éminent scientifique venait me voir et me disait : “J’ai quelqu’un de très puissant avec moi que je veux que tu rencontres ; j’aimerais que tu lui expliques comment cette technologie fonctionne.” Alors j’ai répondu : “Bien sûr, qui est-ce ?” C’était Adolf Hitler. J’étais vraiment horrifiée, mais je suis entrée dans la pièce où se tenait Hitler. Il avait un visage de cochon et je ne le voyais que de dos. Il m’a dit tout en prenant des notes : “Je veux comprendre le mode d’emploi et les implications de cette technologie incroyable.” Je me suis réveillée trempée de sueur, et ce rêve me hante depuis ce jour-là. Parce que supposons que quelqu’un comme Hitler ait accès à ça ; nous ne pouvons qu’imaginer le genre d’utilisations horribles qu’il en ferait... »

Alors faut-il avoir peur des applications de CRISPR, ou faut-il espérer ? Impossible de répondre sans mieux comprendre de quoi il retourne, et sans remettre cette méthode d’édition des génomes en perspective. Et pour cela, rien de mieux que de s’adresser à ceux qui « font » la science au quotidien, derrière les portes de leur laboratoire et sur le terrain. Pendant plusieurs années, j’ai rencontré moult chercheurs et je les ai bombardés de questions ; je me suis rendue à des colloques où CRISPR était au menu de discussions parfois très vives entre microbiologistes, généticiens, médecins ou spécialistes de l’éthique ; j’ai « skype » avec les personnages de la saga de CRISPR, qui m’ont raconté leurs

Prologue

fortunes et infortunes dans leur course à la publication ; et j'ai dévoré les articles scientifiques qui présentaient les derniers « bricolages de génomes » en date. Pas si simple, pour moi qui ne suis pas spécialiste !

Mais des scientifiques pédagogues m'ont aidée à entrer dans le sujet. Et je vous propose, à votre tour, d'emprunter le même chemin dans les pages qui suivent. Faire le point sur ce qu'est CRISPR et l'édition des génomes ; expliquer les possibilités, les applications, les limites et les risques ; raconter les femmes et les hommes qui ont fait preuve de curiosité, de constance, et d'inventivité dans la quête de ces outils ; envisager le futur... c'est une formidable histoire de science qui est l'objet de ce livre.

Jamais une telle enquête n'avait été menée sur ce sujet pourtant si important. Alors, n'écoutant que mon courage, je me suis lancée !

Partie I

CRISPR, d'où ça vient ?

Chapitre premier

Vous avez dit CRISPR ?

Vous avez dit... krr... ? En français, le mot crise et a quelque chose d'inquiétant. CRISPR se prononce « kris-peur » !

Faites le test auprès de votre entourage : vous vous apercevrez que peu de gens savent ce que recouvre cet acronyme. Des scientifiques – surtout des microbiologistes ou des généticiens – des médecins, quelques journalistes spécialisés, des investisseurs en biotechnologies... Hors de ces cercles restreints, quasiment personne n'a entendu parler de cet outil d'édition des génomes. Le domaine est pointu et le sujet ardu ; cette ignorance n'a donc rien de surprenant.

Quant aux amateurs de science, voire aux simples curieux qui, ces dernières années, ont rencontré CRISPR au coin d'un article, d'une émission de radio ou d'une discussion, ils ont lu ou entendu diverses métaphores utilisées pour décrire l'outil : « ciseaux moléculaires », « logiciel de bureautique de l'ADN », « couteau suisse de la génétique »... Mais les métaphores ne sont pas toujours éclairantes, surtout pour

La Saga Crispr

appréhender un sujet aussi complexe. Alors je me propose, dans ce premier chapitre, de vous expliquer CRISPR en commençant par le commencement, c'est-à-dire par sa découverte. Et quel meilleur guide pour cela que Christine Pourcel, l'une des pionnières du domaine ?

