

ATELIER 2014 de la PLATEFORME GENETIQUE ET SOCIETE
NOUVELLES BIOTECHNOLOGIES ET SCIENCE/SOCIETE/NATURE

Biologie de synthèse : enjeux et risques

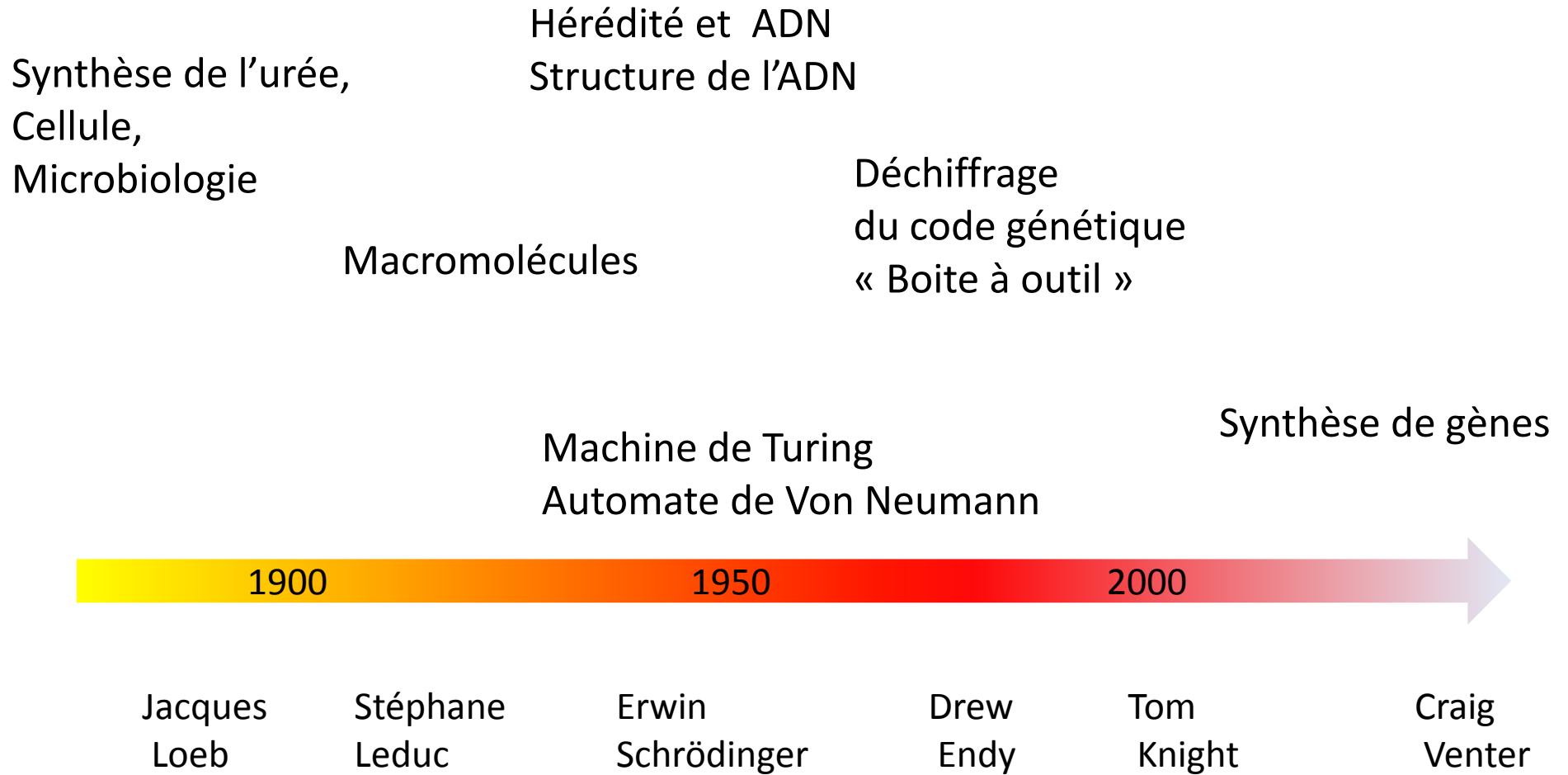
Pour toute utilisation du contenu de cette présentation, veuillez citer l'auteur, son organisme d'appartenance, la plateforme « génétique et société », l'atelier et la date. Merci.

