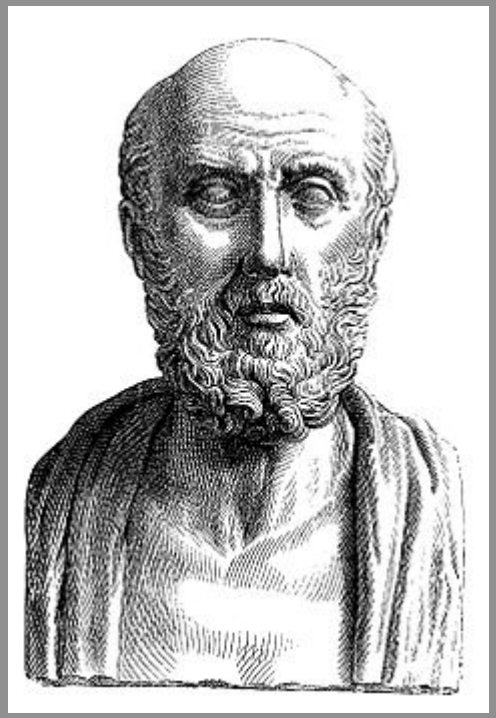
Manipulation du Génome humain : Entre Hippocrate et Bellérophon

Alain PRIVAT
Neurobiologiste, membre correspondant de l'Académie Nationale de Médecine

Bernardins, Mars 2017



« Fidèle aux lois de l'honneur et de la probité, mon seul souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé…. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences…. »

« Bellérophon grisé par ses victoires, décida d'entrer dans l'Olympe de force. Zeus agacé par l'outrecuidance de ce mortel, envoya un insecte, qui piqua son cheval Pégase, lequel précipita son cavalier au milieu d'un désert dans lequel il mourut…. »

Le dilemme posé de façon aigue aujourd'hui par les techniques les plus modernes de la biologie n'est pas nouveau, c'est :

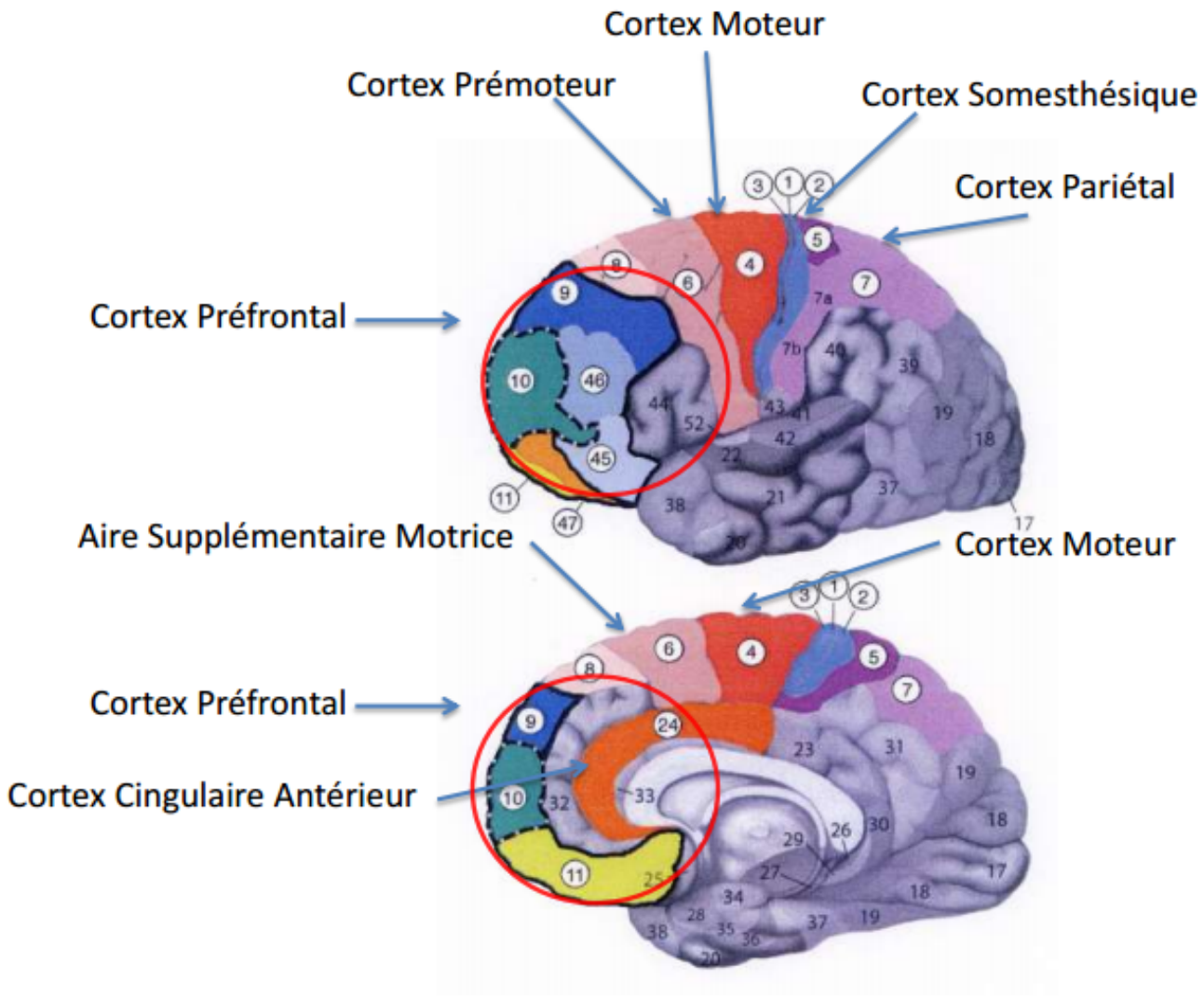
L'homme soigné / L'homme augmenté

Dans le domaine de la neurobiologie, ce dilemme s'est déjà posé à plusieurs reprises de façon relativement feutrée. Deux exemples, concernant deux régions du système nerveux central à l'opposé l'une de l'autre:

