

Défis techniques and éthiques associés à la création d'hybrides humain-animal intelligents

Pr. Théodose Lamartre
Green Marten Labs
Furaffinity : pr-theodose

December 6, 2020

Abstract

Créer des hybrides humain-animal intelligents via des méthodes technologiques est une trope récurrente de la science-fiction depuis la publication de "L'île du docteur Moreau" en 1896. Un tel processus d'accroissement des capacités cognitives des animaux est encore théorique, mais des avancées rapides dans les domaines de la bio-ingénierie pourrait en faire une réalité plus tôt qu'escompté.

Cet article vise à récapituler les arguments philosophiques concernant la création de ces hybrides, puis les aspects techniques d'un possible protocole et ses implications éthiques.

Le progrès en matière de biotechnologies est souvent plus rapide que les discussions légales et éthiques associées, ce qui peut créer de la suspicion au niveau du public et une levée de bouclier. Étant donné ses impacts sociétaux importants et la possibilité d'abus, il est nécessaire d'identifier et d'adresser les problèmes éthiques et réglementaires concernant cette technologie avant qu'elle ne soit mise en application. Des méthodes éthiquement satisfaisantes doivent être développées et vérifiées avant que tout protocole soit implémenté.

1 Introduction

La création d'hybrides humain-animal intelligents via des méthodes technologiques est une trope récurrente de la science-fiction depuis la publication de "L'île du docteur Moreau" en 1896. Ce processus peut aussi être appelé 'uplift' depuis la popularisation du terme par la série de science-fiction "Uplift" de David Brin dans les années 1980. Ses sujets appelés uplifts, provolves (pour provolution ou 'évolution proactive') ou CMOs (organismes modifiés cognitivement). Un exemple possible d'hybride humain-animal est illustré dans la figure 1.

La possibilité de réaliser avec succès un protocole d'uplift repose sur plusieurs hypothèses :

1. L'amélioration du niveau d'intelligence de l'espèce cible est bénéfique pour celle-ci.
2. L'intelligence peut être quantifiée, au moins de manière relative par comparaison.
3. L'intelligence est liée à des facteurs causaux qui peuvent être étudiées et compris.
4. Ces facteurs causaux peuvent être transférés ou reproduits entre espèces.
5. Ce transfert conduit au résultat attendu d'une augmentation du niveau d'intelligence.

Ici le terme d'intelligence est défini comme l'ensemble des processus cognitifs d'un être vivant qui lui permettent de comprendre des situations nouvelles, de s'y adapter et de s'en souvenir.

Les animaux upliftés sont encore confinés à la fiction, mais des avancées rapides dans les domaines de la neurologie comparative, la linguistique non-humaine et l'ingénierie génétique pourrait débloquent les techniques nécessaires pour démarrer un protocole d'uplift. Des facteurs comme l'émergence de la biologie de synthèse open-source et la démocratisation des équipements (Il est maintenant possible d'assembler un laboratoire basique de biologie moléculaire pour moins de 1000 dollars de matériel (Brunstein 2011-12)) améliorent la faisabilité d'un tel programme.

Étant donné les impacts sociétaux importants de l'uplift et la possibilité d'abus, il est nécessaire de démarrer un débat philosophique et éthique concernant cette technologie avant qu'elle ne soit mise en application. Cet article vise à donner quelques repères sur le sujet. Les aspects philosophiques et éthiques seront abordés en premier, suivis des aspects techniques d'un protocole potentiel et de ses implications.

2 Bases philosophiques

Étant donnée la rareté des articles philosophiques sur l'uplift dans la littérature scientifique, la majorité des arguments présentés dans cette section sont issus d'un débat autour de la création de chimères humain-animal, démarré en 2008 après l'approbation de recherches scientifiques sur le sujet au Royaume-Uni (Bobrow et al. 2011). Un parallèle entre ces deux catégories d'hybrides peut être réalisé car les caractéristiques prêtées à ces chimères si elles étaient arrivées à l'âge adulte sont similaires à celles d'animaux upliftés à un niveau suffisant. Un récapitulatif étendu des ces arguments peut être trouvé dans (Huther 2009).



Figure 1: Exemple d'un hybride canin avec une apparence mélangeant des attributs humain et non-humain. Dessin par Alessio Scalerandi, utilisé avec permission.

2.1 Arguments en faveur de l'uplift

Bien qu'originant de systèmes philosophes distincts pas toujours compatibles entre eux, la plupart de ces arguments sont basés sur la même base : qu'une société principalement humaine peut trouver des bénéfices à intégrer d'autres espèces en son sein sous forme de partenaires égaux plutôt que comme sujets ou objets légaux.

2.1.1 Utilitarisme basé sur les actes (Savulescu 2003)

L'uplift peut être justifié sur une base utilitariste avec le raisonnement suivant :

1. Une condition de l'humanité est sa capacité d'employer une rationalité pratique.
2. Agir basé sur des raisons normatives est une voie pour exprimer notre humanité.
3. L'uplift peut être bénéfique pour l'humanité pour différentes raisons : l'exploration scientifique liée au programme d'uplift, la création d'une force de travailleurs spécialisés, le renfort affectif fourni par les animaux upliftés, etc.
4. In conclusion, l'uplift est justifié s'il promeut et exprime notre rationalité.

Il est important de noter que cet argument est incompatible avec variants de utilitarisme basées sur l'évitement de la souffrance. Aussi, ce processus ne serait moralement justifié que si la vie des animaux upliftés vaut le coût d'être vécu, avec les bénéfices d'une intelligence supérieure contrebalançant la souffrance causée par le processus lui-même (Cooley 2008). Cependant, les bénéfices d'un protocole d'uplift pourraient être trop limités par rapport à des méthode de recherche plus conventionnelles pour justifier des risques encourus (Tarkowski 1998).

2.1.2 Théorie de la justice (Dvorsky 2008)

Cet argument emploie deux concepts issus de la théorie de la justice de John Rawls : le bien primaire (un attribut qu'une personne rationnelle ne refuserait pas si on lui donnait le choix de l'avoir) et le voile d'ignorance (les créateurs de législation devant décider la forme de la société sans connaître leur future position dans celle-ci auront tendance à adopter une stratégie maximisant la position du moins favorisé).

1. Les animaux sont les moins avantagés dans notre société actuelle centrée sur les humains.
2. L'objectif des associations sur le droit animal est d'inclure les animaux supérieurs dans le cercle moral humain.
3. L'intelligence est un nécessité pour s'intégrer dans notre société et peut être défini comme un bien primaire.
4. Des méthodes d'augmentation peuvent être morales si elles procurent ou améliorent des biens primaires (Allhoff 2008).
5. Pour que notre société soit juste, il est moralement justifié d'améliorer les animaux en des partenaires sociaux égaux.

Ce raisonnement constitue une perspective plutôt anthropocentriste sur l'uplift, qui a pour charnière l'importance de l'intelligence dans notre société courante. Cependant, il n'y a rien de clairement injuste pour un poulet d'être né un poulet tant qu'il est traité avec dignité et sans cruauté.

2.1.3 Personnalité légale des animaux (Fuller 2014)

Le débat sur la possibilité de donner une personnalité légale aux animaux a été utilisé pour justifier l'uplift :

1. Donner une personnalité légale aux animaux leur confèrent des droits et protections additionnelles.
2. Être légalement une personne signifie avoir des droits et obligations envers autrui.
3. Mais être responsable de ses actions nécessite la capacité d'examiner ses propres motivations de manière critique.
4. La plupart des animaux ne semblent pas capables d'introspection.
5. Uplifter les animaux leur fournit les capacités cognitives nécessaires pour participer effectivement dans notre société.

Il est important de noter que des droits additionnels peuvent être accordés sans obligations supplémentaires, comme dans le cas des classes protégés d'humains. Mais le refus d'accorder des droits aux animaux est souvent basé sur leur incapacité à comprendre leurs obligations dès le départ. De plus, défendre un animal au tribunal peut être fait par des humains, via des méthodes d'observation et d'inférence indirecte, sans avoir besoin que l'accusé ait été uplifté auparavant.

2.1.4 Pluralité des umwelts (Brin 2014)

Cet argument est centré sur le concept d'umwelt (la vision du monde personnelle d'un individu conscient, basée sur ses sens et sa perception du monde) issu des théories sémiotiques de Jakob von Uexküll.

1. Les autres espèces ont une compréhension différente de leur environnement, venant de leur umwelts.
2. Accéder à leur umwelt serait bénéfique pour la société existante, conduisant à une meilleure compréhension de l'environnement entourant les humains.
3. Pour permettre la partage des umwelts, il est nécessaire d'élargir les canaux de communication entre espèces.
4. Un protocole d'uplift peut être employé pour réaliser cet objectif.
5. L'uplift est justifié par les bienfaits de la pluralité des umwelts.

Dans ce cas, les animaux upliftés agiraient comme ambassadeurs de leur espèces et la population animale entière n'a pas besoin d'être upliftée. Le protocole d'uplift doit être auto-limitant puisque des modifications significatives des capacités sensorielles d'un animales entraînerait le brouillage de son umwelt. Une autre limitation est que l'information issue d'espèces ayant des umwelts très distincts (comme les humains et les dauphins par exemple) serait difficile à extraire et échanger.

2.1.5 Prévention de l'extinction des espèces (Rohwer 2018)

Cet argument est centré sur l'idée que la biodiversité a une valeur intrinsèque et donc être protégée :

1. Certaines espèces sont menacées d'extinction à cause d'actions humaines, comme l'introduction de prédateurs.
2. Ces espèces ne possèdent pas la flexibilité cognitive pour s'adapter à ces actions.
3. Les humains ont réalisé une blessure morale en menaçant d'extinction ces espèces.
4. Cela nous donne l'obligation d'intervenir pour prévenir cette perte de biodiversité.
5. Les méthodes de conservation traditionnelles sont insuffisantes dans ce domaine.
6. Utiliser des méthodes d'amélioration cognitive sur des espèces menacées est donc justifié.

Dans ce cas, la majorité ou la totalité de la population animale entière doit être upliftée, mais le protocole d'uplift doit être auto-limitant pour ne pas réduire les chances évolutives de l'espèce à cause d'effets secondaires. Cependant, cet argument vise à corriger les symptômes de la perte de biodiversité plutôt que ses causes premières.

2.2 Arguments contre l'uplift

Les critiques rationnelles contre l'uplift sont centrées sur les conséquences négatives possibles pour les animaux upliftés, quelque soit la raison de leur création. Elles supposent aussi que ces conséquence ne peuvent pas être suffisamment minimisées pour rendre le processus moralement valide.

2.2.1 Sagesse de la répugnance (Kass 1998)

Cet argument fondamentalement irrationnel est quelquefois employé pour juger de la validité morale d'une innovation technique controversée :

1. Une innovation technique peut générer du dégoût.
2. La répugnance incorpore une évaluation inconsciente de la valeur morale de l'innovation.
3. Des actions moralement douteuses ne doivent pas être poursuivies.
4. Une innovation technique considérée comme répugnante est moralement fausse.

Ceci permet d'obtenir une réponse instinctive rapide mais n'est pas un mécanisme fiable, car des procédures légitimes mais dégoûtantes comme les transplantations fécales peuvent être rejetées sans considérer leurs mérites. De plus la réponse d'un humain face à des créatures progressivement plus humanoïdes est fortement non-linéaire, devenant notablement négative uniquement lorsque la créature en question est presque humaine mais pas tout à fait (Borody 2013), donc des animaux upliftés dont l'apparence serait largement identique à leurs équivalents normaux ne vont pas forcément déclencher de répugnance.

2.2.2 L'Hubris et jouer à dieu (Midgley 2000)

Les objections religieuses et quasi-religieuses sont centrées sur la notion d'hubris (combinaison d'ignorance, d'arrogance et de fierté exagérée) et l'injonction de ne pas jouer à dieu.