Dans son laboratoire de la faculté de Paris-Sud, sur le plateau de Saclay, la chercheuse me raconte comment elle est tombée par hasard sur CRISPR, au début des années 2000. Une histoire fascinante où la bactérie de la peste joue les premiers rôles.

Les mystères de GATTACA

Christine est microbiologiste, c'est-à-dire qu'elle s'intéresse aux archées et aux bactéries et à d'autres organismes unicellulaires relativement simples. Contrairement aux animaux et aux plantes, leurs cellules ne contiennent pas de noyau ; on les désigne par le terme de procaryotes, du latin *pro*, « avant » et du grec *karyon*, « noyau ». À l'époque qui nous intéresse, la chercheuse travaille avec son collègue Gilles Vergnaud à l'identification de bactéries pour un commanditaire qui sort de l'ordinaire : la Direction générale de l'armement. Gilles est en rapport avec l'Armée française, qui veut en savoir plus sur les bactéries hautement pathogènes susceptibles d'être utilisées comme arme de guerre. La bactérie qu'il étudie alors est *Yersinia pestis*, l'agent de la peste. Plus précisément, les deux chercheurs s'intéressent à son ADN. Vous savez

Vous avez dit CRISPR ?

bien sûr ce qu'est cette molécule, mais quelques rappels ne sont jamais inutiles.

Sur les bancs du collège, les élèves apprennent que l'acide désoxyribonucléique, ou ADN, est le support de l'information génétique portée par tous les êtres présents sur Terre – ce qui a conduit les biologistes (peut-être un peu hâtivement) à la considérer comme la molécule « universelle » du monde vivant. On la trouve dans toutes les cellules de presque tous les organismes, et elle est nécessaire à leur développement, à leur bon fonctionnement et à leur reproduction.

La molécule d'ADN est une grosse molécule à la structure caractéristique : deux brins enroulés l'un autour de l'autre pour former une double hélice. Les brins sont constitués d'un enchaînement de quatre « briques » de base, que les spécialistes appellent nucléotides et qu'ils notent A, T, G, C (pour adénine, thymine, guanine et cytosine, du nom des différentes bases azotées que ces nucléotides contiennent). Si l'on visualise l'ADN comme un escalier en colimaçon, chacune de ses marches est constituée de deux nucléotides appariés à l'aide d'une liaison chimique : A va toujours avec T, et G toujours avec C. Les deux brins de l'ADN sont maintenus par ces appariements entre nucléotides complémentaires, à la manière d'une fermeture éclair.

Les molécules d'ADN peuvent contenir des millions de nucléotides, ce qui explique qu'elles atteignent des longueurs significatives : si nous étions en mesure de dérouler les molécules d'ADN présentes dans une cellule de notre corps et de les mettre bout à bout, l'ensemble atteindrait environ 2 mètres.

La Saga Crispr

Sur la molécule d'ADN s'échelonnent ainsi des suites de nucléotides agencés dans un ordre précis. Ces séquences, ce sont les gènes, des portions d'ADN grâce auxquelles se transmettent des caractères héréditaires. Les gènes sont répartis sur les chromosomes, qui sont ni plus ni moins que des molécules d'ADN compactées.

Par exemple, chez les animaux, si les organes sont à leur place et les membres correctement positionnés, c'est grâce à des gènes que l'on appelle « architectes ». Dans la famille des gènes dits *HOX*, le gène *HOXB6* participe, au cours du développement de l'embryon, à la mise en place des organes le long d'un axe où se trouve le thorax. Chez les humains, ce gène est situé sur le chromosome 17¹, et il intervient dans le développement des poumons. Chez la souris, *HOXB6* est sur le chromosome 11 ; il fait pousser les pattes sous le thorax du rongeur pour lui permettre de gambader à son aise.

