



La biologie synthétique : enjeux, perspectives/risques

Geneviève FIORASO, députée, OPECST

Sciences-Po Paris, mardi 6 décembre 2011

La biologie synthétique : un enjeu scientifique, économique, sociétal

- un enjeu politique : rapport demandé à l'Opecst, en cours de finalisation, à la demande de la Présidente de la commission des affaires culturelles et éducation
- un objectif : éclairer le Parlement et l'opinion sur un sujet sensible (vie artificielle, OGM, nanotechnologies...)
- une intention politique : poser les bases d'une discussion sereine et argumentée sur le fond, en présentant un état de l'art international de la recherche scientifique, les avantages et risques des applications, les modalités d'un dialogue avec la société

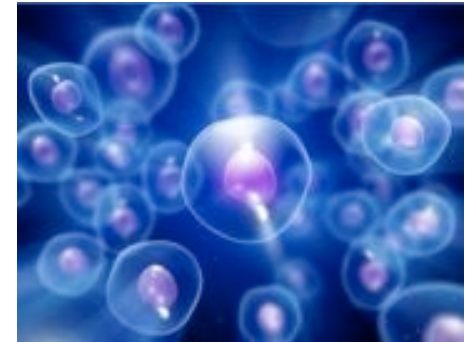
ENGINEERING
GENETICALLY MODIFIED ORGANISMS
CELLS
RISKY FUTURISTIC ARTIFICIAL ACADEMIC PRACTICAL BIOMATERIALS
MOLECULAR CHEMISTRY GENETICS



Biologie synthétique : historique

- des présentations différentes, parfois contradictoires : révolution du siècle, avec une rupture scientifique et technologique/discipline émergente et/ou continuité de la génomique et de la biologie des systèmes
- introduction de la notion : Stéphane Leduc, biologiste français (1853 -1939) : « *la biologie est une science comme les autres... elle doit être successivement descriptive, analytique et synthétique* »
- un développement qui s'accélère depuis 10 ans, avec des jalons importants :
 - 1965 : prix Nobel à Robert Burns Woodward pour la synthèse de molécules organiques complexes (quinine, strychnine, chlorophylle, colchicine...)
 - 1970 : synthèse d'un gène codant : marque le début de l'ingénierie génétique
 - 1972-1973 : construction d'une molécule d'ADN hybride recombinée et synthèse de la vitamine B12
 - 1984 : synthèse d'un gène codant pour une protéine par le laboratoire de Steven Benner
 - 1995 : séquençage du premier génome bactérien et synthèse du premier long gène
 - 2004 : premier congrès mondial de biologie synthétique à Boston au MIT
 - 2008-2010 : Craig Venter re-synthétise de façon artificielle un génome bactérien et l'introduit ensuite avec succès dans une bactérie hôte

Prédominance recherche US – décalage 1^{er} congrès scientifique/recherches labos



Définition et démarches de la biologie synthétique

- Définition consensuelle au sein du programme européen Synbiology (6^{ème} PCRD), avec un partenariat français (Pr Kepes), allemand, américain, grec, portugais :

« C'est l'ingénierie de composants et systèmes biologiques qui n'existent pas dans la nature et la réingénierie d'éléments existants : elle porte sur le design intentionnel de systèmes biologiques artificiels, plutôt que sur la compréhension de la biologie naturelle ».

- Malgré tout, un statut hétérogène, et des interrogations :
« Lorsque l'on demande à 5 personnes de définir la biologie synthétique, il y a 6 réponses » selon une scientifique américaine.
Ou Joël de Rosnay : *« Dans le domaine de la BS, personne ne sait de quoi il est question : biologie de synthèse ou biologie synthétique ? Est-ce une super chimie ? Une super bio-programmation ? Une super nanotechnologie ? »*
- Au Canada, on parle d'ingénierie biologique.