1. Certaines actions sont réservées à des êtres supérieurs, appelés dieu ou nature.
2. La nature est vue de manière téléologique, où les animaux sont logés dans des niches évolutives spécifiques.
3. Créer des êtres n'ayant pas leur place dans la nature est moralement faux.
4. L'uplift est moralement faux parce qu'il va à l'encontre de dieu ou de la nature.

Ces objections sont fondamentalement irrationnelles et souvent basées sur une idée fausse de l'écologie (la nature n'est pas fixe et parfaite avec laquelle l'humanité ne doit pas interférer) et de la biologie évolutive (la nature n'a pas de raison ou de but), ce qui est contraire à la réalité physique. Aussi, elles ne sont persuasives que pour les personnes partageant la même religion ou téléologie que l'auteur de l'argument.

2.2.3 Frontières morales entre espèces (Robert and Baylis 2003)

Un autre argument est basé la frontière entre humains et non-humains et la confusion morale résultant de son affaiblissement :

1. Il y a une séparation fondamentale entre espèces.
2. Cette frontière entre espèces a une signification morale.
3. Créer des hybrides génère une confusion morale du fait du mélange des catégories.
4. La nature mixte des hybrides rend difficile ou impossible de déterminer leur statut moral.
5. Cette incertitude conduit la société à remettre en question sa manière d'assigner un statut moral (Glenn 2003).
6. Créer des hybrides ne vaut pas les problèmes moraux causés par cette situation.

Ce type de raisonnement tend à lier 'non-naturel' avec 'non-éthique', ce qui correspond au sophisme de l'appel à la nature. De plus, ériger une barrière morale entre espèces est justement un exemple de spécisme où les humains sont vus comme moralement supérieurs aux animaux d'une manière fondamentale et statique, avec souvenir des répercussions négatives en terme de traitement des animaux (Ankeny 2003). Aussi, classer des chimères n'est pas particulièrement problématique avec des systèmes philosophiques comme le Kantisme et l'utilitarisme (Siegel 2003) et considérer des hybrides humain-animal comme une ensemble de parties moralement différentes plutôt que comme organismes à part entière constitue un sophisme de composition (Castle 2003).

2.2.4 Impérialisme anthropocentrique (Raven 2011)

Cet argument a été généré en réponse au raisonnement en section 2.1.2.

1. Les humains se voient comme le sommet de l'évolution cognitive.
2. La culture humaine est supposée supérieure à la culture naturelle des animaux.
3. Nous ne pouvons savoir ce qui est bon pour un animal mieux que lui-même.
4. Apporter la civilisation à des autochtones 'barbares' est une notion impérialiste.
5. L'uplift serait une domination inacceptable des humains sur les autres espèces.

Il est vrai que l'anthropocentrisme est fréquent dans les études de neurobiologie comparative, mais surtout pour des raisons pratiques : il est plus simple de comparer les humains à chaque espèce étudiée plutôt que de parcourir toutes les combinaisons possibles entre chaque paire d'espèces animales. Aussi il est difficile de conceptualiser une perspective non-humaine tout en évitant l'anthropomorphisme. Par ailleurs, ce raisonnement se base sur le sophisme du noble sauvage en assumant que les animaux sont plus innocents que les humains parce qu'ils ne présentent pas un comportement moral aussi complexe.

2.2.5 Conséquentialisme

Si l'on suit une approche conséquentialiste, créer des animaux upliftés pourrait avoir des résultats moralement inacceptables comme :

1. des séquelles intrinsèques au protocole d'uplift, comme les effets secondaires de modifications cérébrales (Wei 2001) et des capacités empathiques augmentées conduisant à une souffrance psychologique intense (Coors et al. 2010)
2. des maltraitements involontaires dus à la difficulté pour les soignants de s'adapter à la nature hybride de leurs patients (Stapledon 1944)
3. des expériences scientifiques où des animaux upliftés sont traités comme des animaux non-modifiés malgré leur statut moral potentiellement plus élevé (Robert 2006)
4. des difficultés pour les animaux upliftés à s'adapter à leur état intermédiaire, qui diffèrent à la fois de leurs congénères non-modifiés et des humains.
5. créer une race d'hybrides pour réaliser les travaux les plus dangereux ou indignes de l'humanité (Fletcher 1988).

Le dernier point est celui le plus utilisé dans les œuvres de fiction présentant l'uplift, avec des animaux upliftés créés pour être esclaves et qui se révoltent contre leurs créateurs. Ce genre de problème peut se produire dans un cadre utilitariste qui ne respecte pas toujours l'impératif kantien de traiter tout sujet comme une fin en soi, où les

animaux upliftés ne serait pas moralement protégés contre l’abandon ou l’euthanasie si leur utilité a été complètement exploitée.

3 Bases techniques

Si uplifter un animal est jugé utile et moralement justifié, il faut encore réaliser l’opération d’une manière pratique. Les grandes lignes d’un tel projet sont détaillées dans les sections ci-dessous.

1. Sélection de l’espèce candidate à uplifter en fonction des objectifs du projet
2. Choix des séquences génétiques à utiliser pour atteindre ces objectifs
3. Portion itérative du projet, répétée jusqu’à obtenir les effets voulus :
 - (a) Sélection des couples à reproduire
 - (b) Élaboration du transgène et insertion dans le génome animal
 - (c) Sélection des gamètes exprimant le transgène et insémination artificielle
 - (d) Traitements hormonaux et cellulaires durant la gestation si nécessaire
 - (e) Vérification post-natale de l’état physiologique
 - (f) Uplift culturel et linguistique des petits jusqu’à l’âge adulte
 - (g) Test de leurs capacités cognitives
4. Intégration des animaux upliftés dans la société humaine

3.1 Sélection de l’espèce candidate

Choisir une espèce à uplifter se base sur plusieurs critères subjectifs, comme la facilité à élever cette espèce et les caractéristiques de leur cerveau. La liste suivante est non-exhaustive et présentée sans ordre particulier.

Chimpanzé

L’espèce la plus proche de l’homme en matière de morphologie. Leur cerveau est similaire au nôtre en terme du type de cellule et de leur distribution (Herculano-Houzel et al. 2007) avec une simple mise à l’échelle linéaire suffisante pour expliquer la différence de taille (Azevedo et al. 2009). Ceci pourrait rendre l’uplift relativement simple, mais il s’agit d’une espèce sauvage en voie de disparition dont la grande force physique et le caractère agressif rend l’élevage difficile.

Dauphin commun

Il possède des capacités d’apprentissage social sophistiquées et comprennent spontanément les indices de type pointage et attention du regard (Herzing, Delfour, and Pack 2012). Des exemples de culture locale et de chasse coopérative avec les humains ont été documentés (Rendell and Whitehead 2001). Leur perception basée sur l’écholocation et leur intérêt pour les réactions des humains à leur comportement rend ces animaux attractifs pour un uplift justifié par l’argument de l’*umwelt*, mais leur nature sauvage et la grande divergence d’habitat entre dauphins et humains rend ce projet délicat.

Corbeau et Perroquet gris du Gabon

Le corbeau semble posséder une ‘boîte à outils’ cognitive à usage général qui inclut des capacités de raisonnement causal, d’imagination et de prospective (Emery and Clayton 2004) leur permettant de créer des outils et de résoudre des problèmes physiques (Bird and Emery 2009). Le perroquet gris du Gabon est connu pour ses capacités de communication verbale complexe et d’imitation des langages humains. Il peut acquérir une large vocabulaire et l’utiliser d’une manière sophistiquée, avec la possibilité de différencier le sens des mots et les impacts de la syntaxe (Pepperberg 2006). Leur capacité de manipulation des objets est limitée tant que la formation d’une grippe-pouce ne peut être induite (comme chez *Opisthocomus hoazin*) mais une telle modification de la structure de l’aile pourrait dégrader les capacités de vol.

Chien domestique

Il est déjà bien intégré à la société humaine, il peut suivre spontanément des gestes de pointage et autres indices (Kubinyi, Virányi, and Miklósi 2007) et peut apprendre une forme adaptée de langage des signes (Senechal 2009). De plus, humains et chiens possèdent des zones cérébrales similaires en matière d’audition et sont sensibles au contenu émotionnel des échanges vocaux (Ándics et al. 2014), ce qui est un pas encourageant pour l’acquisition d’un langage complexe.

Kangourou gris

Il n’est pas la cible évidente d’un programme d’uplift, mais possèdent plusieurs facteurs en sa faveur :

1. Une taille du cerveau similaire à celle de mammifères de même taille/poids (Ashwell 2008)
2. La neurogenèse intervient principalement après la naissance, donc la croissance du cerveau n’est pas contrainte par les dimensions du pelvis comme chez les placentaires. Cependant l’ossification précoce des os de la face, nécessaire pour l’allaitement, constitue une limitation évolutive sur la taille finale du crane chez les marsupiaux (Bennett and Goswami 2013).
3. Le taux de transfert de nutriments durant l’allaitement prolongé des marsupium est comparable à celui des placentaires durant la gestation (Weisbecker and Goswami 2010) (Watson, Provis, and Herculano-Houzel 2012)

4. Sa bipédie et position semi-debout rend ses mains partiellement préhensibles, ce qui limite l'importance des modifications nécessaires pour obtenir une dextérité comparable à celle de l'homme.

Hyène tachetée

Elle démontre une structure sociale complexe similaire en termes de taille, structuration et schéma à celles des primates cercopithèques, avec des exemples de chasse coopérative et de résolution de problèmes (Holekamp, Sakai, and Lundrigan 2007). Leur hiérarchie matriarcale est générée par la déséquilibre en faveur des femelles en matière de soutien social (Vulloud et al. 2019) tandis que la présence de comportements 'mensongers' pointent vers la possibilité d'une théorie de l'esprit. Par ailleurs, l'étude des fossiles démontre une longue histoire évolutive partagée entre humains et hyènes, avec une coexistence en Eurasie jusqu'à la fin du Pléistocène (Baynes-Rock 2015). Cependant, il s'agit d'une espèce sauvage au comportement agressif demandant un traitement prudent. Elle souffre aussi d'une mortalité infantile élevée liée à la présence d'un pseudo-pénis chez les femelles, qui ne peut qu'être exacerbée en cas d'uplift du fait de l'augmentation du volume crânien à moins qu'une chirurgie obstétrique ne soit réalisé en routine.

Dans tous les cas, une analyse bénéfice/risque détaillée doit être conduite. Il est probable que des espèces domestiquées soient upliftées avant des espèces sauvages, même si leur potentiel final est plus limité, car leur intégration dans la société sera plus facile.

3.2 Sélection de séquences génétiques d'intérêt

Puisque l'intelligence et les capacités cognitives sont des propriétés émergentes du cerveau, cet organe est la cible la plus pertinente pour un programme d'uplift. S'inspirer du schéma neuronal humain n'est pas obligatoire mais est plus simple, car la majorité des études comparatives sur les bases génétiques de l'intelligence prennent l'homme moderne comme point de départ.

Ces études ont aidés à découvrir des changements dans le génome qui ont un impact potentiel dans l'évolution du cerveau humain (Dorus et al. 2004) (Vallender, Mekel-Bobrov, and Lahn 2008). De telles découvertes peuvent être classées en tant que preuves positives (la présence de la version humaine du gène dans des animaux génétiquement modifiés conduit à une amélioration des capacités cognitives) et preuves négatives (l'absence de la variante humaine chez les humains conduit à une dégradation des capacités cognitives). La première catégorie fournit les données les plus utiles au regard de l'uplift.

Plutôt que d'utiliser le schéma neuronal humain, il est possible des cerveaux aviaires car ils présentent une densité neuronale plus élevée et un grand nombre de neurones dans le lobe frontal (Olkowicz et al. 2016) ainsi que des structures uniques comme le Wulst (homologue de l'isocortex, constitué de neurones très densément tassés et fortement interconnectés) qui sont probablement des adaptations permettant de réduire la taille du cerveau et de faciliter le vol.