Pour que les gènes puissent « passer commande » de poumons humains ou de pattes de souris, il s'organise dans les cellules toute une cascade de réactions chimiques, tout un ballet moléculaire au cours duquel l'information génétique est transmise. Une cellule va exprimer une partie de l'information génétique contenue dans ses gènes pour fabriquer des protéines, qui assument toutes sortes de tâches essentielles au sein de nos organismes.

1. Les chromosomes, hors chromosomes sexuels (notés X et Y), sont usuellement numérotés par taille décroissante.

Vous avez dit CRISPR ?

Cette opération fait appel à un autre support de l'information génétique : une molécule d'acide ribonucléique, ou ARN. Plus précisément, un ARN dit « messager ». Cette molécule est chimiquement proche de l'ADN, mais moins stable car constituée d'un simple brin. Il s'agit d'une copie d'un morceau d'ADN, mais sur un support différent : un peu comme si l'on réalisait une photocopie d'une page blanche sur une page de couleur bleue. C'est cette copie qui sera interprétée par la machine moléculaire qui synthétise, c'est-à-dire qui fabrique, les protéines.

Les archées et les bactéries qui intéressent les microbiologistes comme Christine possèdent un seul chromosome et un maximum de 4 000 gènes ; en comparaison, l'humain en possède autour de 21 000, pour 23 paires de chromosomes. Ces quelques milliers de gènes sont déjà un vrai casse-tête – ou une mine d'or – pour les chercheurs qui en traquent les variations d'une souche à l'autre.

Car le code génétique qui organise le vivant n'est pas gravé dans le marbre. Chacun d'entre nous a entendu parler de Charles Darwin, le naturaliste britannique qui a bâti la théorie de l'évolution et décrit son moteur : les espèces évoluent par des mutations aléatoires de l'ADN qui passent ensuite à travers le filtre de la sélection naturelle. De plus, les génomes accueillent parfois en leur sein des éléments extérieurs « échangés » avec d'autres espèces... et même avec des virus ! Le génome humain, par exemple, porte en lui des séquences virales très anciennes. Vestiges de virus qui ont infecté nos

La Saga Crispr

lointains ancêtres, il y a des millions d'années, elles se sont transmises de génération en génération.