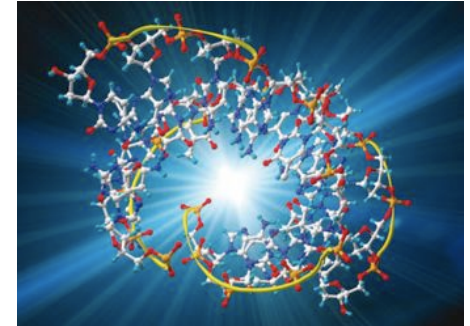
**Synthetic
Biology
Dialogue**



Biologie synthétique :

les différentes approches de la recherche (1)

- la recherche sur la **protocellule**, de type « bottom-up » : reconstitution de cellules vivantes à partir du vivant. Selon Pr Jean Weissenbach, cela relève de la science fiction et donne l'illusion de créer la vie
- l'ingénierie cellulaire à l'échelle du génome : recherche, de type « top-down », du **génom minimal** (200 gènes au minimum pour faire vivre une cellule). Possibilité ensuite de l'introduire dans un organisme vivant, de le répliquer et de le rendre fonctionnel. Cf annonces « hype » de Craig Venter qui prétend en 2008 puis en 2010 avoir « créé la vie », se comparant implicitement à Dieu
- la **construction de machines ADN** : approche initiée par des ingénieurs formés ensuite à la biologie, appliquant les méthodes de l'ingénierie à la biologie. Initiateur : Drew Andy, cofondateur de l'initiative BioBricks (briques du vivant), à l'origine du concours IGEM –International Genetically Engineered Machine- créé en 2004 au MIT pour les étudiants du monde entier. Participation d'équipes françaises à des projets utilisant des éléments de base pour imaginer des bactéries capables de toutes sortes de fonctions.



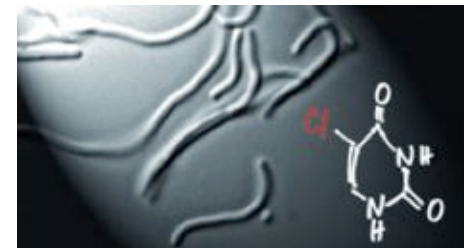
Biologie synthétique : les différentes approches de la recherche (2)

- **Réécriture du code génétique** : au-delà des 4 bases de l'ADN : AGTC (jusqu'à 12)

Recherche initiée par Steven Brenner, commercialisation de cet alphabet génétique sous licence, servant au développement de tests génétiques

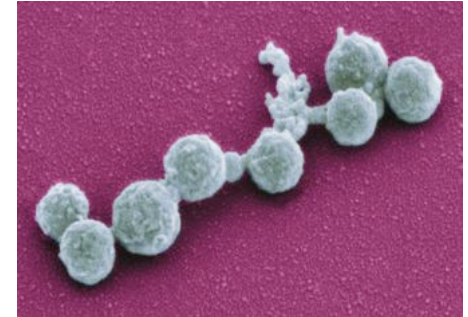


- **Xénobiologie** : a pour objectif la mise au point de formes de vie étrangères à celles connues sur terre. Expérience de Philippe Marlière, biologiste et industriel de remplacement partiel dans l'ADN de la bactérie Escherichia Coli de l'une des bases, la thymine, par un composant artificiel contenant du chlore. « *Cette idée risque d'être difficile à faire passer dans l'opinion* » selon PM lui-même



Définition de la biologie synthétique : les convergences

- Parallèle fait entre l'évolution de la chimie analytique vers la chimie de synthèse et l'évolution biologie/biologie de synthèse
- Objectifs de la biologie systémique, biologie intégrative : décrire et comprendre le vivant à partir des systèmes résultant des interactions entre protéines et ARN
- Objectif de la biologie synthétique : vise à la **modification rationnelle** (davantage que le génie génétique traditionnel) et **maîtrisée du vivant**
- Trois phases dans la démarche de la recherche en BS : **conception rationnelle** d'un nouveau composant, dispositif ou système biologique, utilisant la modélisation mathématique et la simulation informatique, **construction** de l'objet ainsi conçu, **caractérisation** de l'objet construit.
- BS : une émergence fondée sur la progression rapide des connaissances en biologie et chimie du vivant et surtout sur les **convergences entre nanotechnologies, sciences de la vie et de l'information**, appelées convergences **NBIC (Nano-Bio-Info-Cogno)**