La table 1 donne un aperçu non-exhaustif des gènes humains pertinents pour un programme d'uplift.

3.3 Sélection artificielle

La sélection de paires reproductrices dans une population animale existante en fonction de critères de comportement ou de performance est nécessaire dans trois cas de figures :

- Pour domestiquer une espèce sauvage qui est jugée utile d'uplifter, avant de démarrer le programme d'uplift en lui-même.
- Pour isoler des caractéristiques physiques ou cognitives utiles pour la génération suivantes.
- Pour stabiliser une lignée après une étape de modification génétique.

A noter qu'un programme de sélection de chats domestiques focalisé sur leurs capacités d'intelligence et de résolution de problèmes à été lancé par l'auteur Leslie Fish dans les années 1970 (Fish 1992).

La domestication a un impact prononcé sur le phénotype final, ce qui doit être pris en compte dans la planning initial. Par exemple, la sélection répétée de renards argentés par rapport à leur docilité vis-à-vis des humains a conduit à une réduction de la production d'hormones de stress dans le système adrénal, couplé avec une néoténie (rétention de la morphologie infantile) et une apparence physique proche de celles des chiens (Trut, Plyusnina, and Oskina 2004). Ce 'syndrome de domestication' pourrait avoir son origine dans un léger déficit de cellules dans le sillon neural crânien durant le développement embryonnaire (Wilkins, Wrangham, and Fitch 2014) : puisque ces cellules du sillon neural constituent les précurseurs des cellules présentes dans le crane, elles ont un rôle indirect dans la formation du système adrénal. La domestication induit également des variations dans le niveau d'expression de différents gènes associés avec le développement du cerveau (Albert et al. 2012) (Li et al. 2013) ce qui pourrait interférer avec les modifications génétiques appliquées.

Une autre manière d'obtenir des caractéristiques potentiellement utiles est de libérer les variations cachées dans une population : inhiber la protéine HSP90 (qui aide au repliement de facteurs de transcription de plusieurs gènes) avec du Radicol conduit à un accroissement des phénotypes de faible prévalence qui restent actifs chez les descendants (Rohner et al. 2013). Cependant, beaucoup de ces phénotypes sont soit non-viables soit temporaires, ce qui posent des problèmes éthiques par rapport aux animaux affectés.

Après une phase de modification génétique, les animaux modifiés sont généralement hétérogènes pour le transgène ajouté à leur génome. Il faut au moins deux générations de croisements pour obtenir une population d'animaux

Nom	Type	Stratégie	Effets de la stratégie
FOXP2	G	S	Prolifération des ganglions cortico-basals (Enard et al. 2009) conduisant à des souris dotées de capacités d'apprentissage supérieures (Scharff and Petri 2011).
HACNS1	G	S	Activation dans les pouces, poignets et chevilles, ouvrant potentiellement la voie à une stature bipède (Prabhakar et al. 2008).
hCONDEL332	D	D	Inhibition du gène régulateur GADD45G conduisant à une production neuronale accrue (McLean et al. 2011).
SRgap2	PG	D	Émergence de caractères spécifiques aux humains dans le néocortex, incluant la néoténie durant la maturation des neurones colonnaires et une densité accrue de colonnes plus longues (Charrier et al. 2012; Dennis et al. 2012).
beta-catenin	G	A	Raccourcit le cycle de mitose de cellules souches précurseurs des neurones, entraînant un doublement du nombre de cellules cérébrales (Chenn and Walsh 2002) mais conduisant à des modifications importantes et généralement délétères de la structure cérébrale (Chenn and Walsh 2003).
MYH16	PG	D	Affaiblissement des muscles de la mâchoire, qui pourrait conduire à une taille accrue du crane du fait des contraintes moindres sur la croissance osseuse (Stedman et al. 2001). Possible rôle dans l'évolution du cerveau humain (Daegling 2012) mais la causalité du mécanisme est disputée (Perry, Verrelli, and Stone 2005).
miRNA-941	E	A	Impliqué dans la régulation du circuit de signalment Hedgehog et la maintenance des populations de cellules souches chez l'adulte, lié à un accroissement de la longévité (Hu et al. 2012).
LAMC3	G	S	Rôle dans la formation des structures corticales, des mutations causent des malformations du cortex occipital (Barak et al. 2011).
GPR56	G	A	Impacte les précurseurs neuronaux dans le cerveau embryonnaire et conduit à un accroissement du nombre de convolutions dans le cortex (Rakic 2004).
LHX2	G	S	Aide à exprimer l'identité corticale des précurseurs neuronaux à la limite du cortex en cours de développement (Mangale et al. 2008).
EDAR	G	S	Accroissement de l'épaisseur des poils de la fourrure et du nombre de glandes eccrines (Kamberov et al. 2013).
Dickkopf-1	G	D	Role dans la maintenance de la neurogenèse durant la vie (Niehrs 2006) avec une amélioration des capacités de mémoire et d'apprentissage à un age avancé (Seib et al. 2013).

Table 1: Liste de quelques séquences génétiques d'intérêt pour un programme d'uplift. Type = gène (G) pseudo-gène (PG) amplificateur (E) suppression (D). Stratégie = désactivation de la séquence animale (D) substitution de la séquence animale par son équivalent humaine (S) ajout de la séquence humaine dans le génome animal (A).

homogènes pour ce transgène. Cette étape peut être accélérée via deux techniques :

- Le tri du sperme par cytométrie de flux couplée à des sondes fluorescentes spécifiques du gène à trier (Johnson, Welch, and Rens 1999) permet de sélectionner les spermatozoïdes comportant le transgène.
- La méthode de forçage génétique, basée sur des gènes égoïstes spécifiques au site d'insertion (Burt 2003) et le mécanisme de mutation auto-catalytique (Gantz and Bier 2015), induit la conversion de mutations hétérogènes en mutations homogènes en une seule génération. Mais cette technique augmente le risque de dissémination du transgène dans une population sauvage, sauf si la méthode du quorum en chaîne décrite dans la section 3.10 est employée.

La sélection artificielle est un complément indispensable du génie génétique, mais allonge notablement la durée d'un protocole d'uplift et laisse une majorité de chaque génération sans possibilité de se reproduire. Le traitement ultérieur de ces animaux et leur qualité de vie aura un impact important sur la solidité éthique du processus.

3.4 Génie génétique

Cette étape est le pivot de tout programme d'uplift puisqu'elle autorise le type de modifications morphologiques nécessaires pour son succès et permet leur application à l'ensemble de l'organisme. Des modifications à grande échelle peuvent être réalisées si les gènes en question sont actifs durant l'embryogenèse, ce qui nécessite de travailler sur des

gamètes et implique que les modifications seront forcément transmises à la descendance.

Le premier pas consiste à construire un transgène chimérique (promoteur animaux et gène humain) dans le but d'intégrer au mieux possible les gènes de substitution dans le réseau de transcription du génome animal. Plusieurs méthodes d'assemblage d'ADN en une seule étape sont disponibles (Stemmer et al. 1995) (Shao, Zhao, and Zhao 2009). Si nécessaire, l'inhibition d'un gène animal peut être réalisée via le blocage de la traduction ADN-ARN par des interférons spécifiques au gène à inhiber (Ceroni et al. 2009).

Ensuite, le transgène est transféré dans les cellules cibles via différents vecteurs, chacun avec ses avantages et ses inconvénients. Il peut s'agir d'adénovirus et de rétrovirus, de vecteurs épisomaux non-viraux (Manzini et al. 2006) ou de bactéries non-pathogènes dans un processus appelé bactofection (Pálffy et al. 2006). Inclure le transgène dans des cellules de la lignée germinale peut être fait via trois techniques (SCNT, SMGT, TMGT)) détaillées dans les sous-sections suivantes.

Une fois transféré, plusieurs méthodes peuvent être employées pour insérer le transgène à un emplacement précis dans le génome animal et pour accroître sa rétention durant les générations suivantes. Il peut s'agir de variantes open-source des nucléases à doigt de zinc (Maeder et al. 2008), des TALEN (Transcription-Activator-Like Effector Nucleases) (Jinek et al. 2012) ou du système CRISPR-Cas9 (Cong et al. 2013) (Jinek et al. 2013).

Le choix des méthodes utilisées pour la construction du transgène, son transfert dans les cellules puis son insertion dans le génome va dépendre des objectifs du programme et du budget/temps disponible. Étant donné leur synergie possible, combiner la méthode TMGT avec la bactofection et le système CRISPR-Cas9 permettrait de transférer plusieurs gènes à la fois via un chromosome artificiel, avec un risque limité de dommage au génome animal et un minimum de manipulations physiques.

3.4.1 SCNT

Le transfert nucléaire somatique ou clonage consiste à extraire le noyau d'un ovocyte, à transférer le noyau d'une cellule somatique dans l'ovocyte énucléé puis à implanter l'embryon résultant dans l'utérus d'une mère porteuse. La cellule somatique peut être modifiée génétiquement au préalable et les modifications seront transmises à la descendance.

Le clonage est une technologie mature qui a bénéficié de nombreuses avancées durant son début en 1984 :

- Des méthodologies améliorées et des instruments simplifiés permettant à une petite équipe de 7-9 personnes de réaliser l'opération (Vajta and Callesen 2012) (Jakobsen et al. 2013).
- La possibilité d'extraire les cellules somatiques nécessaires depuis une seule goutte de sang sans besoin de biopsie (Kamimura et al. 2013).
- L'emploi d'un inhibiteur de la déacetylase des histones permet de réparer les dégâts épigénétiques avant implantation, ce qui autorise un re-clonage sur plusieurs générations sans réduction de l'efficacité (Wakayama et al. 2013).

Cependant, le taux moyen de succès pour les mammifères est seulement de 2-5 % et conduit à l'extraction de 20-50 ovocytes pour chaque embryon porté à terme. De plus, certaines espèces comme le chien présentent des difficultés supplémentaires du fait de particularités de leur système reproductif (Jang, Kim, and Lee 2010).

3.4.2 SMGT

Le transfert génétique par voie spermatique consiste à transférer une séquence génétique dans des spermatozoïdes puis à utiliser ces cellules modifiées pour une insémination artificielle. Plusieurs techniques peuvent être utilisées pour la transfection (incubation d'ADN, électroporation, liposomes) avec un taux de succès de 50 à 80 %. Le SMGT ne nécessite pas d'équipement complexe ou de manipulation d'embryons, ce qui conduit à un coût par session de l'ordre de 1000\$ (Lavitrano et al. 2006), mais la longueur du transgène est limitée à 30 kilobases et l'opération doit être répétée pour chaque échantillon de sperme.

Une autre limitation de cette technique est que la majorité des méthodes de transfection résultent en un transgène extra-chromosomique non intégré dans le génome. Ceci conduit à du mosaïsme (présence de deux génotypes différents dans un organisme) et une probabilité de transmission à la génération suivante de seulement 25 % (Smith and Spadafora 2005). L'emploi de la méthode d'intégration par enzymes de restriction (REMI) et de SMGT basé sur des ligands (Epperly 2009) permet d'intégrer le transgène dans le génome de spermatozoïde, mais l'insertion est partiellement aléatoire et engendre le risque de désactiver accidentellement un gène essentiel.

3.4.3 TMGT

Le transfert génétique par voie testiculaire est une variante du SMGT où la transfection s'effectue dans les cellules du testicule responsables pour la fabrication des spermatozoïdes. Seuls 10 à 25 % des spermatozoïdes expriment le transgène (Chang et al. 1999) (Hibbitt et al. 2006), mais l'emploi de cytométrie de flux couplée à des sondes fluorescentes spécifiques du gène transféré (Johnson, Welch, and Rens 1999) permet de ne conserver que les cellules affectées. Cette procédure n'a besoin d'être appliquée qu'une seule fois par animal, mais des précautions doivent être prises pour éviter la dissémination accidentelle du transgène dans la population sauvage.

