

## ATELIER 2016 de la PLATEFORME GENETIQUE ET SOCIETE

### MODIFICATIONS CIBLEES DES GENOMES ET ENJEUX ETHIQUES

La Plateforme « Génétique et Société » de la Génomole® Toulouse, Midi-Pyrénées, organise chaque année des ateliers thématiques de réflexion éthique, destinés en priorité à la communauté scientifique et ouverts à toute personne intéressée. Ces ateliers se déroulent en 3 ou 4 volets d'une après-midi chacun, autour de quelques intervenants, et portent sur divers aspects d'un thème choisi. Ils font une large place à la discussion et sont animés par un membre de la plateforme.

### PRESENTATION DE L'ATELIER

Certaines ruptures technologiques font sauter des verrous et repoussent les limites à la fois de nos capacités d'exploration de systèmes biologiques, d'approfondissement des connaissances et d'applications médicales ou dans divers autres domaines. Nous vivons en direct une de ces ruptures qui font reculer nos horizons avec une nouvelle technologie d'ingénierie du génome grâce notamment au système CRISPR/Cas9. L'intérêt du système CRISPR/Cas9 est d'être guidé par une courte séquence d'ARN qui positionne très précisément Cas9 là où l'expérimentateur souhaite introduire la coupure. Ces guides ARN sont peu onéreux et aisés à produire. Une fois l'ADN coupé, il est réparé voire remplacé par une séquence d'ADN choisie. Ces caractéristiques ont provoqué une diffusion extrêmement rapide de cette technologie. Si la puissance de la technologie fait l'unanimité et vaut à ses découvreurs de nombreux prix et une aura scientifique certaine, d'intenses polémiques sur ses applications agitent les milieux scientifiques et les instances académiques, politiques, éthiques aussi bien que le monde du droit de la biotechnologie. L'Office parlementaire des choix scientifiques et technologiques, OPECST, vient d'être saisi sur ce sujet et travaille sur [« Les enjeux des nouvelles biotechnologies : la modification ciblée du génome avec CRISPR-Cas9 »](#).

#### PLATEFORME GENETIQUE ET SOCIETE

Génomole® Toulouse Midi-Pyrénées  
Inserm et Univ. Toulouse 3 Paul Sabatier UMR 1027 -  
Epidémiologie et analyses en santé publique  
IFERISS (Institut Fédératif d'Etudes et de Recherches  
Interdisciplinaires Santé et Société)  
Faculté de médecine 37 allées Jules Guesde  
31073 Toulouse cedex 7 - Tél. + 33 (0) 5 61 14 56 20  
<http://societal.genotoul.fr/>

#### Contacts :

Anne CAMBON-THOMSEN (Responsable scientifique)  
[anne.cambon-thomsen@univ-tlse3.fr](mailto:anne.cambon-thomsen@univ-tlse3.fr)  
Emmanuelle RIAL-SEBBAG (Animatrice)  
[emmanuelle.rial@univ-tlse3.fr](mailto:emmanuelle.rial@univ-tlse3.fr)  
Lucie SERRES (Coordinatrice)  
[serres.lucie@gmail.com](mailto:serres.lucie@gmail.com)  
Antonia SEGURA (Assistante logistique) :  
[antonia.segura-terradas@inserm.fr](mailto:antonia.segura-terradas@inserm.fr)

Le thème de l'atelier de réflexion 2016 de la Plateforme sociétale de Genotoul aborde ce sujet d'actualité en s'intéressant aux modifications ciblées des génomes sous l'angle de leurs enjeux éthiques, dans différents contextes : génome humain et thérapies, génome animal, génome végétal et génome de microorganismes. Ainsi les 4 volets de cet atelier, d'une ½ journée chacun, seront-ils complémentaires et devraient permettre une vision globale de ce domaine dont les membres de la plateforme proposeront une synthèse qui pourra être communiquée aux instances nationales qui organisent débats et consultations sur ce sujet.