ATELIER 2014 de la PLATEFORME GENETIQUE ET SOCIETE
NOUVELLES BIOTECHNOLOGIES ET SCIENCE/SOCIETE/NATURE

Biologie de synthèse : enjeux et risques

Introduction

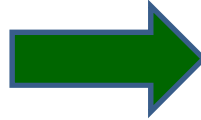
Les origines



Automates et biologie

1961: Régulation dans la cellule

Jacques Monod and François Jacob

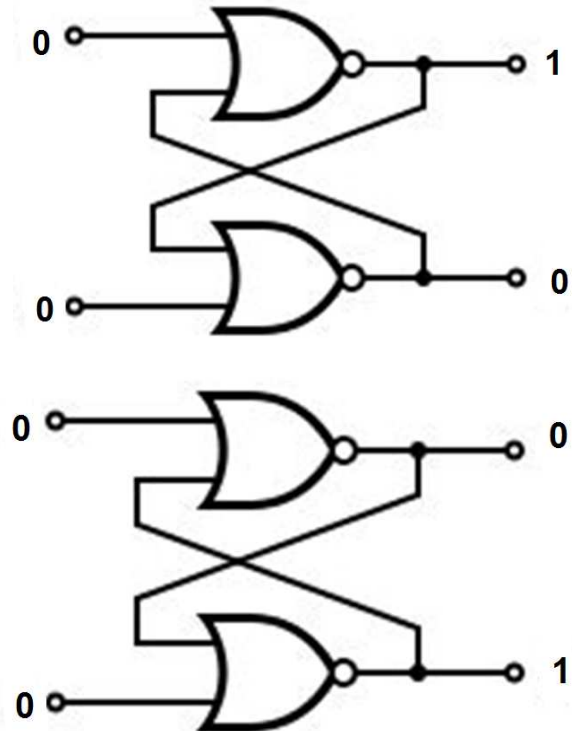


1999 - 2000: Circuits logiques génétiques

T. S. Gardner, C. R. Cantor & J. J. Collins

M. B. Elowitz & S. Leibler

Système logique à deux états



Bascule génétique du bactériophage λ

Multiplication

Intégration génome

Renaissance du concept dans les années 2000

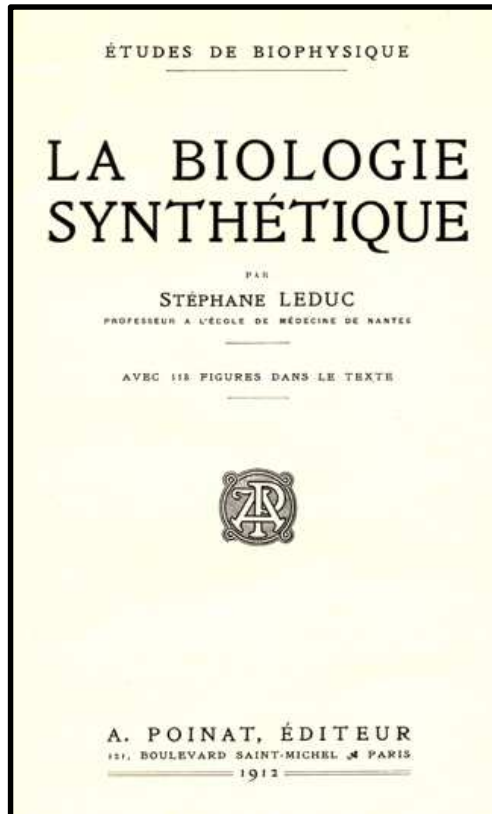
Réseau	Organisme
Ordinateur	Cellule
Module	Voie métabolique
Circuit	Réaction biochimique
Composant	Protéine-gène

