

Humour : « En avant pour l'édition génomique germinale généralisée ! »¹

Humor: "Brace up for generalized germinal genome editing!"



Jean-Claude Kaplan

Le 1^{er} avril 2017 un scoop laconique de l'agence Chine Nouvelle intitulé « *First enhancement of *H. sapiens* specimens by CRISPR-Cas9 induced genome editing* »² s'affiche sur mon écran. La dépêche ne fournit aucun détail mais insiste sur le fait qu'il s'agit de la première édition génomique germinale humaine réussie et menée à son terme. Cette prouesse est le fruit d'une collaboration américano-chinoise réunissant les meilleurs spécialistes de l'édition génomique par CRISPR-Cas9 [1, 2] sous la houlette du fameux génomancien GODWIN CONVENT de la *Howard University*. Je l'appelle aussitôt pour obtenir des détails. Voici la retranscription *verbatim* de notre conversation téléphonique.

JCK : Bravo God!³. Là vous avez fait très fort, encore plus fort que d'habitude. Mais j'aimerais en savoir plus.

GC : Bien volontiers. L'idée de départ était de frapper un grand coup pour faire sortir l'édition génomique germinale humaine du marasme éthico-philosophique dans lequel elle est empêtrée [2]. C'est pourquoi, après avoir démontré dans notre laboratoire la faisabilité du projet sur un modèle murin, le passage à l'homme s'est entièrement déroulé en Asie, continent qui a pour le moment échappé aux préjugés éthiques. Nous avons collaboré étroitement avec des collègues chinois qui, comme vous le savez, sont les champions de l'édition génomique germinale humaine [3-5]. Pour la logistique procréatique nous avons eu recours au fameux réseau des fermes procréatiques en Inde [6].

JCK : Quel modèle biologique avez-vous choisi ?

GC : Pour mettre toutes les chances de notre côté, j'ai choisi le modèle le plus simple possible : une édition invalidante portant sur les deux copies d'un gène unique.

JCK : Je comprends que vous ayez choisi une maladie monogénique, mais pourquoi préférer une édition invalidante plutôt que correctrice ?

GC : Je réponds d'abord sur le deuxième point de votre question. La réponse est d'ordre technique. Je voulais être dans un cas de figure où l'édition ne requiert pas la perfection du raboutage des brins par HDR (*Homology Directed Repair*). Ici au contraire le mode approximatif de la NHEJ (*Non Homologous End Joining*) n'est pas gênant ; il est même bénéfique. En ce qui concerne le premier

point nous n'avons pas choisi une maladie monogénique dont le marché est nécessairement restreint, mais un trait phénotypique monogénique avantageux et très prisé. En l'occurrence nous avons pensé que le cas du gène de la myostatine (*MSTN*, anciennement *GD8*, OMIM #601788) était idéal pour commencer puisque son invalidation engendre une hypertrophie de la musculature squelettique [7], c'est-à-dire une augmentation des capacités physiques. Une autre raison de ce choix était que nous maîtrisions déjà parfaitement l'édition germinale du gène *mstn* chez les bovins pour la production de « culards [8] » cette race de bovins très recherchée sur le marché (*Figure 1*).



Figure 1
Bœuf « Culard » déficient en myostatine (Photo détournée de Roby [<http://fr.wikipedia.org/w/wiki.phtml?>]).

JCK : Je vois bien l'intérêt économique pour la production de viande, mais pas chez *H. sapiens*, à moins que vous ne fassiez allusion à la célèbre

Jean-Claude Kaplan

Institut Cochin,
Faculté de Médecine
Paris-Descartes,
Paris, France

jeanclaude.kaplan@
gmail.com

NOTES

¹ Avertissement : les personnages et les faits rapportés dans cet article sont entièrement fictifs, mais les références sont rigoureusement authentiques.

² Une première : *enhancement* d'échantillons d'*Homo sapiens* par édition génomique germinale via CRISPR-Cas9.

³ Diminutif utilisé par les familiers de Godwin Convent.

proposition de Jonathan Swift qui soutenait qu'en Irlande il suffirait que les pauvres donnassent leurs enfants à manger aux riches pour résoudre d'un coup d'un seul les deux fléaux endémiques de cette île : la famine et la pauvreté [9].

