

Chroniques génomiques

Les pièges de l'amélioration

Bertrand Jordan



La première tentative de modification génétique pratiquée chez l'homme, popularisée sous le titre de « Bébés CRISPR », a suscité d'intenses polémiques et une condamnation quasiment unanime [1-3] (→). Rappelons-en les grandes lignes : son promoteur, le chinois Jiankui He, avait tenté d'introduire dans des embryons humains la mutation dite $\Delta 32$ sur le gène *CCR5*, une délétion qui inactive ce gène et qui, à l'état homozygote, confère une protection contre l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH), qui utilise la protéine de surface *CCR5* pour pénétrer dans les cellules. En fait, et pour autant que l'on puisse en juger puisque ces travaux n'ont pas été publiés, l'une des deux jumelles nées après ces manipulations porte une petite délétion sur chacun des chromosomes concernés, tandis que chez l'autre un seul chromosome a été modifié¹. Le but annoncé, introduire la délétion $\Delta 32$ à l'état homozygote, n'a donc pas été atteint, et, en l'absence de données complémentaires, on ne peut pas savoir si la résistance au VIH a été obtenue. Tout au moins pouvait-on espérer que la manipulation n'aurait pas de conséquence fâcheuse pour les enfants concernés...

(→) Voir les Chroniques bioéthiques de B. Jordan, *m/s* n° 3, mars 2019, page 266, et de H. Chneiweiss, *m/s* n° 3, mars 2019, page 263



UMR 7268 ADÉS, Aix-Marseille, Université / EFS/CNRS ; CoReBio PACA, case 901, Parc scientifique de Luminy, 13288 Marseille Cedex 09, France.
brjordan@orange.fr

33 % pour les homozygotes $\Delta 32/\Delta 32$! On peut critiquer cette étude car le nombre de patients (171 en tout) est peu élevé, et des biais de recrutement sont possibles ; il est clair néanmoins que l'absence de *CCR5* est un facteur d'aggravation clinique dans les infections par le virus influenza. Ce n'est pas très étonnant dans la mesure où *CCR5* est connu pour réguler différents mécanismes de la réponse immunitaire adaptative [4], ce qui suggère fortement que son élimination ne restera pas impunie ! Les auteurs de l'article sur lequel porte cette chronique, publié début juin 2019 par *Nature Medicine* [5], ont, eux, cherché à obtenir une évaluation globale de l'effet de la mutation $\Delta 32$ au niveau d'une population. Ils ont eu recours pour cela à la *UK Biobank*, qui regroupe les données sur environ 500 000 personnes âgées de 40 à 69 ans lors de leur recrutement [6]. Cette banque répertorie pour chaque personne un large ensemble d'indications biologiques ainsi qu'un profil génétique établi par *microarray*, et est actualisée par liaison aux dossiers médicaux. C'est une ressource précieuse, accessible à tous les chercheurs, et qui permet notamment d'effectuer de nombreuses études d'association (GWAS, *genome-wide association studies*) sans avoir besoin de nouvelles expériences. Dans le cas présent, les auteurs ont étudié le taux de survie par année en distinguant les différents génotypes de *CCR5* : au sein de la banque, cette information est disponible (ainsi que l'âge) pour près de 400 000 personnes d'origine britannique, dont plus de 4 000 homozygotes $\Delta 32/\Delta 32$. Le résultat est très net (Figure 1) : la probabilité de survie des homozygotes est nettement inférieure à celle des deux autres génotypes (+/+ et $\Delta 32/+$) qui, en revanche, ne diffèrent pas l'un de l'autre.

Les inconvénients cachés de l'inactivation de *CCR5*

En fait, il existait déjà quelques données sur les effets de la mutation $\Delta 32$, qui est présente dans les populations européennes à une fréquence d'environ 10 % (à l'état hétérozygote) et de l'ordre de 1 % à l'état homozygote. Les données les plus nettes proviennent d'une équipe espagnole qui a analysé son effet sur la fréquence des issues fatales dans les infections sévères par le virus de la grippe (influenza) [4]. Le résultat est impressionnant : pour les porteurs des deux allèles fonctionnels du gène *CCR5* (+/+), la fréquence de décès est de 4,7 % ; pour les hétérozygotes $\Delta 32/+$, elle monte à 15 %, et à

¹ Selon les données présentées fin 2018 à Hong Kong lors du deuxième sommet international sur l'édition du génome et accessibles sur Internet, voir [1].

