

Une nouvelle méthode d'ingénierie du génome : Etat des lieux de la technique, et questions éthiques posées par les applications chez l'homme »

De quoi s'agit-il ? Un ciseau moléculaire capable d'induire une cassure double brin de l'ADN en un site choisi du génome.

Pourquoi est-ce une révolution ? précis, rapide, facile, fiable, peu cher

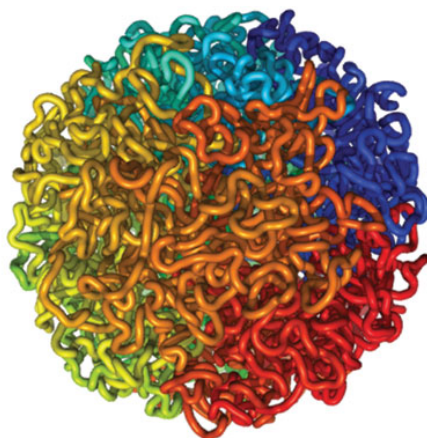
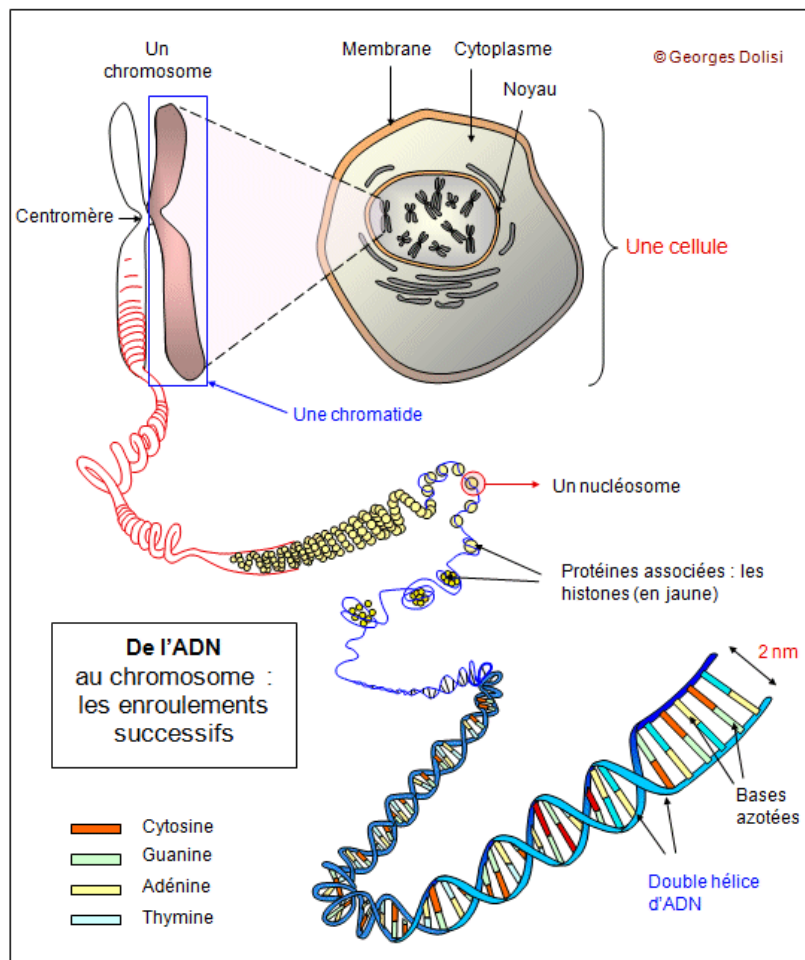
Quelles applications ?

Quels risques ?

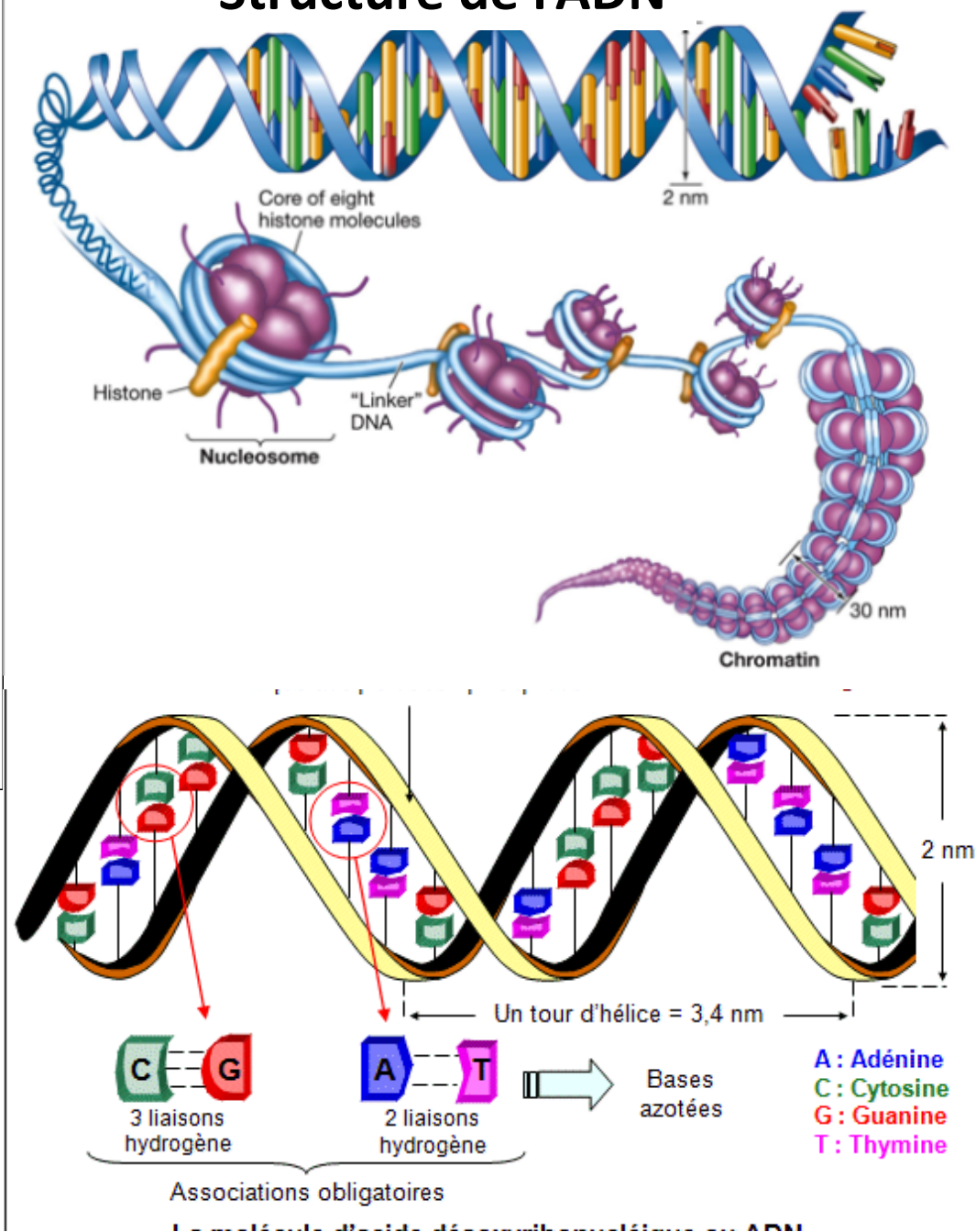
Quels enjeux éthiques et sociétaux ?

Dr Laure COULOMBEL

Directrice de recherche à l'INSERM, département
cellules souches.

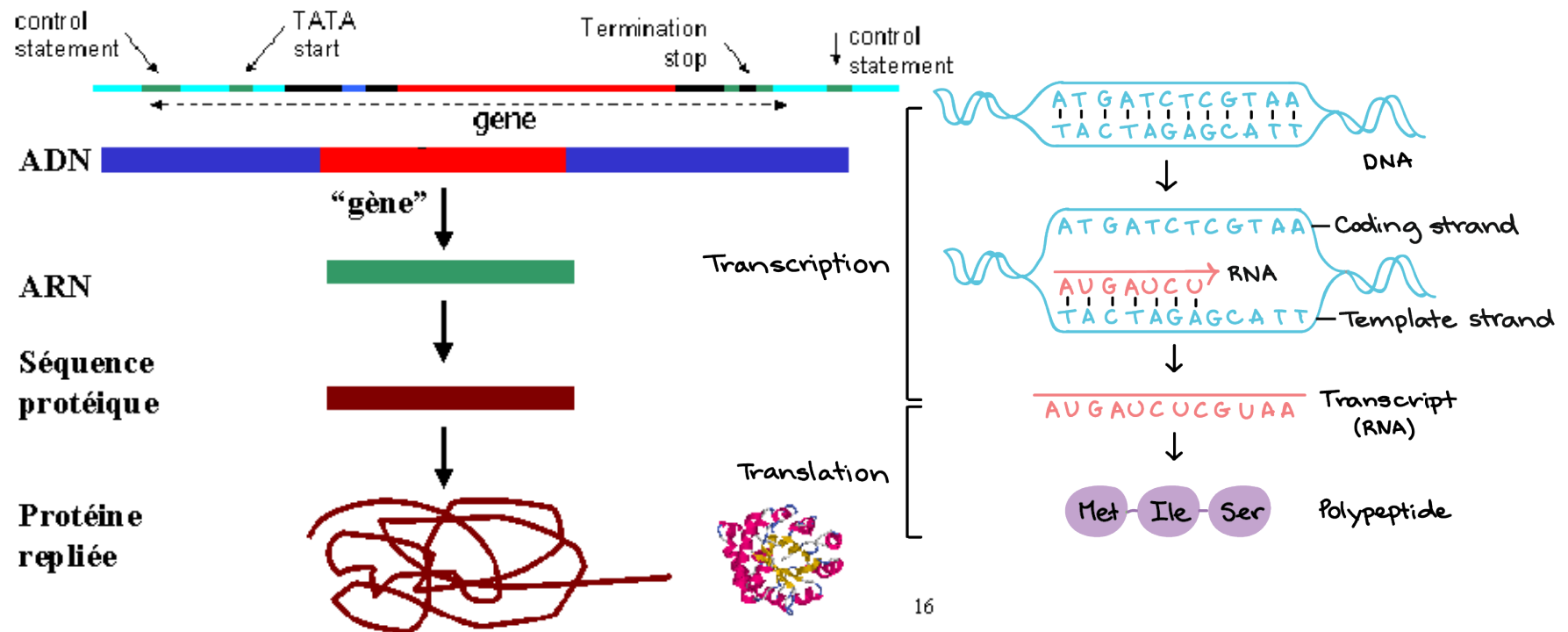


Structure de l'ADN



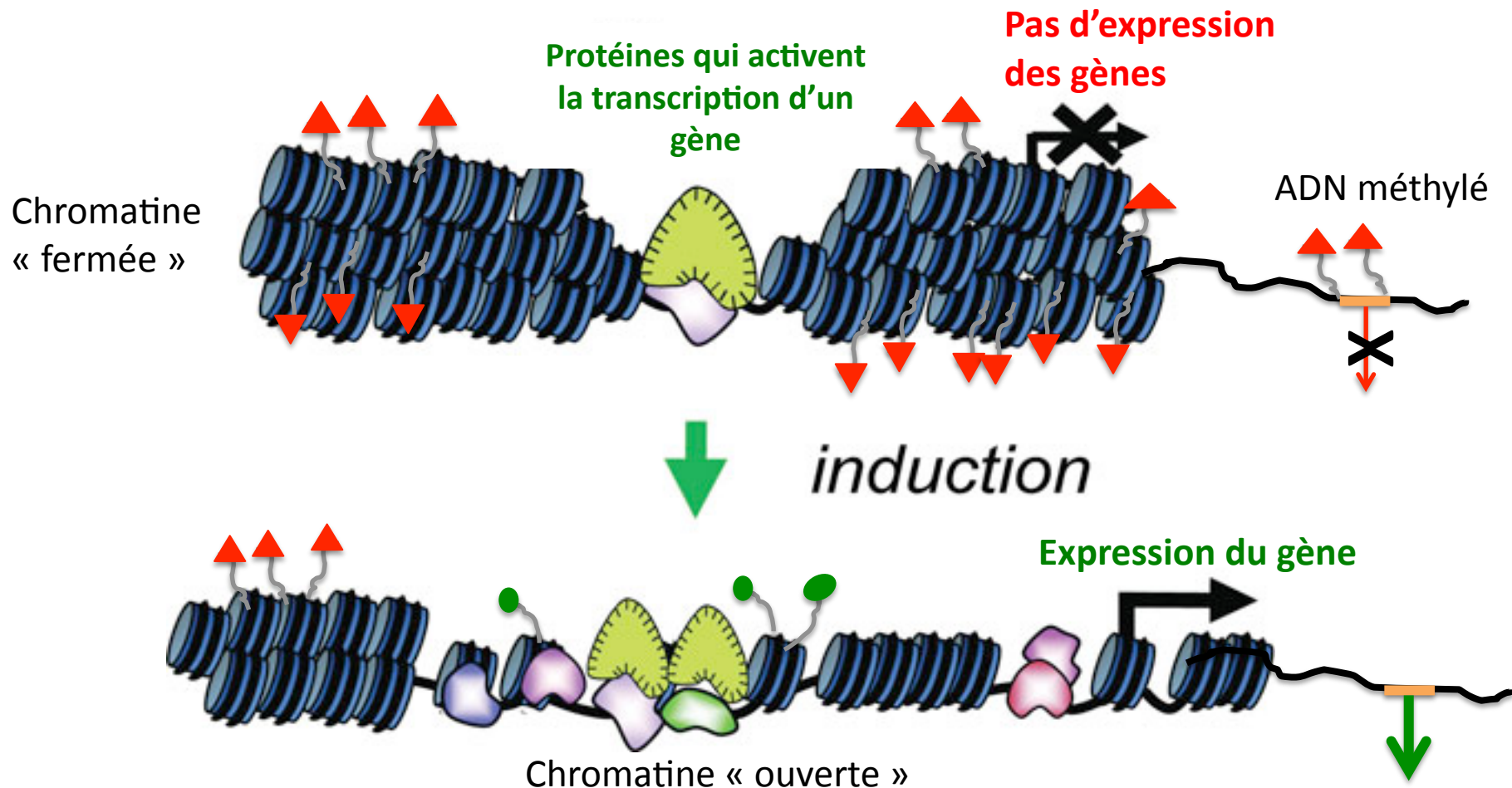
Comment s'expriment les gènes ?