GC : Pas le moins du monde, encore qu'à ma connaissance la thèse de Swift n'ait jamais donné lieu à une étude économique sérieuse. Mais vous semblez ignorer que dans notre économie la production d'athlètes représente un marché potentiellement considérable, non seulement au niveau national (amélioration des performances olympiques) mais aussi familial (parents soucieux d'améliorer leur descendance avec des enfants bien musclés). C'est donc dans cette optique que nous avons décidé de procéder à l'édition génomique invalidante du gène de la myostatine sur une collection d'embryons humains précoces.

JCK : Comment les avez-vous obtenus ?

GC : Nous avons utilisé les embryons préimplantatoires au stade 6 cellules, congelés et abandonnés qui s'accumulent dans les centres de PMA, et qui nous ont été cédés dans l'intérêt de la science. Nous avons conclu avec chaque centre une convention stipulant que la cession était effectuée à titre gracieux pour une opération de GPA dans laquelle « Autrui » était représenté par la *start-up* que nous avons fondée spécialement pour ce projet.

JCK : Pouvez-vous m'en dire plus sur cette jeune pousse et son programme ?

GC : La Société ALCCEB (A La Carte Customized *Enhanced Babies*) est un EEPA (Etablissement d'Enhancement pour Autrui), filiale de GODEVIL Inc, cette Société Anonyme à Irresponsabilité Illimitée (SAIL) que j'ai fondée avec le précieux concours financier de quelques grands de la *Silicon Valley* intéressés dans l'amélioration (*enhancement*) de la race humaine, l'augmentation de sa longévité jusqu'à l'immortalité [10], et la synthèse *in vitro* et *starting from scratch* du génome humain dans le cadre du programme HGPW (*Human Genome Project Write*) [11].

JCK : Vous faites allusion à ces projets futuristes dont la presse est friande, ceux qui vont jusqu'à proposer de se débarrasser du joug du Darwin-Mendel, et dont la forme la plus extrême est le transhumanisme ?

GC : C'est cela oui. Mais vous savez le futur c'est aujourd'hui. Quant au terme « transhumanistes » je concède qu'il est un peu exagéré. Je dirais plus simplement « non Darwiniens », comme il existe des géométries non Euclidiennes. Mais revenons à nos moutons.

JCK : À cinq pattes ?

GC : Non mais avec des gigots impressionnants ! Pour revenir aux choses sérieuses notre

objectif a donc consisté à invalider le gène *MSTN* dans le génome d'embryons humains précoces pour conférer au futur individu une musculature d'athlète. Le but est double : d'une part démontrer de façon éclatante que l'édition génomique germinale humaine *ça marche* ! ; d'autre part sensibiliser un marché potentiel très important couvrant les individus ou couples désirant avoir une progéniture très musclée et aussi le Comité Olympique International très préoccupé par la stagnation des records mondiaux [12].

JCK : Mais concrètement comment avez-vous procédé ?

GC : Pour chaque embryon implantable le protocole a été le suivant : (1) prélèvement d'une première cellule pour séquençage génomique complet aux fins de vérification avant édition ; (2) prélèvement une à une des cellules restantes pour invalidation des deux copies du gène *MSTN* par édition génomique *via* CRISPR-Cas9 ; (3) réimplantation de chaque cellule éditée dans l'utérus d'une mère porteuse distincte⁴ ; (4) vérification à la 9^e semaine de gestation sur trophoblaste (gène édité conforme, pas de transcrit), puis renouvelée à la 15^e semaine sur cellules amniotiques pour éliminer tout mosaïcisme ; (5) contrôle à la naissance des rejetons édités et remise à la société GODEVIL.

JCK : Mais où se déroulent ces différentes opérations ?

GC : Toutes les étapes relatives à la manipulation des embryons, à la gestation et à l'accouchement se déroulent en Inde à New-Delhi chez le leader mondial de l'industrie de la GPA⁵ [13]. Seule l'édition génomique est réalisée par l'équipe chinoise dans les laboratoires de la Société GODEVIL/ALCCEB basée à Hong Kong.

JCK : Et après l'accouchement que deviennent les bébés ?

GC : Les entités éditées n'ayant pas d'état-civil ne peuvent être qualifiées de bébés, nouveau-nés ou enfants. Nous les appelons *deliverable entities* (DE) conformément au jargon administratif. Ils sont pris en charge dans un élevage spécialement réservé à cet effet.

JCK : Qui se trouve où ?

GC : Je ne peux pas vous le dire car l'endroit est tenu secret pour le moment afin d'éviter le déferlement des *paparazzi*⁶.