Promeut une approche d'ingénierie

- Standardisation
- Découplage
- Abstraction

Mais pas si simple

- ✓ Biobricks (collection de séquences ADN) - Registre des composants bio. standards
- ✓ L'iGEM (*Compétition internationale de machines génétiquement modifiées*),



La biologie de synthèse

1912: Stéphane Leduc décrit le cheminement d'une science arrivant à maturité : descriptive, analytique, synthétique (par exemple la chimie)

2013

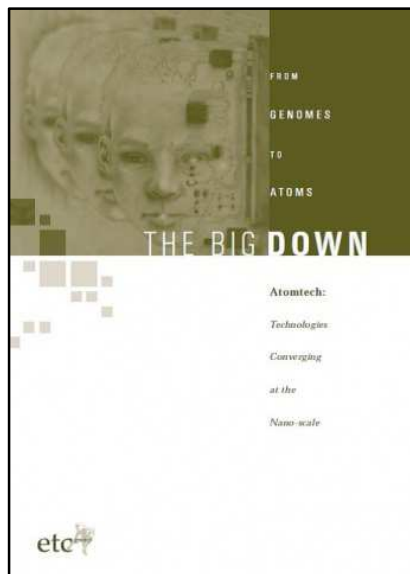
- Pas de définition mais des concepts qui reviennent
- Démarche d'ingénieur
- Modélisation, calcul
- Appliqué
- N'existe pas dans la nature

Continuité ou nouvelle manière de travailler ?

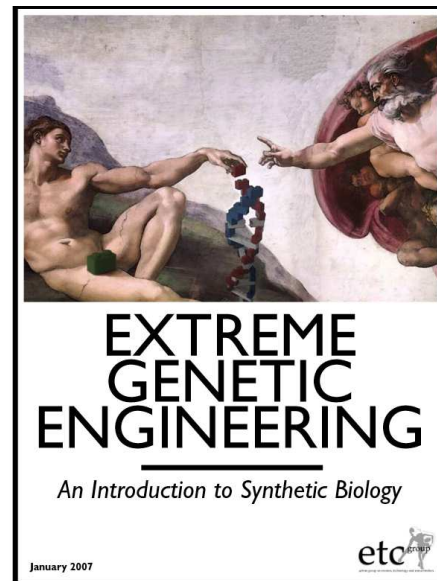
Marketing ou réelle rupture ?



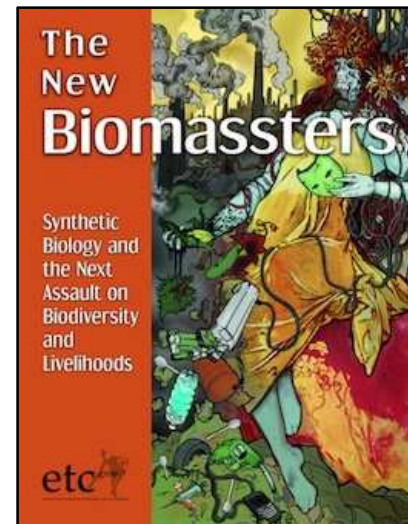
Des réactions



2004



2007



2010



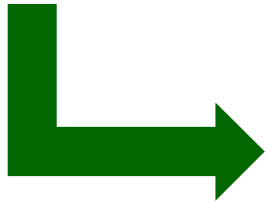
2012

Différentes voies

- **Modification (utilisation) de cellules**

- Modification de la chimie d'une cellule

- **Création de formes de vie**



- Organismes avec génomes synthétiques
- Organismes fondés sur une biologie différente de la notre
- Protocellules