- Le cortex préfrontal

- La moelle épinière

Le cortex préfrontal



Les niveaux des hiérarchies dans le Néocortex

- Cortex primaires (sensoriel ou moteur)

Ils sont caractérisés par une projection « point à point » (*stimulotopique*) ou continue (*homéomorphique*)

- Cortex associatifs de modalités spécifiques

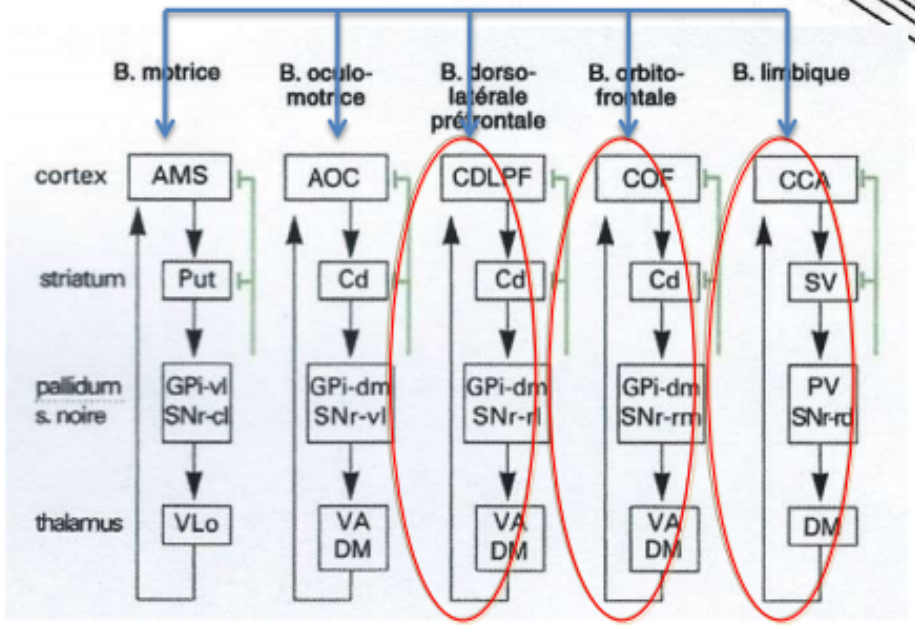
Ils sont liés à une modalité particulière (vision, audition, somesthésie….)
La modularité est forte « encapsulée »

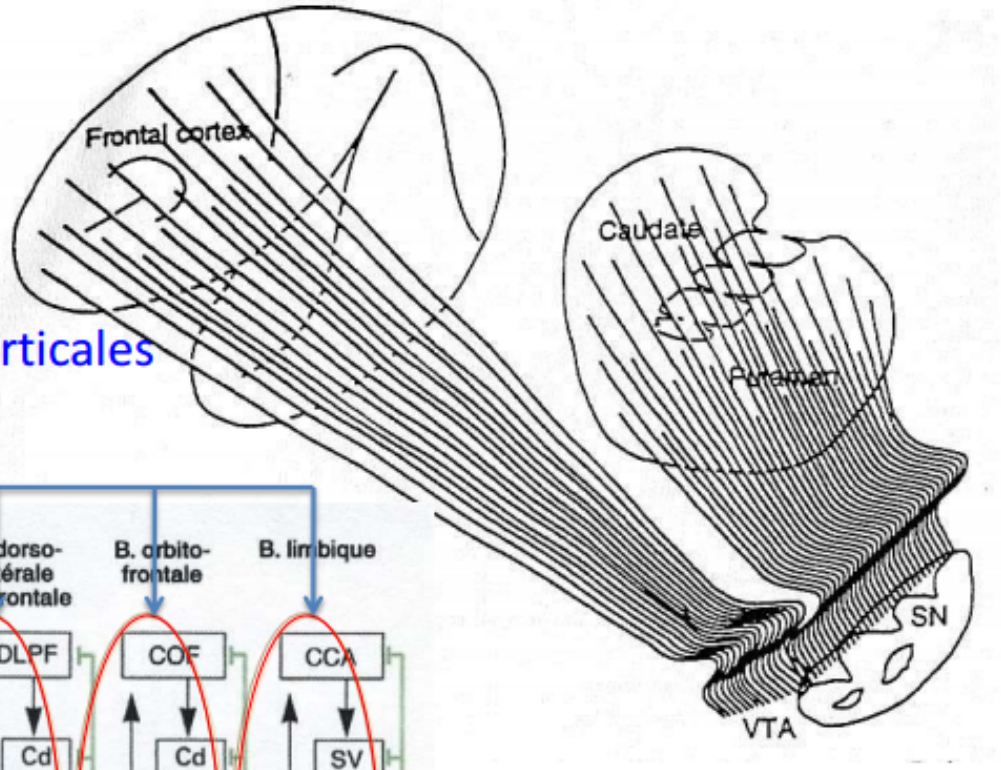
- Cortex associatifs hétéromodaux

Ils intègrent de nombreuses modalités avec une « *transition graduelle* » d'une fonction cognitive à l'autre. Goldberg définit un « *gradiental model* »
Le traitement de la cognition est continu, « ni modulaire, ni encapsulé »
C'est le cas des cortex inféro-temporal, inféro-pariétal et surtout du **Cortex préfrontal**. Cette organisation est plus marquée dans le **Cortex préfrontal droit**