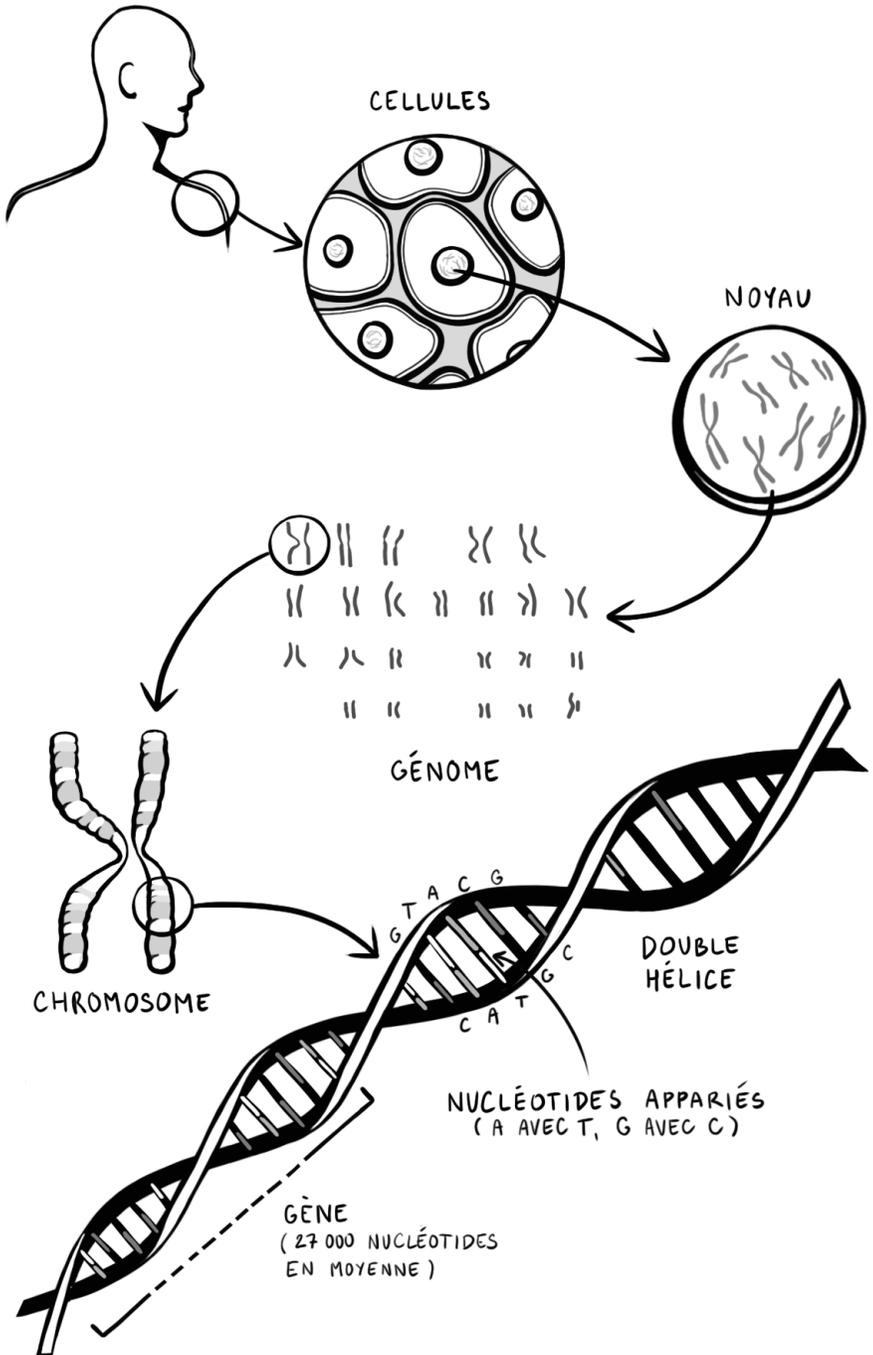
Pas moins de 8 % de notre patrimoine génétique est ainsi constitué par des restes de rétrovirus, des virus capables d'insérer leur patrimoine génétique dans notre ADN. Ils ne représentent aucun danger pour nous, bien au contraire : ces séquences virales ont évolué avec nous. Au fil du temps, elles ont servi de matériau brut pour des réorganisations génétiques, et accomplissent désormais des fonctions essentielles au développement. Un exemple : deux rétrovirus présents dans le génome de nos ancêtres primates, il y a 40 millions d'années, se sont intégrés à des gènes humains qui commandent à la formation du placenta. Grâce à ce coup de pouce viral, le système immunitaire de la mère ne tombe pas à bras raccourcis sur les cellules du petit étranger en train de se développer dans son ventre !

Mais pourquoi évoquer ici ces éléments génétiques extérieurs au génome ? Parce qu'ils sont l'une des clés de notre récit. C'est en comprenant d'où certains d'entre eux provenaient, et à quoi ils servaient, que les scientifiques ont découvert CRISPR.

De drôles de bégaiements dans le génome

Nous sommes en 2003. Au laboratoire, Gilles et Christine se penchent sur une collection de souches pesteuses prélevées sur des malades durant une épidémie au Vietnam. Ces différentes souches sont des variants d'un même organisme bactérien : leurs séquences ADN se

ZOOM SUR L'ADN: DU GÉNOME AU GÈNE EN PASSANT PAR LE CHROMOSOME



ressemblent énormément, sauf à quelques endroits. Et justement, Christine repère sur le chromosome de ces bactéries de courtes séquences de 30 à 40 nucléotides d'un aspect plutôt étrange : elles sont agencées en palindromes, c'est-à-dire qu'elles se lisent indifféremment dans les deux sens, comme le mot « kayak » ou le prénom « anna ». Plus précisément, une séquence sur un des brins (comme GATCC) se retrouve dans le sens contraire sur le brin complémentaire (en ce cas, CCTAG). L'ensemble représente une séquence palindrome.