1. Un gène « actif » est transcrit en un ARN, lui-même « traduit » en une protéine

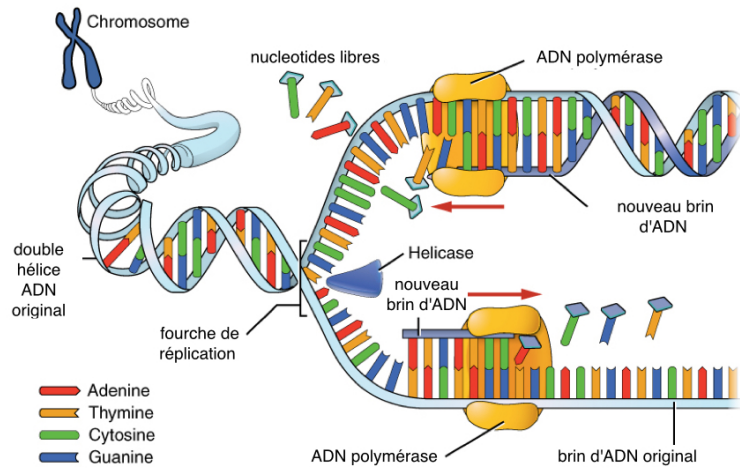


Comment un gène devient-il actif ou inactif ? Epigénétique

(1) L'ADN peut être méthylé ou acétylé ; (2) l'ADN s'enroule autour d'histones. Les histones fixent des groupements méthyl (▲) ou acétyl (●) qui régulent la structure lâche ou compacte de la chromatine, et donc l'expression des gènes

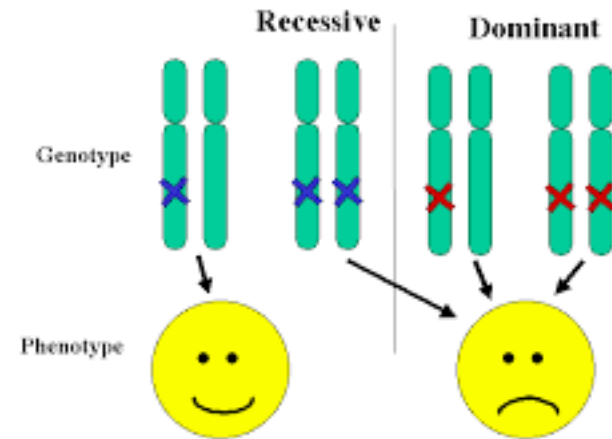


Toute modification de l'ADN est transmise aux générations suivantes lors de la réplication



Réplication de l'ADN :
action de quelques protéines enzymatiques

Différent types de transmission



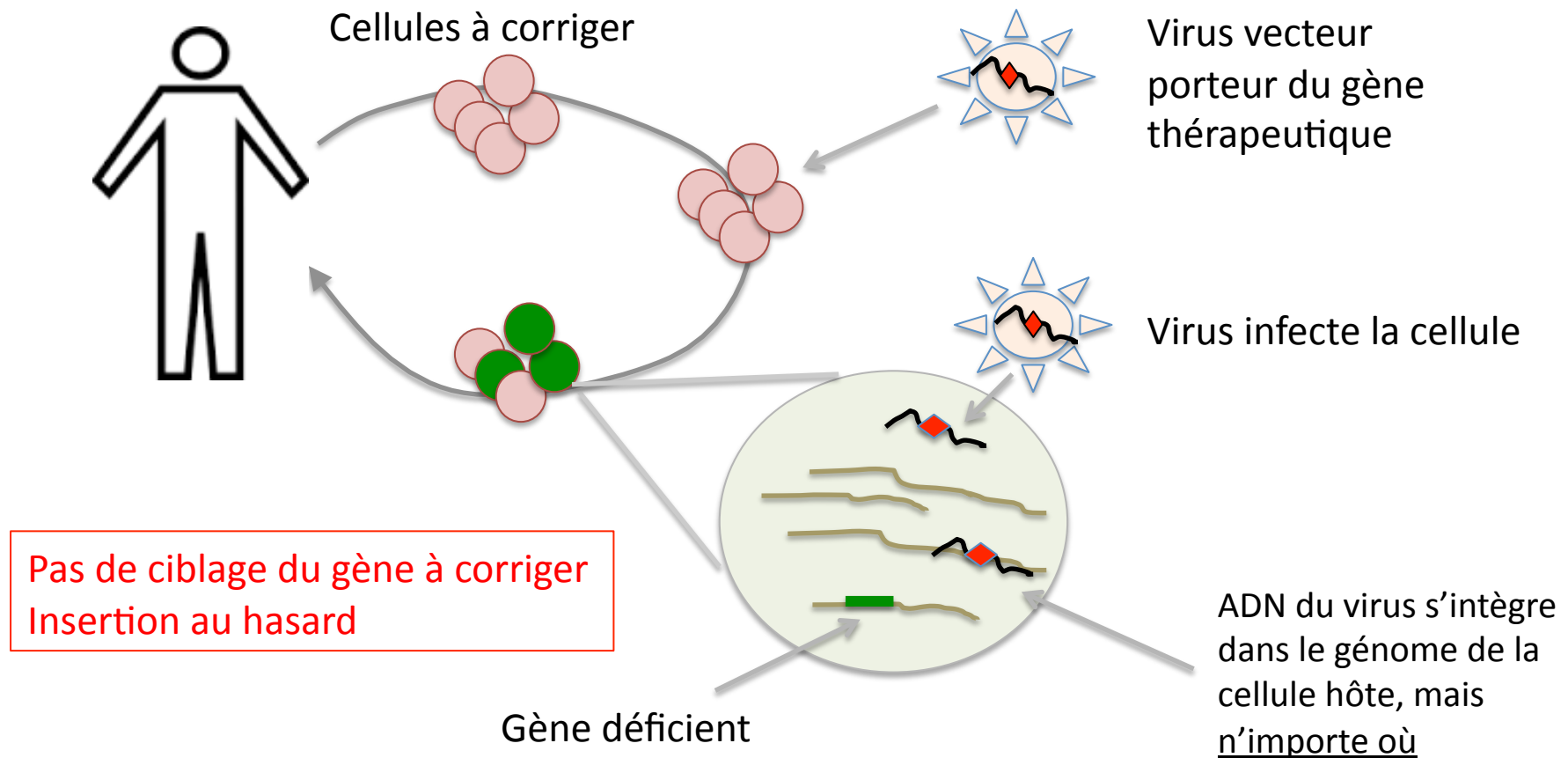
Différent types de mutations



Stratégies thérapeutiques face à une mutation du génome cause d'une maladie grave

- 1. Pharmacologie** : corriger les conséquences des fonctions défectueuses de la protéine mutée ou absente *via* l'apport de la protéine ou le remplacement des fonctions
- 2. Thérapie génique** : Apporter le gène normal *via* un vecteur (viral) qui s'intègre au hasard, donc à une localisation différente du gène endogène. Ex. : certains déficits immunitaires, épidermolyse bulleuse.
- 3. Edition du génome** : corriger la séquence mutante en intervenant précisément sur le gène défectueux *via* des ciseaux moléculaires que l'on guide vers le gène d'intérêt. Les ciseaux coupent le brin d'ADN à un endroit très précis, coupure ensuite réparée par la cellule.

Principe de thérapie génique « classique »

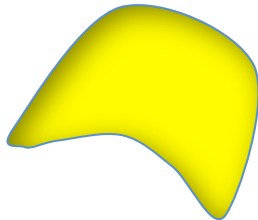


Inconvénients : apporte le gène manquant ou défectueux, via un vecteur, mais l'insertion dans le génome est aléatoire = dangereux, régulation du gène incorrecte

Révolution 2013 : « édition » du génome par le système CRISPR-Cas9 ou comment modifier un gène sans en changer la localisation

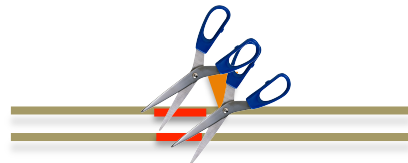
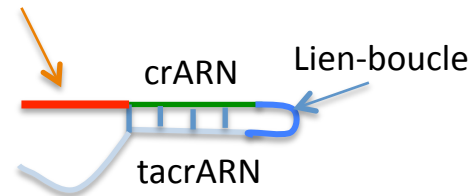
Les outils nécessaires : des « ciseaux » pour couper l'ADN, un système de guidage pour apporter les ciseaux au bon endroit, un système pour « réparer » la coupure

Le ciseau : Cas 9
Enzyme endonucléase



Le guide : ARN synthétique
(fait de trois ARN différents)

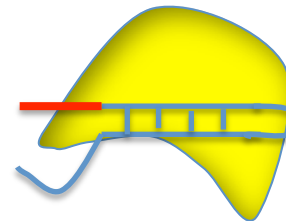
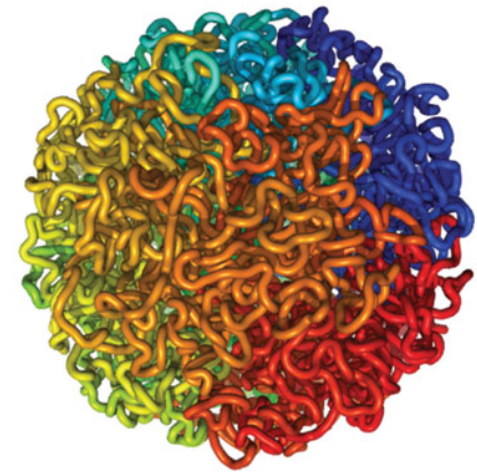
Séquence complémentaire de la séquence ADN du gène



double brin d'ADN



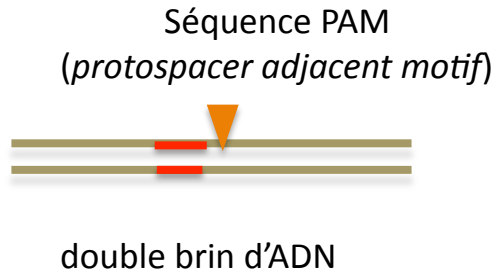
Séquence PAM (*protospacer adjacent motif*)



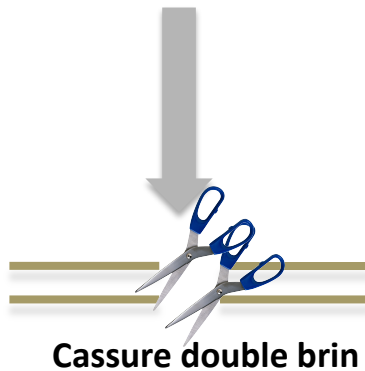
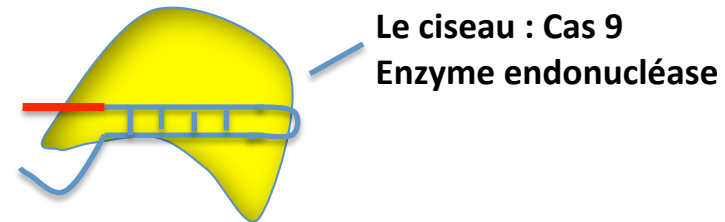
Complexe gARN + Cas 9

Principe de l'édition du génome par CRISPR-Cas 9

(CRISPR)clustered regularly interspaced short palindromic repeats

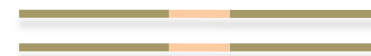


Le complexe actif : Cas9 liée au guide ARN



Systèmes de réparation
cellulaires

Réparation jonction d'extrémités non homologues

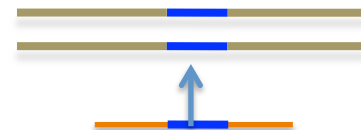


introduit une séquence
d'ADN non fonctionnelle



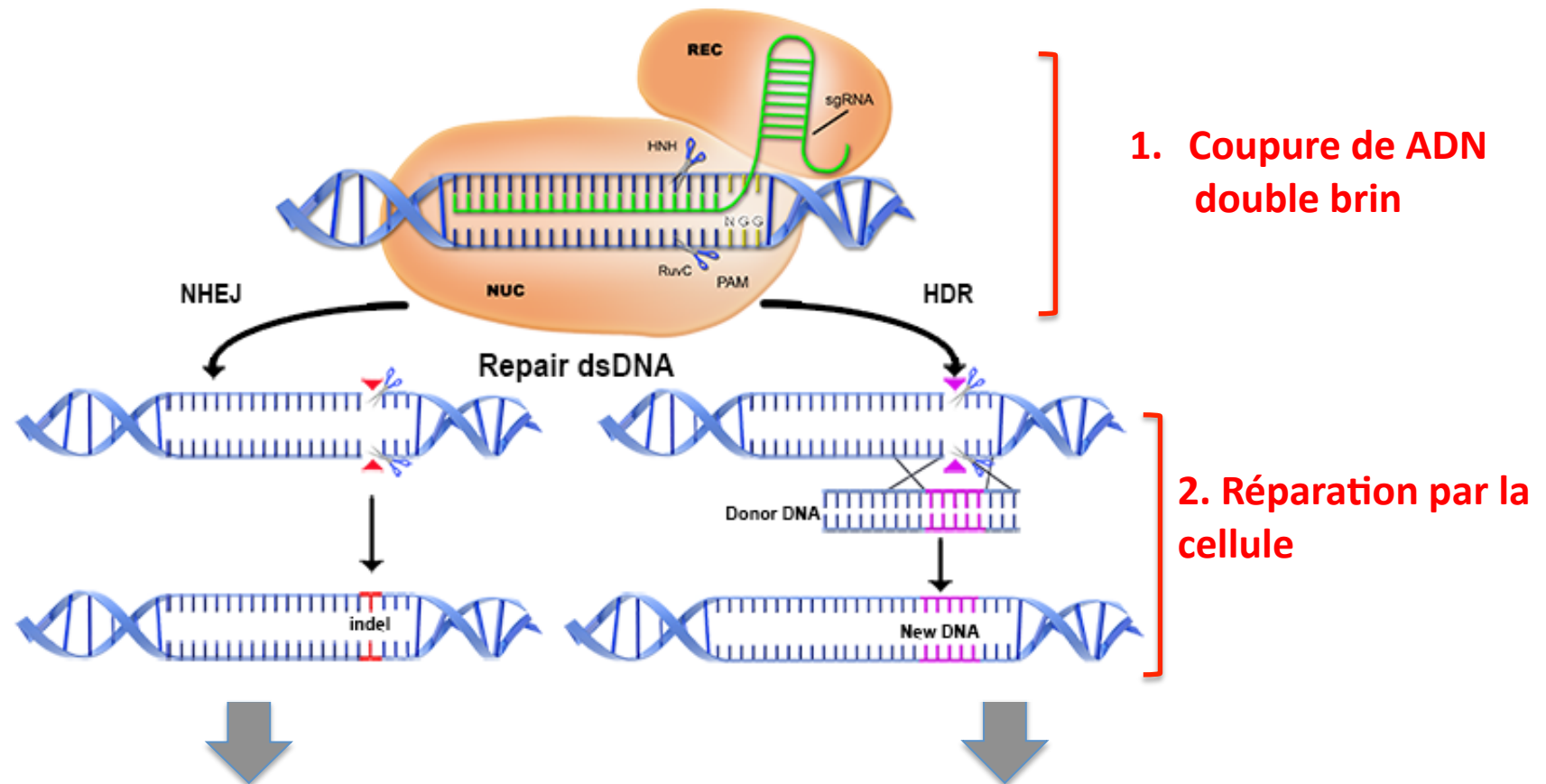
Cassure mal réparée :
séquence non fonctionnelle,
pas de protéine

Réparation par recombinaison homologue



Copie une séquence à partir d'un « modèle »
introduit : séquence ADN normale ou autre
séquence choisie

Principe de l'édition du génome par CRISPR-Cas 9



Réparation aléatoire par la cellule (délétion / insertion aléatoire de nucléotides = le gène ne peut plus être transcrit normalement)
Cela revient à inactiver le gène

Réparation par la cellule qui recopie un modèle de séquence (gène normal, ou autre séquence sélectionnée)
Cela revient à corriger un gène muté

Multiples applications

Avantages : peu chère, facile, rapide, précise, efficace, constante amélioration.

Plantes :

- ✓ modification semences (augmenter les propriétés nutritionnelles, adaptation climatique, rendement)

Animaux :

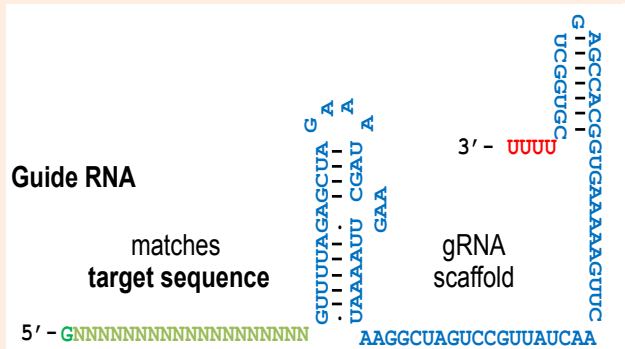
- ✓ Bétail (augmenter la valeur nutritive, éliminer les cornes, supprimer allergie œufs, etc.).
- ✓ Animaux de compagnie (minicochons, poissons, chiens guides, etc.).
- ✓ Moustiques (élimination vecteurs parasitoses).
- ✓ Animaux modèles en recherche clinique : porcs résistants aux virus, porcs utilisables en transplantation, modélisation de maladies humaines

Humains :

- ✓ Objectif de recherche
- ✓ Objectif thérapeutique : traiter des maladies génétiques (cellules somatiques, cellules germinales, embryon, cellules souches).
- ✓ Objectif « non médical » : correction handicap, but « cosmétique », accroissement des capacités humaines.