Les afférences dopaminergiques

Boucles
Cortico-sous cortico-corticales



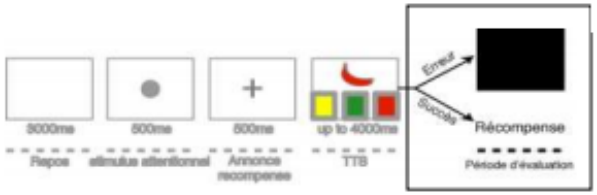


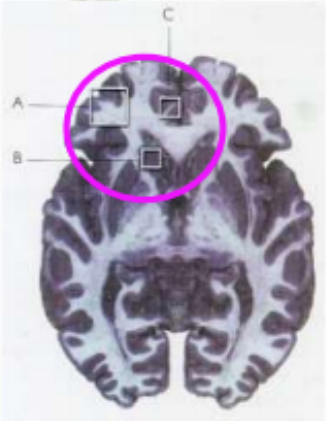
Systèmes
Dopaminergiques
Centraux

Soigner

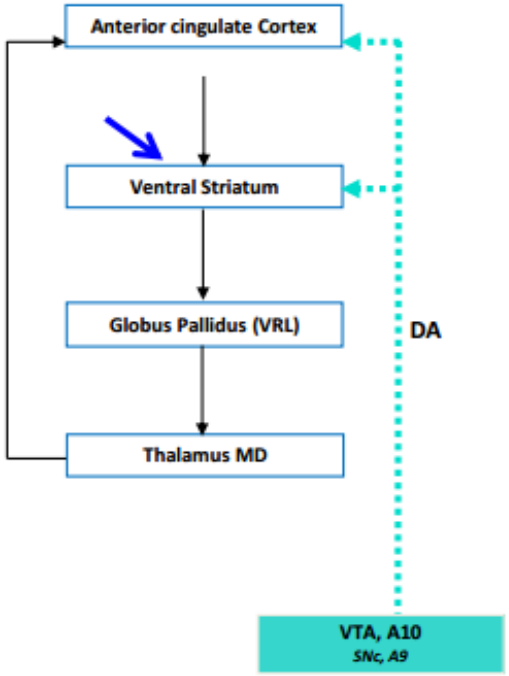
Boucle limbique et trouble obsessionnel compulsif

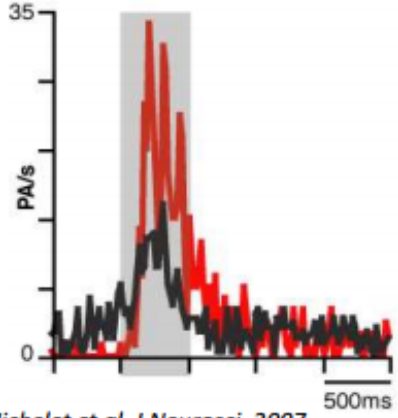
Vers la clinique…





Moriarty et al.,Br.J.Psychiatry, 1995





Michelet et al J Neurosci. 2007

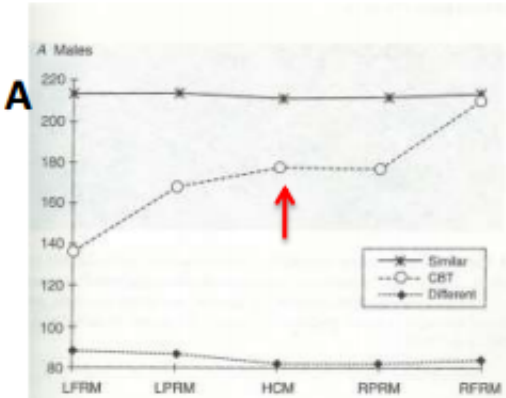
Aouizerate et al.,Prog. Neurobiol. 2004

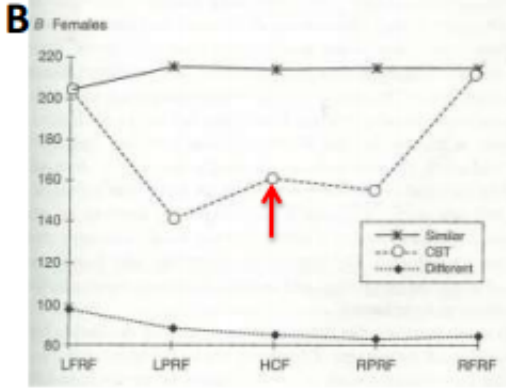
Modifier

Styles cognitifs et prise de décision

Liberté de choix, Ambiguité, Genre

Latéralisation

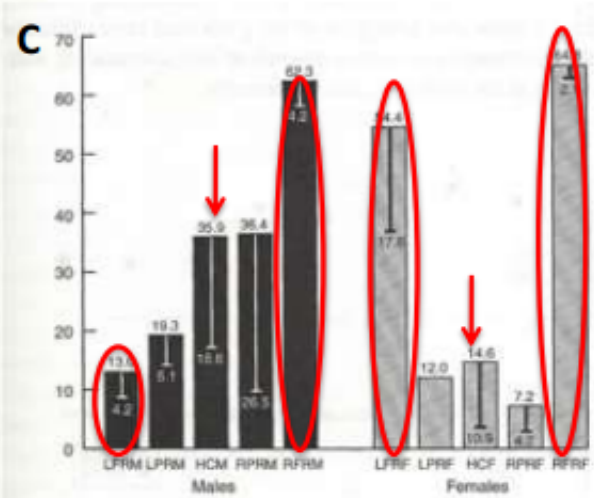




- Chez l'homme, la lésion du CPF gauche crée **un style indépendant**

la lésion du CPF droit renforce la **dépendance**

- Chez la femme, les lésions gauche ou droite du CPF instaure **un style dépendant**



Test Cognitif de Tendance (CBT). Condition « centrée sur le sujet » par rapport à la condition « conforme à la réalité » A) chez l'homme, B) chez la femme, C) effets des lésions latéralisées en fonction du genre