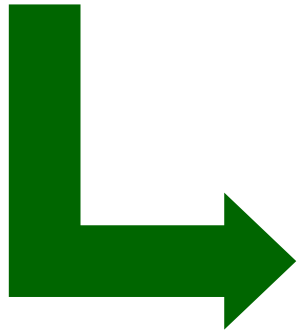
ATELIER 2014 de la PLATEFORME GENETIQUE ET SOCIETE
NOUVELLES BIOTECHNOLOGIES ET SCIENCE/SOCIETE/NATURE

Biologie de synthèse : enjeux et risques

Synthèse de molécules

Synthèse de molécules

- De nombreuses réactions chimiques se déroulent au sein du vivant dans des conditions « douces » et sont catalysées par des protéines (les enzymes)
- Parmi les produits de réactions de très nombreuses petites molécules
De très nombreuses substances souvent spécifiques des espèces
- Certaines exploitées par l'homme : drogues, médicaments , alcool, colorants,... avant que la chimie de synthèse ne prenne parfois le relais



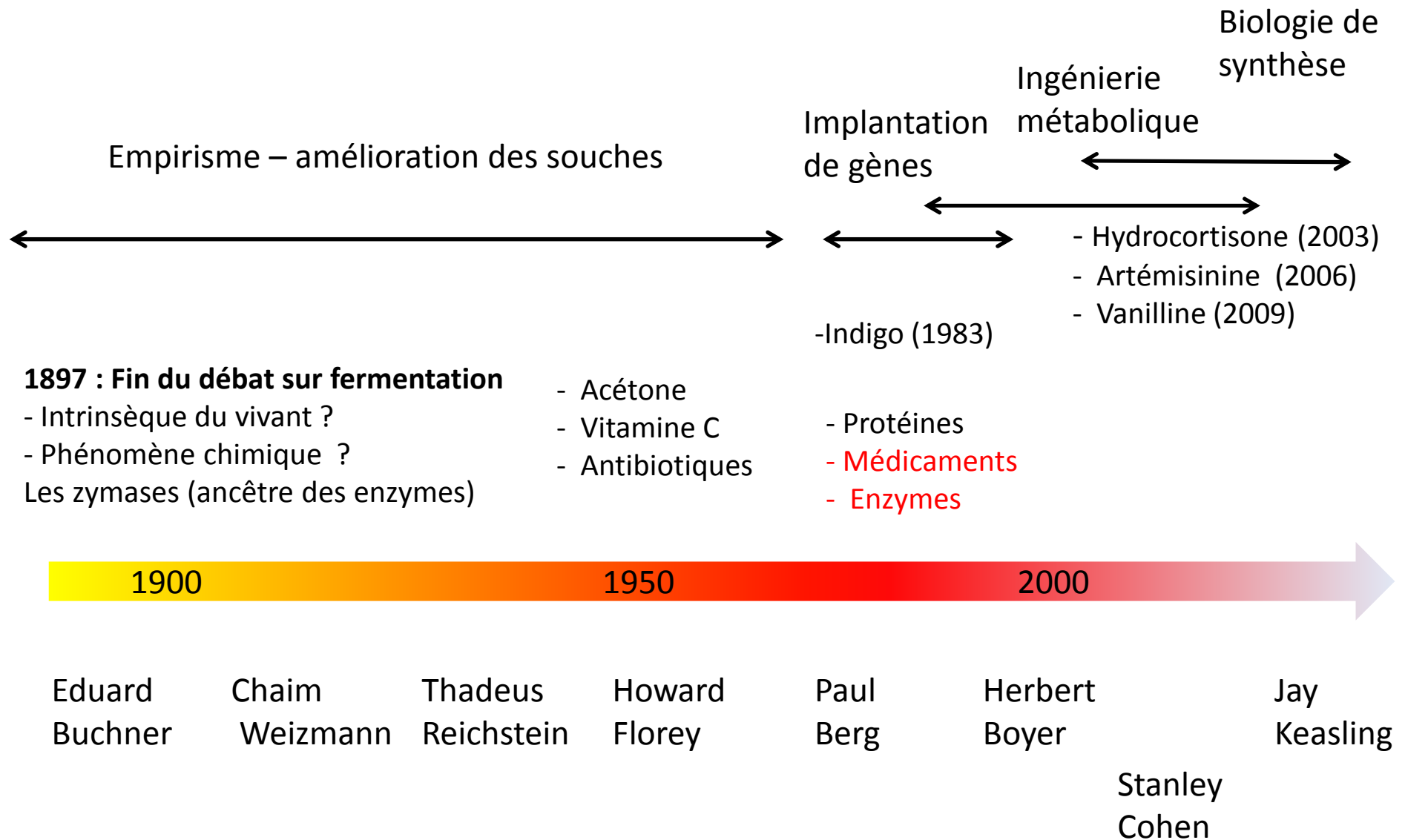
Utiliser les biotechnologies pour créer d'autres substances dans des plantes ou des micro-organismes :