Applications et marchés

▪ Applications et marchés

- Secteur de **bio-production**, avec de nouvelles techniques moins polluantes : bio-fuels, matériaux issus de la pétrochimie, ingrédients alimentaires...
 - **Santé** : outils de diagnostics améliorés, médicaments et vaccins nouveaux, thérapie moins intrusive
 - **Bio-senseurs** : spectre d'application potentiel très large, qui inclut la lutte contre le bio-terrorisme
 - **Bio-remédiation** pour traiter les milieux contaminés ou les eaux usées
 - **Bio-matériaux ou matériaux intelligents**, grâce aux outils issus de ces recherches
- Les secteurs industriels les plus touchés : biotechnologies, énergie, pétrochimie.
 - Entreprises existantes les « Gene Foundries » (fonderies à gènes// fonderies pour les composants électroniques) qui synthétisent les gènes et leur composition et les « BioSynTechs » (biotech de synthèse) qui fabriquent des microorganismes à partir de ces gènes synthétisés pour produire des biocarburants, des médicaments ou des produits chimiques.



L'état de l'art en France et à l'international

Recherche en biologie synthétique (1)

Environ **1000 chercheurs** identifiés BS recensés dans le monde

- **Etats Unis n°1** : 68 % des publications scientifiques mondiales, et 1 Md \$ fonds publics et privés. Grande majorité des recherches menées en Californie et MIT/Harvard, avec évènements iGEM et une conférence internationale sur la BS. Plusieurs appels à projets lancés par le DOE et la NSF BioFab, SynBERC, Synthetic Biology Institute créé en 2011 à Berkeley en **partenariat avec Agilent Technology**)
- **Europe** : 17 % des publications mondiales dont 8 pour l'Allemagne, 30 millions dédiés pour le 6^{ème} PCRD
 - 1^{er} établissement : ETH de **Bâle** pour la recherche, mais pas d'enseignement en Suisse, . . .
 - **Allemagne** : plusieurs centres de recherches spécialisés (BIOSS à l'Université de Freiburg, EMBL. Pas de formation dédiée non plus.
 - **Royaume-Uni** : Imperial College de Londres avec un institut dédié et un enseignement niveau Master, un budget de 9 millions euros. Recherche aussi à Cambridge, vainqueur iGEM en 2009
 - **Pays-Bas** : centre de BS à l'université de Groningen : trente enseignants chercheurs.
 - **groupes de chercheurs isolés** à Rome, en Espagne



L'état de l'art en France et à l'international

Recherche en biologie synthétique (2)

- **Asie** : une recherche en pleine croissance. Laboratoire de BS à Shanghai depuis 2008 avec une centaine d'étudiants et chercheurs. Groupes de recherche impliqués en BS en Corée. Le Japon, très impliqué dans la biologie des systèmes, a peu de recherche en BS et est très dispersé (Kyoto, Osaka, Tokyo, Chiba).
- **France** : création en 2010 de l'Institut de Biologie Systémique et Synthétique, à l'Université d'Evry.
Master européen avec Centrale, Telecom Sud, AgroParisTech et SupBioTech. Seul Master 2 en France dédié à la Biologie Synthétique.
Autre lieu à Evry : Génoscope (travaux en chimie verte), laboratoire d'informatique IBISC qui a participé à iGEM et à un projet de recherche ANR. Autres initiatives par la Fondation Bettencourt qui finance un master et une équipe iGEM; activités à l'unité de gestion microbienne de l'INRA. Activité naissante à Toulouse avec le projet IA « Toulouse White Biotech » TWB, qui vise à concevoir et construire les outils biologiques pour la production durable de biocarburants, d'intermédiaires pour la chimie, de biopolymères et de biomatériaux.
7 entreprises biotechs/BS et département R&D dédié de Total depuis 2009.