La combinaison de la méthode de bactofection T4SS (Type IV Secretion System) (Llosa, Schröder, and Dehio 2012) et d'un Chromosome Humain Artificiel (HAC) (Kazuki et al. 2011) permet de transférer une large quantité d'ADN étranger (0.3 - 3.0 mégabases) tout en contrôlant le site d'insertion dans le génome cible.

3.5 Génie cellulaire et hormonal

Le cerveau humain diffère significativement de celui des autres primates sur trois points : un plus grand nombre de neurones (Herculano-Houzel 2009) (Azevedo et al. 2009), des circonvolutions corticales plus développées avec une plus grande surface totale (Toro et al. 2008) et une plus grande proportion de cellules neurales atypiques comme les astrocytes ou les neurones de Von Economou (Allman et al. 2010). En parallèle du génie génétique, l'administration d'hormones et de cellules spécialisées dans les cerveaux d'animaux constitue une autre voie possible pour induire des modifications notables de la structure cérébrale et de la distribution neuronale, conduisant potentiellement à un accroissement des capacités cognitives.

Les astrocytes humains du cortex, qui sont plus larges et complexes que ceux des rongeurs, sont peut-être un facteur expliquant la compétence fonctionnelle accrue du cerveau humain (Oberheim et al. 2009). Injecter des cellules gliales humaines dans le cerveau de souris nouveau-nées conduit à une prolifération des astrocytes humains qui remplacent systématiquement les cellules gliales murines tout en conservant leur taille et pléomorphisme (Windrem et al. 2014). Une amélioration des capacités d'apprentissage en matière de localisation des objets et de conditionnement contextuel est alors constaté (Han et al. 2013). Les inconvénients de cette technique telle qu'elle existe est que des animaux immunodéprimés doivent être employés et que les cellules gliales humaines proviennent de fœtus avortés avec le bagage éthique associé.

Au niveau hormonal, deux molécules d'intérêt sont la choline et l'acide lysophosphatidique ou LPA, qui a des propriétés de signalement extra-cellulaires exprimées durant le développement embryonnaire du cortex. L'administration de choline à des rattees enceintes induit une amélioration des performances de leur petits, en lien avec des changements au niveau du développement neural et de l'expression génétique associée (Mellott et al. 2004). De son côté, l'injection de LPA dans le cerveau d'embryons de souris conduit à un accroissement de l'épaisseur du cortex et la production de plis corticaux ressemblant à ceux des primates (Kingsbury et al. 2003) mais la nécessité d'une injection à la fois intrautérine et intracérébrale limite sévèrement l'utilité de cette méthode. Le mécanisme derrière cet effet serait une décroissance de l'apoptose dans la population des précurseurs neuronaux, se traduisant par une augmentation du nombre final de neurones et la génération de circonvolutions pour accommoder cette population accrue (Price 2004).

Contrairement aux méthodes de génie génétique ciblant la lignée germinale, les techniques décrites dans cette section doivent être réappliquées à chaque génération et pourraient ne pas fournir assez de bénéfices pour contrebalancer leurs coûts opérationnels, surtout si une chirurgie complexe ou des modifications cellulaires sont nécessaires.

3.6 Modifications complémentaires

En plus de modifications génétiques et cellulaires centrées sur les capacités cognitives, d'autres améliorations sont nécessaires pour assurer que la population des animaux upliftés soit en bonne santé pour une durée suffisante.

Métabolisme accru : Les besoins énergétiques du cerveau d'un mammifère sont proportionnels à son nombre de neurones, avec un coût métabolique moyen de 6 kcal par jour et par milliard de neurones (Herculano-Houzel 2011). Ceci implique qu'un cerveau large demande un changement de régime alimentaire avec plus de nutriments et surtout plus de protéines pour supporter la formation des neurones supplémentaires. Employer une thérapie génétique ou hormonale pour améliorer l'efficacité de l'absorption des nutriments par le système digestif et le stockage d'énergie dans les cellules adipeuses est une possible solution à long terme.

Refroidissement du cerveau : Un cerveau plus large produit davantage de chaleur qui doit être dissipée en dehors du corps pour éviter l'hyperthermie. La majorité des mammifères et des primates non-humains possèdent une fourrure épaisse et des glandes apocrines (sécrétant de la sueur huileuse) qui limitent leurs capacités à évacuer leur chaleur corporelle. Deux caractéristiques de la peau humaine peuvent aider à contourner ce problème :

- La peau humaine contient plus de 1.5 million de glandes eccrines (émettant une sueur aqueuse) beaucoup plus efficaces que les glandes apocrines en matière de refroidissement par évaporation (Ibraimov 2007). Utiliser la variante humaine des gènes impliqués dans la structure du derme, EDARV370A, permet d'accroître le nombre de glandes eccrines et d'améliorer les capacités de refroidissement de la peau (Kamberov et al. 2013).
- Les poils humains ont un plus petit diamètre et une plus faible densité que leur équivalents animaux, ce qui facilite l'évaporation de la sueur (Wheeler 1992). Les mêmes gènes que ceux mentionnés plus haut peuvent être utilisés pour obtenir le phénotype voulu.

Augmentation de l'espérance de vie : La relativement faible longévité de certaines espèces candidates comme le chien poe problème en matière d'uplift, car les animaux upliftés pourraient ne pas avoir le temps de faire plein usage de leur intellect augmenté avant d'entrer en sénescence. Le retardement du vieillissement est un sujet de recherche populaire et de nombreuses expérimentations sur l'animal ont été réalisées (Kenyon 2010).

Les méthodes existantes, développées principalement chez les souris, démontrent une augmentation de l'espérance de vie de 5 à 40 % par rapport aux sujets des groupes de contrôle. Elles consistent dans la restriction de l'apport calorique (Sun et al. 2009) l'administration de Metformine (Anisimov et al. 2005) l'inhibition d'enzymes métaboliques

(Yan et al. 2007) ou la surexpression de gènes liés aux mitochondries (Schriner et al. 2005). Certaines de ces techniques ont des effets secondaires bénéfiques dans ce contexte, comme la surexpression du gène PEPCK-C qui induit une plus grande endurance physique. En revanche la majorité des méthodes anti-age ont des effets contradictoires avec d'autres modifications (comme la restriction calorique et le métabolisme accru) et oblige à réaliser des compromis entre les différents demandes.

Apprentissage amélioré : En plus de l'augmentation de l'espérance de vie, l'allongement de la période durant laquelle les capacités cognitives sont optimales permettrait une éducation plus approfondie. Les pistes dans ce domaine concernent principalement l'administration de médicaments, comme le Valproate qui allonge la période critique où l'apprentissage par association sensoriel est possible (Gervain et al. 2013) ou le Montelukast qui conduit au rajeunissement des tissus cérébraux avec des améliorations en matière de mémoire (Marschallinger et al. 2015). En complément, désactiver le gène Dickkopf-1 aide à maintenir la neurogenèse après l'âge adulte et à ralentir le déclin cognitif lié au vieillissement (Seib et al. 2013).

La liste ci-dessus illustre bien qu'un programme d'uplift complet ne concerne pas uniquement l'amélioration de capacités cognitives et nécessite une approche holistique vis-à-vis des aspects physiologiques, psychologiques et sociaux liés à une intelligence accrue.

3.7 Uplift culturel et linguistique

L'uplift culturel peut être défini comme l'échange d'éléments culturels avec les animaux afin qu'ils apprennent des notions plus complexes et fassent meilleur usage de leur capacités cognitives. Un exemple est le développement du jeu symbolique chez les chimpanzés, qui est accéléré par l'interaction avec les humains et où le niveau le plus élevé d'expression est atteint via l'emploi d'un système linguistique interspécifique (Lyn, Greenfield, and Savage-Rumbaugh 2006).

Il est important qu'un canal de communication bidirectionnel efficace soit mis en place pour que deux espèces puissent échanger des connaissances. Il peut soit déjà exister, comme la parole chez les perroquets, soit nécessiter un apprentissage préalable ou des instruments spécialisés. Des exemples de tels instruments sont :

1. Une interface sono-visuelle pour étudier le comportement collaboratif dans les jeux entre humains et dauphins (Herzing, Delfour, and Pack 2012)
2. Une langue des signes adaptée pour les chiens (Senechal 2009)
3. Un ensemble de symboles visuels arbitraires (lexigrammes) pour les chimpanzés (voir figure 2)
4. Des langages artificiels à complexité réduite, comme le Toki Pona qui comporte un vocabulaire de base de 120 mots associé des idéogrammes et un syntaxe simple (Lang 2014).

Aussi important est la méthode employée pour communiquer ces connaissances car l'acquisition de savoirs depuis autrui dépend du contexte, l'enseignant devant ajuster sa présentation en fonction du niveau de compétence de l'élève (Nicol 2006). La méthode Modèle/Rival, où deux humains agissent comme enseignant et élève tandis que l'animal regarde leur interaction, peut être utilisée chez le perroquet pour illustrer les correspondances entre objet-nom ainsi que des notions plus abstraites de similarité, d'absence et de nombre (Pepperberg 2006).

Enfin l'environnement ou l'apprentissage a lieu a une influence sur le potentiel cognitif des animaux :

- Les zones urbaines génèrent une forte pression sélective pour les espèces présentes qui favorise les individus dotés d'une plus grande plasticité comportementale et capacité crânienne (Snell-Rood and Wick 2013) et induit des changements évolutifs dans les gènes liés au métabolisme xénobiotique et un système immunitaire inné (Harris et al. 2013).
- Les environnements conçus par les humains où les animaux sont gardés en captivité peuvent être insuffisamment stimulants pour ces derniers. Cette absence de stimulation détermine partiellement leur développement mental et limite l'émergence d'une culture autonome. Chez les chimpanzés, le recours aux lexigrammes peut aider les chercheurs humains à évaluer le bien-être de leurs sujets de recherche et d'améliorer leur environnement pour s'adapter à leur potentiel cognitif (Savage-Rumbaugh et al. 2007).

3.8 Évaluation des capacités cognitives

Même si elle apparaît comme secondaire, la capacité à mesurer précisément le potentiel cognitif des animaux est indispensable pour pouvoir juger si un programme d'uplift se déroule comme prévu. Une liste détaillée des méthodes disponibles peuvent être consultée dans (Le Neindre et al. 2017, chap. 3).

Il est important d'éviter le biais d'anthropomorphisme durant l'évaluation du niveau d'intelligence générale d'un animal. Dans ce contexte, une approche multi-facettes et multi-disciplinaire comme la méthode COMPLEX (COMplexity of Markers for Profiling Life in EXobiology) peut constituer un bon point de départ, avec l'exploitation simultanée de plusieurs axes dont le quotient encéphalisation, la complexité des signaux de communication, la richesse des interactions sociales et interspécifiques (Herzing 2014).

Si l'on cherche à étudier la variation de la complexité du langage dans une population animale, des estimateurs d'entropie conditionnel dérivés de la théorie de l'information de Shannon permet d'évaluer la taille total du répertoire de vocabulaire utilisé dans un canal de communication donné sans avoir besoin de connaître la signification des symboles échangés (Smith 2014).



Figure 2: Chimpanzés Panbinisha (L) and Kanzi (R) travaillant sur un 'clavier' portable comportant des lexigrammes. Photo par William H. Calvin PhD, utilisée sous la licence CC-BY-SA 4.0.

Évaluer la qualité de vie des animaux nécessite d'étudier leurs sentiments, qui peuvent être quantifiés via plusieurs tests mesurant la préférence, la motivation et l'aversion. Ces tests ont chacun leurs forces, faiblesses et limites méthodologiques comme listé dans (Kirkden and Pajor 2006). Dans le même domaine, des appareils ont été développés pour évaluer les biais de jugement chez des animaux comme le chien. Ce type de biais cognitif, où le sujet donne une plus grande probabilité pour un résultat donné que ce que l'information disponible indique, peut être utilisé pour mesurer l'état affectif d'un animal et le cataloguer comme optimiste ou pessimiste (Starling et al. 2014).