En d'autres termes, la probabilité d'atteindre l'âge de 76 ans est nettement plus faible pour les doubles mutants que pour les deux autres génotypes, ce qui (après différentes corrections) correspond à une probabilité de décès augmentée de 21 % : un effet non négligeable ! L'emploi des données de la *UK Biobank* permet aussi de poser la question d'une autre manière, en examinant la proportion d'homozygotes $\Delta 32/\Delta 32$ dans la population. Si la mutation était totalement neutre, la proportion des doubles mutants devrait être égale au carré de la fréquence de l'allèle correspondant, conformément à l'équilibre de Hardy-Weinberg². Si, en revanche, une sélection s'exerce à l'encontre des homozygotes $\Delta 32/\Delta 32$, leur fréquence sera plus faible qu'attendue. C'est effectivement le cas, mais l'analyse est compliquée par le rôle possible de la structure de la population et du degré de consanguinité, qui peuvent eux aussi induire une déviation par rapport à l'équilibre de Hardy-Weinberg : les auteurs procèdent donc de manière comparative, en examinant ces déviations pour près de 6 000 variants pour lesquels la fréquence de l'allèle mineur est comparable à celle de la mutation $\Delta 32$. Ils montrent que la quasi-totalité d'entre elles ne dévient pas, ou très peu, de l'équilibre. La déviation importante observée pour *CCR5* est donc réelle et correspond bien à une sélection contre les homozygotes ; la valeur de cette déviation est cohérente avec l'augmentation observée de la probabilité de décès [5].

Il faut souligner à cette occasion l'avancée remarquable que représente la constitution de cette *UK Biobank* [6], la richesse des informations cliniques et génomiques qu'elle renferme et son ouverture à toutes les équipes de recherche. L'excellent travail décrit dans cette chronique [5] repose uniquement sur une exploitation intelligente des données déjà répertoriées, sans aucune expérience supplémentaire, mais avec bien sûr la mise au point d'outils informatiques et de procédures statistiques adaptées à la question étudiée. Ce puissant outil est pour le moment sans équivalent dans le monde ; seule la base de données développée en interne par l'entreprise *23andMe* peut lui être comparée, mais celle-ci a été constituée par une entreprise privée et n'est pas, loin s'en faut, en libre accès [7] (→).

(→) Voir la Chronique génomique de B. Jordan, m/s n° 4, avril 2015, page 447

Vulnérabilité et protection

L'étude résumée ci-dessus montre que globalement la mutation $\Delta 32$ à l'état homozygote a un effet défavorable dans la population étudiée [5, 8]. On voit là sans doute la résultante de multiples effets qui s'additionnent ou éventuellement se contrarient, sans qu'on puisse a priori les identifier. La résistance à l'infection par le VIH devrait, elle, jouer un rôle positif et tendre à accroître la probabilité de survie et la fréquence de la double mutation ; mais, comme l'indiquent les auteurs, la faible prévalence de l'infection par ce virus dans la population britannique (0,16 %) signifie que ce bénéfice doit être très faible, les occasions d'infection étant heureusement rares. Compte tenu de la richesse des données

² La loi de Hardy-Weinberg indique que dans une population où les unions se font au hasard, où il n'existe ni migration, ni sélection contre un phénotype particulier, les proportions des différents génotypes restent constantes d'une génération à l'autre, celles des homozygotes étant égales au carré de la fréquence de l'allèle correspondant.

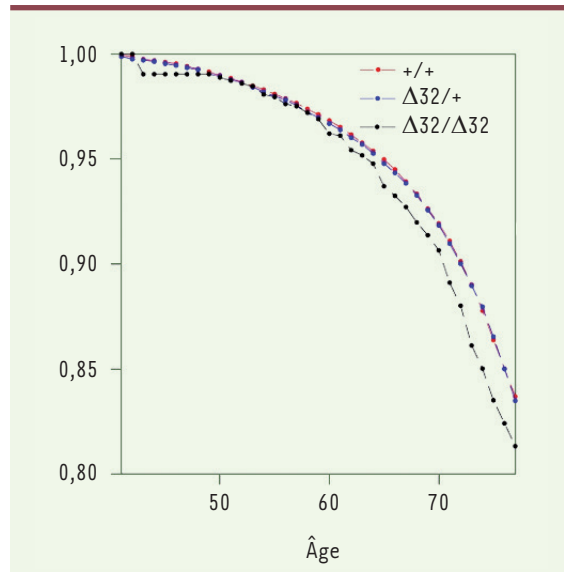


Figure 1. Probabilité de survie (en ordonnée) en fonction de l'âge, pour les trois génotypes de *CCR5* indiqués, entre 40 et 76 ans (extrait partiel et modifié de la figure 1 de [5]).

répertoriées dans la *UK Biobank*, on peut rechercher des associations de phénotypes avec la version $\Delta 32$ de *CCR5* : on trouve effectivement une dizaine d'associations, majoritairement avec des caractéristiques présentées par les réticulocytes, mais aussi avec l'ostéoporose et l'infarctus du myocarde (supplément de [5]). Autant de pistes qui mériteraient d'être suivies, mais dont aucune ne ressort avec un poids statistique très supérieur aux autres. La susceptibilité aux complications de l'infection par le virus de l'influenza, telle qu'elle est révélée par les travaux espagnols [4], pourrait découler de certains de ces effets et être au moins en partie responsable de l'excès de mortalité observé.