L'état de l'art en France et à l'international

Recherche en biologie synthétique (3)

- **France (suite) :**

Participation de la France à des programmes transnationaux : ERA-net en Biologie Systémique, ERA-net en biologie synthétique, réflexion sur la Biologie synthétique par l'OCDE et conférence de Washington en 2009, ateliers sur les normes, la Propriété Intellectuelle, la sûreté, la sécurité

- **Une comparaison entre dotations publiques US et France :**

le gouvernement américain a investi 430 millions\$ dans la recherche en biologie synthétique depuis 2005 et le budget annuel de l'Institut de biologie Systémique et Synthétique d'Evry perçoit 1 million euros/an via les Investissements d'Avenir



Risques et craintes liés à la biologie synthétique

Propositions de régulation

Les points de vue sont très divers :

- Le point de vue des **ONG et associations** : risques de **dissémination** accidentelle d'organismes synthétique et risques de **bio-terrorisme**. Possibilité de reconstituer des virus comme la grippe espagnole ou les génomes du virus Ebola à des fins malveillantes
- Risques liés au « **garage developments** » : achat de séquences d'ADN sur le net aux US (groupe de biologistes au FBI en veille sur le sujet)
- D'autres scientifiques estiment que les risques liés à la BS ne sont pas différents de la génomique et ne nécessitent **pas de réglementation ou régulation complémentaires**
- Certains, enfin, estiment qu'il est trop tôt pour mettre en place des régulations et qu'il faut faire preuve d'évaluations au fur et à mesure de l'avancement des recherches



Risques et craintes liés à la biologie synthétique

Régulation et dialogue science-société

Face aux risques éventuels, plusieurs propositions :

- **aux US** : à la suite d'une interpellation écrite du Président Obama, mise en place d'une charte d'éthique et d'une commission chargée d'évaluer son application « au fil de l'eau ». Pas d'adhésion au principe de précaution, malgré les demandes de certaines ONG (ETC), mais principe de prudence vigilante (vigilant cautiousness)
- **en Europe** : la loi sur les OGM s'applique. En plus, édition par la CE d'une charte sur « l'Éthique de la biologie synthétique »
 - **Au Royaume-Uni** : organisation d'ateliers publics décentralisés avec 160 citoyens et 40 experts qui ont produit des recommandations suite aux débats publics non polémiques qui se sont tenus.
 - **En France**, deux débats organisés par l'association Vivagora, sans beaucoup de retentissement public. Recommandation de débats à organiser par l'OPECST dans le rapport publié en 2011 par le groupe de travail de biologie de synthèse mis en place par le MESR

Synthetic
Biology
Dialogue



Quelques propositions pour développer la biologie de synthèse dans un climat de confiance (1)

- Préconisations **économiques, scientifiques et environnementales** : poursuivre les développements de la BS, pour diminuer l'impact environnemental des procédés industriels, contribuer à répondre aux besoins en énergie, en santé, en alimentation pour une population de 9 milliards d'habitants en 2050
- Par son potentiel applicatif, source d'emplois et de richesses
- Pour que la France soit compétitive : mise en réseau des acteurs dans des centres d'excellence multidisciplinaires (biologie, informatique, chimie, mathématiques appliquées, physique, Sciences Humaines et Sociales) pour la recherche, la formation, les partenariats avec le secteur privé

mais, problèmes d'acceptabilité à anticiper pour éviter les blocages



Quelques propositions pour développer la biologie de synthèse dans un climat de confiance (2)