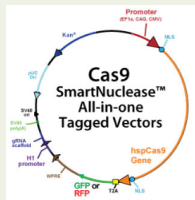
En pratique, comment fait-on ?

Le guide : ARN complémentaire de la séquence ADN à cibler



+

Le ciseau : l'enzyme Cas 9



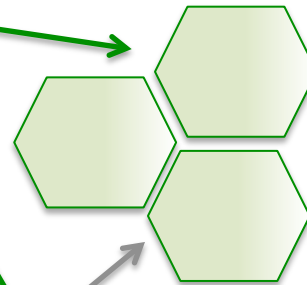
ARN Cas 9

Plasmid

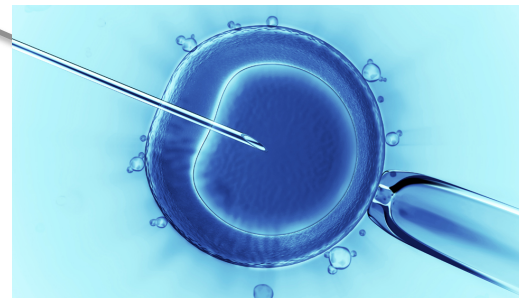


Protéine Cas 9

Liposomes
Électroporation
Vecteur viral

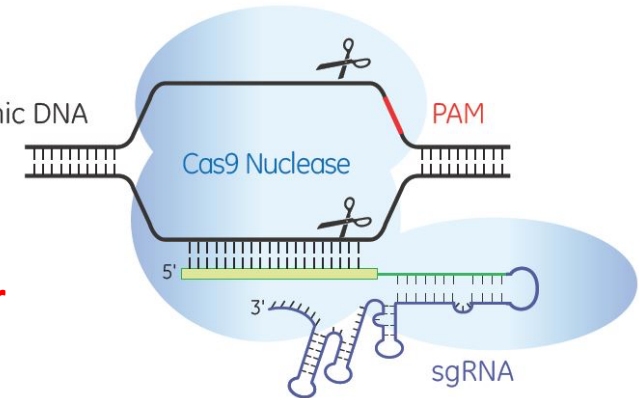


Cellules à cibler



Zygote

Genomic DNA



**Complexe Cas9-guide
ARN coupe l'ADN**

Moustiques : élimination de vecteurs de parasitoses



Utiliser CRIPR-Cas9 pour modifier la population de moustiques femelles :
ex. muter les gènes de fertilité

Risque écologique de l'utilisation de la technique dans la lutte contre les maladies transmissibles (éradication des vecteurs de parasitoses), ou le contrôle de certaines espèces végétales ou de la résistance aux herbicides/pesticides

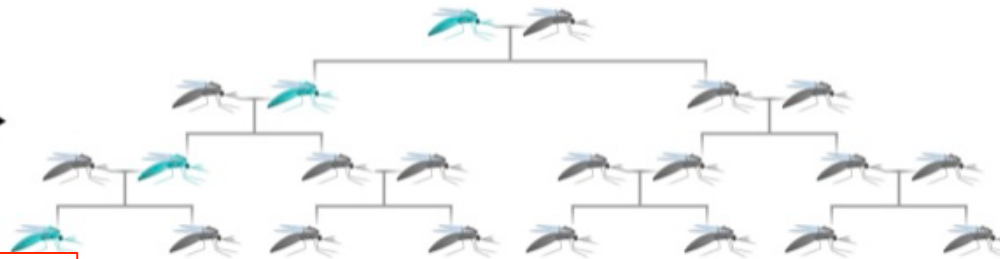
Principe du *gene drive* (forçage génétique)

Technique de manipulation génétique qui permet de booster la propagation d'une mutation (par exemple dans les gènes de fertilité chez femelles) dans une population animale à reproduction sexuée et à reproduction rapide (moustique)

Altered Gene Wild-Type



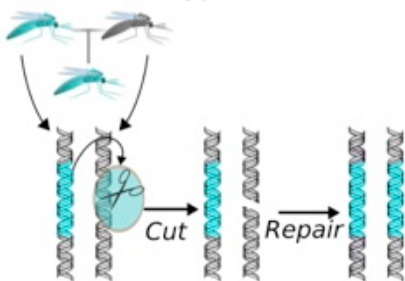
Normal Inheritance



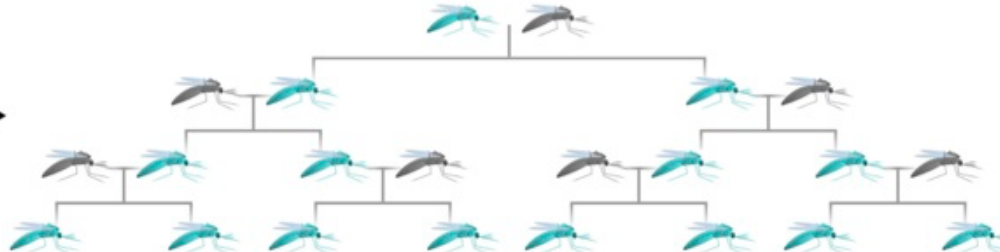
Altered gene does not increase

50% de la population hérite d'un allèle muté (hétérozygote)

Gene Drive Wild-Type



Gene Drive Inheritance



Les deux allèles sont rapidement mutés et 100% de la population a la mutation sur les deux allèles (homozygotes)

Le retour des xénotransplantations ?

Inactivation des séquences codant pour des rétrovirus porcins endogènes

Inactivation des séquences codant pour les antigènes responsables des réactions immunes aiguës (α -1,3-galactosyltransferase)

CORNEA

Pig corneas were approved for marketing in China in April.

LUNG

A factory farm is being designed to produce 1,000 pig lungs per year.

KIDNEY

A kidney with six genetic modifications supported a baboon's life for 4 months.

HEART

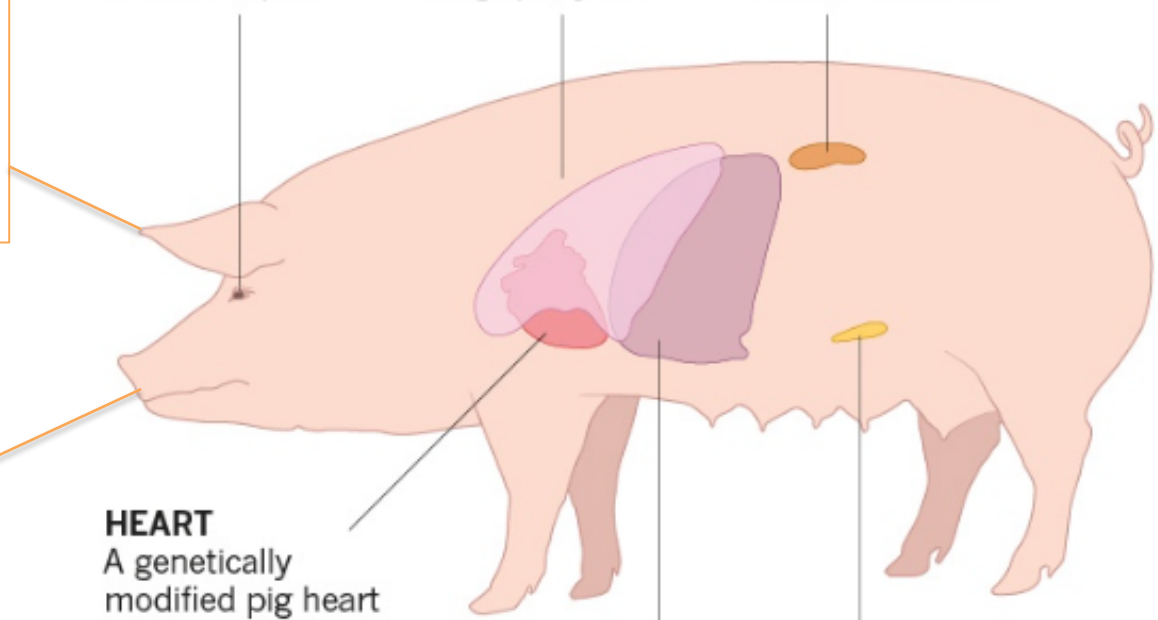
A genetically modified pig heart implanted in a baboon's abdomen survived for 2.5 years.

LIVER

Livers could be engineered to produce their own antibodies against primate immune cells.

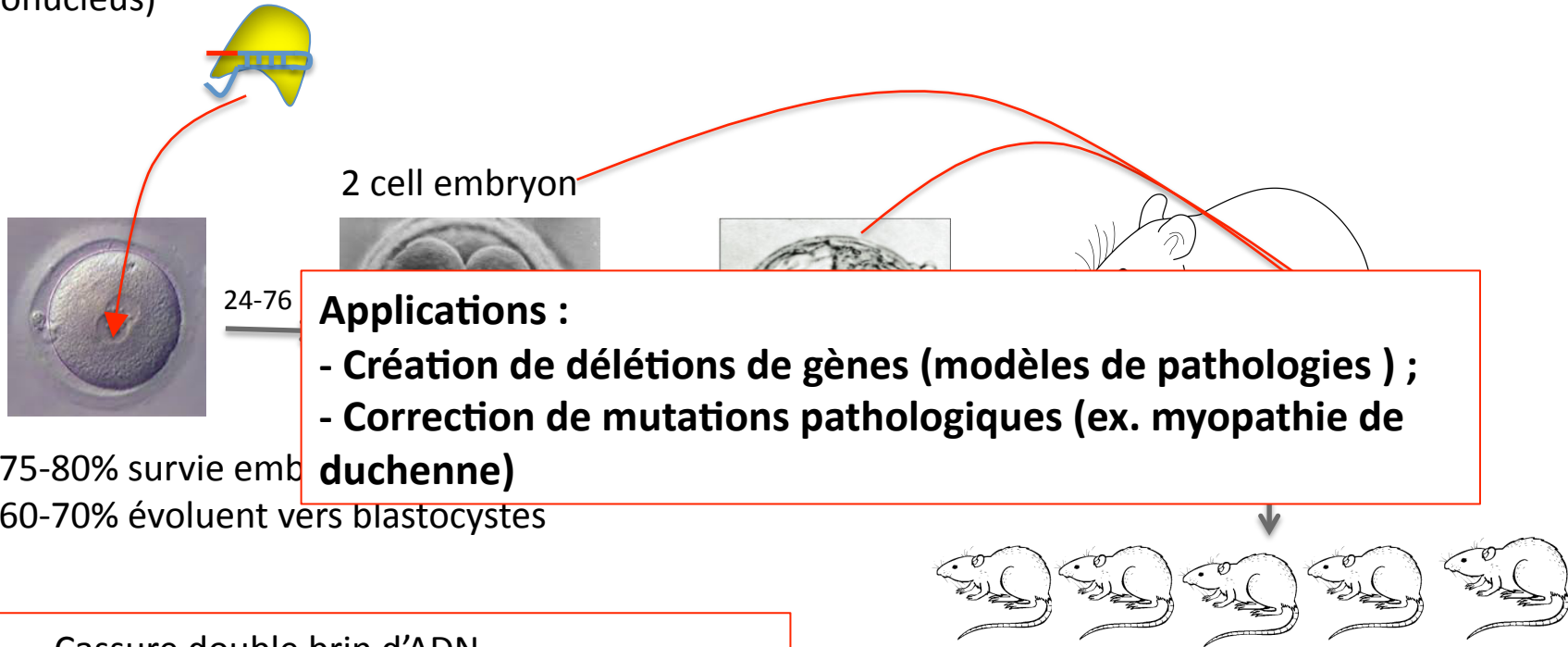
PANCREAS

Phase III clinical trials of insulin-producing islet cells are under way.



Création rapide de modifications génétiques chez le zygote

Microinjection gARN/Cas9
dans le cytoplasme (ou le
pronucleus)



- Cassure double brin d'ADN
- Réparation par *non homologous end joining* (introduit des séquences non fonctionnelles)
=> gène non transcrit
- Possibilité de muter de multiples gènes simultanément

- ≈ 25-30 % des embryons transférés aboutissent à un animal vivant.
- Analyse génétique à 3 sem : **30-50 % (ou plus..)** ont une **modification touchant le gène ciblé**,
- % homozygotes très variable (parfois > 80%)
- Animaux mosaïques

Preuve de concept de modification du genome par CRISPR-Cas9 chez l'embryon de singe

Niu et al, Cell 156, 836–843, February 13, 2014

Autre exemple : porc++



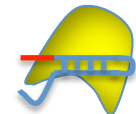
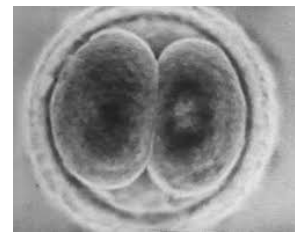
Stimulation
ovarienne



198 ovocytes stade MII
Fécondation par ICSI
(intracytoplasmic sperm injection)

186 zygotes

Transfert 29 femelles gestantes
(3 embryons /utérus)
10 grossesses (3 jumeaux, 3 triplets,
4 single) de 5 mois



ARN codant Cas9-sgARN
pparg, *Rag-1*, *Nr6b1*

Naissance de jumeaux



83 embryons stade
clivage (2 blastomères)

Clivage des gènes chez les deux singes
(efficacité de > 90% pour un gène)
Modifications génomiques multiples
Pas de « off-targets » indésirables

Applications thérapeutiques dans des maladies avérées

◆ Correction de mutations monogéniques causales dans les cellules primaires ou l'embryon

1. Correction de mutations *perte de fonction* (mucoviscidose, drépanocytose, Duchenne, etc) : guérison par restauration de la séquence normale
2. Inactivation d'un allèle muté dominant-négatif (*amylose TTR, rétinite pigmentaire*)
3. Inactivation d'un gène régulateur

Cibles - cellules primaires somatiques
- l'embryon
- les cellules germinales

◆ Ingénierie de cellules thérapeutiques

1. Correction de mutations dans des cellules souches pluripotentes iPS utilisées ensuite en thérapie cellulaire
2. Cellules T ayant un récepteur chimérique (CAR) dans les leucémies
3. Organoïdes

Applications ne relevant pas d'une maladie déclarée

◆ « Protéger » l'individu vis-à-vis du risque de pathologies communes

- Inactiver CCR5 (récepteur de VIH) et infection VIH : essai clinique en cours (NEJM, 2014).
- PCSK9 (*proprotéine convertase subtilisine/kexine de type 9*) : son inactivation baisse le LDL-cholestérol (hypercholestérolémie familiale).
- APOe4 (allèle E4 de apolipoprotéine E) et Alzheimer.
- Mutation SLC30A8 (transporteur zinc) et diabète

◆ Promouvoir des caractères ou des traits particuliers chez l'enfant à naître

(comme par exemple la taille, la couleur des yeux, les performances physiques ou intellectuelles etc...)

Question : Ces situations relèvent –elles d'indications médicales ou sont-elles des indications « de convenance », voire un exemple d' « augmentation » de l'humain ?