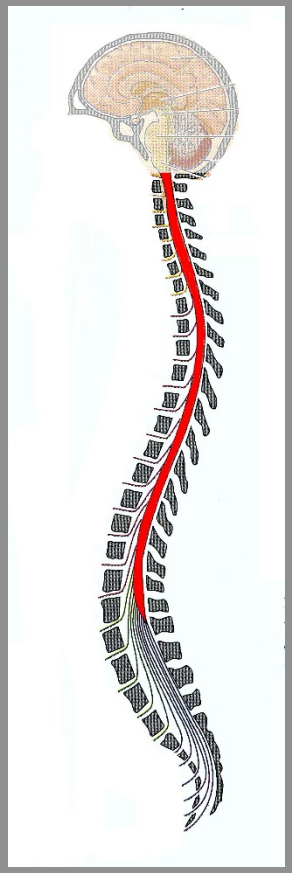
Goldberg et Podell 1994

Modifier (2)
La tentation de Bellerophon

Augmentation : greffe de neurones dopaminergiques

Diminution : lésion de la substance noire

La lésion médullaire d'origine vasculaire et/ou traumatique



1. **Visualiser la progression de la lésion: IRM**

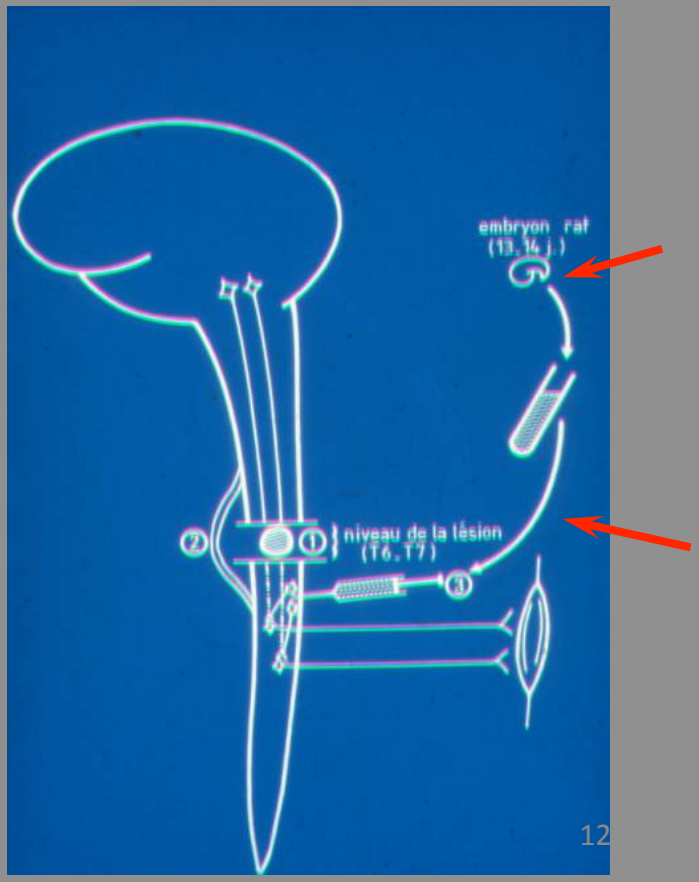
2. En évaluer les conséquences fonctionnelles

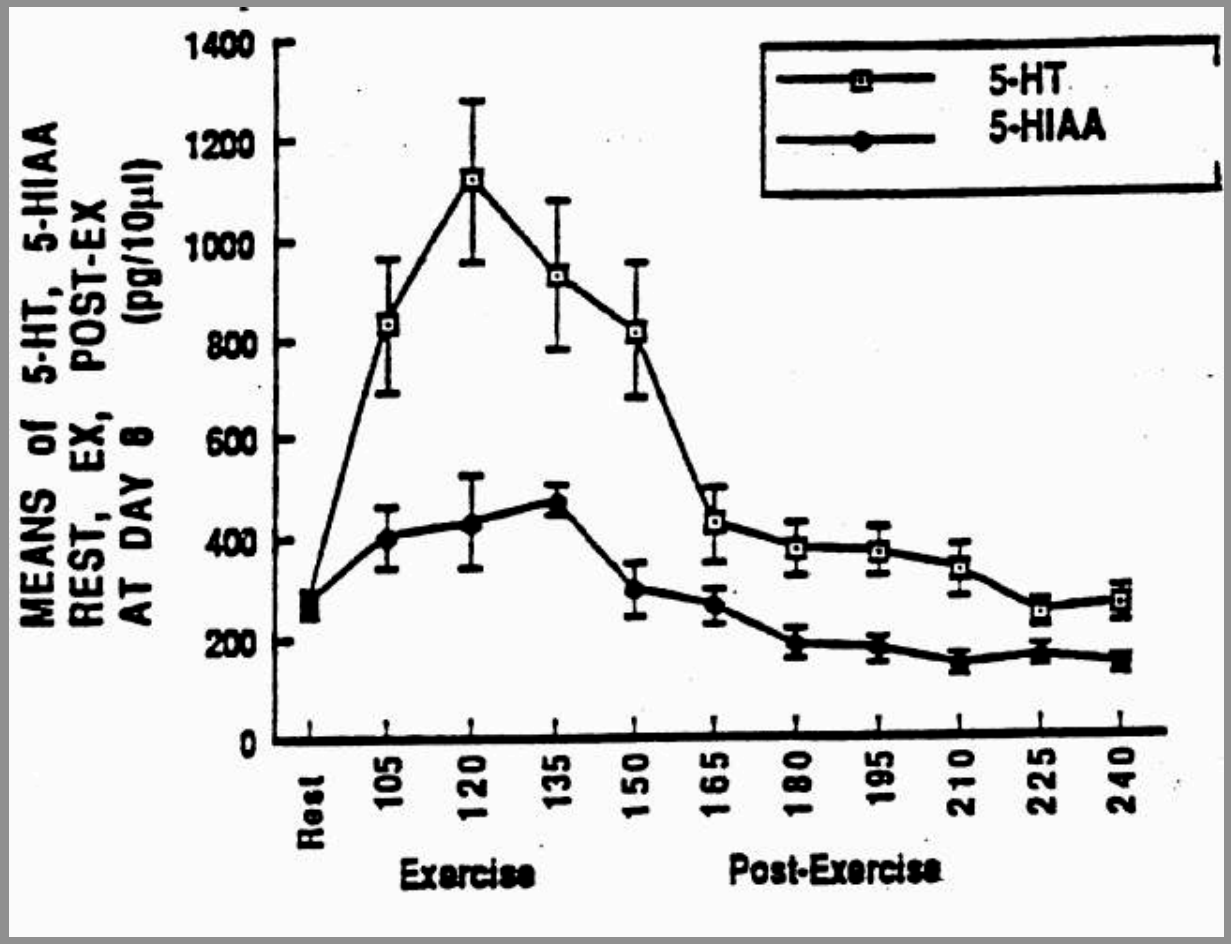
3. Déterminer avec précision les fenêtres thérapeutiques