JCK : Et vos résultats ?

GC : Pour l'instant ils ne sont pas divulgués. Tout ce que je puis vous dire c'est que 6 EDE (*enhanced deliverable entities*), 3 mâles et 3 femelles sont déjà nés et ont dépassé l'âge de 1 an. À notre grande satisfaction, tous les six ont le phénotype escompté, attesté par une morphologie d'athlète précocissime et des performances sportives étonnantes.

NOTES

⁴ Cette étape sera court-circuitée lorsque l'ectogénèse (anciennement gestation *in vitro*) actuellement à l'état de projet dans ma société *BWW (Babes Without Womb)* sera devenue opérationnelle.

⁵ Voir le site *Surrogacy India/Rent a womb* [13].

⁶ Selon certaines rumeurs il pourrait s'agir d'une île artificielle privée, propriété du Consortium GODEVIL, située dans les eaux internationales de la mer de Chine.

JCK : Pour en arriver là combien d'embryons avez-vous eu à traiter ?

GC : Soixante, soit un rendement record de 10 %.

JCK : Et les *off-target events* comme vous dites dans votre jargon d'éditeur de génomes ?

GC : Nous recherchons systématiquement les dégâts collatéraux par WGS (*Whole Genome Sequencing*) en pré- et en post-natal.

JCK : Que faites-vous des produits atteints de mal-façon c'est-à-dire des embryons non ou mal édités, voire des DE post-utérins ?

GC : Comme pour l'édition des livres-papier les ratés sont passés au pilon. Pour faire face aux besoins croissants, notamment avec le lancement du programme *Human Genome Project Write* (voir [11]), nous avons élaboré un dispositif dédié, le CECDHDD (*Cutting-edge cutter device for human debris disposal*), spécialement conçu et breveté pour éliminer les déchets résultant des expériences d'édition ou de synthèse génomique humaine.

JCK : Ah oui les fameux *SHELEs* (*Synthetic Human Embryo-Like Entities*) dont vous avez parlé lors de la conférence sur « Éthique et embryon précoce » organisée par votre Université⁷ [14].

GC : C'est cela même. Le dispositif CECDHDD nous donne entière satisfaction et est appelé à un brillant avenir commercial vu l'importance du marché.

JCK : Quand comptez-vous divulguer les résultats complets ?

GC : Nous attendons que les 10 premiers EDE réussis aient vu le jour et dépassé l'âge de un an.

JCK : Pourtant il y a ce communiqué de presse chinois qui m'a alerté et poussé à vous téléphoner.

GC : Oui je sais, mais il s'agit d'une indiscretion accidentelle qui a enflammé les journalistes.

JCK : Savez-vous d'où provient cette fuite ?

GC : Je soupçonne nos lobbyistes d'avoir poussé le bouchon un peu loin afin de faire grimper les actions de la Société Godevil. Effectivement le jour même de l'annonce, grâce au décalage horaire entre Pékin et New York, leur valeur au NASDAQ a bondi de 198 %.

JCK : Que comptez-vous faire de vos EDE ?

GC : Nous les mettrons sur le marché via notre nouvelle maison d'édition génomique ECBU (*Enhanced Customized Babies United*).

JCK : Et vous croyez avoir des clients, alors que tant de parents en mal d'enfant rejettent l'adoption classique ?

GC : Aucune crainte à ce sujet, car ce que ceux-ci redoutent essentiellement c'est d'adopter un enfant porteur d'une ou plusieurs tares cachées. Or ici nous leur proposerons justement un produit certifié WGS et garanti conforme à leur attente, c'est-à-dire en l'occurrence *enhanced 2.0*.

JCK : Et l'éthique dans tout ça ?

GC : J'attendais cette question !

JCK : En effet tout ce que vous venez de me confier contrevient aux recommandations de nos éthiciens lesquels proscrivent *a priori* l'édition génomique germinale à des fins reproductives, ou ne l'envisageraient à l'extrême rigueur que pour corriger un trait pathologique et certainement pas pour conférer un *enhancement* comme vous dites.