Applications thérapeutiques dans des maladies avérées

Correction de mutations monogéniques causales dans les cellules primaires ou l'embryon

1. Correction de mutations *perte de fonction* (mucoviscidose, drépanocytose, Duchenne, etc) : guérison par restauration de la séquence normale
2. Inactivation d'un allèle muté dominant-négatif (*amylose TTR, rétinite pigmentaire*)
3. Inactivation d'un gène régulateur

Cibles - cellules primaires somatiques
- l'embryon
- les cellules germinales

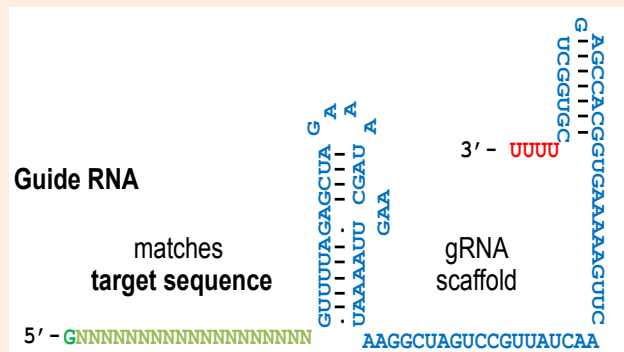
Ingénierie de cellules thérapeutiques

1. Correction de mutations dans des cellules souches pluripotentes iPS utilisées ensuite en thérapie cellulaire
2. Cellules T ayant un récepteur chimérique (CAR) dans les leucémies
3. Organoïdes

En pratique, comment peut-on faire ?

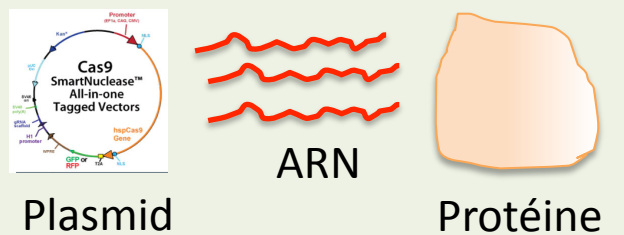
1. Construire les outils

Le guide : ARN complémentaire de la séquence ADN à cibler



+

Le ciseau : l'enzyme Cas 9

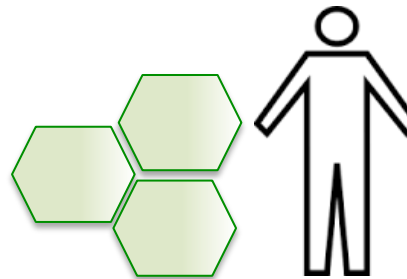


+

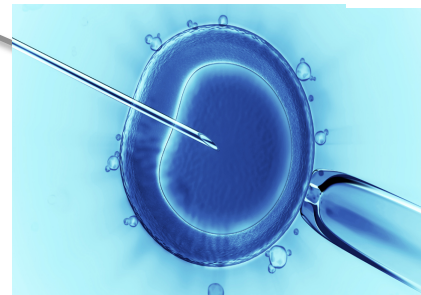
Séquence à copier

5' ATGACGTGGGGA3'
3' TACTGCACCCCT5'

2. Introduire les outils dans les cellules ou in vivo

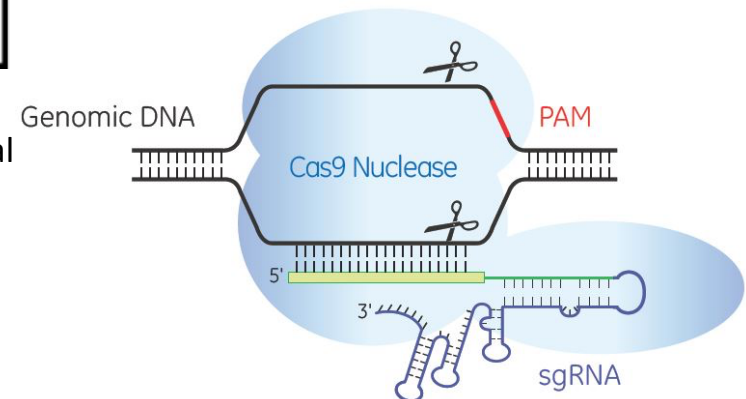


Liposomes, vecteur viral
Électroporation, ...



Zygote

3. Vérifier la coupure et la réparation

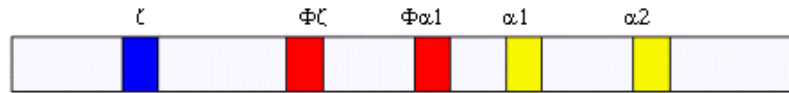


**Complexe Cas9-guide
ARN coupe l'ADN**

4. Tester la restauration de la fonction des cellules

Stratégies de correction de la mutation de la drépanocytose avec Cas9

Chromosome 16 : Groupe de type alpha



Chromosome 11 : Groupe de type bêta

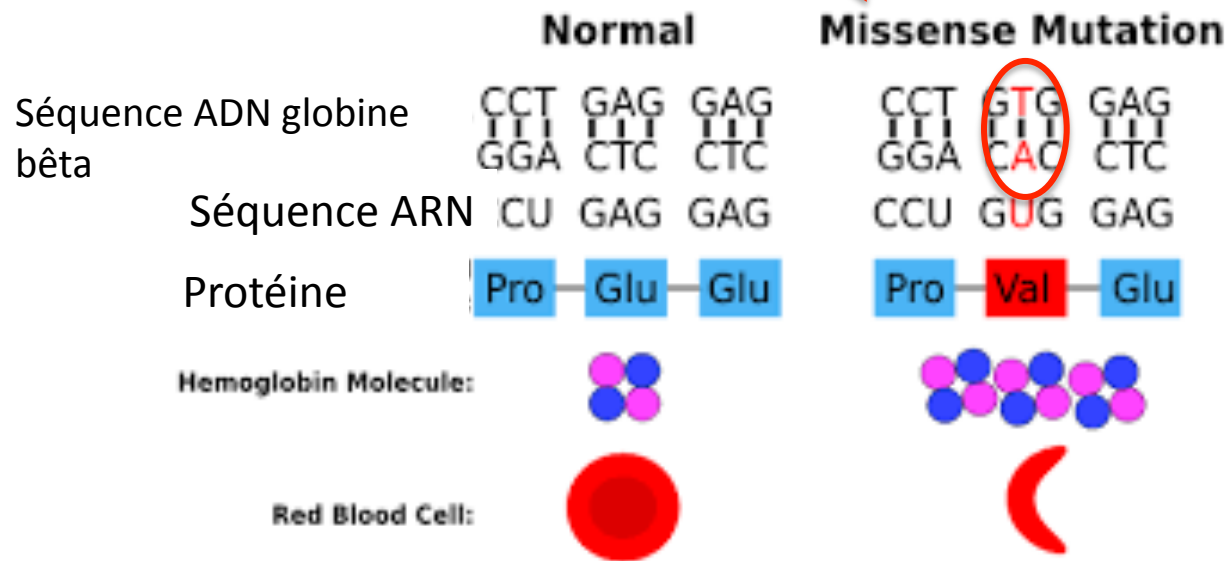


Hb F

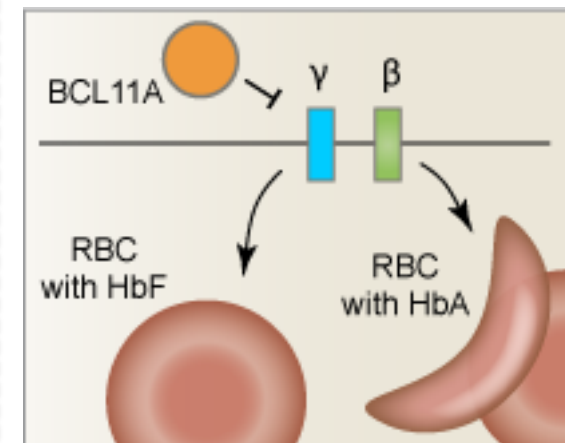
Mutation ponctuelle récessive

Dans **gène de la bêta globine**

Traitement curatif : greffe de cellules souches hématopoïétiques allogéniques

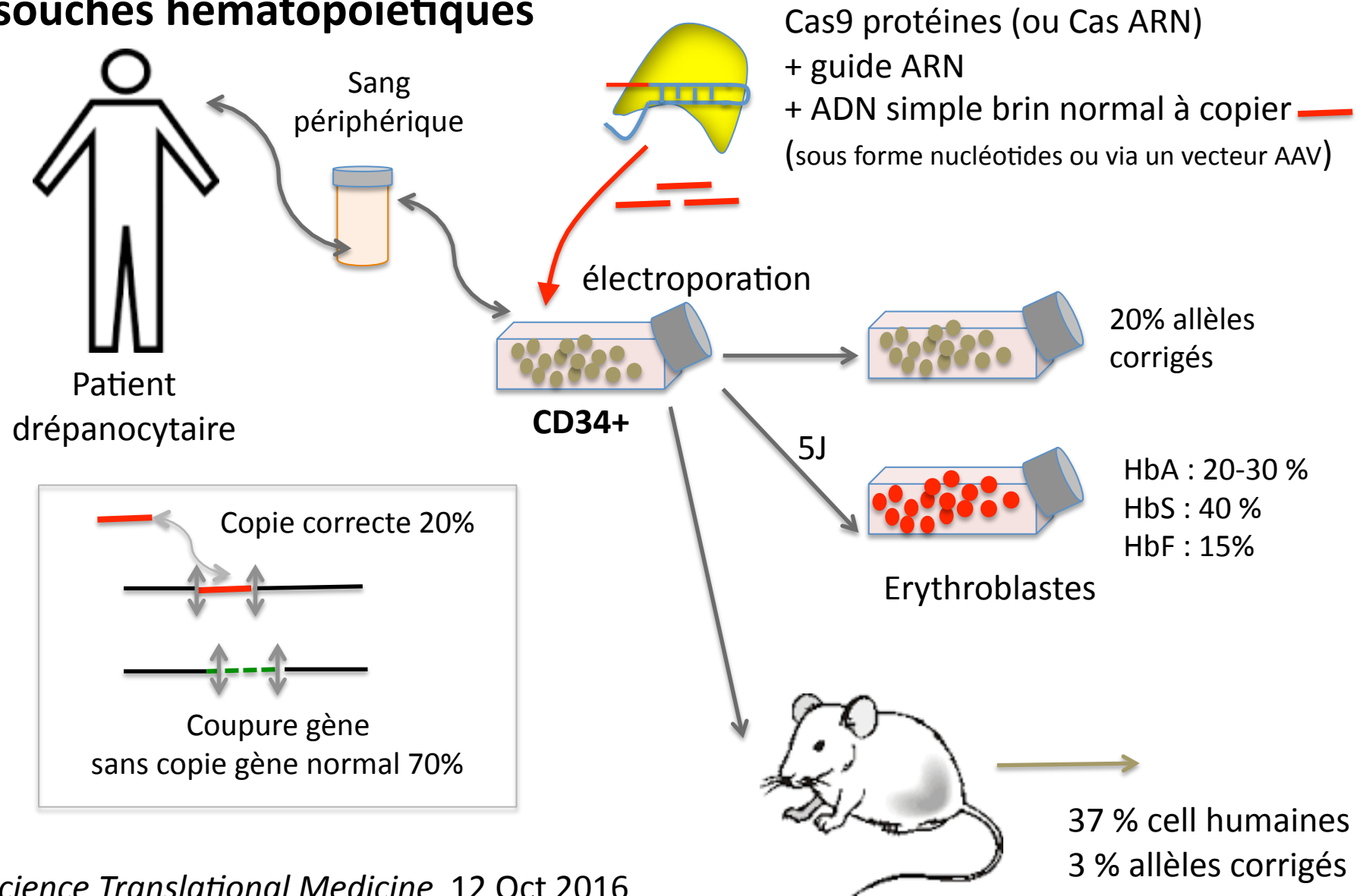


Restaurer la séquence normale



Inactiver un régulateur

Correction de la mutation drépanocytose dans les cellules souches hématopoïétiques



Science Translational Medicine 12 Oct 2016

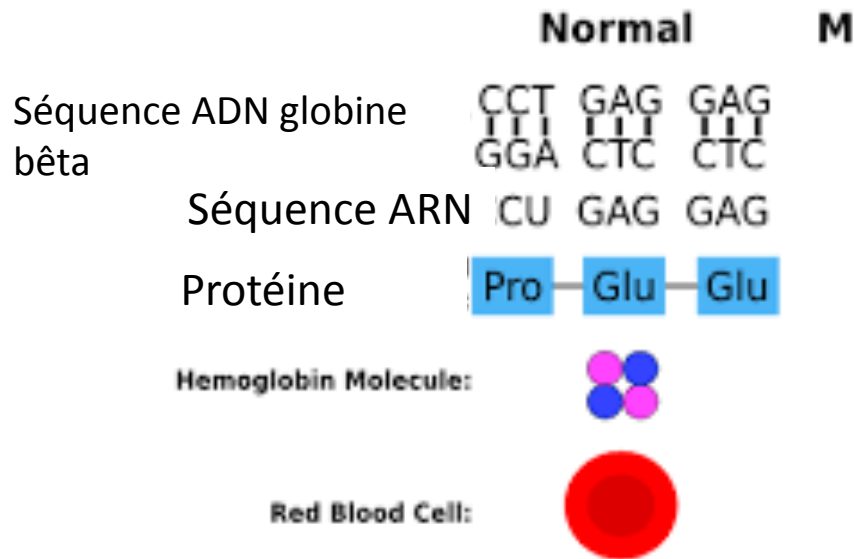
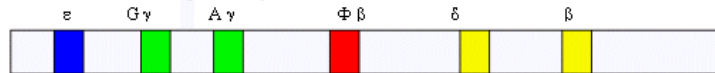
Nature Novembre 2016