Thérapie substitutive

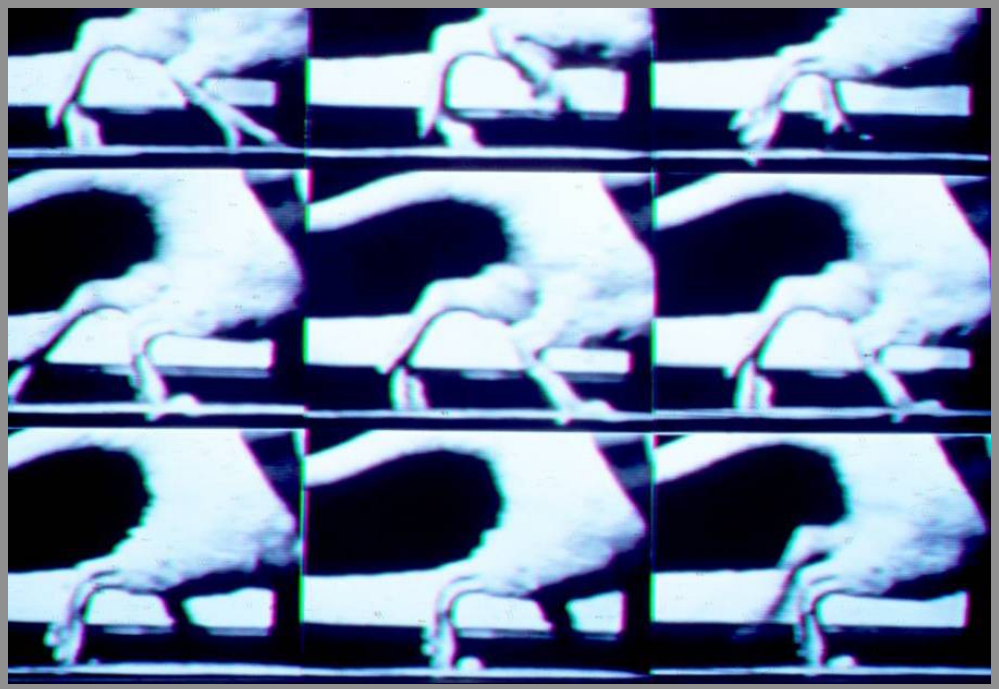
La moelle épinière sous-lésionnelle est intacte. Elle ne reçoit plus d'afférences supraspinales

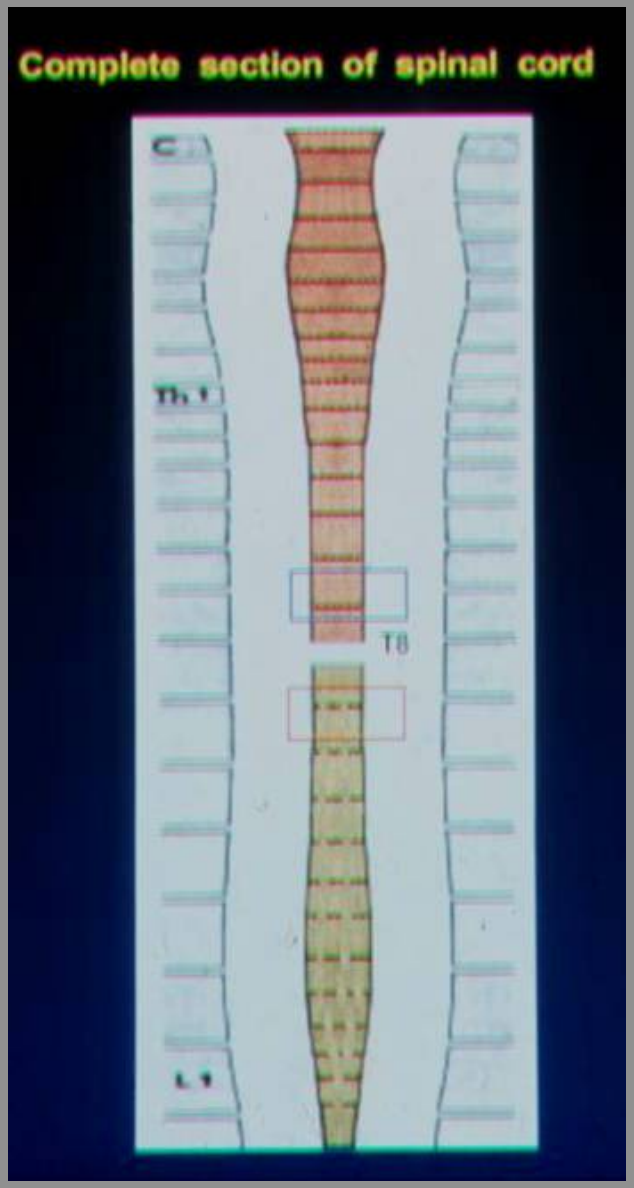
La thérapie substitutive consiste à greffer sous la lésion certaines afférences clés (p.ex. neurones embryonnaires du raphé)