Par exemple, pour la bactérie *Streptococcus agalactiae*, la séquence comprend 36 paires de bases :

...**GTTTTAGAGCTGTGCTGTTTCGAATGG
TTCCAAAAC...**

...**CAAAATCTCGACACGACAAAGCTTACC
AAGGTTTTG...**

qui forment un palindrome presque parfait (certaines parties n'y participant pas).

L'autre curiosité est que ces séquences palindromes se répètent plusieurs fois, séparées par d'autres séquences qui, elles, sont uniques. Christine sait que la littérature scientifique a déjà fait mention de ces énigmatiques palindromes qui se répètent. La première fois, c'était en décembre 1987 dans le *Journal of Bacteriology*. Yoshizumi Ishino, un chercheur japonais de l'université d'Osaka, étudiait la bactérie *Escherichia coli*, une bactérie intestinale commune chez l'humain. Il écrivait alors, en conclusion d'un article sur le génome de la bactérie¹,

1. Y. Ishino *et al.*, « Nucleotide Sequence of the Iap Gene, Responsible for Alkaline Phosphatase Isozyme Conversion in

Vous avez dit CRISPR ?

que son équipe et lui-même ont repéré une « structure inhabituelle à l'extrémité d'un gène [...] Cinq séquences de 29 nucléotides organisées en répétitions, avec des espacements de 32 nucléotides [...]. La signification biologique de ces séquences n'est pas connue ».

Dans les années qui suivent, d'autres motifs similaires sont observés par les scientifiques chez des bactéries et des archées. Ils remarquent que ces séquences ne sont pas codantes, c'est-à-dire qu'elles ne se traduisent pas en protéines. Ce qui interroge les chercheurs, ce sont non pas les palindromes répétés, mais les séquences intercalées qu'ils nomment *spacers* (les « espaceurs »).

En 2002, une équipe attribue au système un acronyme parfaitement obscur pour les non-spécialistes, mais qui reflète ce qui intéresse les scientifiques du domaine : CRISPR, pour *Cluster of Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats*, soit des « courtes répétitions palindromes groupées et régulièrement espacées ». Jusqu'à l'année 2005, personne ne peut dire à quoi tout cela rime.

Cette année-là, Christine Pourcel et ses collègues ont une idée. Puisqu'ils sont habitués à faire de l'épidémiologie moléculaire – c'est-à-dire à comparer des séquences d'ADN, ils vont chercher si les motifs repérés sur l'ADN de souches de *Yersinia pestis* correspondent à un fragment enregistré sur l'une des bases de données répertoriant les génomes d'innombrables êtres

Escherichia coli, and Identification of the Gene Product», *J. Bacteriol.*, décembre 1987 ; 169(12) : p. 5429-5433.

La Saga Crispr

vivants. Les chercheurs téléchargent leurs séquences sur la base américaine du *National Center for Biotechnology Information* (NCBI) et font tourner un outil, le logiciel Blast, pour ce repérage. Banco ! Ce qu'ils découvrent concerne les *spacers* : la base de données les dévoile comme étant des morceaux de virus, de ceux qui s'attaquent à la bactérie *Yersinia pestis*.

Des virus qui infectent des bactéries ? Absolument. On sait que les virus, qui sont de simples bouts d'ADN (parfois d'ARN) emballés dans une capsule faite de protéines, ont besoin d'un hôte pour vivre et se multiplier. Ainsi, lors d'une grippe, les virus que l'on a inhalés s'attaquent aux cellules qui tapissent la gorge et les bronches. Grâce à leurs protéines de surface, ils pénètrent dans les cellules et détournent leur machinerie moléculaire pour qu'elles fabriquent de nouveaux pathogènes. Les cellules finissent par être détruites, et les agents de la grippe nouvellement créés se répandent ainsi dans le système respiratoire.