Stratégie alternative : activer la production d'hémoglobine foetale

Chromosome 16 : Groupe de type alpha

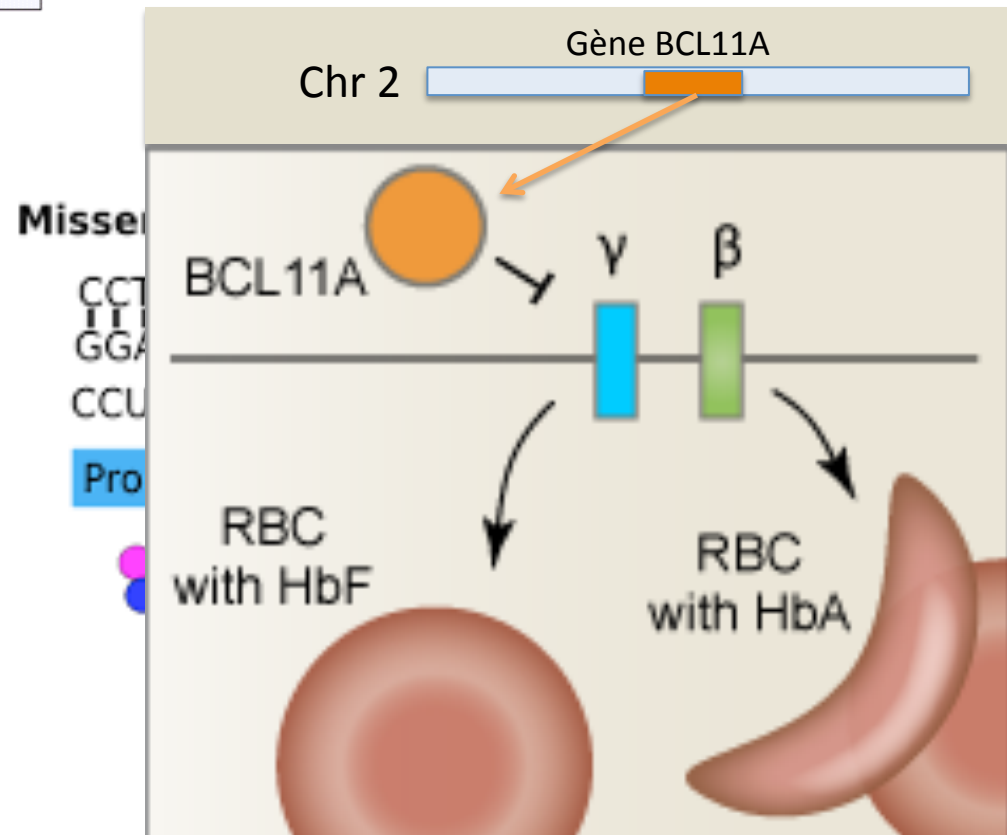


Chromosome 11 : Groupe de type bêta



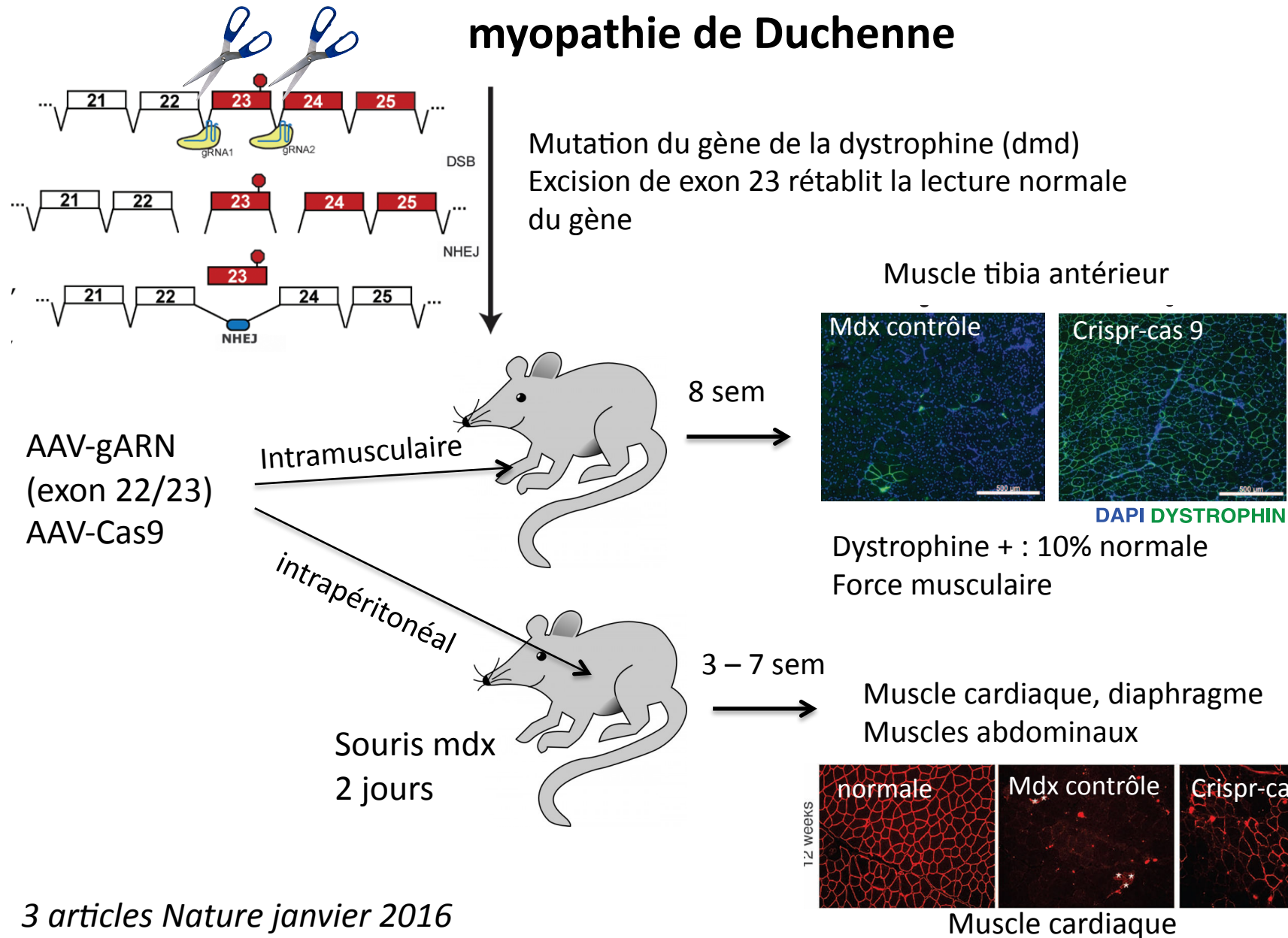
Restaurer la séquence normale

Mutation ponctuelle récessive
 Dans gène de la bêta globine
 Traitement curatif : greffe de cellules
 souches hématopoïétiques allogéniques



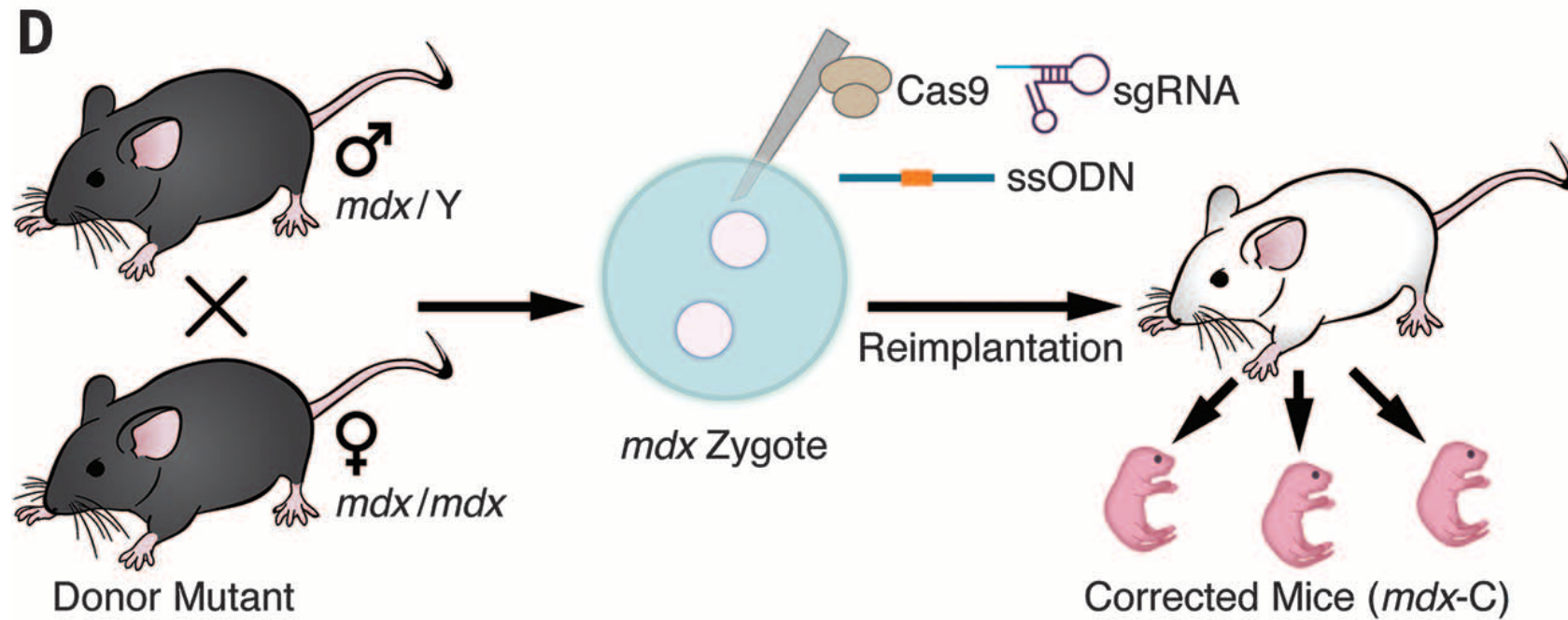
Inactiver un inhibiteur = inactiver le gène bcl11a
 = ↗ synthèse HbF = amélioration

Restauration in vivo de la fonction du gène codant la dystrophine dans un modèle de myopathie de Duchenne



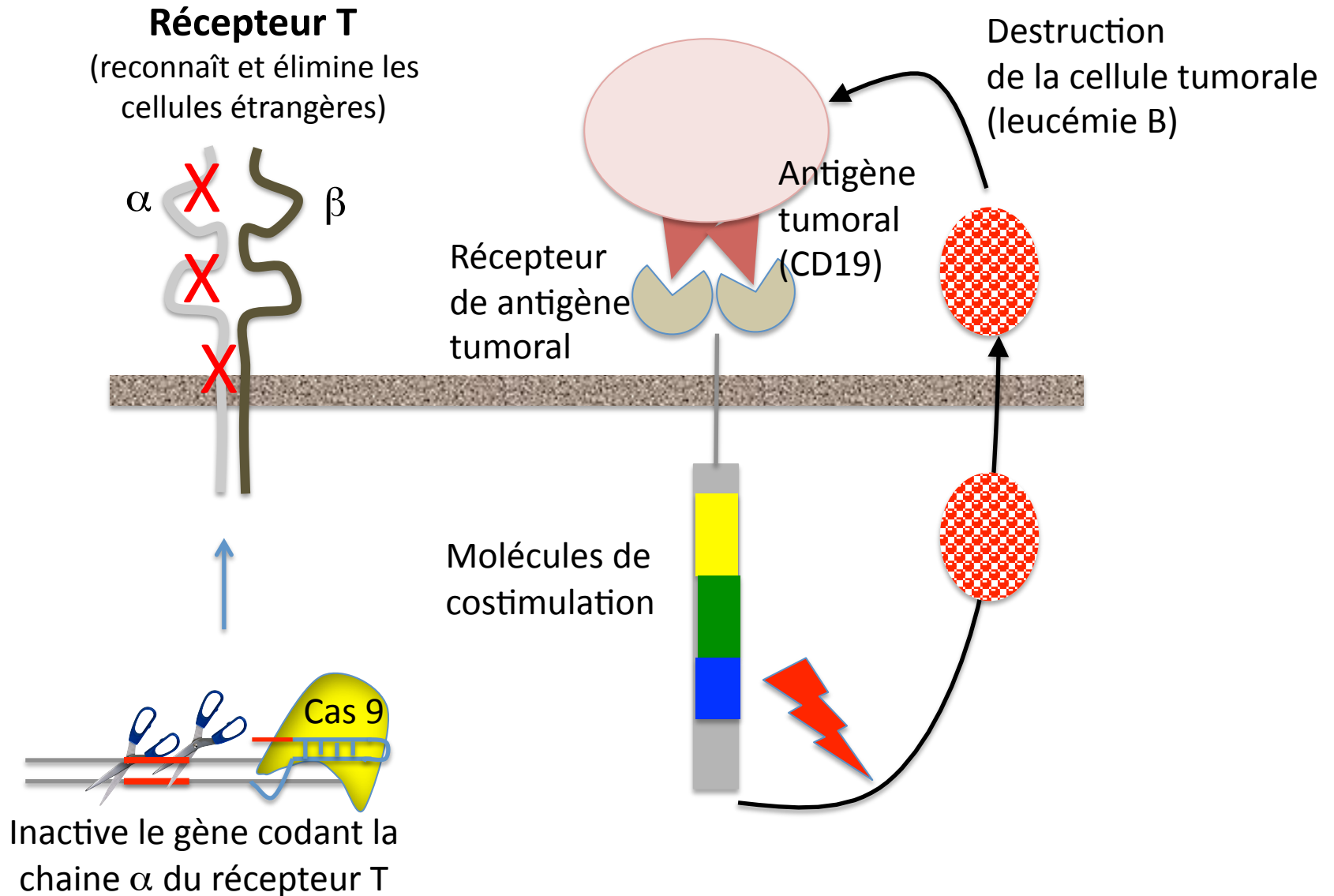
3 articles Nature janvier 2016

Correction de la mutation Dmd chez le zygote



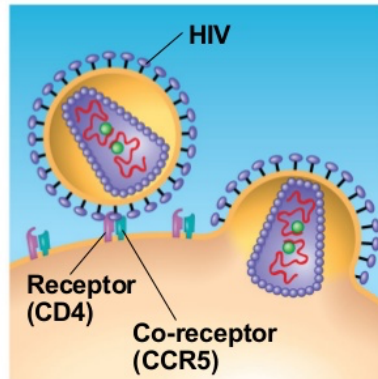
Long 2016 Nature

Fabrication de lymphocytes T « universels » ayant des récepteurs T chimériques pour traiter les cancers