### **Volet 1 : « Modifications ciblées du génome humain et thérapies »**

Judi **14 avril** de 13h30 à 17h à la Faculté de Médecine, 37 all. J. Guesde, Toulouse – Grande salle du bâtiment B, 1er étage

*Animatrice* : Anne Cambon-Thomsen

### **Volet 2 : « Modifications ciblées du génome animal »**

Judi **26 mai** de 14h à 17h30 au Muséum d'Histoire Naturelle, 35 all. J. Guesde, Toulouse – Salle rongeurs et carnivores

*Animateur* : Eduardo Manfredi

### **Volet 3 : « Modifications ciblées du génome de micro-organismes »**

Judi **29 septembre** de 13h30 à 17h à la Faculté de Médecine, 37 all. J. Guesde, Toulouse – Salle Camille Soula

*Animateur* : Vincent Grégoire-Delory

### **Volet 4 : « Modifications ciblées du génome végétal »**

Judi **10 novembre** de 13h30 à 17h à l'Hôtel de Région, 22 Boulevard du Maréchal Juin, 31400 Toulouse – Salle Gascogne

*Animateur* : Alain-Michel Boudet

**Inscription gratuite mais recommandée** par envoi d'une [fiche d'inscription](#) à Lucie Serres : [serres.lucie@gmail.com](mailto:serres.lucie@gmail.com). *L'atelier forme un tout cohérent ; cependant la participation à l'un de ces volets n'est pas conditionnée par une présence aux trois autres.*

## Volet 4 : « Modifications ciblées du génome végétal »

Animateur : **Alain-Michel Boudet**, Professeur émérite de biologie végétale à l'Université Paul Sabatier.

Intervenants :

- **Michel Delseny**, Directeur de recherche émérite au CNRS, Université de Perpignan ;
- **Fabien Nogué**, Chargé de Recherche INRA, Versailles ;
- **Peter Rogowsky**, Directeur de Recherche INRA, ENS de Lyon.

Hôtel de Région, 22 Boulevard du Maréchal Juin, 31400 Toulouse – Salle Gascogne

## PRESENTATION

### CRISPR-Cas9: de nouvelles potentialités pour l'amélioration des plantes.

Les mots « chocs », les expressions imagées se multiplient dans l'espace médiatique pour évoquer les potentialités du système CRISPR-cas 9 : le big bang de la génétique, la révolution CRISPR, un véritable tsunami, CRISPR : le couteau suisse de la génétique. Les domaines d'exploitation prévisibles de cette approche biotechnologique inspirée de stratégies de défense « immunitaire » des bactéries sont en effet très nombreux et prometteurs aussi bien au niveau de la recherche en laboratoire que des applications à des fins pratiques. Dans le domaine végétal, les perspectives sont multiples mais cet atelier sera focalisé sur un axe précis, la possibilité d'induire des mutations parfaitement définies et ciblées. Cette approche revêt un intérêt agronomique important puisque la mutagenèse induite (non ciblée jusqu'à maintenant) a représenté un outil classique de l'amélioration des plantes qui a conduit à de nombreuses variétés commercialisées optimisées pour différents caractères. Les mutations ciblées présenteraient de grands

#### PLATEFORME GENETIQUE ET SOCIETE

Génopole® Toulouse Midi-Pyrénées  
Inserm et Univ. Toulouse 3 Paul Sabatier UMR 1027 -  
Epidémiologie et analyses en santé publique  
IFERISS (Institut Fédératif d'Etudes et de Recherches  
Interdisciplinaires Santé et Société)  
Faculté de médecine 37 allées Jules Guesde  
31073 Toulouse cedex 7 - Tél. + 33 (0) 5 61 14 56 20  
<http://societal.genotoul.fr/>

#### Contacts :

Anne **CAMBON-THOMSEN** (Responsable scientifique)  
[anne.cambon-thomsen@univ-tlse3.fr](mailto:anne.cambon-thomsen@univ-tlse3.fr)  
Emmanuelle **RIAL-SEBBAG** (Animatrice)  
[emmanuelle.rial@univ-tlse3.fr](mailto:emmanuelle.rial@univ-tlse3.fr)  
Lucie **SERRES** (Coordinatrice)  
[serres.lucie@gmail.com](mailto:serres.lucie@gmail.com)  
Antonia **SEGURA** (Assistante logistique) :  
[antonia.segura-terradas@inserm.fr](mailto:antonia.segura-terradas@inserm.fr)

avantages en permettant d'accélérer l'obtention de variétés d'intérêt et de réduire les coûts associés.

Les trois intervenants au niveau de cet atelier sont des experts reconnus du domaine de la modification des génomes des plantes :

- Michel Delseny présentera le cadre général, déjà historique et controversé, de la production d'OGM ;
- Fabien Nogué évoquera les nombreux changements spontanés qui confèrent aux génomes végétaux une plasticité remarquable et leur extension dans les programmes de mutagenèse induite, source de variabilité génétique utile en amélioration des plantes ;
- Peter Rogowsky centrera son exposé sur les aspects techniques de l'utilisation de CRISPR-Cas9 en mutagenèse ciblée et sur les problèmes réglementaires.