GC : Allons mon cher JCK vous n'allez pas me faire croire que vous vous embarrassez encore de ces préjugés réactionnaires qui forment le fonds de commerce des Bioéthiciens, et qui n'ont pour effet que de freiner les progrès de la médecine et de contrarier le bon fonctionnement d'un marché libre et non faussé. D'ailleurs n'est-ce pas vous qui, il y a exactement 20 ans, avez osé définir la Bioéthique de la manière suivante : « *Bioéthique : Code du biologiquement correct. Malléable sous la pression sociale. Exemple : le clonage humain est devenu licite sous la pression des couples stériles* » [15] ?

JCK : C'était là une boutade dans le contexte d'une charge que m'avait inspiré le premier clonage de la brebis Dolly.

GC : Et bien il était rudement prémonitoire votre canular ! Admettez avec moi qu'il est toujours facile de prohiber une manip impossible. Autrement dit les *a priori* ne tiennent bon qu'aussi longtemps qu'il n'y a pas d'*a posteriori* expérimentalement réussi. Et puis n'est-ce pas un français qui a osé dire « *À force de s'appuyer sur les principes on finit par les faire céder* »⁸.

JCK : C'est vrai. D'ailleurs je suis bien convaincu que le tabou du clonage somatique humain *alla Dolly* sautera dès que la chose deviendra techniquement possible.

GC : De toute façon, chez nous à la *Howard University* nous sommes blindés car nous y disposons d'un Centre de Bioéthique mondialement réputé [16], lequel organise justement très prochainement un Colloque International intitulé *The Ethics of "Making Babies"* [17] où je dois faire une présentation. J'ajoute que pour aller au-devant des intégristes de l'éthique j'ai incorporé dans notre équipe une bioéthicienne à plein temps [18], ce qui représente quand-même un sérieux gage de respectabilité !

JCK : Cher God, nous n'allons pas rompre des lances sur l'éthique car nos points de vue respectifs sont par trop divergents, notamment en matière de marchandisation du génome humain. À cet égard, je suis abasourdi par votre hyperactivité entrepreneuriale. On dit que la liste des entreprises dans lesquelles vous avez des intérêts et que vous fournissez en annexe à chacune de vos publications scientifiques occupe plus d'espace que l'article lui-même !

NOTES

⁷ Petrie-Flom Center for Health Law Policy, Biotechnology and Bioethics nov. 2016 « *The Ethics of Early Embryo Research & the Future of the 14-Day Rule* ».

⁸ Il s'agit de Talleyrand.

GC : C'est exact mais cela prouve au moins que je ne cache rien. De même que je n'ai pas à rougir des quelques 70 brevets que j'ai déposés.

JCK : Je vois que vous respectez tout de même certaines valeurs.

GC : Merci. Je me tiens en effet au courant en temps réel des fluctuations du NASDAQ, suivant en cela les préceptes de votre Pantagruel⁹. Mais je voudrais revenir à l'édition génomique germinale humaine en vous faisant remarquer qu'il a suffi de 23 mois pour renverser un tabou apparemment intouchable, c'est l'intervalle qui sépare l'appel à la prudence de Baltimore *et al.* (19 mars 2015) [19] et le quasi-feu vert du Comité *ad hoc* des Académies américaines sur l'édition génomique germinale (7 février 2017) [20]. C'est bien là une illustration de mon credo : c'est à la Bioéthique de s'adapter à la Science en marche et non l'inverse.

JCK : En somme vous êtes le champion d'une « *Realgenomik* » comme il y a une *Realpolitik*... Une dernière question tout de même. Je remarque que dans vos innombrables programmes *cutting-edge* vous n'abordez pas le problème très terre à terre des maladies.

GC : C'est que je ne suis ni médecin, ni en charge d'une ONG.

JCK : N'éludez pas la question par une pirouette. Vous savez très bien ce que je veux dire. Je m'étonne que vous n'ayez aucun projet en matière d'édition thérapeutique en particulier des maladies monogéniques, celles qu'on appelle « orphelines » ou rares.

GC : La réponse est double. C'est d'une part un problème de marketing. Comment voulez-vous que je lève des fonds pour des marchés minuscules, comme celui de la progeria par exemple ?

JCK : Il y a tout de même d'autres maladies rares dont le marché est moins étroit. La myopathie de Duchenne par exemple.

GC : C'est le deuxième volet de ma réponse. Ce qui me retient ici c'est le réalisme, je ne suis pas assez fou pour m'attaquer à une maladie sur laquelle les plus éminents génothérapeutes se cassent les dents depuis trente ans !

JCK : Vous êtes décidément trop *cool* pour moi God !

GC : C'est juste un problème de génération.