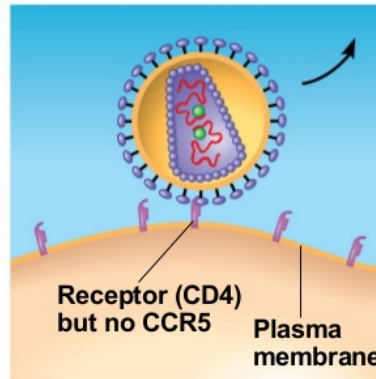


Protection contre l'infection par le VIH : élimination par Cas 9 du gène CCR5

Figure 7.11

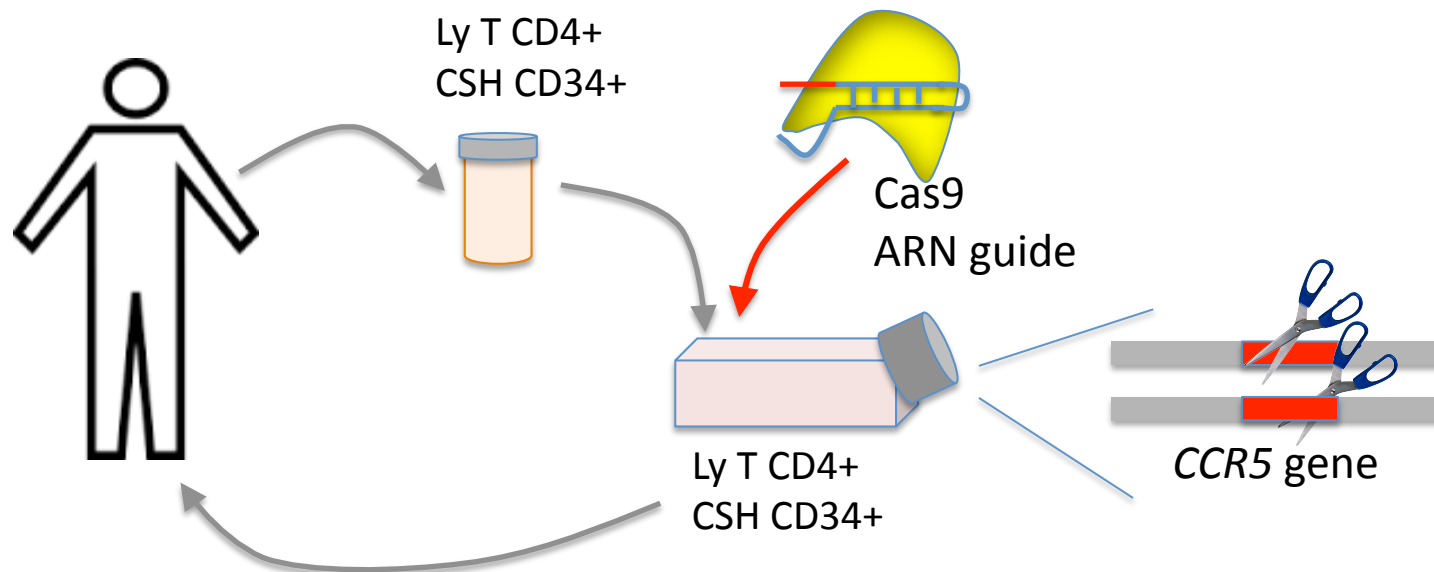


Le VIH infecte un Ly T qui exprime CD4 et CCR5 à sa surface



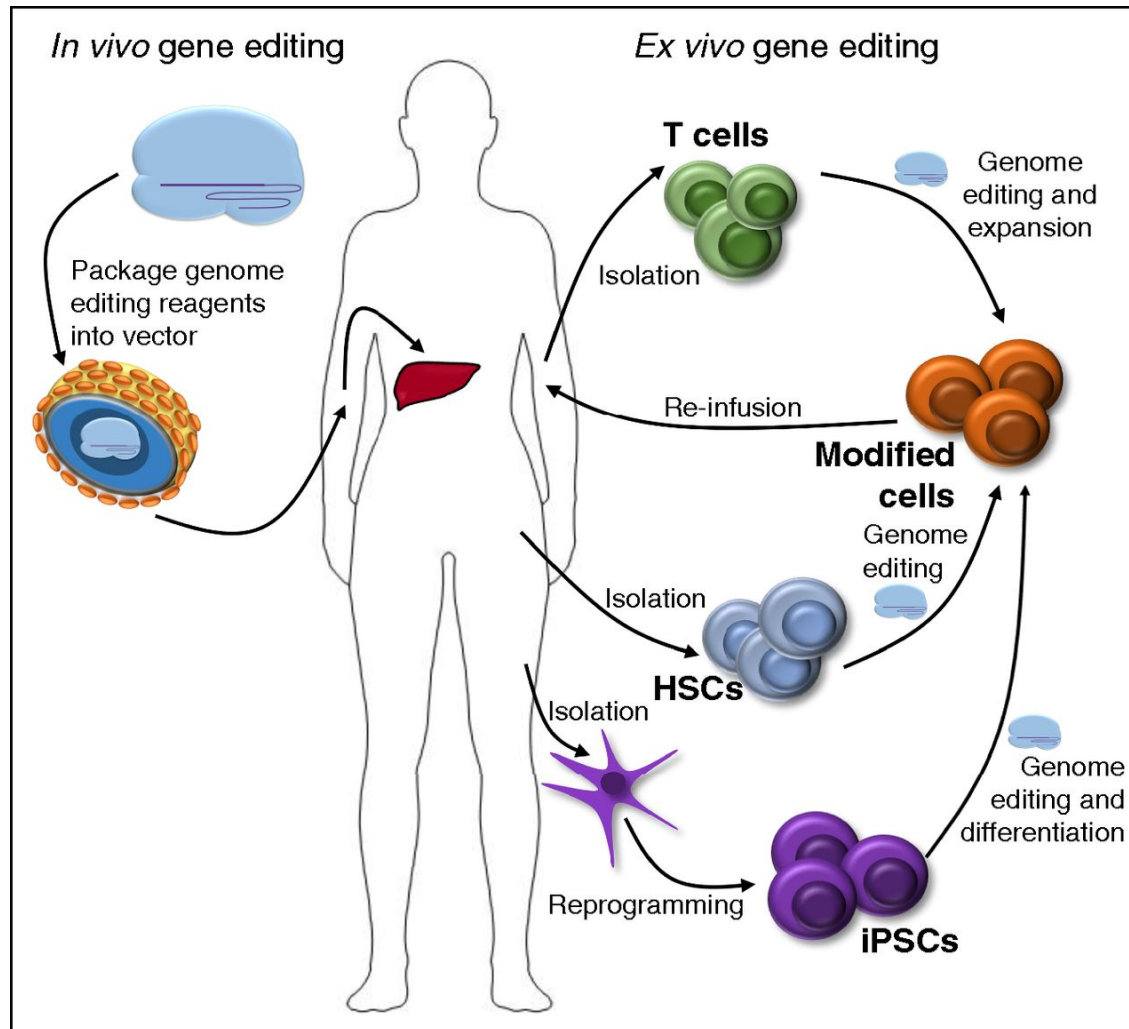
Le VIH ne peut pas infecter un Ly T qui est dépourvu de CCR5

12 patients VIH traités (ART)
Ly T CD4 autologues
15-30% ont modification CCR5
Pas d'effets délétères
ADN VIH diminue
Taux CD4 stable ou augmenté



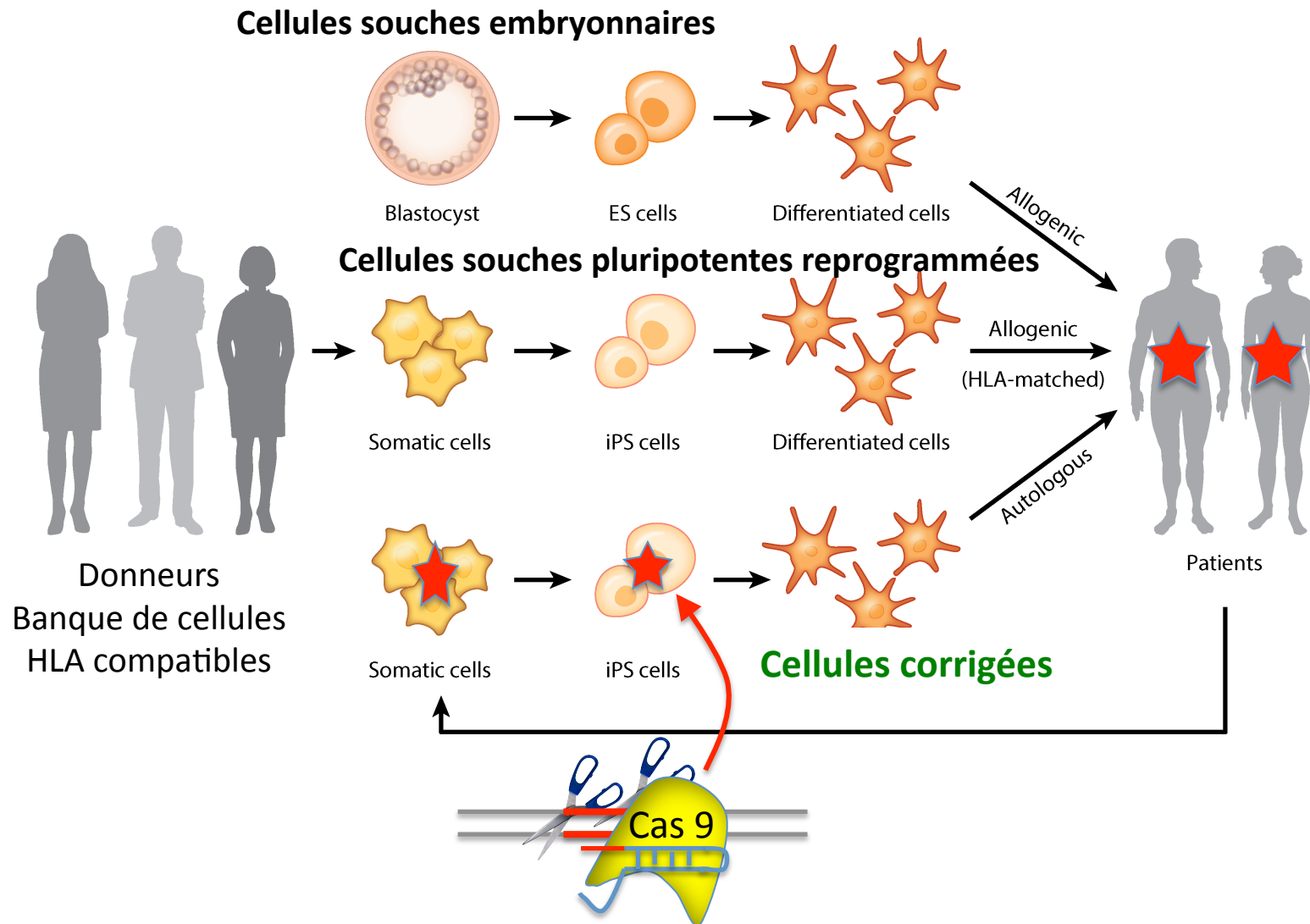
New Engl J Med 6 mars 2014

Ingénierie du génome à visée thérapeutique chez l'enfant ou l'adulte



- Cellules souches hématopoïétiques
- Hépatocytes

Ingénierie du génome appliquée aux cellules souches pluripotentes



Essais précliniques d'ingénierie génétique utilisant Cas9

Déficit immunitaire X-SCID (CSH, cellules T)
Drépanocytose (CSH)
B-thalassémie (CSH, iPS, embryon)
Hémophilie (insertion dans locus albumine)
Tyrosinémie (in vivo)
Déficit en alpha1 antitrypsine (iPS)
Myopathie de Duchenne (In vivo, cellules satellites)
Epidermolyse bulleuse (iPS)
Amaurose congénitale de Leber
Mucoviscidose (in vivo, cellules souches)
Cellules T pour immunothérapie
Inactivation récepteur VIH (cellules T)

Applications ne relevant pas d'une maladie déclarée

◆ « Protéger » l'individu vis-à-vis du risque de pathologies communes

- Inactiver CCR5 (récepteur de VIH) et infection VIH : essai clinique en cours (NEJM, 2014).
- PCSK9 (*proprotéine convertase subtilisine/kexine de type 9*) : son inactivation baisse le LDL-cholestérol (hypercholestérolémie familiale).
- APOe4 (allèle E4 de apolipoprotéine E) et Alzheimer.
- Mutation SLC30A8 (transporteur zinc) et diabète

◆ Promouvoir des caractères ou des traits particuliers chez l'enfant à naître

(comme par exemple la taille, la couleur des yeux, les performances physiques ou intellectuelles etc...)

Question : Ces situations relèvent-elles d'indications médicales ou sont-elles des indications « de convenance », voire un exemple d' « augmentation » de l'humain ?

Risques techniques encore mal maîtrisés

Toutes cibles

1. Comment délivrer les ciseaux moléculaires ?
2. Problème des cibles non désirées hors du gène sélectionné (*off targets*)
3. Impact sur organisation générale du génome

Embryon (cellules germinales)

1. Relative inefficacité (surtout si correction par recombinaison homologue)
2. Risque de mosaïque
3. Création involontaire, non prévisible et non évaluable de déséquilibres à long terme sur l'organisation du génome ?
4. Comment analyser le résultat ? Séquençage haut débit d'un blastomère est-il suffisant ?

Questions éthiques : (1) modification du génome de l'embryon ou des cellules germinales

Il s'agirait d'introduire intentionnellement des modifications du génome transmissibles à la descendance en ciblant le zygote ou les cellules germinales

Remise en cause de l'interdit absolu de la modification du patrimoine génétique transmissible chez l'homme. Code civil (« *Sans préjudice des recherches tendant à la prévention et au traitement des maladies génétiques, aucune transformation ne peut être apportée aux caractères génétiques dans le but de modifier la descendance de la personne* ») et convention d'Oviedo

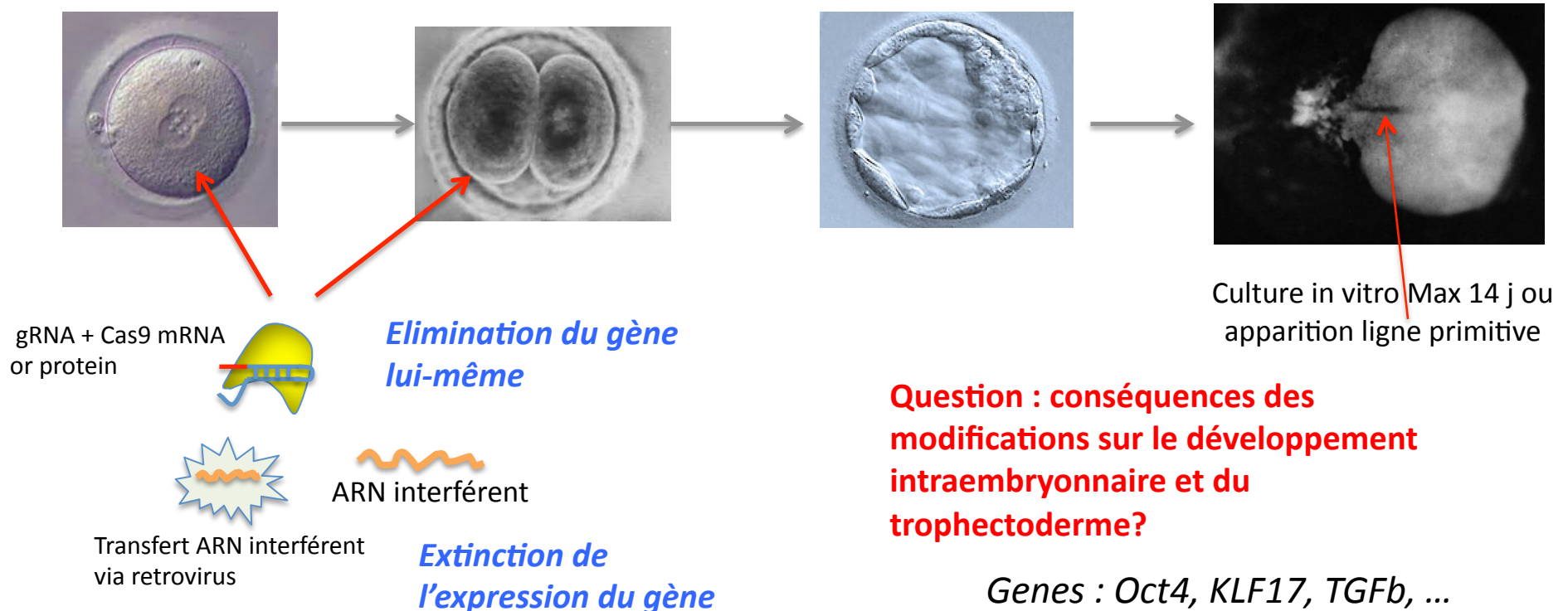
Plusieurs questions :

- Distinguer protocole de recherche (aucun enfant à naître, la loi ne s'applique pas) et protocole thérapeutique.
- Quelle attitude si une approche thérapeutique devient possible chez le zygote ?
- Quelles alternatives (diagnostic préimplantatoire, don de gamète, adoption)
- Quelles incertitudes (techniques, devenir des enfants à venir et de leur propre descendance, etc.).
- Quel choix de société : enfant parfait, refus de maladie, conformité à modèle, risque de coercition
- Contexte technologique qui lui-même pose problème : ex. cellules germinales issues de cellules souches reprogrammées (iPS)

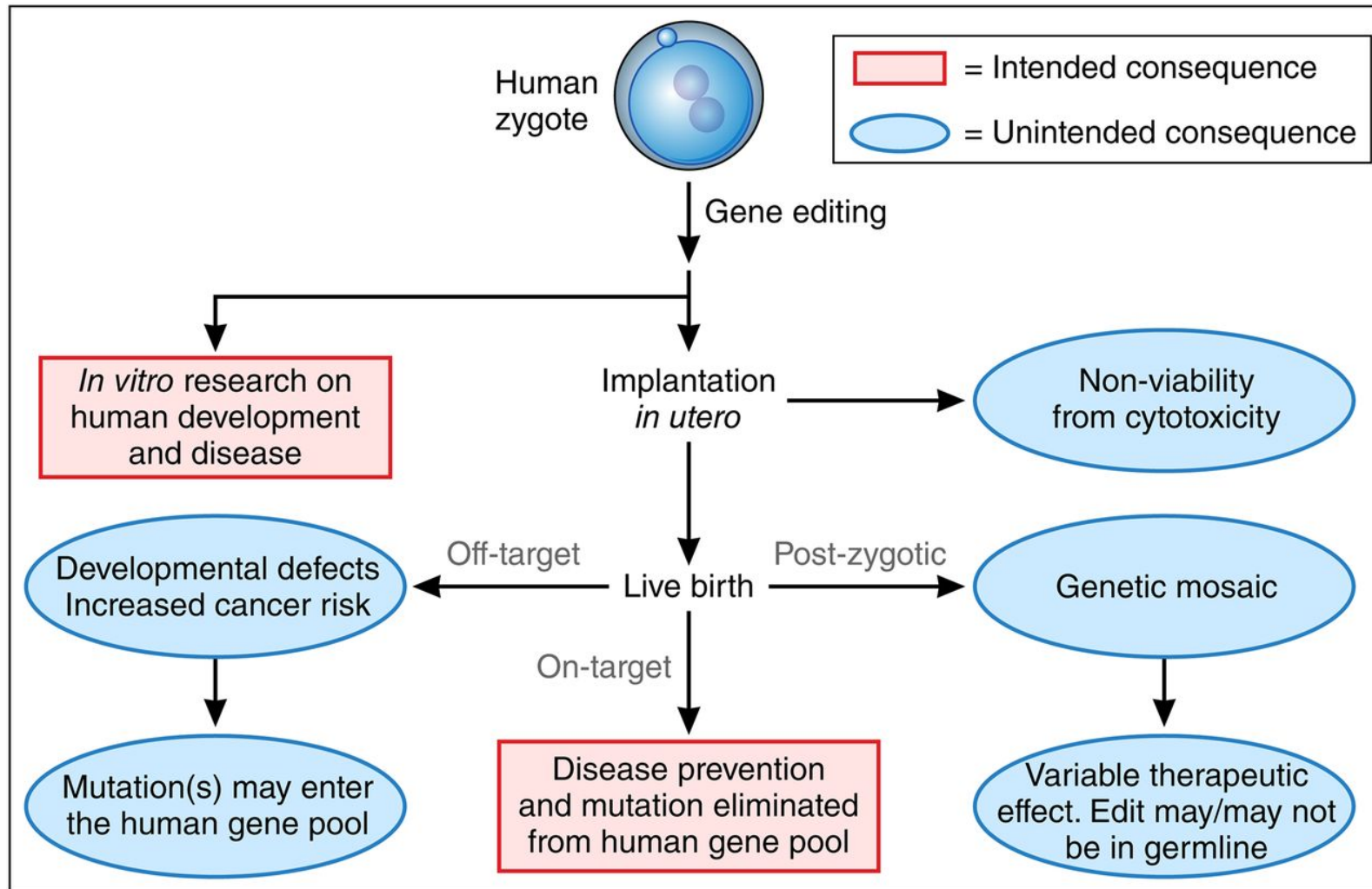
Autorisation par la HFEA (human fertilization and embryology authority) d'un protocole de recherche utilisant CRISPR sur l'embryon humain