Le thème retenu représente un bon exemple pour s'interroger sur les avantages, les limites, la dimension éthique et la relation avec les réglementations en vigueur d'un nouveau procédé biotechnologique de mutagenèse ciblée chez les végétaux

#### **PLATEFORME GENETIQUE ET SOCIETE**

**Génopole®** Toulouse Midi-Pyrénées  
**Inserm et Univ. Toulouse 3 Paul Sabatier UMR 1027 -**  
Epidémiologie et analyses en santé publique  
**IFERISS** (Institut Fédératif d'Etudes et de Recherches  
Interdisciplinaires Santé et Société)  
Faculté de médecine 37 allées Jules Guesde  
31073 Toulouse cedex 7 - Tél. + 33 (0) 5 61 14 56 20  
<http://societal.genotoul.fr/>

#### **Contacts :**

Anne **CAMBON-THOMSEN** (Responsable scientifique)  
[anne.cambon-thomsen@univ-tlse3.fr](mailto:anne.cambon-thomsen@univ-tlse3.fr)  
Emmanuelle **RIAL-SEBBAG** (Animatrice)  
[emmanuelle.rial@univ-tlse3.fr](mailto:emmanuelle.rial@univ-tlse3.fr)  
Lucie **SERRES** (Coordinatrice)  
[serres.lucie@gmail.com](mailto:serres.lucie@gmail.com)  
Antonia **SEGURA** (Assistante logistique) :  
[antonia.segura-terradas@inserm.fr](mailto:antonia.segura-terradas@inserm.fr)

**Résumé de Michel Delseny**, Directeur de recherche émérite au CNRS, Laboratoire Génome et Développement des Plantes, UMR 5096, CNRS, Université de Perpignan.  
Contact : [delseny@univ-perp.fr](mailto:delseny@univ-perp.fr)

« **De la modification aléatoire vers la modification ciblée.** »

La variabilité génétique, naturelle ou induite par mutagenèse, n'est pas toujours suffisante pour permettre aux améliorateurs de plantes de répondre aux questions que pose l'adaptation des plantes à des conditions environnementales changeantes, à des besoins technologiques nouveaux ou encore aux souhaits des consommateurs. Une stratégie prometteuse s'est faite jour après qu'il eut été réalisé que la bactérie *Agrobacterium tumefaciens*, était capable de transmettre naturellement un fragment d'un de ses plasmides, le T-DNA, au génome nucléaire des plantes. On a donc domestiqué cette bactérie et utilisé le T-DNA comme vecteur pour introduire dans le génome végétal un gène qui n'y existait pas. Depuis la démonstration du concept en 1983, des plantes génétiquement modifiées sont cultivées presque partout dans le monde, actuellement sur près de 180 millions d'hectares. Cette technologie a été vivement critiquée, et rejetée dans notre pays, sur des bases souvent non scientifiques, malgré son intérêt et une réglementation très lourde qui tue son développement. Les objections scientifiques portent sur la présence de marqueurs de résistance aux antibiotiques, les risques sanitaires, les risques d'insertion au hasard, et les risques liés aux flux de gènes. Au cours des dernières années, la plupart de ces objections ont été balayées et de nouvelles technologies, beaucoup plus précises, permettent de produire des plantes modifiées quasiment indistinguables des espèces non modifiées. La question est de savoir si la réglementation concernera la technologie, comme pour les OGM, ou simplement le trait introduit, comme pour n'importe quelle variété obtenue par amélioration classique.

**PLATEFORME GENETIQUE ET SOCIETE**

Génopole® Toulouse Midi-Pyrénées  
Inserm et Univ. Toulouse 3 Paul Sabatier UMR 1027 -  
Epidémiologie et analyses en santé publique  
IFERISS (Institut Fédératif d'Etudes et de Recherches  
Interdisciplinaires Santé et Société)  
Faculté de médecine 37 allées Jules Guesde  
31073 Toulouse cedex 7 - Tél. + 33 (0) 5 61 14 56 20  
<http://societal.genotoul.fr/>

**Contacts :**

Anne CAMBON-THOMSEN (Responsable scientifique)  
[anne.cambon-thomsen@univ-tlse3.fr](mailto:anne.cambon-thomsen@univ-tlse3.fr)  
Emmanuelle RIAL-SEBBAG (Animatrice)  
[emmanuelle.rial@univ-tlse3.fr](mailto:emmanuelle.rial@univ-tlse3.fr)  
Lucie SERRES (Coordinatrice)  
[serres.lucie@gmail.com](mailto:serres.lucie@gmail.com)  
Antonia SEGURA (Assistante logistique) :  
[antonia.segura-terradas@inserm.fr](mailto:antonia.segura-terradas@inserm.fr)