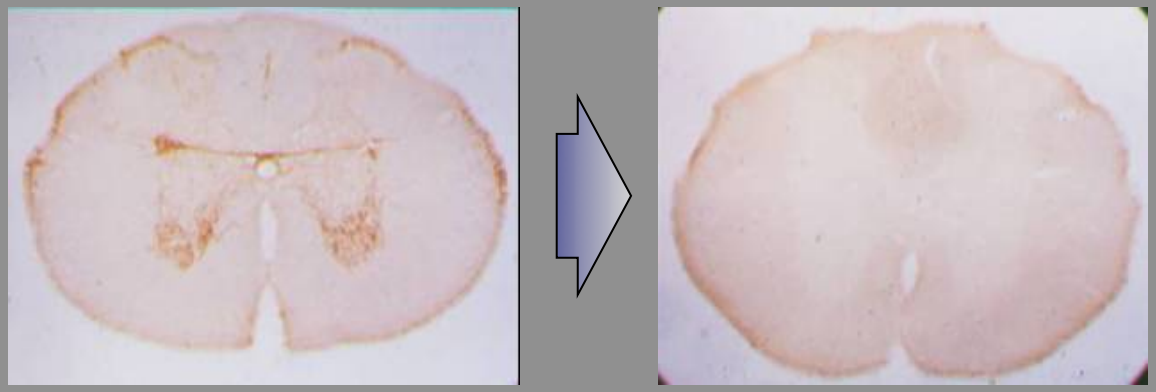


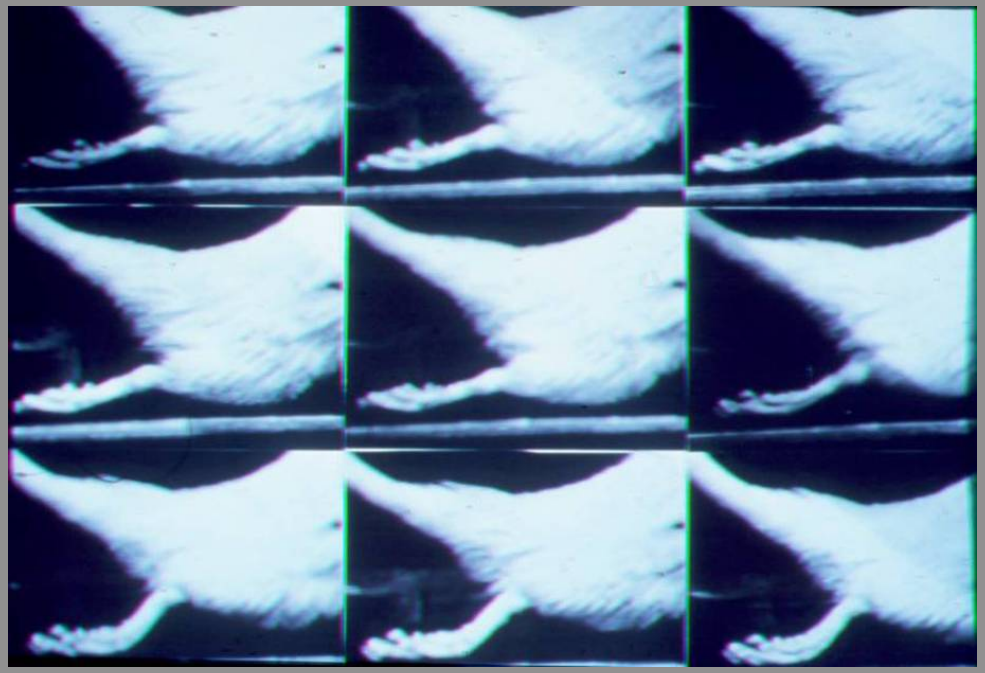


Libération de 5-HT au cours de l'exercice

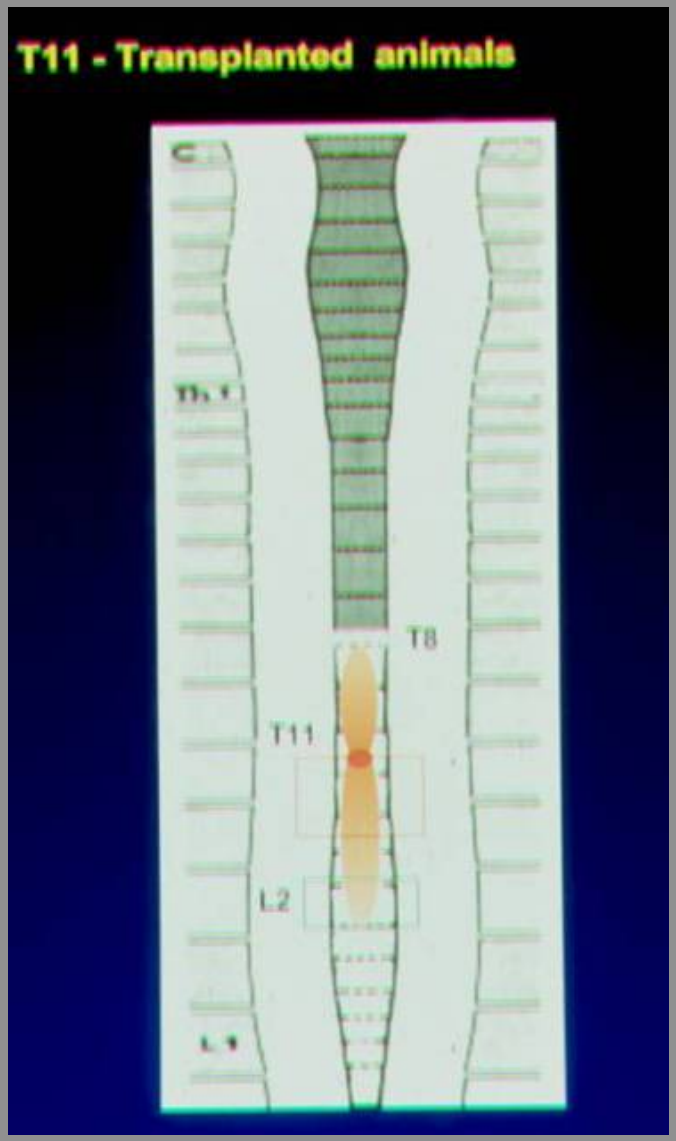


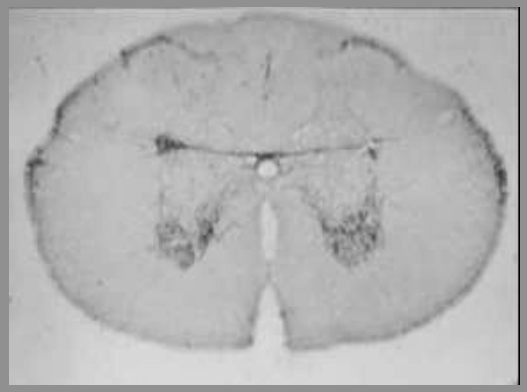


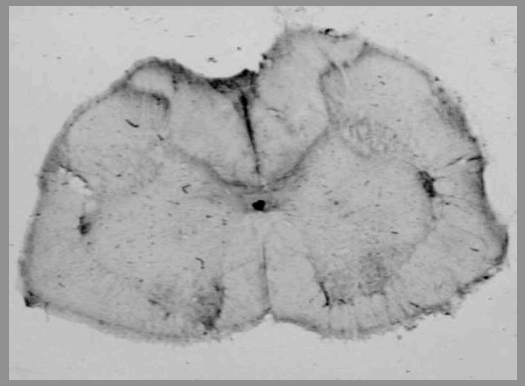




Bernardins, Mars 2017