Objet du programme de recherche :

Evènements moléculaires associés au développement embryonnaire précoce

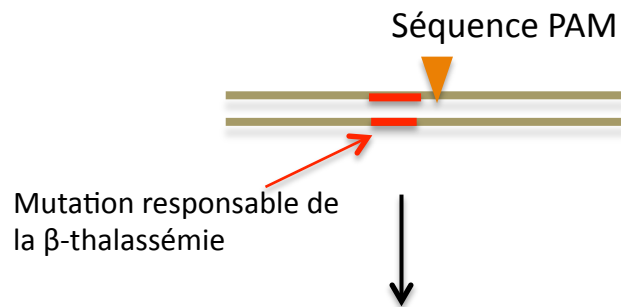


Conséquences de l'ingénierie génétique de l'embryon via Cas 9



Preuve de concept : corriger la mutation de la β -thalassémie

Gène codant la bêta globine

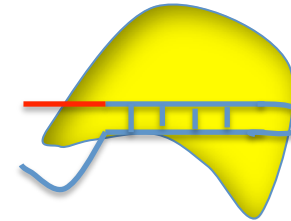


Réparation par HDR (homology directed repair)
en copiant la séquence apportée

TGAGGACTCCTC

Séquence normale copiée au niveau de la cassure

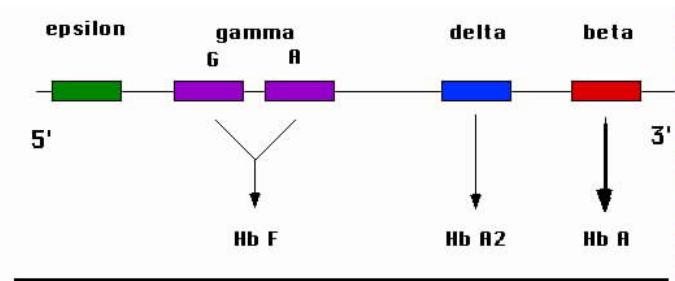
Cas9 + guide ARN



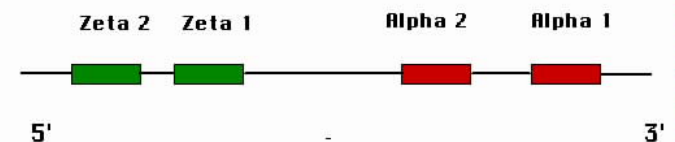
+ oligonucleotide simple brin séquence normale



Chromosome 11 : gènes de la globine
(épissage différentiel au cours de l'embryogenèse)



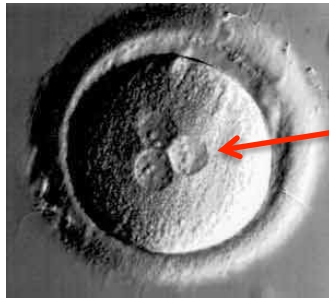
Alpha Globin Gene Cluster
Chromosome 16



Edition du génome dans l'embryon humain

Origine des embryons : cryopréservation (vitrification) après procédure de FIV

Embryons triploïdes



86 embryons
triploïdes injectés

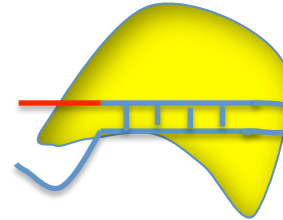
48 heures

Analyse du génome de 54 embryons
Séquençage de la région ciblée par le guide

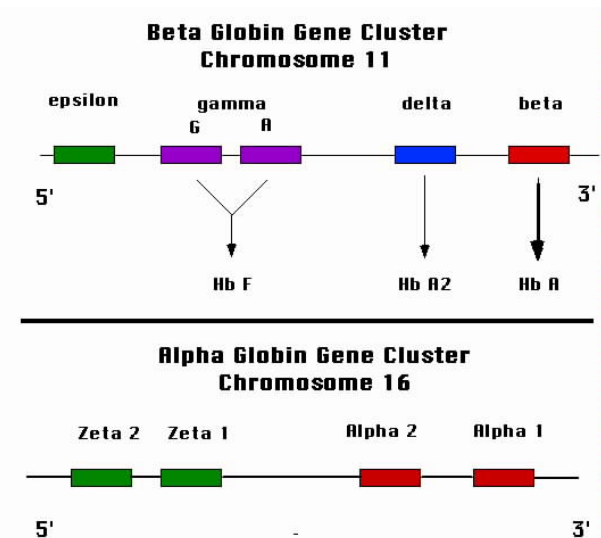
28 embryons avec coupure de ADN (50%)

- Correction de la séquence de 11 de ces embryons par recombinaison homologue
- Clivage sans correction dans 5 autres embryons (réparation par NHEJ)
- Les embryons sont mosaïques
- Présence de cibles non désirées pour 2 sites (sur 7 examinés)

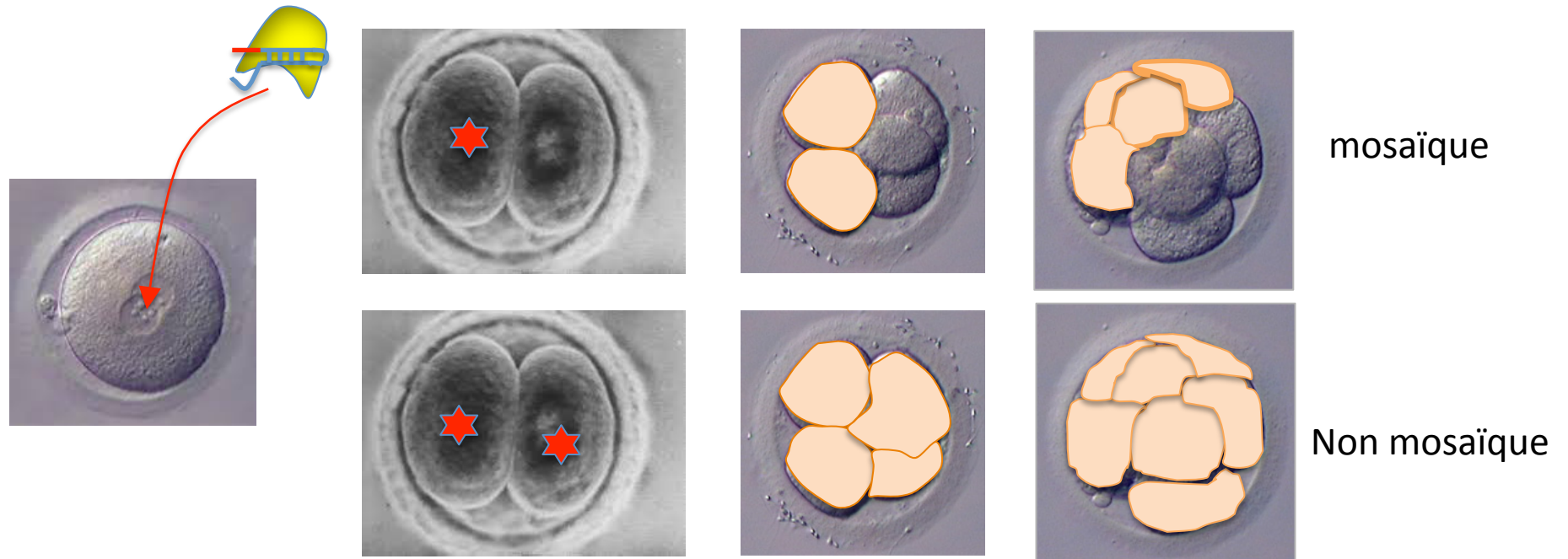
(1) Cas9 + (2) guide ARN



+ (3) oligonucleotide simple brin exogène
(= patron)



CRISPR-Cas9 dans l'embryon : embryons mosaïques

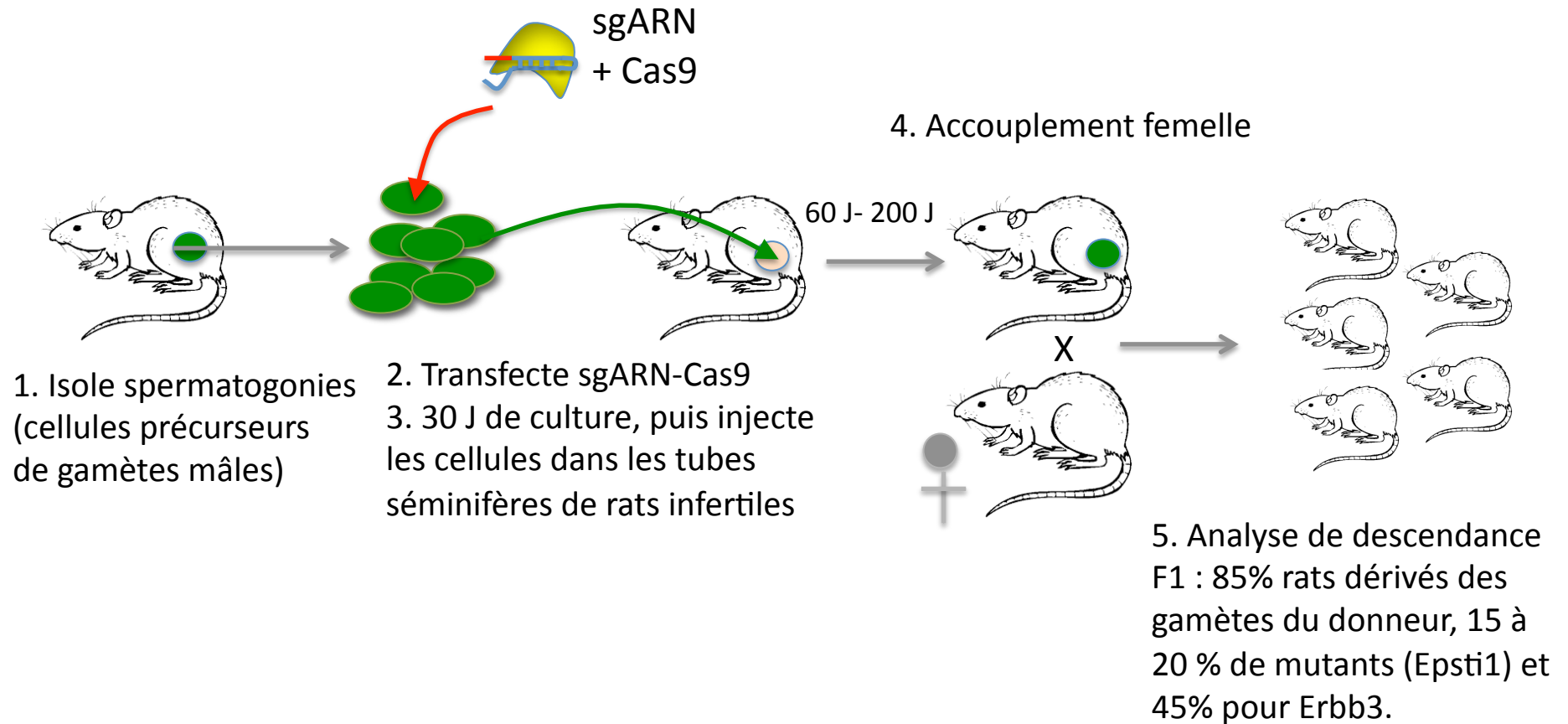


Délai d'action de Cas9
Temps d'action de Cas9



Mosaïques
Clivages multiples

Ciblage de modifications de la lignée germinale chez le rat avec CRISPR-Cas9 *Chapman et al, Cell Reports, mars 2015*



Gènes utilisés : Erbb3 , Epsti1

Questions éthiques : (1) modification du génome de l'embryon ou des cellules germinales

Il s'agirait d'introduire intentionnellement des modifications du génome transmissibles à la descendance en ciblant le zygote ou les cellules germinales

Interdit par le Code civil (« *Sans préjudice des recherches tendant à la prévention et au traitement des maladies génétiques, aucune transformation ne peut être apportée aux caractères génétiques dans le but de modifier la descendance de la personne* ») et la convention d'Oviedo

Plusieurs questions à discuter :

- Distinguer protocole de recherche (aucun enfant à naître, la loi ne s'applique pas) et protocole thérapeutique.
- Quelle attitude si une approche thérapeutique devient possible chez le zygote ?
- **Quelles alternatives (diagnostic préimplantatoire, don de gamète, adoption, etc.)**
- Quelles incertitudes (techniques, devenir des enfants à venir et de leur propre descendance, etc.).
- Quel choix de société : enfant parfait, refus de maladie, conformité à modèle, risque de coercition
- Contexte technologique qui lui-même pose problème : ex. cellules germinales issues de cellules souches reprogrammées (iPS)

Questions relatives à l'utilisation de modification ciblée du génome chez l'embryon ; discussion des alternatives

Maladie grave, absence de traitement, anomalie causale identifiée

- ◆ La transmission d'altérations monogéniques à l'enfant peut être évitée
 - par un diagnostic prénatal ± interruption médicale de grossesse
 - par un diagnostic préimplantatoire (DPI) – 3^e jour du développement (stade 8 cellules) = ne sont transférés dans l'utérus que les embryons indemnes de la maladie génétique.

Cas exceptionnels où le DPI ne peut répondre à la demande des couples concernés,

- un des deux partenaires est homozygote pour une altération autosomique dominante (chorée de Huntington),
- les deux partenaires sont porteurs homozygotes d'une altération autosomique récessive (mucoviscidose).
- certaines mutations de l'ADN mitochondrial homoplasmiques (comme c'est fréquent dans la neuropathie optique héréditaire de Leber).

- ◆ D'autres moyens permettent aux couples intéressés de réaliser leur projet parental : adoption, don de gamète, accueil d'embryon ; ils sont autorisés et couramment utilisés en France.