C'est exactement le même principe pour les virus qui ciblent les bactéries, que l'on appelle bactériophages ou phages. Dans un premier temps, le virus s'arrime à la surface de la bactérie. L'ADN (ou l'ARN) viral est ensuite injecté dans la bactérie, où il se duplique pour fabriquer de nombreux autres virus. Pour sortir, ces derniers percent la paroi de la bactérie, qui meurt. Mais il arrive parfois que le matériel génétique du virus s'insère dans l'ADN du micro-organisme et reste un temps en dormance (ce virus-là s'appelle un prophage). Son génome peut même être

Vous avez dit CRISPR ?

transmis à la descendance de la bactérie lors de la division cellulaire.

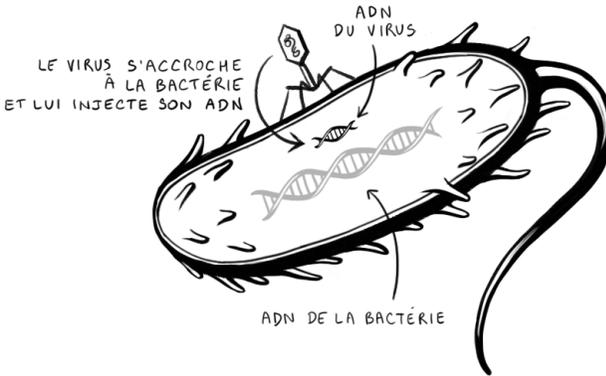
L'intuition de Christine Pourcel s'est avérée féconde. En cette année 2005, la chercheuse et deux autres équipes qui ont eu la même idée (nous y reviendrons) s'empressent de publier trois articles majeurs qui révèlent que les séquences intercalaires, les *spacers* du système CRISPR, sont de l'ADN viral. Et si ces fragments d'ADN sont là, raisonnent les chercheurs, ce n'est pas par hasard : il s'agit en réalité d'un système de défense. Les bactéries se protègent des virus en intégrant une partie de leur matériel génétique, qui sera ensuite reconnu par elles et par leur descendance à chaque nouvelle attaque.

Le mécanisme est le suivant : dans une bactérie infectée, une protéine découpe un bout de l'ADN viral, l'insère dans le génome de la bactérie, et l'indique par les palindromes qui font ainsi office de « panneaux de signalisation ».

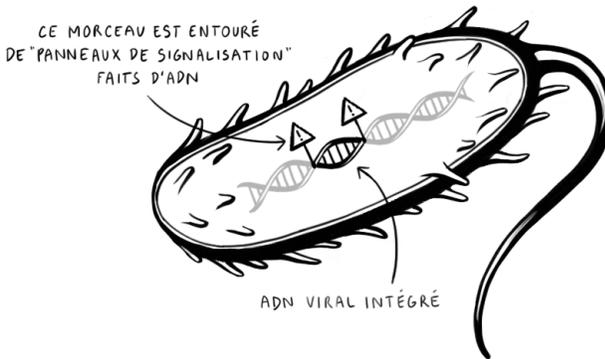
Les scientifiques s'aperçoivent alors que ces motifs, ces CRISPR, sont présents dans les génomes d'un nombre considérable de bactéries, et de la quasi-totalité de ceux des archées. C'est dire l'importance de la découverte ! Elle éclaire d'un jour nouveau le fonctionnement des procaryotes, l'un des grands royaumes de la vie sur Terre. Les morceaux de virus sont là, comprennent-ils, pour laisser une trace dans la mémoire de la bactérie et dans celle de sa descendance. Un système immunitaire inédit. Une sorte de vaccination !

COMMENT LES BACTÉRIES SE DÉFENDENT CONTRE LES VIRUS

- 1 UNE BACTÉRIE EST ATTAQUÉE PAR UN VIRUS.