En matière de mesures physiques, le fractionateur isotropique est une technique simple pour obtenir le nombre de cellules neuronales et gliales dans un cerveau donné (Herculano-Houzel and Lent 2005) mais elle nécessite une nécropsie et ne permet pas de révéler de détails morphologiques puisque le tissu cérébral complet est homogénéisé.

Pour résumer, les méthodologies d'évaluation cognitive disponibles sont principalement indirectes et inférentielles tout en demandant une coopération efficace entre spécialistes dans les domaines de l'éthologie, la neurologie et la sémiologie. L'établissement de méthodes adaptés a de bonnes chances de représenter une des sources majeures et cachées de complexité opérationnelle pour tout programme d'uplift.

3.9 Exemple d'un protocole d'uplift

Le résumé suivant, basé sur les informations détaillées dans les sections précédentes, n'est qu'une possibilité parmi d'autres.

Justification

Mélange d'utilitarisme et de Rawlsianisme

Espèces

Races utilitaires du chien domestique, avec au moins 50 à 500 individus durant chacune des 6+ générations.

Gènes

FOXP2, hCD332, SRgap2, miRNA-941, GPR56, LHX2 (cerveau) HACNS1, EDARV370A, Dickkopf-1, PEPCK-C (autres organes)

Vecteur génétique

Bactofection employant *Bartonella henselae* avec un système de sécrétion de Type IV, combiné avec un Chromosome Artificiel Humain incluant des séquences T-REX.

Méthode de transfert

Transfert génétique par voie testiculaire couplé à la cytométrie de flux et des sondes fluorescentes spécifiques à l'ADN.

Médicaments

Administration de choline durant la grossesse et de valproate durant l'enfance.

Culture

Emploi de langage des signes à court terme et d'une variante du Toki Pona à long terme.

Personnel

Au moins 10 scientifiques et techniciens pour la R&D plus 1 vétérinaire ou assistant pour 10 animaux.

Budget

Au moins 5 million \$/an, surtout les salaires, la nourriture des animaux et leur refuge.

3.10 Problèmes éthiques

Même si l'uplift peut être justifié d'un point de vue moral, il reste à savoir si un tel programme peut être implémenté d'une manière éthiquement satisfaisante. Les inquiétudes éthiques sur la bonne tenue d'un programme d'uplift sont très diverses. Les identifier et les comprendre permet de concevoir des contre-mesures comme le système de contrôle de traduction présenté en figure 3, mais des ressources finies impliquent de réaliser une priorisation et des compromis tout en laissant des conséquences potentielles non résolues.

3.10.1 Problèmes originant du projet

La première inquiétude est l'impossibilité d'obtenir un consentement éclairé de la part des animaux avant leur uplift, puisqu'ils ne possèdent pas encore les capacités mentales de saisir les implications du processus. De plus, le fait que le processus d'uplift se déroule sur plusieurs générations signifie qu'un animal donné ne peut pas comparer ses états mentaux avant et après uplift pour déterminer la validité des modifications qui lui sont appliquées.

Une analogie partielle peut être faite avec un vaisseau interstellaire multi-générationnel, car le consentement peut être obtenu auprès des spationautes originaux mais leurs descendants voient leurs choix verrouillés par le voyage en cours. Dans ce cas, le consentement peut être propagé vers le futur si la situation courante est jugée acceptable à chaque génération. Pour un processus d'uplift, le consentement pourrait être obtenu de manière rétroactive si au moins deux conditions sont remplies :

- Dérivée globale positive : le processus complet peut être jugé comme bénéfique entre la première et la dernière génération, au sein du système philosophique utilisé pour le justifier.
- Dérivée locale positive : les membres de chaque génération doivent avoir une vie valant d'être vécue, observée de manière empirique et selon le système philosophique du programme.

Après cela, l'inquiétude la plus fréquente est la dissémination accidentelle de matériel génétique depuis la population modifiée vers la population sauvage. Des protocoles internationaux de sécurité bioéthique comme celui de Carthagène ont été élaborés pour répondre à cette question (Protocol 2000). Les méthodes typiques pour remédier à ce problème sont la stérilisation après récupération des gamètes ou la pose d'implants contraceptifs, mais elles pourraient être délicates à employer chez certaines espèces et causer des souffrances supplémentaires du fait de la chirurgie. Une solution non-invasive plus élaborée est d'incorporer un système de contrôle au niveau génétique, avec deux exemples détaillés ci-dessous :

- Un interrupteur de traduction ARN-ADN basé sur un schéma signalétique à deux composants (Hansen et al. 2014) est décrit dans la figure 3. Les animaux upliftés peuvent se reproduire mais leurs descendants ne seront upliftés que s'ils reçoivent une substance de contrôle régulièrement. L'ecdysone, une hormone de mue présente chez les insectes, pourrait être utilisée comme substance de contrôle car elle a déjà été utilisée pour contrôler l'expression de gènes dans des cellules de mammifères (No, Yao, and Evans 1996). Cependant cette méthode va à l'encontre du droit des upliftés à disposer de leur corps tant qu'ils n'auront pas la mainmise sur l'accès à la substance de contrôle.
- Le Daisy Quorum Drive est une méthode de forçage génétique qui combine la méthode du Daisy Chain Drive et l'effet de quorum génétique pour contrôler le flux de gènes entre populations (Min et al. 2017). Elle sert à la fois à limiter le nombre de générations durant lesquelles le gène ajouté est dominant et à rendre le mélange entre populations défavorable d'un point de vue évolutif. Des animaux upliftés dotés de ce système pourraient se reproduire sans restriction, mais des couples mixtes uplifté-normal verraient la moitié de leur descendant être mort-nés, ce qui constituerait probablement un événement traumatisant.

La captivité et le confinement temporaire sont généralement nécessaires durant le processus d'uplift, mais pas après sa conclusion. Deux méthodes peuvent être employées pour réduire les effets de la captivité :

- Un habitat enrichi vise à réduire l'ennui des animaux en proposant suffisamment de diversité dans leur environnement (Chelone et al. 2014). Ils peuvent être conçus en employant le concept d'horizon de confort, qui correspond à la quantité d'un élément (comme l'espace ou la nourriture) nécessaire pour vivre confortablement. La souffrance psychologique des animaux peut être réduite via l'enrichissement, mais respecter simultanément tous les horizons de confort peut vite devenir infaisable.
- Le concept de liberté progressive est similaire au processus d'habituation réalisé avec les animaux domestiques : d'abord gardé en intérieur, puis dans le jardin, puis dehors en laisse et enfin dehors sans laisse. Un tel processus peut faciliter l'intégration des hybrides dans la société humaine, mais il est limité aux espèces domestiques ou tranquilles et nécessite des maîtres-animaux en nombre suffisant.

La possibilité qu'une modification génétique ait des effets délétères (Buchanan et al. 2013) ou conduise à une souffrance psychologique due à la conscience de conditions de vie inadéquates par l'animal uplifté (Coors et al. 2010) ne doit pas être négligée. Pour être efficace, un protocole d'uplift doit être opéré de manière incrémentielle : chaque modification apportée à la physiologie de l'animal doit être observée et testée en matière d'innocuité durant les générations suivantes avant d'incorporer une autre modification. Un autre problème possible est la souffrance psychologique considérable générée chez les humains par la mort de leur compagnon uplifté, si leurs espérances de vie diffèrent notablement. Ceci peut être évité en trouvant des moyens d'augmenter la durée de vie des animaux upliftés et en fournissant de meilleurs soins palliatifs pour leur fin de vie. Ces méthodes de prolongation de l'espérance de vie sont détaillées dans la section 3.6.

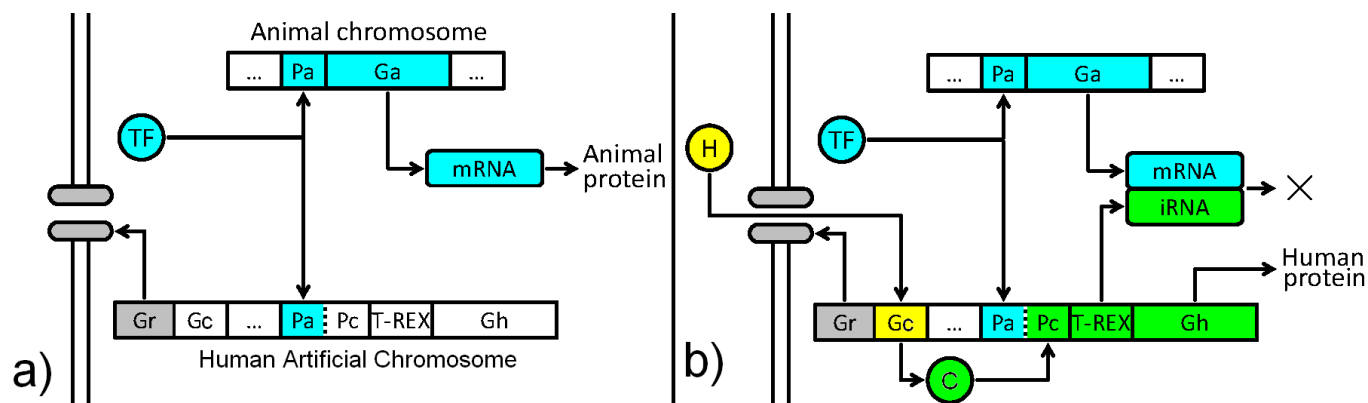


Figure 3: Schéma du système de contrôle de traduction ARN-ADN à déclenchement externe. Dans l'état inactif (a) le chromosome artificiel (HAC) est dormant et les gènes animaux sont exprimés normalement, car les gènes humains ne reçoivent pas les deux facteurs de transcription nécessaires pour leur activation. Dans l'état actif (b) une hormone d'origine externe H interagit avec le gène d'activation Gc pour produire un facteur complémentaire C, qui se combine avec le facteur de transcription interne TF pour activer l'expression du gène humain Gh. Si la protéine résultant du gène humain doit remplacer celle produite par le gène animal, une séquence T-REX (Trans-Repression of Expression) est utilisée pour inhiber la traduction de l'ARN animal généré (Ceroni et al. 2009).

3.10.2 Problèmes originant de la société

Des problèmes de propriétés intellectuelle et de brevetage génétique ont de bonnes chances d'émerger, du fait de la nature hautement technique d'un programme d'uplift et du caractère lucratif de certaines techniques d'ingénierie génétique. Les bénéfices et risques des brevets portant sur des hybrides humain-animal doivent être soigneusement pesés, car ils sont similaires à des brevets sur des gènes humains et peuvent poser une sérieuse menace contre la dignité humaine (Resnik 2003). Dans le cas contraire, des animaux upliftés pourraient voir leur autonomie et droits reproductifs limités par la compagnie ayant entrepris le processus car ils constitueraient une ressource importante et exclusive. Une réponse possible est l'emploi de variantes open-source d'outils de génie génétique et du modèle Créative Commons pour des brevets à but non-lucratif (Rai and Boyle 2007).

Le statut légal des animaux upliftés est également un problème à résoudre. Plutôt que le système actuel binaire constitués d'objets et de sujets, la personnalité juridique pourrait être traitée comme un continuum où certains droits et obligations seraient accordés en fonction des capacités démontrées. Deux modèles de ce type ont été proposés, un avec deux axes pour les capacités cognitives de haut niveau et le pourcentage de tissu ou gène humains (Bennett 2006) et un avec une pyramide à quatre degrés où les droits obtenus sont cumulatifs (Wise 2011).

4 Conclusion

L'uplift animal est un processus encore théorique avec des impacts sociétaux potentiellement importants sur la société humaine en général et le bien-être animal en particulier. La rapidité de son émergence est difficile à estimer : les avancées rapides en matière d'ingénierie génétique vont accélérer son développement, mais sa complétion nécessite le support de l'opinion publique et des instances politiques locales. Étant donné que les technologies d'amélioration cognitive ciblant les humains seront probablement testés d'abord sur les animaux, les méthodes pertinentes pour l'uplift ont de bonnes chances d'être disponibles avant que l'amélioration des humains soit possible.