Questions éthiques : (2) anticiper les questions

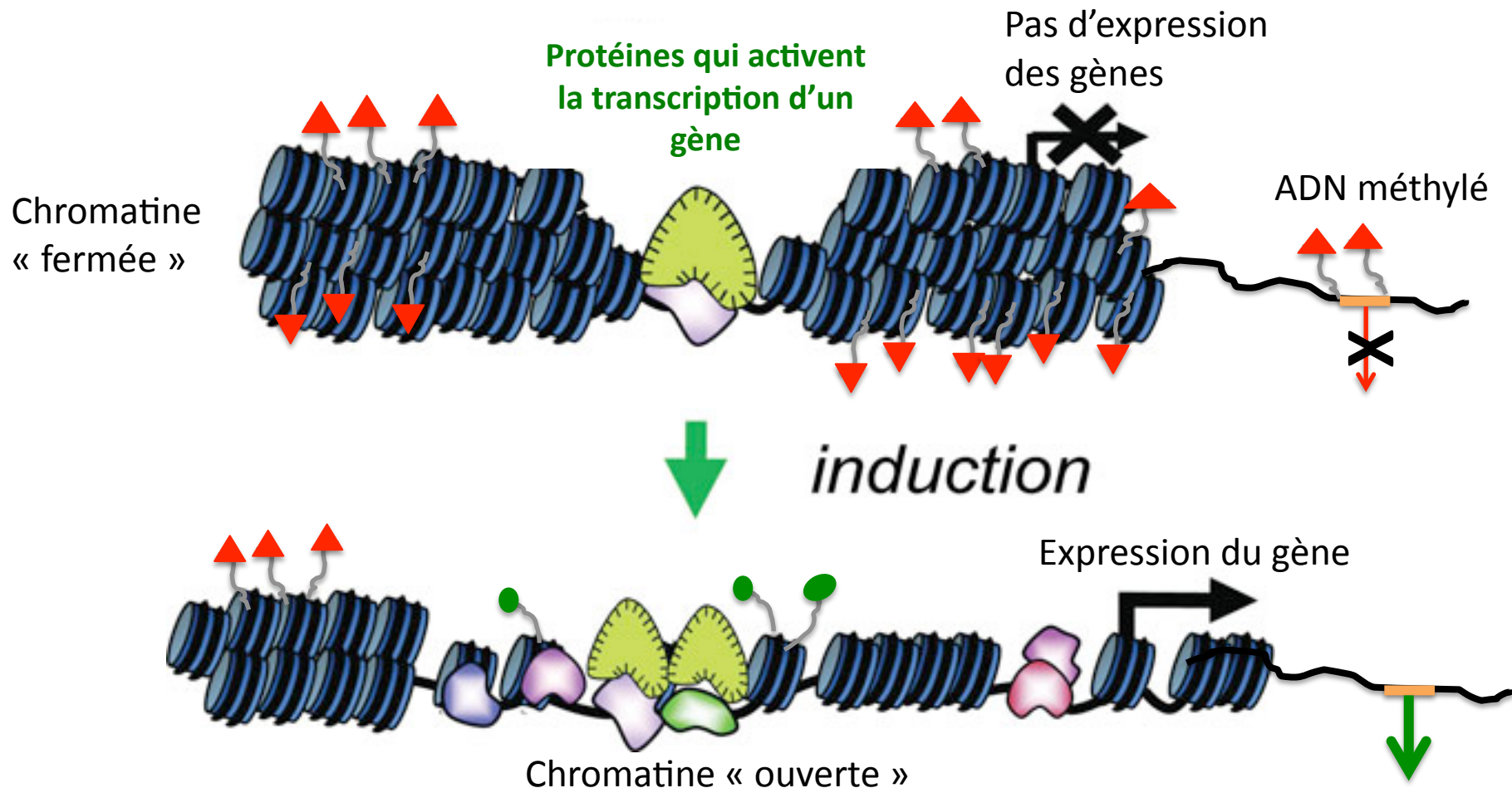
« Glissement » de la correction thérapeutique d'une mutation ayant causé une « maladie » → une utilisation « sociétale » -> puis à une atteinte à l'intégrité de l'individu auquel on confère des propriétés nouvelles

1. Passage du thérapeutique (de l'ordre du soin d'une maladie) à la « prévention » éradiquer les « mauvais » gènes, suppression du handicap, puis à application cosmétique (taille, yeux, etc.).
2. Risque d'une utilisation « transhumaniste » pour adapter l'homme à des objectifs d'efficacité /rentabilité : dopage, accroissement de la mémoire, force musculaire, suppression du vieillissement, etc.
3. Marchandisation : enjeux financiers énormes
4. Risque d'utilisation par des non scientifiques ou à visée terroriste
 - DIY, biologie de garage
 - Bioterrorisme (virus mutants virulents)
5. Anticiper les avancées techniques apportées au système

Applications règne animal : guidage de gènes chez les moustiques et modification de la biodiversité

Comment un gène devient-il actif ou inactif ? Régulation épigénétique

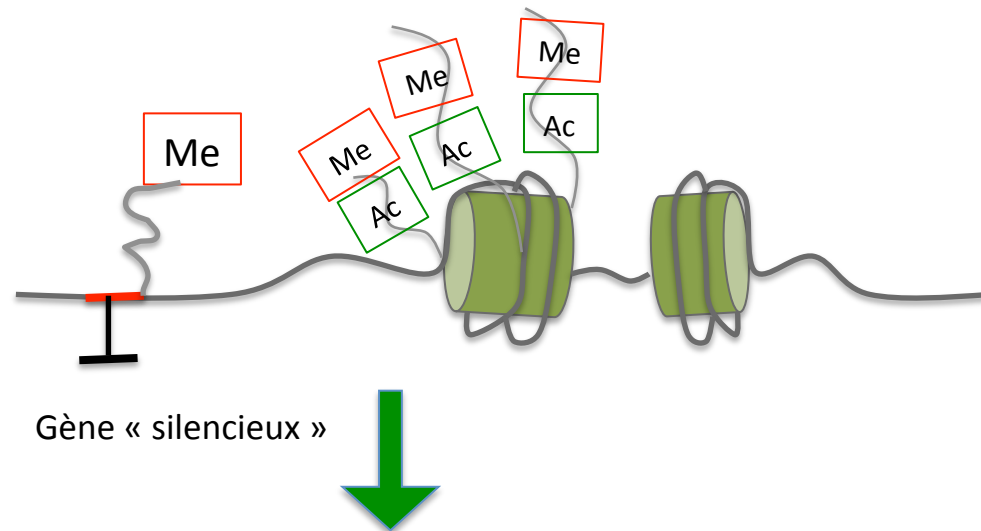
(1) L'ADN peut être méthylé ou acétylé ; (2) l'ADN s'enroule autour d'histones. Les histones fixent des groupements méthyl (▲) ou acétyl (●) qui régulent la structure lâche ou compacte de la chromatine, et donc l'expression des gènes



Edition de l'épigénome avec CRISPR-Cas9 :

comment modifier l'expression génique en retirant /ajoutant des groupements méthyle

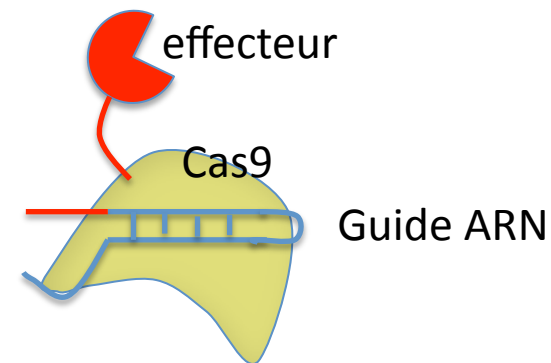
Gène dans un environnement chromatinien
qui contrôle son expression ou son « silence »
= comment modifier ce contrôle ?



Gène « silencieux »

Gène transcrit en ARN
Puis traduit en protéine

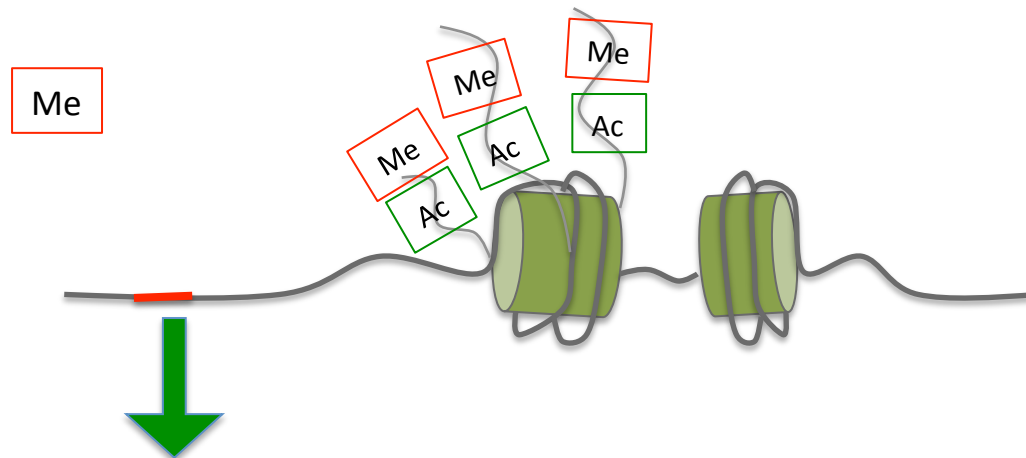
Cas9 inactive (ne coupe pas
l'ADN) liée au guide ARN, et
couplée à un effecteur
(répresseur ou activateur)



Me : groupes méthyl répresseur
Ac : groupes acétyl activateurs

Edition de l'épigénome avec CRISPR-Cas9 : **comment modifier l'expression génique en retirant /ajoutant des groupements** **méthyle**

Gène dans un environnement chromatinien
qui contrôle son expression ou son « silence »
= comment modifier ce contrôle ?

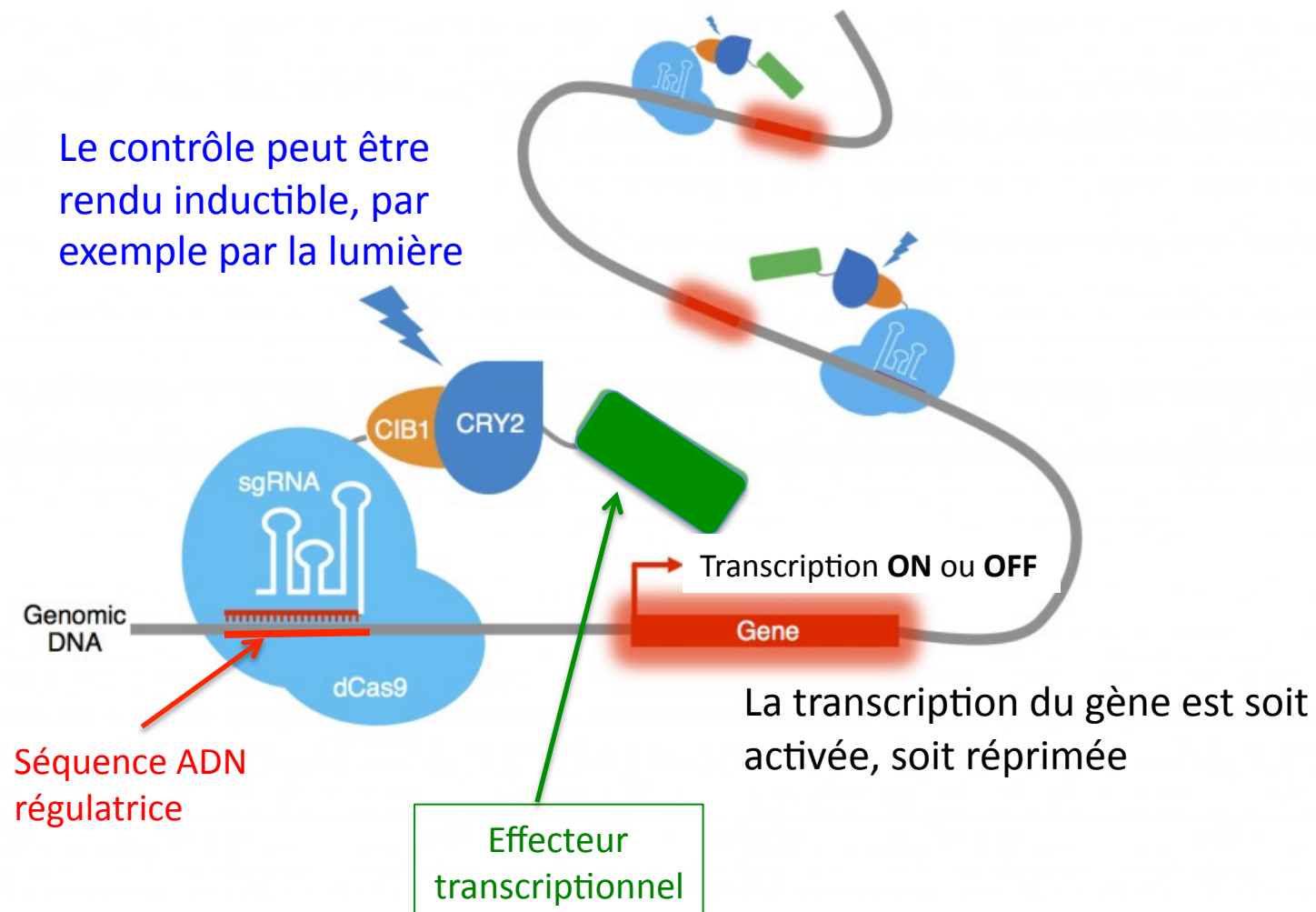


Gène « actif » transcrit en ARN
puis traduit en protéine

Applications

- Cancers
- Activation de gènes codant des facteurs de croissance
- Reprogrammation in vivo

Exemple d'un contrôle de l'environnement chromatinien d'un gène par le couplage de Cas9 à un effecteur transcriptionnel



Défis posés à la société par la rapidité des avancées scientifiques

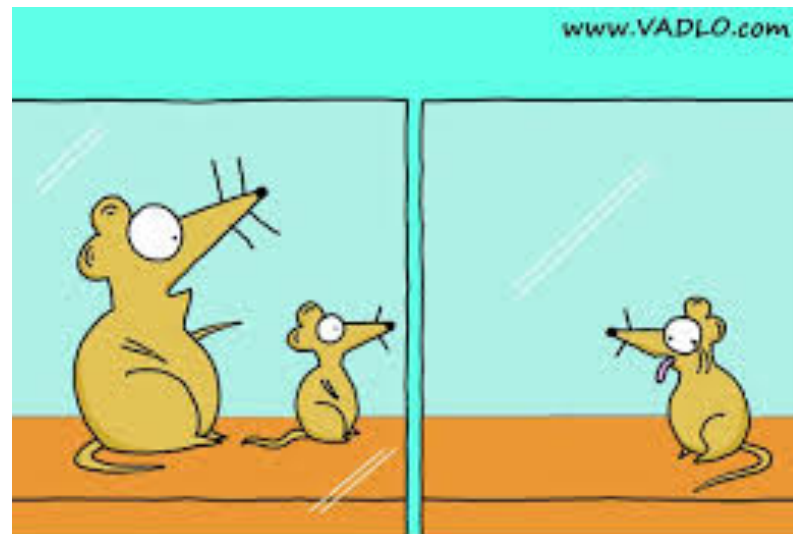
1. Applications du séquençage du génome et de épigénome à haut débit
2. Avancées technologies de la procréation : ex. production in vitro de gamètes à partir de cellules reprogrammées
3. Ingénierie du génome (Cas9)
4. Ingénierie de épigénome
5. Biologie synthétique, neuroamélioration, prothèses biomécaniques



Etre attentif aux applications limitant le libre choix de la personne humaine en ce qui concerne son corps, sa santé et sa reproduction, et lui imposant des possibilités nouvelles dans un objectif « d'augmentation » de ses possibilités



Un bon sujet pour les humoristes !!



"Don't play with him, he is Wild Type."



"DO YOU, CYNTHIA, WHO IS COMPLETELY FREE OF ANY GENETIC ENGINEERING, TAKE RODNEY, WHO IS EQUALLY FREE..."

Transmission germinale d'une modification génétique créée par CRISPR-Cas9 : 4 stratégies