Le danger de l'introduction d'allèles « favorables »

Les discussions sur les perspectives de modification de la lignée germinale humaine ont repris de plus belle depuis que la mise au point du système CRISPR les a fait passer du stade théorique à celui de la pratique, comme en témoignent les nombreuses modifications déjà effectuées sur des embryons humains (sans réimplantation) [9] (→). La thérapie génique germinale (correction d'un gène muté

(→) Voir la Chronique génomique de B. Jordan, m/s n° 5, mai 2017, page 549

chez l'embryon) est sans réel objet dans la majorité des cas puisque l'on peut généralement avoir recours au



diagnostic pré-implantatoire ; de manière explicite ou implicite, beaucoup des discussions envisagent en fait une amélioration (*enhancement*) de l'embryon, parfois présentée comme une mesure de prévention. C'était le cas de Jiankui He avec cette inactivation du gène *CCR5* censée « améliorer » le sort des « Bébés CRISPR » face au VIH. Mais c'est aussi dans cette direction que vont de nombreuses propositions – jusqu'ici non publiées, mais évoquées lors de divers colloques – envisageant d'augmenter la masse musculaire en inactivant le gène de la myostatine, de protéger les artères coronaires en inactivant le gène codant la PCSK9 (proprotéine convertase subtilisine/kexine de type 9), ou de renforcer la densité osseuse en introduisant certaines mutations dans le gène codant la LRP5 (*LDL receptor-related protein 5*). En réalité, les phénotypes correspondants sont si extrêmes que ces exemples ne sont pas envisageables dans la pratique, mais ils illustrent une tendance assez répandue. Et de ce point de vue, l'inactivation du gène *CCR5* pouvait apparaître comme un cas idéal, induisant un phénotype favorable (résistance à l'infection par le VIH) sans faire courir de risques, l'absence de la protéine CCR5 étant généralement considérée comme sans conséquence³. On voit qu'il n'en est rien : un examen plus approfondi montre que cette mutation entraîne de sérieux inconvénients pour son porteur. C'est une leçon pour l'avenir : avant une éventuelle introduction d'un variant dit favorable dans la lignée germinale humaine, il faudra être certain qu'il n'entraîne pas de conséquence négative une fois inséré dans un nouveau contexte génétique, et cette preuve d'innocuité risque d'être bien difficile à obtenir. ♦

SUMMARY

Enhancement can do harm

Inactivation of the *CCR5* gene by CRISPR editing in human embryos, as recently attempted in China, was touted as a positive change for the babies involved since it was expected to impart resistance to HIV infection. However, it turns out that the absence of *CCR5* is not neutral but actually decreases fitness, as shown by survival analysis of population data in the UK biobank. This underlines the pitfalls of genetic enhancement, and emphasizes that any germline modification must be preceded by in-depth studies to exclude unforeseen negative effects. ♦

LIENS D'INTÉRÊT

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

RÉFÉRENCES

1. Jordan B. Bébés CRISPR : anatomie d'une transgression. *Med Sci (Paris)* 2019 ; 35 : 266-9.
2. Editorial. The blind babymaker. *Nat Biotechnol* 2019 ; 37 : 1.
3. Chneiweiss H. De retour de Hong-Kong ou l'éthique à l'heure d'une génétique d'augmentation de la personne humaine. *Med Sci (Paris)* 2019 ; 35 : 263-5.
4. Falcon A, Cuevas MT, Rodriguez-Frandsen A, et al. CCR5 deficiency predisposes to fatal outcome in influenza virus infection. *J Gen Virol* 2015 ; 96 : 2074-8.
5. Wei X, Nielsen R. CCR5-Δ32 is deleterious in the homozygous state in humans. *Nat Med*. 2019. doi: 10.1038/s41591-019-0459-6.
6. Bycroft C, Freeman C, Petkova D, et al. The UK Biobank resource with deep phenotyping and genomic data. *Nature* 2018 ; 562 : 203-9.
7. Jordan B. 23andMe ou comment (très bien) valoriser ses clients. *Med Sci (Paris)* 2015 ; 31 : 447-9.
8. Luban J. The hidden cost of genetic resistance to HIV-1. *Nat Med* 2019. doi: 10.1038/s41591-019-0481-8.
9. Jordan B. CRISPR sur embryons humains : une nouvelle étape. *Med Sci (Paris)* 2017 ; 33 : 549-54.
10. Cyranoski D. Russian biologist plans more CRISPR-edited babies. *Nature* 2019 ; 570 : 145-6.

³ Un chercheur russe a d'ailleurs annoncé son intention de procéder lui aussi à cette manipulation [10].

TIRÉS À PART

B. Jordan

m/s
médecine/sciences

**Avec m/s, vivez en direct
les progrès et débats
de la biologie et de la médecine**

CHAQUE MOIS / AVEC LES ARTICLES DE RÉFÉRENCE DE M/S
CHAQUE JOUR / SUR WWW.MEDECINESCIENCES.ORG

Abonnez-vous sur
www.medecinesciences.org