T11 - Transplanted animals
C
Th 1
T8
T11
L2
L 5





Alternatives aux neurones embryonnaires

- cellules non-neuronales transfectées
- **cellules souches**
- neurones NT2-humains

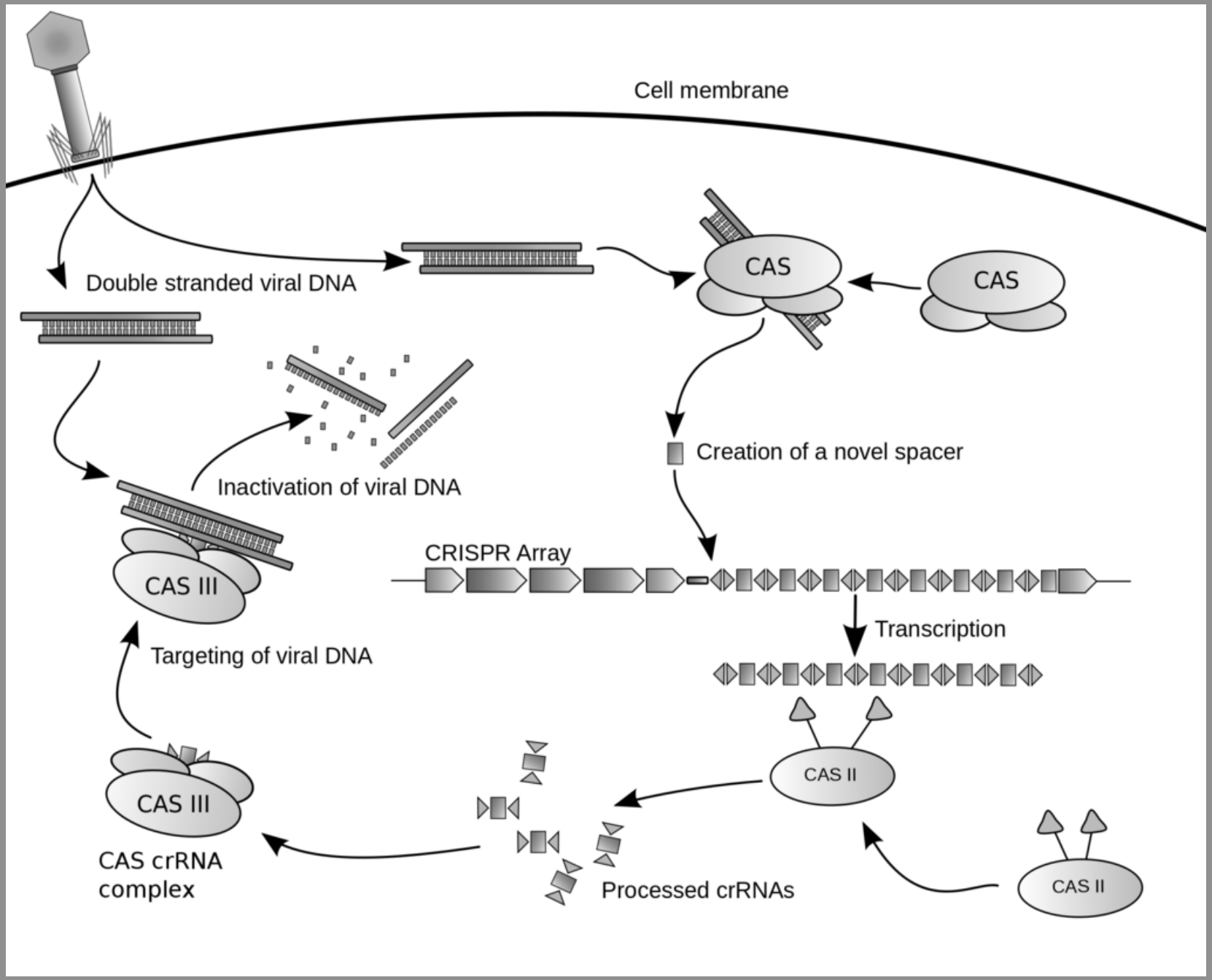
Locomotion augmentée

Greffes neuronales + pharmacologie :
Le 100 m en 8 secondes?