**Résumé de Fabien Nogué, Chargé de Recherche INRA à l'Institut Jean-Pierre Bourgin, Versailles.**

**« Utilisation de la diversité génétique en amélioration des plantes : continuité ou révolution ? »**

En dépit de la remarquable fidélité de la réplication de l'ADN des mutations sont incorporés dans l'ADN à une fréquence qui rend potentiellement chaque organisme unique. Les mutations génétiques les plus fréquentes sont de courtes insertions/délétions ou modifications de nucléotides conduisant à des polymorphismes nucléotidiques simples (SNP). Cependant, les génomes subissent également de nombreux changements drastiques, y compris des réarrangements chromosomiques, de longues délétions, des duplications et des insertions de grandes séquences comme les éléments transposables. Tous ces mécanismes confèrent aux génomes végétaux une plasticité remarquable qui permet aux plantes de s'adapter à de nouveaux environnements et qui a également été exploitée pour leur domestication et leur amélioration. Cependant, ces mutations restent des événements rares à l'échelle de l'individu et ne peuvent pas forcément générer toute la diversité génétique nécessaire aux améliorateurs (fermiers ou sélectionneurs) pour répondre aux nombreuses contraintes biotiques ou abiotiques rencontrées par les plantes cultivées. Au cours des 70 dernières années, des programmes de mutagenèse induite, visant à augmenter la variabilité génétique, ont été lancés et plus de 3200 nouvelles variétés de plantes ont été obtenues. Cette approche a été extrêmement utile malgré certaines limitations comme par exemple la difficulté d'identifier un petit nombre d'individus présentant de nouveaux phénotypes au sein d'une grande population, ou la redondance génétique présente dans de nombreuses espèces végétales, due à la duplication de gènes et la polyploïdie, qui limite l'effet de nombreuses mutations sur la plante. Au cours des dernières années, de nouveaux outils ont été développés, comme le système CRISPR-Cas9 par exemple, qui permettent d'augmenter la diversité génétique de manière plus précise et plus efficace que les agents mutagènes classiques. Dés maintenant, certains gènes sont de bonnes cibles de ces outils de modification du génome pour tenter d'augmenter la diversité génétique utilisable dans les programmes de sélection variétale.

**PLATEFORME GENETIQUE ET SOCIETE**

Génopole® Toulouse Midi-Pyrénées  
Inserm et Univ. Toulouse 3 Paul Sabatier UMR 1027 -  
Epidémiologie et analyses en santé publique  
IFERISS (Institut Fédératif d'Etudes et de Recherches  
Interdisciplinaires Santé et Société)  
Faculté de médecine 37 allées Jules Guesde  
31073 Toulouse cedex 7 - Tél. + 33 (0) 5 61 14 56 20  
<http://societal.genotoul.fr>

**Contacts :**

Anne CAMBON-THOMSEN (Responsable scientifique)  
[anne.cambon-thomsen@univ-tlse3.fr](mailto:anne.cambon-thomsen@univ-tlse3.fr)  
Emmanuelle RIAL-SEBBAG (Animatrice)  
[emmanuelle.rial@univ-tlse3.fr](mailto:emmanuelle.rial@univ-tlse3.fr)  
Lucie SERRES (Coordinatrice)  
[serres.lucie@gmail.com](mailto:serres.lucie@gmail.com)  
Antonia SEGURA (Assistante logistique) :  
[antonia.segura-terradas@inserm.fr](mailto:antonia.segura-terradas@inserm.fr)

**Résumé de Peter Rogowsky, Directeur de Recherche INRA au Laboratoire de Reproduction et Développement des Plantes à l'ENS de Lyon.**

