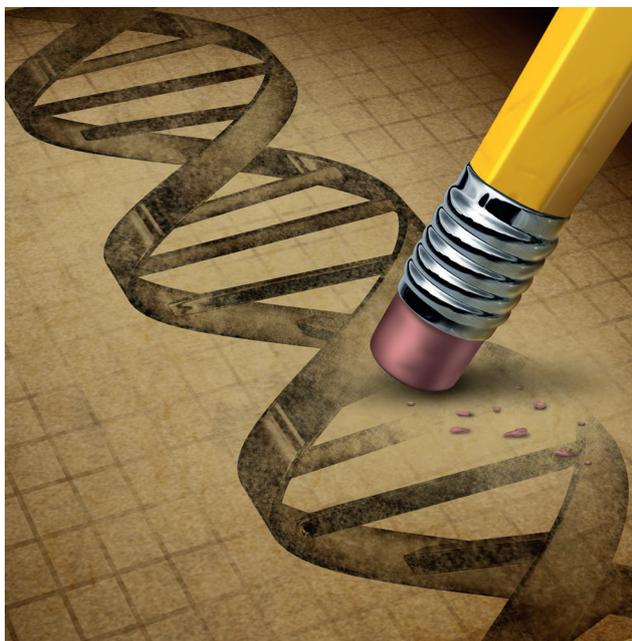


Le laboratoire, source de vie

Les multiples possibilités d'application de la biologie de synthèse sont synonymes à la fois d'opportunités et de risques.

La «biologie de synthèse» – qu'es-aco? Alors même que la biologie, science de la vie, est la description et l'étude de tout ce qui est «naturel», le terme «de synthèse» évoque au contraire «l'artificiel». Comment cela est-il compatible? L'objectif de la biologie de synthèse n'est pas seulement d'étudier et de décrire les processus de vie, mais de concevoir ou de transformer ces processus, voire de les imiter totalement dans des systèmes artificiels. Pour cela, on a également recours à des connaissances et des méthodes issues de la biologie moléculaire et de la chimie organique, mais aussi des nanotechnologies, des technologies de l'information et, bien sûr, des sciences de l'ingénierie.¹

La biologie de synthèse est une discipline encore assez récente. Elle est la promesse de solutions face aux goulots d'étranglement et aux menaces que l'humanité doit aujourd'hui affronter, que ce soit pour l'approvisionnement en denrées alimentaires et en médicaments ou en matière de disponibilité des carburants et de pollution de l'environnement. Les possibilités d'application de cette technologie comme sa dénomination (qui a fait son apparition il y a une bonne dizaine d'années) ont une résonance ambivalente.



La biologie de synthèse permet de modifier le génome

Les projets de Christina Smolke et de son équipe, de l'Université de Stanford, aux Etats-Unis, illustrent à la perfection la manière dont travaillent les bioingénieurs. «Nous allons entrer dans une nouvelle ère dans laquelle nous ne serons plus contraints de nous limiter à ce que la nature peut faire», indique l'ingénieure en chimie et biologiste cellulaire. Selon elle, les processus observés dans la nature pourraient être «empruntés», notamment pour la fabrication de médicaments, et intégrés dans des usines miniatures vivantes qui produiraient finalement ce que l'on désire grâce à l'ingénierie génétique.²

Les petites fabriques miniatures évoquées par C. Smolke sont des cellules de levure. Dans le laboratoire de la chercheuse, ces fabriques produisent des médicaments – une aptitude que les levures ne possèdent pas naturellement. Les levures de Christina Smolke synthétisent des opioïdes comme la thébaïne et l'hydrocodone, substances que l'on utilise en médecine, habituellement tirées du pavot. Chaque année, 250 000 hectares de pavot sont cultivés dans le monde pour leur production. A l'avenir, des milliards de cellules de levure devraient aussi pouvoir produire les opioïdes demandés, mais en occupant une surface nettement moins importante.