- Dans des conditions plus avantageuses
- Procédés plus respectueux de l'environnement

Biologie de synthèse :

- Procédés n'existant pas dans la nature
- Elargir le champs des molécules possibles

De la fermentation à la biologie de synthèse



Le cas de l'artémisinine

Thème souvent présenté comme emblématique de la biologie de synthèse

L'armoise annuelle. Utilisée en médecine chinoise depuis 2000 ans

1970 : Youyou Tu et al isolent l'artémisinine, qui soigne le paludisme.

2000: Utilisation croissante (résistance aux autres traitements).

Besoin mondial de l'ordre de 150 à 200 t (30 à 40 mille ha).

Prix et quantités fluctuants (300\$/kg)

2006: Jay Keasling et al. Fabrication à partir de bactérie modifiée (gènes de 3 espèces) + une étape chimique. Puis 7 ans d'étude pour passage à l'échelle industrielle.

2013: Sanofi démarre la production et annonce 50-60 t/an en 2014. Prix comparable a produit issu de l'armoise.

Voir aussi: <http://biologie-synthese.cnam.fr/servlet/com.jsbsoft.jtf.core.SG>

Quels usages ?

Chimie/Matériaux

- Utiliser le carbone issu de la biomasse
- Molécules moins polluantes

Energie

- Biocarburants

Applications en santé

- Médicaments, vaccins, thérapies

Agriculture-agroalimentaire

- Capteurs, intrants. Nouvelles espèces
- Enzymes

Défense

Les 12 principes de la chimie verte

1. Prévention
2. Économie d'atomes
3. Synthèses chimiques moins nocives
4. Conception de produits chimiques plus sécuritaires
5. Solvants et auxiliaires plus sécuritaires
6. Amélioration du rendement énergétique
7. Utilisation de matières premières renouvelables
8. Réduction de la quantité de produits dérivés
9. Catalyse
10. Conception de substances non-persistantes
11. Analyse en temps réel de la lutte contre la pollution
12. Chimie essentiellement sécuritaire afin de prévenir les accidents

Autres !

Poisson fluorescent

Plante fluorescente

Synthèse de molécules: Risques et débats

- Pillage des ressources – compétition avec alimentation
Aspects économiques – situation de dépendance
- Risque pour l'environnement et la biodiversité (notamment si non confiné).
- Risque pour les travailleurs et la population

Sujets de débats (relevés par Claire Marris sur le site de Sci Dev Net)

- ETC group : Cela pourrait ruiner les agriculteurs qui vivent de cette culture
- OXFAM: Vision simpliste (un prix bas, n'est pas le seul facteur de succès)
- Situation instable (amélioration du procédé → déstabilisation)
- Promesses pour l'instant non tenues : prix finalement élevé, similaire aux OGM

-
- Règlementation sur les OGM
 - Mais à terme :
 - Difficultés dues à l'absence d'organisme de référence
 - Comment gérer au cas par cas