JCK : Il est vrai que je suis dinosaure depuis 1999, et même au-delà puisque je suis passé à l'éméritat.

GC : Vous avez dit dinosaure ? C'est justement un sujet qui me passionne, et pour commencer j'ai démarré un programme visant à ressusciter les mammoths [21].

JCK : C'est votre côté demiurge... (Figure 2).

Humor: “*Brace up for generalized germinal genome editing!*”



Figure 2
Godwin Convent rêvant de refaire le monde.

LIENS D'INTÉRÊT

L'auteur regrette de n'avoir aucun lien d'intérêt concernant les données publiées dans cet article.

RÉFÉRENCES

1. Kaplan JC. Clin d'œil du dinosaure émérite. Excitation et crispation autour de CRISPR : lorsque la réalité dépasse la science-fiction. *Les Cahiers de Myologie* 2016 ; 13 : 80-6. Diminutif utilisé par les familiers de Godwin Convent.
2. Kaplan JC. CRISPR-Cas9 : un scalpel génomique à double tranchant. *Science et Pseudosciences* avril 2017 ; 320 : 26-37.
3. Liang P, Xu Y, Zhang X, *et al.* CRISPR/Cas9-mediated gene editing in human tripronuclear zygotes. *Protein Cell* 2015 ; 6 : 363-72.
4. Kang X, He W, Huang Y, *et al.* Introducing precise genetic modifications into human 3PN embryos by CRISPR/Cas-mediated genome editing. *J Assist Reprod Genet* 2016 ; 33 : 581-8.
5. Tang L, Zeng Y, Du H, *et al.* CRISPR/Cas9-mediated gene editing in human zygotes using Cas9 protein. *Mol Genet Genomics* 2017 Mar 1. doi : 10.1007/s00438-017-1299-z.
6. <http://thenewcontext.milanoschool.org/rent-a-womb/>
7. OMIM #614160 ; voir aussi <https://en.wikipedia.org/wiki/Myostatin>.
8. <https://fr.wikipedia.org/wiki/Culard>
9. Jonathan Swift (1729). *A modest proposal for preventing the children of poor people in Ireland from being aburden to their parents or country, and for making them beneficial to the public.* <http://art-bin.com/art/omodest.html>
10. <http://www.kurzweilai.net/the-new-yorker-silicon-valleys-quest-to-live-forever> ; <http://www.webhelp.com/fr-fr/news-insights/news/prospective-la-silicon-valley-va-t-elle-tuer-la-mort/>
11. Boeke JD, *et al.* The genome project-write. *Science* 2016 ; 353 : 126-7.
12. Enriquez J, Gullans S. Olympics : genetically enhanced olympics are coming. *Nature* 2012 ; 487 : 297.
13. <http://www.delhi-ivf.com/surrogacy.html>
14. <http://petrieflom.law.harvard.edu/events/details/advances-in-in-vitro-research-and-the-14-day-rule>
15. Kaplan JC. Petite encyclopédie de la reproduction biologique correcte (PERBC). *Med Sci (Paris)* 1997 ; 13 : 670-2.
16. Petrie-Flom Center for health law policy, biotechnology and bioethics. <http://petrieflom.law.harvard.edu/about/overview>
17. <http://bioethics.hms.harvard.edu/HMS-bioethics-conference-2017>
18. Begley S. In a lab pushing the boundaries of biology, an embedded ethicist keeps scientists in check. *Statnews* 23/02/17. <https://www.statnews.com/2017/02/23/bioethics-harvard-george-church/>

NOTE

⁹ Allusion à la fameuse pensée de Rabelais : « Science sans conscience n'est que ruine de l'âme ».

19. Baltimore D, Berg P, *et al.* A prudent path forward for genomic engineering and germline gene modification. *Science* 2015 ; 348 : 36-8.

20. Human genome editing. Science, ethics, and governance. National academies of sciences, engineering, and medicine. Washington, DC, 2017, doi :10.17226/24623. <https://www.nap.edu/catalog/24623/human-genome-editing-science-ethics-and-governance>

21. *The Guardian*, 22 February 2017, Undoing extinction - Let's talk about the mammoth in the room <https://www.theguardian.com/science/2017/feb/22/undoing-extinction-mammoth-extinction>.

Retrouvez toutes les actualités de la myologie
sur le nouveau site de la

Société Française de Myologie:

www.sfmmyologie.org