L'équipe de C. Smolke a doté les levures d'une machinerie moléculaire capable d'accomplir cette tâche. Plus de 20 enzymes sont impliquées dans le processus de synthèse qui se déroule au sein de ces nanofabriques. Toutes ne sont pas issues du pavot. Certaines proviennent de bactéries, voire même de rats. Les chercheurs de Stanford ont introduit les plans de construction génétiques de ces enzymes dans les levures, qui ont fini par fabriquer les substances médicinales désirées à partir de sucre.³

C. Smolke estime que c'est comme si on avait rassemblé pour une expédition sur Mars quelques dizaines de soldats de différents bataillons qui n'ont jamais travaillé ensemble. On prépare les soldats – les différentes enzymes, selon la comparaison de C. Smolke – à agir ensemble sur un terrain encore totalement inconnu (les cellules de levure). L'équipe a signé son dernier coup de maître en réussissant à fabriquer ainsi de la noscapine, substance naturelle également issue du pavot qui est utilisée en médecine pour calmer la toux. Lors d'expérimentations animales, cet alcaloïde a en outre empêché la formation de métastases lors de cancer du sein et de la prostate.⁴

La biologie de synthèse n'a pas uniquement recours aux cellules de levure en tant que nanofabriques – elle utilise aussi des bactéries ou des algues. A partir de ces éléments, les scientifiques essaient de produire des médicaments, des vaccins, des produits chimiques ou même des carburants. Il y a quelques années, des chercheurs californiens sont notamment parvenus à fabriquer – par fermentation – à partir de bactéries, du butane-1,4-diol, un produit chimique utilisé en grandes quantités dans l'industrie. A ce jour, on ne connaît aucun organisme qui produise du butane-1,4-diol dans la nature.⁵

Autre application: des micro-algues génétiquement modifiées produisent une huile d'algues que l'on prévoit d'utiliser en tant que substitut à l'huile de palme pour la fabrication de lessives. De la vanilline (arôme) qui n'est plus produite par voie biotechnologique ou grâce à la chimie de synthèse, mais à l'aide de cellules de levure génétiquement modifiées est déjà commercialisée aux Etats-Unis depuis 2014. Pour cela, la machinerie moléculaire qui permet aux plantes de synthétiser naturellement de la vanilline a été introduite dans des levures.⁶

La biologie de synthèse laisse présager la création de plantes utiles présentant des propriétés améliorées (une teneur plus élevée en nutriments ou en vitamines, une résistance aux parasites et à la sécheresse, p. ex.). Quelques groupes travaillent sur des micro-organismes créés sur mesure pour détecter les polluants environnementaux et les neutraliser immédiatement. Certains chercheurs voient même dans cette technologie une possibilité de «ressusciter» des espèces animales disparues de notre planète comme le mammouth.

La perspective de pouvoir produire en laboratoire de nouveaux organismes ou de nouvelles unités fonctionnelles avec des caractéristiques pratiquement inépuisables suscite l'enthousiasme des investisseurs. On estime que par rapport à 2011, le montant total investi en 2016 à l'échelle mondiale dans des projets de recherche en biologie de synthèse a triplé pour atteindre 1,2 milliard de dollars.⁷ Certains investisseurs voient dans l'ADN (en tant que successeur du silicium) le nouveau matériau programmable du futur.

Mais les risques de la nouvelle technologie sont au moins aussi grands que l'enthousiasme et les opportunités qui lui sont associés. «La biologie de synthèse diffère de la machine à vapeur sur un point essentiel: on ne travaille justement pas avec une machine, mais avec des organismes vivants qui peuvent développer une vie propre», précise la microbiologiste Margret Engelhard, de l'Académie européenne de recherche sur les conséquences des évolutions technico-scientifiques.⁸ Selon la scientifique, on peut donc prévoir la manière dont ces ma-



La biologie de synthèse permet de produire des plantes utiles améliorées

chines doivent fonctionner, mais pas la manière dont leur vie propre va évoluer. «Les produits de la biologie de synthèse peuvent avoir des caractéristiques imprévisibles. De plus, il est quasiment impossible de revenir en arrière avec des êtres vivants complexes qui se multiplient de manière autonome et interagissent avec leur environnement», souligne l'association allemande de biologie dans une publication.⁹

L'idée de ressusciter des espèces animales éteintes à l'aide de la biologie de synthèse paraît attrayante. C'est moins le cas lorsque des chercheurs produisent des agents pathogènes qui avaient été éradiqués ou étaient sur le point de l'être. En 2002, des chercheurs sont par exemple parvenus à reproduire le virus de la poliomyélite en laboratoire, alors même que l'OMS essaye précisément de le rayer de la surface du globe depuis 30 ans dans le cadre d'une campagne de longue haleine intitulée «Global Polio Eradication Initiative» (GPEI).¹⁰ Il en va de même pour le virus de la variole, qui était éradiqué depuis 1980 et que des scientifiques canadiens ont produit artificiellement en laboratoire en 2017 – des réussites douteuses, représentant un danger potentiel. Les conséquences de la réapparition, suite à un accident ou dans un contexte bioterroriste, d'un agent

pathogène contre lequel la population mondiale ne posséderait plus aucune protection immunitaire sont inconcevables.