**Atelier Syn Bio
(Paris 2012)**

ATELIER 2014 de la PLATEFORME GENETIQUE ET SOCIETE
NOUVELLES BIOTECHNOLOGIES ET SCIENCE/SOCIETE/NATURE

Biologie de synthèse : enjeux et risques

Synthèse de virus et de microorganismes

Un peu d'histoire

1967: Fabrication
de l'ADN du phage phi 174

1977: Séquençage du
génomme du phi 174 (5384 pb)

1981 : Séquençage du
Virus de la polio (7500 pb)

Synthèse de
morceaux ADN

2002: Synthèse du virus
de la polio

2003: Assemblage
du phi 174

2005: Virus de la
grippe de 1918

2010: Mycoplasma
mycoides (1000000 bp)



Arthur
Kornberg

Frederick
Sanger

Marvin
Caruthers

Eckard
Wimmer

Terrence
Tumpey

Craig
Venter

Virus de la Grippe A

- **8 brins d'ARN**

- Mutations fréquentes
- Possibilité de réassortiments entre les brins

Hémagglutinine

- Sert à l'ancrage sur les cellules cible
- Détermine en bonne partie les espèces vulnérables

H1N1	Grippe espagnole (1918)	20 millions
H2N2	Grippe asiatique (1957)	2 millions
H3N2	Grippe de Hong Kong (1968)	1 million
H1N1	Nouveau virus (2009)	20 000

	Grippe aviaire transmissible	
H5N1	Grippe aviaire (2004)	centaines
etc		

Sommes nous loin d'une mutation du virus de la grippe aviaire qui le rendrait transmissible entre humains ?

Travaux sur la grippe aviaire

→ Imitation des mutations naturelles du virus de la grippe aviaire (« gain de fonction »)

Publication dans Nature en 2012 de Imai et al. (Université du Wisconsin):

- Virus H5N1/H1N1. Mutations aléatoire du gène HA + 7 gènes du virus humain H1N1 de 2009
- Sélection de virus capable de reconnaître des cellules de modèles humains
- **Jeu de 4 mutations rendant l'hémagglutinine potentiellement transmissible à l'homme.**

Publication dans Science en 2012 de Herfst et al. (Centre médical Erasme aux Pays Bas):

- Virus H5N1 avec mutations du gène HA pour le « rapprocher » de la cible humaine
- Sélection artificielle des virus les plus capables de se transmettre
- **Jeu de 5 mutations conduisant à un virus H5N1 transmissible entre mammifères**

Controverse liée à ces travaux fin 2011

Bref moratoire en 2012 sur ces expériences, le temps de la réflexion

Modification des règles de financement de programmes par les agences US

Dilemme

Intérêt médical ou sécurité sanitaire :

- Prévoir de nouvelles pandémies
- Génome = nouvelles connaissances
 - pour mettre au point des les traitements
 - pour identifier ou comprendre un agent pathogène
- Mise au point de vaccins (fabrication de virus non dangereux)

Risque :

- Fuite de ces virus inédits dans la nature ?
- Fuite ou dissémination volontaire de microorganismes ?
- Mettre dans le domaine public des informations pour fabriquer des virus dangereux

Sept critères du NIH

- Virus qui pourraient être créés suite à un processus naturel
- Questions impactant la santé publique
- Pas de méthode alternatives
- Gestion de la biosécurité (personnel et public)
- Recherche destinée à être largement diffusée
- Financement compatible avec transparence et gouvernance du projet

Les travaux de E. Wimmer ont fait prendre conscience qu'un virus dont on connaît le génome ne peut plus être considéré comme éradiqué.

Conclusions

Biologie de synthèse

- Pas de définition établie
- Avis partagé sur son caractère de ruptures

Bénéfices annoncés (non spécifiques de la biologie de synthèse)

- Economie bio-sourcée
- Recherche médicale

Sujets de débats : (parfois non spécifiques de la biologie de synthèse et même de la biologie)

- Risques (agents pathogènes, biodiversités)
- Aspects économiques et politique
- Dimension symbolique