Par ailleurs, les hypothèses sur le processus d'uplift listées dans l'introduction sont pour la plupart justifiées :

1. Plusieurs arguments ont été avancés pour justifier l'amélioration des capacités cognitives des animaux.
2. Des méthodes d'évaluation comme COMPLEX peuvent être employées pour quantifier l'intelligence sur plusieurs axes.
3. Certains gènes et médicaments ont des impacts sur les capacités cognitives.
4. Plusieurs méthodes efficaces de transfert génétique ont été développées.
5. Des expériences avec des modèles animaux contenant des gènes humains ont conduit à des capacités d'apprentissage améliorées.

Les progrès en matière de biotechnologies sont souvent plus rapide que la réflexion éthique et légale associée, ce qui peut créer de la suspicion dans l'opinion publique et un retour de bâton. Des politiciens peuvent alors mettre à profit l'outrage public pour tenter de promulguer des lois très restrictives, comme le Human Chimera Prohibition Act de 2005 proposé après que la recherche sur les chimères interspécifiques se soit intensifiée aux États-Unis (Sherringham 2008). Mais l'interdiction systématique de ces recherches va inhiber la liberté de scientifique et intellectuelle, empêcher de récolter les bénéfices possibles de la technologie visée et favoriser les pays moins regardant en matière éthique.

Étant donné les risques sociétaux de l'uplift et la possibilité d'abus, la probabilité d'occurrence d'un scénario similaire est élevée. Pour éviter sa réalisation, il est impératif que les problèmes éthiques et réglementaires concernant

cette technologie soient identifiés, analysés et résolus le plus tôt possible. Des actions d'éducation et de sensibilisation sur le sujet, à la fois dans la communauté scientifique et dans la sphère publique, peut aider à prévenir un retour de bâton (Samuel, Selgelid, and Kerridge 2009). Des méthodes éthiquement satisfaisantes doivent être développées et vérifiées et adoptées avant que tout protocole d'uplift ne soit implémenté.

Les méthodologies existantes sur le traitement des animaux dans la recherche (Buchanan et al. 2013) constituent une bonne base de départ, même si elles peuvent entrer en conflit avec les objectifs d'un programme d'uplift. Par exemple, le modèle d'éthique sociale de Bernard Rollin pose comme postulat que "Le télos de l'animal (sa nature intrinsèque, exprimée physiquement et psychologiquement, qui détermine comment il interagit avec son environnement) ne doit pas être violé" (Glenn 2002).

References

- Albert, F. W., M. Somel, M. Carneiro, A. Aximu-Petri, M. Halbwax, O. Thalmann, J. A. Blanco-Aguilar, I. Z. Plyusnina, L. Trut, R. Villafuerte, N. Ferrand, S. Kaiser, P. Jensen, and S. Pääbo (2012). "A Comparison of Brain Gene Expression Levels in Domesticated and Wild Animals". In: *PLoS Genetics* 8, e1002962.
- Allhoff, F. (2008). "Germ-Line Genetic Enhancement and Rawlsian Primary Goods". In: *Journal of Evolution and Technology* 18, pp. 10–26.
- Allman, J. M., N. A. Tetreault, A. Y. Hakeem, K. F. Manaye, K. Semendeferi, J. M. Erwin, S. Park, V. Goubert, and P. R. Hof (2010). "The von Economo neurons in fronto-insular and anterior cingulate cortex in great apes and humans". In: *Brain Structure and Function* 214, pp. 495–517.
- Andics, A., M. Gácsi, T. Faragó, A. Kis, and Ádám Miklósi (2014). "Voice-Sensitive Regions in the Dog and Human Brain Are Revealed by Comparative fMRI". In: *Current Biology*. URL: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cub.2014.01.058>.
- Anisimov, V. N., L. M. Berstein, P. A. Egormin, T. S. Piskunova, I. G. Popovich, M. A. Zabezhinski, I. G. Kovalenko, T. E. Poroshina, A. V. Semenchenko, M. Provinciali, F. Re, and C. Franceschi (2005). "Effect of metformin on life span and on the development of spontaneous mammary tumors in HER-2/neu transgenic mice". In: *Experimental Gerontology* 40, pp. 685–693.
- Ankeny, R. (2003). "The Interplay between Morality and Science in Debates over Embryonic Chimeras". In: *American Journal of Bioethics* 3.3, pp. 31–32.
- Ashwell, K. (2008). "Encephalization of Australian and New Guinean Marsupials". In: *Brain Behaviour and Evolution* 71, pp. 181–199.
- Azevedo, F. A., L. R. Carvalho, L. T. Grinberg, J. M. Farfel, R. E. Ferretti, R. E. Leite, W. J. Filho, R. Lent, and S. Herculano-Houzel (2009). "Equal numbers of neuronal and non-neuronal cells make the human brain an isometrically scaled-up primate brain". In: *The Journal of Comparative Neurology* 513, pp. 532–541.
- Barak, T. et al. (2011). "Recessive LAMC3 mutations cause malformations of occipital cortical development". In: *Nature Genetics* 43, pp. 590–594.
- Baynes-Rock, M. (2015). "Converging on Ancient Bones: A Review of the Evidence for the Close Relatedness of Humans (*Homo sapiens*) and Spotted Hyenas (*Crocuta crocuta*)". In: *Humanimalia: a journal of human/animal interface studies* 7.1, pp. 1–22.
- Bennett, C. V. and A. Goswami (2013). "Statistical support for the hypothesis of developmental constraint in marsupial skull evolution". In: *BMC Biology* 11.1, p. 52.
- Bennett, S. (2006). "Chimera and the continuum of humanity: erasing the line of constitutional personhood". In: *Emory Law Journal* 55, pp. 347–387.
- Bird, C. D. and N. J. Emery (2009). "Insightful problem solving and creative tool modification by captive nontool-using rooks". In: *Proceedings of the National Academy of Science* 106.25, pp. 10370–10375.
- Bobrow, M., T. Baldwin, M. Banner, P. Brophy, T. Camm, K. Davies, J. Harris, R. Lemon, R. Lovell-Badge, J. Price, T. Rabbitts, M. Raff, T. Robbins, N. Rose, C. Shaw, and V. van Heyningen (2011). *Animals containing human material*. Tech. rep. The Academy of Medical Sciences.
- Borody, W. (2013). "The Japanese Robotist Masahiro Mori's Buddhist Inspired Concept of 'The Uncanny Valley'". In: *Journal of Evolution and Technology* 23, pp. 31–44.
- Brin, D. (2014). *Will we uplift other species to sapience?* URL: <https://ieet.org/index.php/IEET2/more/brin20140925>.
- Brunstein, J. (2011-12). "The quest for the \$500 home molecular biology laboratory". In: *Medical Laboratory Observer*, pp. 26–29. URL: <http://www.mlo-online.com/articles/201112/the-quest-for-the-500-home-molecular-biology-laboratory.php>.
- Buchanan, K., T. B. de Perera, C. Carere, T. Carter, A. Hailey, R. Hubrecht, D. Jennings, N. Metcalfe, T. Pitcher, F. Péron, L. Sneddon, C. Sherwin, J. Talling, R. Thomas, and M. Thompson (2013). "Guidelines for the treatment of animals in behavioural research and teaching". In: *Animal Behaviour* 85, pp. 287–295.
- Burt, A. (2003). "Site-specific selfish genes as tools for the control and genetic engineering of natural populations". In: *Proceedings of the Royal Society of London B: Biological Sciences* 270.1518, pp. 921–928.
- Castle, D. (2003). "Hopes against Hopeful Monsters". In: *American Journal of Bioethics* 3.3, pp. 28–29.

- Ceroni, F., S. Cavalcanti, E. Giordano, M. Cavina, E. Passini, M. Cortesi, A. Tornani, P. Stallone, and A. Samoré (2009). *T-REX: Trans-Repression of Expression. A BioBrick gene-independent control of translation*. URL: <http://2009.igem.org/Team:Bologna>.
- Chang, K.-T., A. Ikeda, K. Hayashi, Y. Furuhashi, M. Nishihara, A. Ohta, S. Ogawa, and M. Takahashi (1999). "Production of Transgenic Rats and Mice by the Testis-Mediated Gene Transfer". In: *Journal of Reproduction and Development* 45, pp. 29–36.
- Charrier, C., K. Joshi, J. Coutinho-Budd, J.-E. Kim, N. Lambert, J. de Marchena, W.-L. Jin, P. Vanderhaeghen, A. Ghosh, T. Sassa, and F. Polleux (2012). "Inhibition of SRGAP2 Function by Its Human-Specific Paralog Induces Neoteny during Spine Maturation". In: *Cell* 149, pp. 923–935.
- Chelone, M. S., C. E. Ferrecchia, M. L. Weldele, and R. A. V. Andel (2014). "Developing an Enrichment Plan for a Captive Spotted Hyena Colony". In: *ALN Magazine* 12, pp. 1–5. URL: <http://www.alnmag.com/articles/2014/12/developing-enrichment-plan-captive-spotted-hyena-colony>.
- Chenn, A. and C. A. Walsh (2002). "Regulation of Cerebral Cortical Size by Control of Cell Cycle Exit in Neural Precursors". In: *Science* 297, pp. 365–369.
- Chenn, A. and C. A. Walsh (2003). "Increased Neuronal Production, Enlarged Forebrains and Cytoarchitectural Distortions in beta-Catenin Overexpressing Transgenic Mice". In: *Cerebral Cortex* 13, pp. 599–606.
- Cong, L., F. A. Ran, D. Cox, S. Lin, R. Barretto, N. Habib, P. D. Hsu, X. Wu, W. Jiang, L. A. Marraffini, and F. Zhang (2013). "Multiplex Genome Engineering Using CRISPR-Cas Systems". In: *Science* 339, pp. 819–823.
- Cooley, D. R. (2008). "Genetically Engineering Human-Animal Chimeras and Lives Worth Living". In: *Between The Species* 13.8, pp. 1–19.
- Coors, M. E., J. J. Glover, E. T. Juengst, and J. M. Sikela (2010). "The Ethics of Using Transgenic Non Human Primates to Study What Makes Us Human". In: *Nature Reviews Genetics* 11, pp. 658–662.
- Daegling, D. J. (2012). "The Human Mandible and the Origins of Speech". In: *Journal of Anthropology*, Article ID 201502.
- Dennis, M. Y., X. Nuttle, P. H. Sudmant, F. Antonacci, T. A. Graves, M. Nefedov, J. A. Rosenfeld, S. Sajjadian, M. Malig, H. Kotkiewicz, C. J. Curry, S. Shafer, L. G. Shaffer, P. J. de Jong, R. K. Wilson, and E. E. Eichler (2012). "Evolution of Human-Specific Neural SRGAP2 Genes by Incomplete Segmental Duplication". In: *Cell* 149, pp. 912–922.
- Dorus, S., E. J. Vallender, P. D. Evans, J. R. Anderson, S. L. Gilbert, M. Mahowald, G. J. Wyckoff, C. M. Malcom, and B. T. Lahn (2004). "Accelerated evolution of nervous system genes in the origin of Homo sapiens". In: *Cell* 119, pp. 1027–1040.
- Dvorsky, G. (2008). "Developmental and ethical considerations for biologically uplifting nonhuman animals". In: *Journal of Evolution and Technology* 18, pp. 129–142.
- Emery, N. J. and N. S. Clayton (2004). "The Mentality of Crows: Convergent Evolution of Intelligence in Corvids and Apes". In: *Science* 306, pp. 1903–1907.
- Enard, W. et al. (2009). "A humanized version of foxp2 affects cortico-basal ganglia circuits in mice". In: *Cell* 137, pp. 961–971.
- Epperly, J. M. (2009). "Linker-based sperm mediated gene transfer method for the production of transgenic rat". PhD thesis. The Graduate Faculty of the University of Akron.
- Fish, L. (1992). *Leslie Fish on Cat Breeding*. Excerpted from an autobiographical letter by Leslie Fish, edited by Mary Creasey. URL: <http://www.lesriefish.com/cats.htm>.
- Fletcher, J. (1988). *The Ethics of Genetic Control: Ending Reproductive Roulette*. Prometheus Books, pp. 135–139, 154–156.
- Fuller, S. (2014). *2014 : what scientific idea is ready for retirement? - Human Being=Homo Sapiens*. URL: <https://www.edge.org/response-detail/25396>.
- Gantz, V. M. and E. Bier (2015). "The mutagenic chain reaction: A method for converting heterozygous to homozygous mutations". In: *Science* 348.6233, pp. 442–444.
- Gervain, J., B. W. Vines, L. M. Chen, R. J. Seo, T. K. Hensch, J. F. Werker, and A. H. Young (2013). "Valproate reopens critical-period learning of absolute pitch". In: *Frontiers in Systems Neuroscience* 7, Article 102.
- Glenn, L. M. (2002). "Biotechnology at the Margins of Personhood: An Evolving Legal Paradigm". PhD thesis. Biomedical Ethics Unit, McGill University.
- Glenn, L. M. (2003). "A Legal Perspective on Humanity Personhood and Species Boundaries". In: *American Journal of Bioethics* 3.3, pp. 27–28.
- Han, X., M. Chen, F. Wang, M. Windrem, S. Wang, S. Shanz, Q. Xu, N. A. Oberheim, L. Bekar, S. Betstadt, A. J. Silva, T. Takano, S. A. Goldman, and M. Nedergaard (2013). "Forebrain Engraftment by Human Glial Progenitor Cells Enhances Synaptic Plasticity and Learning in Adult Mice". In: *Cell Stem Cell* 12, pp. 342–353.
- Hansen, J., E. Mialand, K. K. Swaminathan, J. Schreiber, B. Angelici, and Y. Benenson (2014). "Transplantation of prokaryotic two-component signaling pathways into mammalian cells". In: *Proceedings of the National Academy of Sciences* 111.44, pp. 15705–15710.
- Harris, S., J. Munshi-South, C. Obergfell, and R. O'Neill (2013). "Signatures of Rapid Evolution in Urban and Rural Transcriptomes of White-Footed Mice (*Peromyscus leucopus*) in the New York Metropolitan Area". In: *PLoS ONE* 8.8, e74938.