- 2 LA BACTÉRIE DÉCOUPE UN MORCEAU D'ADN VIRAL ET L'INTÈGRE AU SIEN.



- 3 À CHAQUE ATTAQUE DU VIRUS, LA BACTÉRIE POURRA LE RECONNAÎTRE ET LE DÉTRUIRE.



Vous avez dit CRISPR ?

Par quels mécanismes s'organise cette résistance bactérienne ? En 2005, on n'en sait pas grand-chose. Mais dans les années qui vont suivre, les scientifiques vont comprendre comment CRISPR permet aux bactéries de s'attaquer directement aux virus. Et cela leur donnera l'idée de détourner ce système ancestral, créé par la Nature, pour concevoir un outil d'édition des génomes révolutionnaire.

Chapitre 2

Révolutions en biologie

Un enquêteur a toujours dans ses carnets une « question qui tue ». Si, comme moi, vous êtes journaliste en train de travailler sur un sujet de science, cela peut être : « *Cette découverte-là, à quoi peut-elle être comparée ?* » Sur le visage du chercheur à qui vous la posez apparaît alors une mimique mi-agacée, mi-amusée. Et quelques marques de perplexité. Il est vrai que la réponse ne va jamais de soi. En physique, de quoi peut-on rapprocher la découverte de la radioactivité ? Dans le domaine des sciences de la Terre, à quoi peut-on comparer celle de la tectonique des plaques ? En médecine, la découverte des antibiotiques ? Et en biologie, celle de CRISPR ?

J'ai posé cette question piège à chacun de mes entretiens. Certains de mes interlocuteurs ne m'ont pas répondu ; l'un a évoqué la découverte de la structure de l'ADN ; plusieurs autres celle de la technique de la PCR... Je propose donc de faire le point sur ces révolutions successives en biologie, afin de replacer la découverte de CRISPR dans son contexte historique. Et de

La Saga Crispr

s'intéresser, en particulier, à la biologie moléculaire, une discipline que certains historiens ont qualifiée de « science du XXI^e siècle » tout comme la physique a été celle du XX^e siècle.

Dans l'intimité de la double hélice

Pour raconter cette histoire, il faut remonter assez loin dans le temps, puisque c'est vers 1866 que le moine Gregor Mendel étudie, chez les végétaux, comment les traits caractéristiques se transmettent de génération en génération. Il expérimente sur des variétés de pois en effectuant différents croisements et note les résultats obtenus : aspect lisse ou ridé des pois, couleur blanche ou pourpre des fleurs, etc. Il observe que certains de ces caractères sont dominants, ou au contraire récessifs.

Il en tire une loi de distribution des caractères portés par les cellules sexuelles, et postule l'existence de « facteurs invisibles » qui seraient à l'œuvre. Mais à l'époque, Mendel n'intéresse pas grand monde parmi ses pairs de la bonne ville de Brno, en Moravie. Ses travaux tombent dans l'oubli pendant plusieurs décennies, jusqu'à ce que des scientifiques vérifient enfin la pertinence des lois de Mendel pour les végétaux et les animaux. En 1909, le botaniste danois Wilhelm Johannsen propose le terme de « gène », unité de l'hérédité, pour nommer les « facteurs invisibles » du moine morave. Ce sont en fait différentes formes d'un

même gène, les allèles, qui déterminent par exemple si les pois seront lisses ou ridés.

Dans les années 1930 et 1940, des scientifiques parmi lesquels trois biologistes, le Britannique Julian Huxley et les Américains Ernst Mayr et Theodosius Dobzhansky, travaillent sur leur théorie de l'évolution qui intègre dans un même corpus les principes de la sélection naturelle chers à Darwin, les lois de Mendel et les connaissances acquises depuis en génétique des populations.

