

Enjeux éthiques de CRISPR Cas 9

« courtes répétitions en palindrome regroupées et régulièrement espacées »

Thierry Magnin

UMR-449

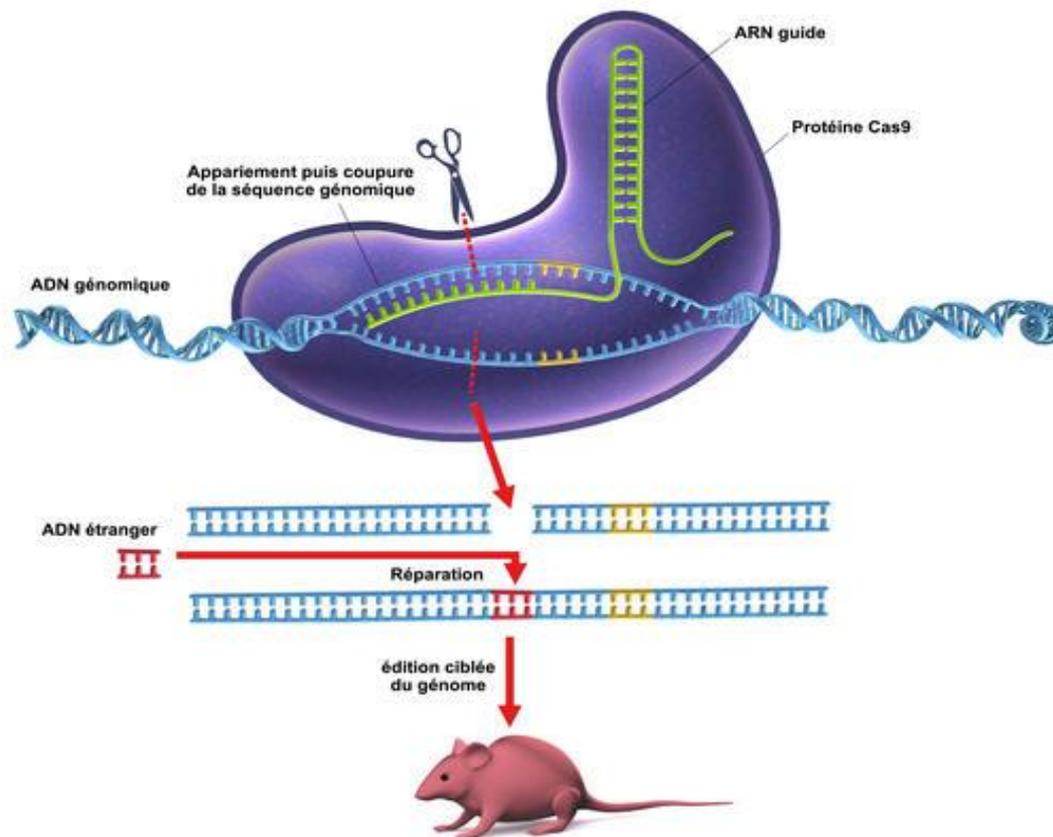
Pour toute utilisation du contenu de cette présentation, veuillez citer l'auteur, son organisme d'appartenance, le volet 3 des ateliers « Modifications ciblées des génomes et enjeux éthiques » de la Plateforme « génétique et société » de Toulouse, le titre du document ainsi que la date. Merci



CRISPR-Cas9 est un complexe formé de deux éléments : d'un côté, un brin d'ARN, de séquence homologue à celle de l'ADN que l'on veut exciser, et de l'autre, une endonucléase, le Cas9.

Dans la cellule, le brin d'ARN va reconnaître la séquence homologue sur l'ADN et s'y placer.

L'enzyme Cas9 se charge alors de couper la chaîne ADN complémentaire à ce brin ARN. Le trou laissé par le passage du CRISPR-Cas9 pourra alors être comblé par n'importe quel nouveau fragment d'ADN.



Utilisations

- La technique Crispr/Cas9 s'utilise tant sur les organismes animaux, sur l'homme dans le cas de thérapie génique, que sur les végétaux ou sur des microorganismes.
- Elle est utilisée pour induire des mutations, insérer des trans/cisgènes, enlever des gènes présents dans l'organisme ou bien inhiber leur expression...

Un outil génétique essentiel?

- Si CRISPR-Cas9 met le monde scientifique en émoi, c'est qu'il étend les possibilités de retouche génétique à l'infini : supprimer un gène « malade », le remplacer par une séquence saine ou encore étudier la fonction précise d'un brin d'ADN, à la molécule près... Aucun secteur de la biologie n'y échappe, et de nouvelles applications sont publiées quotidiennement.

L' ETHIQUE POUR PAUL RICOEUR

« L'éthique...c'est le mouvement même de la liberté qui cherche une vie bonne, dans la sollicitude envers autrui et dans un juste usage des institutions sociales ».

Paul Ricoeur, *Soi-même comme un autre*
Seuil, Paris, 1990

- Ethique et Innovation technologique: de l'éthique de conviction à l'éthique de responsabilité

Ethique et Biologie de synthèse

A chaque avancée de la recherche biologique -théorie de l'évolution, génétique, neurosciences- correspondent des interrogations éthiques non seulement sur les applications concrètes possibles de ces découvertes, mais plus fondamentalement sur les conséquences que ces représentations nouvelles peuvent avoir sur nos conduites et nos valeurs.