- Herculano-Houzel, S. (2009). "The human brain in numbers: a linearly scaled-up primate brain". In: *Frontiers in Human Neuroscience* 3, Article 31.
- Herculano-Houzel, S. (2011). "Scaling of Brain Metabolism with a Fixed Energy Budget per Neuron: Implications for Neuronal Activity, Plasticity and Evolution". In: *PLOS One* 6.3, e17514.
- Herculano-Houzel, S., C. E. Collins, P. Wong, and J. H. Kaas (2007). "Cellular scaling rules for primate brains". In: *Proceedings of the National Academy of Sciences* 104.9, pp. 3562–3567.
- Herculano-Houzel, S. and R. Lent (2005). "Isotropic Fractionator: A Simple, Rapid Method for the Quantification of Total Cell and Neuron Numbers in the Brain". In: *The Journal of Neuroscience* 25.10, pp. 2518–2521.
- Herzing, D. L. (2014). "Profiling nonhuman intelligence: An exercise in developing unbiased tools for describing other types of intelligence on earth". In: *Acta Astronautica* 94, 676–680.
- Herzing, D. L., F. Delfour, and A. A. Pack (2012). "Responses of Human-Habituated Wild Atlantic Spotted Dolphins to Play Behaviors Using a Two-Way Human/Dolphin Interface". In: *International Journal of Comparative Psychology* 25, pp. 137–165.
- Hibbitt, O., K. Coward, H. Kubota, N. Prathalingham, W. Holt, K. Kohri, and J. Parrington (2006). "In Vivo Gene Transfer by Electroporation Allows Expression of a Fluorescent Transgene in Hamster Testis and Epididymal Sperm and Has No Adverse Effects upon Testicular Integrity or Sperm Quality". In: *Biology of Reproduction* 74, pp. 95–101.
- Holekamp, K. E., S. T. Sakai, and B. L. Lundrigan (2007). "The Spotted Hyena *Crocuta crocuta* as a Model System for Study of the Evolution of Intelligence". In: *Journal of Mammalogy* 88.3, pp. 545–554.
- Hu, H. Y., L. He, K. Fominykh, Z. Yan, S. Guo, X. Zhang, M. S. Taylor, L. Tang, J. Li, J. Liu, W. Wang, H. Yu, and P. Khaitovich (2012). "Evolution of the human-specific microRNA miR-941". In: *Nature Communications* 3, p. 1145.
- Huther, C. (2009). "Chimeras: The Ethics of Creating Human-Animal Interspecifics". PhD thesis. Ludwig-Maximilians-Universität (Munich).
- Ibraimov, A. I. (2007). "The Evolution of Body Heat Conductivity, Skin and Brain Size in Human". In: *Journal of Human Ecology* 21, pp. 95–103.
- Jakobsen, J. E., M. G. Johansen, M. Schmidt, F. Dagnands-Hansen, K. Dam, A. Gunnarsson, Y. Liu, P. M. Kragh, R. Li, I. E. Holm, H. Callesen, J. G. M. A. L. Nielsen, and A. L. Jørgensen (2013). "Generation of minipigs with targeted transgene insertion by recombinase-mediated cassette exchange (RMCE) and somatic cell nuclear transfer (SCNT)". In: *Transgenic Research* 22, pp. 709–723.
- Jang, G., M. K. Kim, and B. C. Lee (2010). "Current status and applications of somatic cell nuclear transfer in dogs". In: *Theriogenology* 74, pp. 1311–1320.
- Jinek, M., K. Chylinski, I. Fonfara, M. Hauer, J. A. Doudna, and E. Charpentier (2012). "A Programmable Dual RNA-Guided DNA Endonuclease". In: *Science* 337, pp. 816–821.
- Jinek, M., A. East, A. Cheng, S. Lin, E. Ma, and J. Doudna (2013). "RNA-programmed genome editing in human cells". In: *eLife* 2, e00471. DOI: 10.7554/eLife.00471.
- Johnson, L. A., G. R. Welch, and W. Rens (1999). "The Beltsville Sperm Sexing Technology: High-Speed Sperm Sorting Gives Improved Sperm Output for In Vitro Fertilization and AI". In: *Journal of the Animal Society* 77.Suppl. 2, pp. 213–220.
- Kamberov, Y. G. et al. (2013). "Modeling Recent Human Evolution in Mice by Expression of a Selected EDAR Variant". In: *Cell* 152, pp. 691–702.
- Kamimura, S., K. Inoue, N. Ogonuki, M. Hirose, M. Oikawa, M. Yo, O. Ohara, H. Miyoshi, and A. Ogura (2013). "Mouse Cloning Using a Drop of Peripheral Blood". In: *Biology of Reproduction* 89.2, pp. 24–30. DOI: 10.1095/biolreprod.113.110098.
- Kass, L. J. (1998). "The ethics of human cloning". In: ed. by L. J. Kass and J. Q. Wilson. Washington: AEI Press. Chap. The wisdom of repugnance, pp. 3–59.
- Kazuki, Y et al. (2011). "Refined human artificial chromosome vectors for gene therapy and animal transgenesis". In: *Gene Therapy* 18, pp. 384–393.
- Kenyon, C. J. (2010). "The genetics of ageing". In: *Nature* 464, pp. 504–512.
- Kingsbury, M. A., S. K. Rehen, J. J. A. Contos, C. M. Higgins, and J. Chun (2003). "Non-proliferative effects of lysophosphatidic acid enhance cortical growth and folding". In: *Nature Neuroscience* 6, pp. 1292–1299.
- Kirkden, R. D. and E. A. Pajor (2006). "Using preference, motivation and aversion tests to ask scientific questions about animals feelings". In: *Applied Animal Behaviour Science* 100, 29–47.
- Kubinyi, E., Z. Virányi, and Ádám Miklósi (2007). "Comparative Social Cognition: From wolf and dog to humans". In: *Comparative Cognition and Behavior Reviews* 2, pp. 26–46.
- Lang, S. (2014). *Toki Pona: The Language of Good*. Tawhid. ISBN: 978-0978292300.
- Lavitrano, M., M. Busnelli, M. G. Cerrito, R. Giovannoni, S. Manzini, and A. Vargiolu (2006). "Sperm-mediated gene transfer". In: *Reproduction, Fertility and Development* 18, pp. 19–23.
- Le Neindre, P., E. Bernard, A. Boissy, X. Boivin, and L. Calandreau (2017). *Animal consciousness*. Tech. rep. European Food Safety Authority. URL: <https://hal.archives-ouvertes.fr/hal-01594939>.