Par le passé, des manipulations étaient possibles mais complexes faisant intervenir microchirurgie, greffe, pharmacologie ….

Aujourd'hui, les outils de la génétique moderne permettent d'être plus direct, plus précis, plus performant :

Crispr CAs9 le nouvel outil miracle?


Cell membrane
Double stranded viral DNA
CAS
CAS
Creation of a novel spacer
Inactivation of viral DNA
CAS III
CRISPR Array
Transcription
Targeting of viral DNA
CAS II
CAS III
CAS crRNA
complex
Processed crRNAs
CAS II

Les applications thérapeutiques possibles :

Maladie de Huntington

Permanent inactivation of Huntington's disease mutation by personalized allele-specific CRISPR/Cas9.

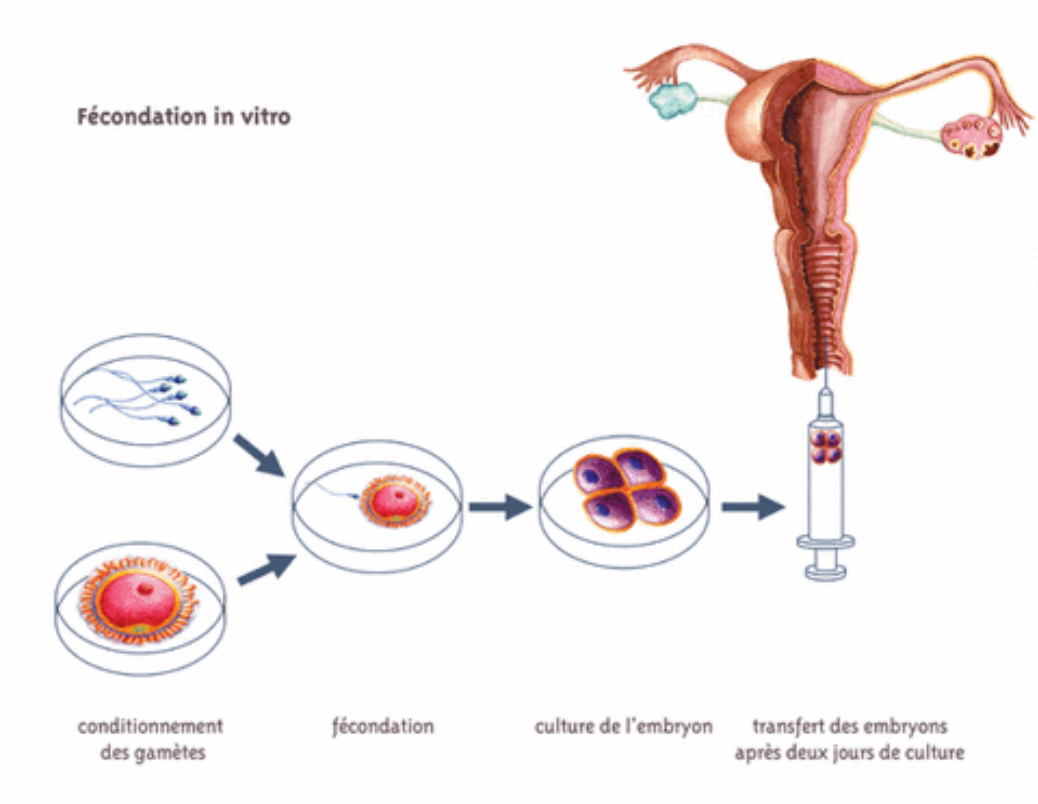
Shin JW, Kim KH, Chao MJ, Atwal RS, Gillis T, MacDonald ME, Gusella JF, Lee JM.
Hum Mol Genet. 2016 Oct 15;25(20):4566-4576. doi: 10.1093/hmg/ddw286.

HIV

Potent and Targeted Activation of Latent HIV-1 Using the CRISPR/dCas9 Activator Complex.

Saayman SM, Lazar DC, Scott TA, Hart JR, Takahashi M, Burnett JC, Planelles V, Morris KV, Weinberg MS.
Mol Ther. 2016 Mar;24(3):488-98. doi: 10.1038/mt.2015.202. Epub 2015 Nov 19.

Les possibilités: modifications génétiques chez l'embryon pré-implantatoire



Les risques:
Un sur-Homme ?
Un Sous-Homme?

Le mouvement transhumaniste se développe aux USA et dans d'autres pays

Transhumanism: A New Kind of Promethean Hubris.
Sutton A.
New Bioeth. 2015;21(2):117-27.

The morality and ethics governing CRISPR-Cas9 patents in China.
Peng Y
Nat Biotechnol. 2016 Jun 9;34(6):616-8. doi: 10.1038/nbt.3590

H+
Association Française
Transhumaniste
Adhérer
image : © WinterWolfStudio.com

« Science sans conscience … »

Légiférer: un moratoire? Des bornes précises?

Au niveau national ?

Au niveau européen?

Au niveau mondial? L'ONU? L'OMS?

Dans certains pays des manipulations sur des embryons humains sont déjà en cours…

Conclusions

Une réflexion au niveau mondial, une sensibilisation des politiques, une mise à l'ordre du jour d'une prochaine réunion des 21?

Il n'est pas interdit de rêver….

Towards a CRISPR view of early human development: applications, limitations and ethical concerns of genome editing in human embryos.
Plaza Reyes A, Lanner F. Development. 2017 Jan 1;144(1):3-7. doi: 10.1242/dev.139683.