L'exemple des agents pathogènes montre à quel point la biologie de synthèse est synonyme à la fois d'opportunités et de risques. Des chercheurs néerlandais produisent par exemple des microorganismes artificiels pour les transformer en des vaccins novateurs. De petites billes entourées d'une enveloppe lipidique sont dotées d'outils moléculaires minimalistes. L'antigène contre lequel une protection immunitaire doit être développée est alors synthétisé directement dans les billes. De plus, des médiateurs qui stimulent le système immunitaire sont produits. Comme une sorte de module vaccinal de base, ces microbes artificiels pourraient être dotés de différents plans de fabrication génétiques pour les agents pathogènes contre lesquels une protection vaccinale doit être obtenue. Lors de tests chez la souris, ce type de vaccination a généré une réponse en anticorps plus forte que celle obtenue avec la vaccination de contrôle aussi testée.¹¹

Avec les outils que sont pour eux l'ADN et le génome, les bioingénieurs peuvent produire des cellules artificielles et des cellules avec un génome minimal,



Cellules de levure dans une boîte de Pétri

modifier des biomolécules et «re»-programmer des cellules. C'est sur ce dernier axe que travaille l'un des pionniers de la biologie de synthèse: Ron Weiss, du Massachusetts Institute of Technology de Cambridge, aux Etats-Unis. L'équipe de Ron Weiss fabrique des circuits biologiques – à l'instar de circuits électriques – grâce auxquels elle dote les cellules de nouvelles caractéristiques. Pour pouvoir évaluer dans quelle mesure ses «mises à niveau cellulaires» qui comportent trois à 15 gènes sont sûres et efficaces, le chercheur teste notamment ses programmes biologiques sur des souris de laboratoire.¹²

A la différence d'une thérapie génique classique qui consiste à uniquement introduire un gène dans les cellules pour corriger une anomalie à l'origine d'une maladie, R. Weiss introduit un petit programme qui permet de mieux contrôler l'intensité et le moment de l'intervention thérapeutique. L'équipe de R. Weiss utilise notamment des virus herpès simplex modifiés qui infectent et détruisent uniquement les cellules cancéreuses de l'organisme¹³. Cette approche a déjà été un succès sur des tumeurs mammaires, cutanées et cérébrales lors d'expérimentations chez la souris. Il reste cependant un long chemin à parcourir avant une utilisation chez l'être humain.

Sources:

- ¹ <https://www.synthetische-biologie.mpg.de>
- ² <https://med.stanford.edu/news/all-news/2018/04/researchers-engineer-yeast-to-manufacture-complex-medicine.html>
- ³ <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4924617/>
- ⁴ <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29610307>
- ⁵ <https://www.nature.com/articles/nchembio.580>
- ⁶ <http://dip21.bundestag.de/dip21/btd/18/072/1807216.pdf>
- ⁷ <https://www.reuters.com/article/us-science-life-synthetic-investment/how-artificial-life-spawned-a-billion-dollar-industry-idUSKBN178168>
- ⁸ <https://www.3sat.de/page/?source=/scobel/158557/index.html>
- ⁹ <https://www.vbio.de/themenspektrum/synthetische-biologie/chancen-und-risiken/#c1254>
- ¹⁰ <http://polioeradication.org>
- ¹¹ <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21949673>
- ¹² <https://www.tagesspiegel.de/wissen/neue-genmedizin-mit-apps-gegen-krankhe-zellen/20942568.html>
- ¹³ <http://science.sciencemag.org/content/359/6376/eaad1067>

Il serait souhaitable de pouvoir comprendre les mécanismes complexes de l'organisme sans expérimentation stressante pour les animaux. Ce n'est malheureusement pas encore le cas aujourd'hui. Le dilemme persistera encore longtemps: pratiquer la recherche fondamentale sans essais sur des animaux signifierait renoncer à tout progrès médical. «L'Écho des souris» veut expliquer pourquoi et, à cette fin, relate des réussites médicales qui n'auraient pas été possibles sans l'expérimentation animale.

IMPRESSUM

Editeurs:



Basel Declaration Society, www.basel-declaration.org

Recherche pour la vie

www.forschung-leben.ch | www.recherche-vie.ch | www.research-life.ch

Auteur: Dr. Ulrike Gebhardt

Rédaction: Dr. Sabine Schrimpf, directrice