**« CRISPR–Cas9 chez les végétaux : état de l'art, applications potentielles et cadre réglementaire. »**

La technologie CRISPR–Cas9 suscite un grand intérêt dans le monde du végétal, à la fois pour la recherche et pour la création variétale. Si l'insertion ciblée de transgènes et l'obtention de mutations à un endroit prédéterminé du génome sont aujourd'hui maîtrisées chez les espèces ou variétés qui se prêtent à l'ingénierie cellulaire, l'édition du génome (le remplacement de quelques bases d'un gène) est encore limitée à quelques exemples très particuliers. La technologie s'applique en principe à tout type de trait agronomique ou de qualité, sous condition de disposer de connaissances sur les gènes à cibler et les modifications à apporter. Les preuves de concept concernent actuellement surtout la résistance aux maladies, la tolérance aux herbicides et la composition biochimique des produits récoltés. La réglementation des plantes obtenues par la technologie CRISPR–Cas9 pose aujourd'hui question, surtout dans les cas où la nucléase Cas9 n'est pas présente dans les plantes finalement obtenues. Faut-il baser leur évaluation sur le procédé, qui implique en général une étape de transgénèse stable, ou sur le produit, qui est l'équivalent d'un mutant ? Faut-il soumettre le descendant d'une plante transgénique, qui ne porte plus le transgène, à la réglementation OGM ? Et que penser du "gene drive", qui pourrait permettre de contrôler des pathogènes ou des espèces invasives par la propagation de gènes néfastes dans des populations naturelles ?

#### **PLATEFORME GENETIQUE ET SOCIETE**

Génopole® Toulouse Midi-Pyrénées  
Inserm et Univ. Toulouse 3 Paul Sabatier UMR 1027 -  
Epidémiologie et analyses en santé publique  
IFERISS (Institut Fédératif d'Etudes et de Recherches  
Interdisciplinaires Santé et Société)  
Faculté de médecine 37 allées Jules Guesde  
31073 Toulouse cedex 7 - Tél. + 33 (0) 5 61 14 56 20  
<http://societal.genotoul.fr/>

#### **Contacts :**

Anne CAMBON-THOMSEN (Responsable scientifique)  
[anne.cambon-thomsen@univ-tlse3.fr](mailto:anne.cambon-thomsen@univ-tlse3.fr)  
Emmanuelle RIAL-SEBBAG (Animatrice)  
[emmanuelle.rial@univ-tlse3.fr](mailto:emmanuelle.rial@univ-tlse3.fr)  
Lucie SERRES (Coordinatrice)  
[serres.lucie@gmail.com](mailto:serres.lucie@gmail.com)  
Antonia SEGURA (Assistante logistique) :  
[antonia.segura-terradas@inserm.fr](mailto:antonia.segura-terradas@inserm.fr)

## PROGRAMME

- 13h30 *Accueil des participants et remise des documents*
- 13h40 **Présentation du volet 4 de l'atelier par Alain-Michel Boudet**
- 13h50 Tour de table
- 14h00 **Michel Delseny**, Directeur de recherche émérite au CNRS, Université de Perpignan.  
**« De la modification aléatoire vers la modification ciblée. »**
- 14h20 Discussions
- 14h30 **Fabien Nogué**, Chargé de Recherche INRA, Versailles.  
**« Utilisation de la diversité génétique en amélioration des plantes : continuité ou révolution ? »**
- 14h50 Discussions
- 15h00 **Peter Rogowsky**, Directeur de Recherche INRA, ENS de Lyon.  
**« CRISPR-Cas9 chez les végétaux : état de l'art, applications potentielles et cadre réglementaire. »**
- 15h20 Discussions
- 15h30 **Identification des questions à débattre en petits groupes**
- 15h45 *Pause*
- 16h00 **Atelier de réflexion après répartition des groupes**
- 16h40 Synthèse par ateliers
- 17h00 *Fin de l'atelier*

### PLATEFORME GENETIQUE ET SOCIETE

Génopole® Toulouse Midi-Pyrénées  
Inserm et Univ. Toulouse 3 Paul Sabatier UMR 1027 -  
Epidémiologie et analyses en santé publique  
IFERISS (Institut Fédératif d'Etudes et de Recherches  
Interdisciplinaires Santé et Société)  
Faculté de médecine 37 allées Jules Guesde  
31073 Toulouse cedex 7 - Tél. + 33 (0) 5 61 14 56 20  
<http://societal.genotoul.fr>

### Contacts :

Anne CAMBON-THOMSEN (Responsable scientifique)  
[anne.cambon-thomsen@univ-tlse3.fr](mailto:anne.cambon-thomsen@univ-tlse3.fr)  
Emmanuelle RIAL-SEBBAG (Animatrice)  
[emmanuelle.rial@univ-tlse3.fr](mailto:emmanuelle.rial@univ-tlse3.fr)  
Lucie SERRES (Coordinatrice)  
[serres.lucie@gmail.com](mailto:serres.lucie@gmail.com)  
Antonia SEGURA (Assistante logistique) :  
[antonia.segura-terradas@inserm.fr](mailto:antonia.segura-terradas@inserm.fr)