

transhumanisme. En effet, des études sur la souris ont montré que l'inactivation du gène *CCR5* augmente les capacités cognitives. Les généticiens de Shenzhen connaissaient-ils ces travaux? Leur véritable objectif n'était-il pas plutôt de créer des lignages aux potentialités intellectuelles améliorées? On se rapprocherait alors encore plus du cœur du fantasme transhumaniste.

Sachant qu'un gène ne fonctionne qu'au cœur d'un réseau d'interactions, l'idée de vouloir le modifier en un point précis n'est-elle pas un peu vaine? Toutes les promesses associées à CRISPR-Cas9 ne sont-elles pas un miroir aux alouettes?

Axel Kahn : Oui et non. Si cette modification répare une mutation responsable d'une maladie grave, bien sûr, on supprime la maladie. Le gros problème est que l'on présente CRISPR-Cas9 comme un moyen de traiter les maladies génétiques au niveau de l'embryon. Or il y a peu d'indications, et les promoteurs de cette technique se sont rarement appesantis sur ce point. Pour quelles raisons? Pour une thérapie génique germinale, il faut d'abord repérer les embryons porteurs d'une mutation pathologique lors d'un diagnostic préimplantatoire. Mais dans l'immense majorité des cas, les médecins généticiens disposent de plusieurs embryons parmi lesquels certains deviendront un enfant malade, d'autres se développeront en un individu sain. Dans l'optique d'une assistance médicale à la procréation, plutôt que de prendre un embryon «malade» et de le «réparer» avec CRISPR-Cas9, avec des risques d'échec que cela suppose, avant de l'implanter dans un utérus, le mieux reste de faire du tri et de choisir un «bon» embryon.

Aucun avocat de la thérapie génique germinale avec CRISPR-Cas9 ne peut l'ignorer. Je pense qu'ils ont surtout en tête l'amélioration germinale des caractéristiques de l'individu, c'est-à-dire le transhumanisme.

Puisque le cancer résulte avant tout de mutations, ne peut-on pas imaginer utiliser CRISPR-Cas9 pour les réparer?

Axel Kahn : C'est vrai, mais dans ce cas, il faut le faire au niveau de l'embryon, car autrement vous avez tellement de cellules à traiter que cela devient quasi impensable. Une stratégie basée sur la modification génétique oblige à être

Le microbiote intervient dans le développement des tumeurs, le rythme de ce développement, l'efficacité des immunothérapies...

absolument certain de corriger les génomes de 100% des cellules porteuses de la mutation. On ne sait absolument pas comment surmonter cette difficulté. Qui plus est, on devrait tenir compte de la diversité génétique intratumorale.

Par contre, CRISPR-Cas9 peut-être utile pour fabriquer des CAR T cells, l'une des voies explorées par l'immunothérapie. Ce sont des cellules chimériques, génétiquement modifiées, conçues à partir des lymphocytes de l'individu à traiter, de façon à ce qu'elles reconnaissent directement des protéines présentes à la surface des cellules tumorales. Avec ce genre de traitement, on obtient des résultats extraordinaires contre des leucémies par exemple. J'ignore si des équipes l'ont déjà utilisé en ce sens, mais CRISPR-Cas9 serait un excellent outil pour élaborer des CAR T cells.

Un autre domaine d'investigation est celui des liens du microbiote avec notre santé, et notamment le contrôle de l'inflammation. Que peut-on en dire?

Axel Kahn : Ces liens sont l'une des préoccupations majeures de la Ligue contre le cancer. Rappelons que les principaux facteurs de risque d'un cancer sont, dans l'ordre décroissant du nombre de morts, le tabac (45 000 décès), l'alcool (15 000) et enfin l'obésité (3 500). Notre prochaine campagne sera axée sur la malbouffe et l'obésité comme une addiction cancérogène. Demain, l'obésité pourrait devenir le principal agent favorisant les cancers. La Ligue, avec ses partenaires, lancera un programme de recherche autour du cancer et l'alimentation, et en particulier l'obésité.

Celle-ci déclenche des cancers de trois façons interdépendantes. La première est une inflammation qui sollicite des mécanismes intervenant aussi dans la tumorigenèse, comme l'angiogenèse. La deuxième c'est une modification du métabolisme, par exemple une

hypersécrétion d'insuline. Le thème métabolisme et cancer est d'ailleurs en train d'exploser. On redécouvre que le métabolisme de la cellule cancéreuse diffère de celui d'une cellule normale. Chez les individus obèses, les adipocytes sécrèteraient de nombreuses substances créant une inflammation locale et des anomalies métaboliques.

Enfin, le troisième levier est le microbiote intestinal, dont le rôle dans l'obésité est très important. Pour preuve, on arrive à juguler des obésités en modifiant le microbiote intestinal.

Les études n'en sont qu'à leurs débuts, mais sur des animaux qui permettent de faire de la cancérologie expérimentale, on commence à avoir des données assez robustes indiquant que la composition du microbiote intestinal intervient sur le développement des tumeurs, le rythme de ce développement et l'efficacité des chimiothérapies et des immunothérapies.

Comment décririez-vous la situation de la génétique aujourd'hui? Quelle place y tient l'ADN?

Axel Kahn : Elle n'est pas très différente de l'idée qu'en avaient les gens sensés avant il y a vingt-cinq ans. Les propriétés d'une cellule sont liées fondamentalement à deux types de phénomènes, le potentiel codant des gènes et la modulation de leur fonctionnement. Le premier relève du domaine de la génétique; le second de l'épigénétique. Les deux restent vrais. On a néanmoins appris, nous l'avons dit, que l'opposition entre génétique transmissible et épigénétique non transmissible n'est pas tout à fait vraie.

On a désormais une vision où tout est inné et tout est acquis: génétique et épigénétique interagissent en permanence, l'épigénétique intervenant même dans des phénomènes comme la spéciation.

PROPOS RECUEILLIS PAR LOÏC MANGIN