Jean Claude Ameisen –
Président du CCNE et professeur d'immunologie à l'Université Paris 7

Les différents niveaux de la recherche en éthique

- ✓ **Rapport bénéfiques/risques : santé, biosécurité et biosureté par exemple**
- ✓ **Ethique des risques : principes
Responsabilité /Précaution**
- ✓ **L'impact sociétal et l'acceptation par la société;
les représentations de la nature et de l'homme sous-jacentes : la problématique naturel-artificiel-culturel**
- ✓ **Les buts poursuivis : exemple de « l'homme réparé à l'homme augmenté » DIFFERENCES BACTERIE-HOMME**
- ✓ **Le rapport au vivant et à la vie: les fonctions et le vécu**

Applications CRISPR à l'homme

- L'objectif affiché est de faire disparaître des maladies qui ont une base génétique, par exemple la bêta-thalassémie, maladie du sang bien connue, en faisant disparaître « son gène », ou bien pour lutter contre le SIDA.
- L'actualité récente a révélé aussi que des chercheurs chinois avaient tenté (en 2015 puis en 2016) des modifications génétiques sur des embryons humains.
- Entre enthousiasme et crainte...Des cellules somatiques aux cellules germinales: appliquée à la lignée germinale humaine en introduisant des modifications héréditaires, celles-ci seraient ainsi transmises aux générations suivantes.

Questionnement éthique

- Réfléchir sur le pouvoir que nous avons sur notre identité génétique
- Exiger des modifications génétiques sur l'embryon pour prévenir des maladies chez le futur enfant...

Questionnement éthique

- Le comité international de bioéthique de l'UNESCO rappelle, dans un avis datant d'octobre 2015, que l'utilisation de CRISPR soulève en effet de grandes inquiétudes en ce qui concerne l'ingénierie du génome humain. Le comité a demandé un moratoire *sur les techniques d'édition de l'ADN des cellules reproductrices humaines afin d'éviter une modification contraire à l'éthique des caractères héréditaires des individus, qui pourrait faire resurgir l'eugénisme*. Site web UNESCO, 5 octobre 2015
- Utiliser CRISPR pour tenter une ultime possibilité de guérir une maladie grave, pourquoi pas. L'utiliser pour sélectionner ou « augmenter l'humain » selon ses propres désirs (voire fantasmes) est autre chose : jusqu'où l'homme peut-il être le *designer de sa propre évolution*?

Convention d'Oviedo

- Sous l'égide du Conseil de l'Europe, la convention d'Oviedo, ouverte à la signature depuis 1997 et ratifiée à ce jour par 29 pays dont la France (mais pas par le Royaume Uni, les USA et la Chine), stipule dans son article 13:

Une intervention ayant pour objet de modifier le génome humain ne peut être entreprise que pour des raisons préventives, diagnostiques ou thérapeutiques et seulement si elle n'a pas pour but d'introduire une modification dans le génome de la descendance.

Elle est le seul instrument juridique contraignant au niveau international pour la protection des droits de l'Homme dans le domaine biomédical. Est-ce suffisant ?

Convention pour la protection des Droits de l'Homme et de la dignité de l'être humain à l'égard des applications de la biologie et de la médecine: Convention sur les Droits de l'Homme et la biomédecine, 1997,
<http://www.coe.int/en/web/conventions/full-list>

En neurosciences

- L'utilisation des CRISPR démultiplie en effet les possibilités de recherche fondamentale en neurosciences : en coupant un gène précis sur un modèle animal, on peut déterminer plus précisément son rôle, dans le développement du cerveau par exemple.
- Elle ouvre la voie à de nombreuses applications thérapeutiques. Par exemple, si un gène est incriminé dans une maladie mentale, il devient envisageable, à terme, de l'éliminer, le corriger ou le remplacer avec notre bistouri génétique.

Forçage génétique

- Ce système peut être utilisé pour réaliser un « forçage génétique », par exemple dans le but **d'éradiquer le paludisme** en introduisant dans la séquence génétique de certains moustiques un gène qui confère une résistance à cette maladie.
- En relâchant dans la nature quelques individus porteurs de ce gène, on peut théoriquement obtenir en quelques dizaines de générations une population de moustiques entièrement contaminée qui ne véhiculeront plus le paludisme.

Questionnement éthique

- Si cet aspect d'éradication d'une maladie dangereuse est intéressante, il faut cependant aller plus loin dans la réflexion sur les conséquences à terme d'un tel forçage génétique sur les équilibres naturels et les effets collatéraux.
- On suspecte de possibles perturbations sur l'environnement et des effets inattendus d'interactions avec d'autres organismes : de nouvelles études semblent nécessaires avant d'introduire des modifications irréversibles.

Prudence éthique et Progrès

- JC Ameisen (président du CCNE) est même très réservé pour l'application sur le vivant non humain, considérant que *l'absence de traçabilité et le « gene-drive » ...posent des problèmes majeurs en termes de sécurité et d'écologie*. Mais il constate aussi, de manière réaliste, qu'une *régulation internationale sera d'autant plus difficile à établir que la technique est peu coûteuse et facile à réaliser !*

Epilogue

Guerre des brevets

- Monsanto achète la licence du CRISPR-Cas9
- CRISPR et le droit