Dans le même temps, d'autres chercheurs se posent une question des plus matérielles : de quoi les gènes sont-ils constitués ? Quelle est la substance biochimique qui porte le patrimoine génétique ? En 1944, alors que la Seconde Guerre mondiale s'achève, les chercheurs Oswald Avery, Colin McLeod et Maclyn McCarty, après avoir effectué des expériences sur différentes souches de pneumocoques, publient un article portant sur la « nature chimique d'un facteur transformant [...] de nature désoxyribonucléique¹ » : ils pensent avoir identifié les molécules qui déclenchent un « changement de caractères » d'une souche à l'autre. D'abord réticente, la communauté des biologistes se rallie à l'idée que l'acide désoxyribonucléique, l'ADN, est le support moléculaire de l'information génétique.

1. « Studies on the Chemical Nature of the Substance Inducing Transformation of Pneumococcal Types : Induction of Transformation by a Desoxyribonucleic Acid Fraction Isolated from Pneumococcus Type III », *Journal of Experimental Medicine*, février 1944, vol. 79, n° 2, p. 137-158.

La Saga Crispr

Le 25 avril 1953, un article signé par le Britannique Francis Crick et l'Américain James Watson paraît dans la revue *Nature*. Son contenu : la description de la structure hélicoïdale de l'ADN, qui vaudra le prix Nobel aux deux chercheurs. À partir de quelques clichés cristallographiques soutirés à une autre scientifique, Rosalind Franklin (qui, elle, ne sera pas récompensée, ni créditée), Crick et Watson décrivent l'ADN comme une double hélice constituée de deux brins orientés en sens inverse. L'enroulement de la structure rend possible la réplication de l'information génétique : la complémentarité des bases (A avec T, et G avec C) fait que chacun des deux brins de l'ADN s'inscrit en double de l'autre. C'est ce qui permet aux cellules de recopier leur patrimoine génétique et de la transmettre à leur descendance : lors de la division cellulaire, les brins des molécules d'ADN se séparent, et chacun sert de modèle pour la fabrication d'un nouveau brin complémentaire. Autre élément extraordinaire repéré par Watson et Crick : on peut manipuler les paires de bases, les changer de place, les retourner, sans que la structure en double hélice de l'ADN en soit affectée.

La révélation de la nature chimique de l'ADN va ouvrir les horizons de la biologie moléculaire. Jusqu'à là, l'humanité s'était contentée d'intervenir sur le génome des êtres vivants par sélection variétale et par hybridation. Par exemple, le maïs a été domestiqué sur les hauts plateaux du Mexique par les peuples précolombiens qui triaient les grains à la récolte ; puis, bien plus tard, il a été adapté par hybridation au climat européen. À partir du moment où l'on sait que le

Révolutions en biologie

matériau génétique est de nature chimique et que l'on connaît ses secrets de codage, les scientifiques entrevoient qu'il est désormais possible de modifier directement le génome des êtres vivants, en s'affranchissant de ces étapes.

L'âge d'or de la génétique

Les trente années qui suivent constituent l'âge d'or de la biochimie et de la génétique. Les découvertes se succèdent et les méthodes expérimentales s'affinent.

On comprend d'abord la première étape permettant l'utilisation de l'information génétique pour produire des protéines : comment un segment d'ADN est « copié » en ARN (on dit qu'il est « transcrit ») par une enzyme appelée ARN polymérase pour créer un ARN messager. On découvre ensuite l'existence du ribosome, une machine moléculaire constituée d'ARN et de protéines, active dans le second temps du processus pour assembler les protéines. Il faut enfin décrypter le code qui permet la traduction d'une information « écrite » en nucléotides en langage de protéine. En 1966, c'est chose faite : les scientifiques établissent une table de correspondance entre les séquences des acides nucléiques de l'ARN messager, et les acides aminés qui sont les constituants des protéines.

Pour donner quelques détails, tandis que l'ADN est constitué des nucléotides A, T, G, C, la molécule d'ARN s'écrit, elle, avec les quatre nucléotides suivants : A, C, G, U (la thymine est remplacée par la base