- Li, Y., B. M. von Holdt, A. Reynolds, A. R. Boyko, R. K. Wayne, D.-D. Wu, and Y.-P. Zhang (2013). "Artificial Selection on Brain-Expressed Genes during the Domestication of Dog". In: *Molecular Biology and Evolution* 30.8, pp. 1867–1876.
- Llosa, M., G. Schröder, and C. Dehio (2012). "New perspectives into bacterial DNA transfer to human cells". In: *Trends in Microbiology* 20, pp. 355–359.
- Lyn, H., P. Greenfield, and S. Savage-Rumbaugh (2006). "The development of representational play in chimpanzees and bonobos: Evolutionary implications, pretense, and the role of interspecies communication". In: *Cognitive Development* 21, 199–213.
- Maeder, M. L. et al. (2008). "Rapid Open-Source Engineering of Customized Zinc-Finger Nucleases for Highly Efficient Gene Modification". In: *Molecular Cell* 31, pp. 294–301.
- Mangale, V. S., K. E. Hirokawa, P. R. V. Satyaki, N. Gokulchandran, S. Chikbire, L. Subramanian, A. S. Shetty, B. Martynoga, J. Paul, M. V. Mai, Y. Li, L. A. Flanagan, S. Tole, and E. S. Monuki (2008). "Lhx2 Selector Activity Specifies Cortical Identity and Suppresses Hippocampal Organizer Fate". In: *Science* 319, pp. 304–309.
- Manzini, S., A. Vargiolu, I. M. Stehle, M. L. Bacci, M. G. Cerrito, R. Giovannoni, A. Zannoni, M. R. Bianco, M. Forni, P. Donini, M. Papa, H. J. Lipps, and M. Lavitrano (2006). "Genetically modified pigs produced with a nonviral episomal vector". In: *Proceedings of the National Academy of Sciences* 103, pp. 17672–17677.
- Marschallinger, J. et al. (2015). "Structural and functional rejuvenation of the aged brain by an approved antiasthmatic drug". In: *Nature Communications* 6, p. 8466.
- McLean, C. Y., P. L. Reno, A. A. Pollen, A. I. Bassan, T. D. Capellini, C. Guenther, V. B. Indjeian, X. Lim, D. B. Menke, B. T. Schaar, A. M. Wenger, G. Bejerano, and D. M. Kingsley (2011). "Human-specific loss of regulatory DNA and the evolution of human-specific traits". In: *Nature* 471, pp. 216–219.
- Mellott, T. J., C. L. Williams, W. H. Meck, and J. K. Blusztajn (2004). "Prenatal choline supplementation advances hippocampal development and enhances MAPK and CREB activation". In: *The FASEB Journal* 18, pp. 545–547.
- Midgley, M. (2000). "Biotechnology and Monstrosity - Why We Should Pay Attention to the 'Yuk Factor'". In: *Hastings Center Report* 30.5, p. 10.
- Min, J., C. Noble, D. Najjar, and K. Esvelt (2017). "Daisy quorum drives for the genetic restoration of wild populations". In: *BioRxiv*. DOI: 10.1101/115618. eprint: <https://www.biorxiv.org/content/early/2017/03/21/115618.full.pdf>. URL: <https://www.biorxiv.org/content/early/2017/03/21/115618>.
- Nicol, C. (2006). "How animals learn from each other". In: *Applied Animal Behaviour Science* 100, 58–63.
- Niehrs, C. (2006). "Function and biological roles of the Dickkopf family of Wnt modulators". In: *Oncogene* 25, pp. 7469–7481.
- No, D., T.-P. Yao, and R. M. Evans (1996). "Ecdysone-inducible gene expression in mammalian cells and transgenic mice". In: *Proceedings of the National Academy of Sciences* 90, pp. 3346–3351.
- Oberheim, N. A., T. Takano, X. Han, W. He, J. H. C. Lin, F. Wang, Q. Xu, J. D. Wyatt, W. Pilcher, J. G. Ojemann, B. R. Ransom, S. A. Goldman, and M. Nedergaard (2009). "Uniquely hominid features of adult human astrocytes". In: *The Journal of Neuroscience* 29, pp. 3276–3287.
- Olkowicz, S., M. Kocourek, R. K. Lučan, M. Porteš, W. T. Fitch, S. Herculano-Houzel, and P. Němec (2016). "Birds have primate-like numbers of neurons in the forebrain". In: *Proceedings of the National Academy of Sciences* 113.26, pp. 7255–7260.
- Pepperberg, I. M. (2006). "Cognitive and communicative abilities of Grey parrots". In: *Applied Animal Behaviour Science* 100, 77–86.
- Perry, G. H., B. C. Verrelli, and A. C. Stone (2005). "Comparative Analyses Reveal a Complex History of Molecular Evolution for Human MYH16". In: *Molecular Biology and Evolution* 22, pp. 379–382.
- Prabhakar, S., A. Visel, J. A. Akiyama, M. Shoukry, K. D. Lewis, A. Holt, I. Plajzer-Frick, H. Morrison, D. R. FitzPatrick, V. Afzal, L. A. Pennacchio, E. M. Rubin, and J. P. Noonan (2008). "Human-Specific Gain of Function in a Developmental Enhancer". In: *Science* 321, pp. 1346–1350.
- Price, D. J. (2004). "Lipids make smooth brains gyrate". In: *TRENDS in Neurosciences* 27, pp. 362–363.
- Protocol, C. (2000). *Cartagena Protocol on Biosafety*. Secretariat of the Convention on Biological Diversity. ISBN: 92-807-1924-6.
- Pálffy, R., R. Gardlik, J. Hodosy, M. Behuliak, P. Reško, J. Radvanský, and P. Celec (2006). "Bacteria in gene therapy: bactofection versus alternative gene therapy". In: *Gene Therapy* 13, pp. 101–105.
- Rai, A. and J. Boyle (2007). "Synthetic Biology: Caught between Property Rights, the Public Domain, and the Commons". In: *PLoS Biology* 5.3, e58.
- Rakic, P. (2004). "Genetic Control of Cortical Convolutions". In: *Science* 303, pp. 1983–1984.
- Raven, P. G. (2011). *Uplift ethics and transhuman hubris*. URL: <https://www.velcro-city.co.uk/essays/uplift-ethics-and-transhuman-hubris/>.
- Rendell, L. and H. Whitehead (2001). "Culture in whales and dolphins". In: *Behavioral and Brain Sciences* 24, pp. 309–382.
- Resnik, D. B. (2003). "Patents on Human-Animal Chimeras and Threats to Human Dignity". In: *American Journal of Bioethics* 3.3, pp. 35–36.
- Robert, J. (2006). "The science and ethics of making part-human chimeras in stem cell biology". In: *Journal of the Federation of American Societies for Experimental Biology* 20, p. 843.

- Robert, J. S. and F. Baylis (2003). "Crossing Species Boundaries". In: *American Journal of Bioethics* 3.3.
- Rohner, N., D. F. Jarosz, J. E. Kowalko, M. Yoshizawa, W. R. Jeffery, R. L. Borowsky, S. Lindquist, and C. J. Tabin (2013). "Cryptic Variation in Morphological Evolution: HSP90 as a Capacitor for Loss of Eyes in Cavefish". In: *Science* 342, pp. 1372–1375.
- Rohwer, Y. (2018). "A Duty to Cognitively Enhance Animals". In: *Environmental Values* 27, pp. 137–158.
- Samuel, G. N., M. J. Selgelid, and I. Kerridge (2009). "Regulatory responses to the challenges posed by synthetic biology and synthetic genomics". In: *EMBO Reports* 10, pp. 7–11.
- Savage-Rumbaugh, S., K. Wamba, P. Wamba, and N. Wamba (2007). "Welfare of Apes in Captive Environments: Comments On, and By, a Specific Group of Apes". In: *Journal of Applied Animal Welfare Science* 10.1, pp. 7–19.
- Savulescu, J. (2003). "Human-Animal Transgenesis and Chimeras Might Be an Expression of Our Humanity". In: *American Journal of Bioethics* 3.3, pp. 22–25.
- Scharff, C. and J. Petri (2011). "Evo-devo, deep homology and FoxP2: implications for the evolution of speech and language". In: *Philosophical Transactions of the Royal Society B* 366, pp. 2124–2140.
- Schriner, S. E., N. J. Linford, G. M. Martin, P. Treuting, C. E. Ogburn, M. Emond, P. E. Coskun, W. Ladiges, N. Wolf, H. V. Remmen, D. C. Wallace, and P. S. Rabinovitch (2005). "Extension of Murine Life Span by Overexpression of Catalase Targeted to Mitochondria". In: *Science* 308, p. 1909.
- Seib, D. R., N. S. Corsini, K. Ellwanger, C. Plaas, A. Mateos, C. Pitzer, C. Niehrs, T. Celikel, and A. Martin-Villalba (2013). "Loss of Dickkopf-1 Restores Neurogenesis in Old Age and Counteracts Cognitive Decline". In: *Cell Stem Cell* 12, pp. 204–214.
- Senechal, S. (2009). *Dogs Can Sign, Too! A breakthrough method for teaching your dog to communicate to you*. TenSpeed Press.
- Shao, Z., H. Zhao, and H. Zhao (2009). "DNA assembler, an in vivo genetic method for rapid construction of biochemical pathways". In: *Nucleic Acids Research* 37, e16. DOI: 10.1093/nar/gkn991.
- Sherringham, T. (2008). "Mice, Men, and Monsters: Opposition to Chimera Research and the Scope of Federal Regulation". In: *California Law Review* 96, pp. 765–800.
- Siegel, A. A. (2003). "The Moral Insignificance of Crossing Species Boundaries". In: *American Journal of Bioethics* 3.3, pp. 33–34.
- Smith, K. and C. Spadafora (2005). "Sperm-mediated gene transfer: applications and implications". In: *BioEssays* 27, pp. 551–562.
- Smith, R. (2014). "Complexity in animal communication: estimating the size of N-Gram structures". In: *Entropy* 16, pp. 526–542.
- Snell-Rood, E. C. and N. Wick (2013). "Anthropogenic environments exert variable selection on cranial capacity in mammals". In: *Proceedings of the Royal Society of London B* 280, p. 20131384.
- Stapledon, O. (1944). *Sirius: A Fantasy of Love and Discord*. Secker and Warburg.
- Starling, M., N. Branson, D. Cody, T. Starling, and P. McGreevy (2014). "Canine Sense and Sensibility: Tipping Points and Response Latency Variability as an Optimism Index in a Canine Judgement Bias Assessment". In: *PLoS ONE* 9(9), e107794.
- Stedman, H. H., B. W. Kozyak, A. Nelson, D. M. Thesier, L. T. Su, D. W. Low, C. R. Bridges, J. B. Shrager, N. Minugh-Purvis, and M. A. Mitchell (2001). "Myosin gene mutation correlates with anatomical changes in the human lineage". In: *Nature* 428, pp. 415–418.
- Stemmer, W. P., A. Cramer, K. D. Ha, T. M. Brennan, and H. L. Heyneker (1995). "Single-step assembly of a gene and entire plasmid from large numbers of oligodeoxyribonucleotides". In: *Gene* 164, pp. 49–53.
- Sun, L., A. A. S. Akha, R. A. Miller, and J. M. Harper (2009). "Life-Span Extension in Mice by Prewaning Food Restriction and by Methionine Restriction in Middle Age". In: *Journal of Gerontology: BIOLOGICAL SCIENCES* 64A.7, pp. 711–722.
- Tarkowski, A. (1998). "Mouse chimaeras revisited: recollections and reflections". In: *International Journal of Developmental Biology* 42, pp. 903–908.
- Toro, R., M. Perron, B. Pike, L. Richer, S. Veillette, Z. Pausova, and T. Paus (2008). "Brain size and folding of the human cerebral cortex". In: *Cerebral Cortex* 18, pp. 2352–2357.
- Trut, L. N., I. Z. Plyusnina, and I. N. Oskina (2004). "An Experiment on Fox Domestication and Debatable Issues of Evolution of the Dog". In: *Russian Journal of Genetics* 40, 644–655.
- Vajta, G. and H. Callesen (2012). "Establishment of an efficient somatic cell nuclear transfer system for production of transgenic pigs". In: *Theriogenology* 77, pp. 1263–1274.
- Vallender, E. J., N. Mekel-Bobrov, and B. T. Lahn (2008). "Genetic basis of human brain evolution". In: *Trends in Neurosciences* 31, pp. 637–644.
- Vullioud, C., E. Davidian, B. Wachter, F. Rousset, A. Courtiol, and O. P. Höner (2019). "Social support drives female dominance in the spotted hyaena". In: *Nature Ecology and Evolution* 3, pp. 71–76.
- Wakayama, S., T. Kohda, H. Obokata, M. Tokoro, C. Li, Y. Terashita, E. Mizutani, V. T. Nguyen, S. Kishigami, F. Ishino, and T. Wakayama (2013). "Successful Serial Recloning in the Mouse over Multiple Generations". In: *Cell Stem Cell* 12, pp. 293–297.

- Watson, C., J. Provis, and S. Herculano-Houzel (2012). “What Determines Motor Neuron Number Slow Scaling of Facial Motor Neuron Numbers With Body Mass in Marsupials and Primates”. In: *The Anatomical Record* 295, pp. 1683–1691.
- Wei, F. (2001). “Genetic enhancement of inflammatory pain by forebrain NR2B overexpression”. In: *Nature Neuroscience* 4.2, pp. 164–169.
- Weisbecker, V. and A. Goswami (2010). “Brain size life history and metabolism at the marsupial placental dichotomy”. In: *Proceedings of the National Academy of Sciences* 107, pp. 16216–16221.
- Wheeler, P. E. (1992). “The influence of the loss of functional body hair on the water budgets of early hominids”. In: *Journal of Human Evolution* 23, pp. 379–388.
- Wilkins, A. S., R. W. Wrangham, and W. T. Fitch (2014). “The Domestication Syndrome in Mammals A Unified Explanation Based on Neural Crest Cell Behavior and Genetics”. In: *Genetics* 197, pp. 795–808.
- Windrem, M. S., S. J. Schanz, C. Morrow, J. Munir, D. Chandler-Militello, S. Wang, and S. A. Goldman (2014). “A Competitive Advantage by Neonatally Engrafted Human Glial Progenitors Yields Mice Whose Brains Are Chimeric for Human Glia”. In: *Journal of Neuroscience* 34.48, pp. 16153–16161.
- Wise, S. M. (2011). “Legal personhood and the Nonhuman Rights Project”. In: *Animal Law* 17. URL: <https://www.lclark.edu/live/files/8137-171-wise>.
- Yan, L., D. E. Vatner, P. O’Connor, A. Ivessa, H. Ge, W. Chen, S. Hirotani, Y. Ishikawa, J. Sadoshima, and S. F. Vatner (2007). “Type 5 Adenylyl Cyclase Disruption Increases Longevity and Protects Against Stress”. In: *Cell* 130, pp. 247–258.