- Informer le public et motiver des personnes-relais (exemple Royaume-Uni) en évitant le « hype »/effet d'annonce côté scientifique et l'effet « peurs » côté associations et ONG
- Bien intégrer les médias dans les développements en cours, les enjeux, les risques et les procédures normatives et réglementaires
- Mener des expertises multi-acteurs chaque fois que nécessaire, en toute transparence, avec une communication des résultats
- Impliquer les acteurs industriels dans les transferts technologiques
- Mettre en place, comme aux US, des plates formes technologiques tournées vers l'innovation et la valorisation
- Bien intégrer les Sciences Humaines et Sociales dans tous les processus de recherche et consacrer une part des financements au dialogue science/société et à l'information
- Mener une démarche cohérente et coordonnée pour la R&D et la normalisation au niveau européen

Ce que l'on peut regretter : la part faible de la BS dans les Investissements d'Avenir car dilution dans d'autres projets plus vastes. La biologie de synthèse : à développer, à faire connaître, en toute transparence



Les invités : François KEPES – Thomas HEAMS

▪ François KEPES

Directeur de Recherche au CNRS, il est le fondateur et co-directeur du Programme Epigénomique (Genopole®, CNRS UPS3201, Université d'Évry), un Institut dédié aux disciplines émergentes de la biologie synthétique et des systèmes. Il est aussi membre associé du Centre de Recherche en Epistémologie Appliquée (École Polytechnique & CNRS).

Son dernier ouvrage : « *la biologie de synthèse plus forte que la nature ?* »



▪ Thomas HEAMS

Titulaire d'un diplôme d'ingénieur agronome et d'un doctorat en biologie, Thomas Heams est enseignant-chercheur INRA, à AgroParisTech, Institut des sciences et industries du vivant et de l'environnement.



Bibliographie (1)

Documents (classés du plus récent au plus ancien)

- Biologie synthétique, génie biologique et biomimétique. J. Weissenbach (Rapport ITMO BMSV ; 2010)
- Des nanotechnologies à la biologie de synthèse. Réalités industrielles 'Annales des Mines; fév 2010)
- Les options biosécuritaires face aux risques potentiels induits par la Biologie Synthétique. Délégation Générale pour l'Armement (2010)
- Five hard truths for synthetic biology. R. Kwok. Nature 463, 288-290 (2010)
- Self-sufficient control of urate homeostasis in mice by synthetic circuit. C. Kemmer et al. Nature Biotechnology 28, 355-60 (2010)
- Notes de veille 136 & 137 du Centre d'Analyse Stratégique (2009)
- The farther, the safer. P. Marlière. Syst Synth Biol 3/77-84 (2009)
- The Bioeconomy to 2030. Designing a policy agenda. Main findings and policy conclusions. (OCDE ; 2009).
<http://www.oecd.org/futures>
- Synthetic Biology : scope, applications and implications. The Royal Academy of Engineering (2009)
- Télégramme Diplomatique de l'Ambassade de France aux Etats-Unis d'Amérique (juillet 2008)
- Succès de la première équipe française lors de la compétition iGEM de biologie synthétique. D. Bikard & F. Képès. Medecine/Sciences 24, 541-544 (2008)
- Biologie Synthétique, quel business model ? F. Le Fèvre. Mémoire de Master en administration des entreprises (2008) fhr.lefevre.googlepages.com/Synthia_quel_business_model.pdf
- Final roadmap towards synthetic biology in Europe. TESSY (2007)
http://tessy-europe.eu/public_docs/Final-Roadmap-towards-Synthetic-Biology-in-Europe.pdf
- Synthetic Genomics - options for governance. The J. Craig Venter Institute, MIT & Center for strategic and international studies (2007)
- Berkeley Center for Synthetic Biology. M. Bucci. Nature Chemical Biology 3:527 (2007)
- Extreme genetic engineering - an introduction to synthetic biology. etc Group (2007) <http://www.etcgroup.org/>
- Synthetic Genomics - options for governance. The J. Craig Venter Institute, MIT & Center for strategic and international studies (2007)
- Synthetic Biology. A NEST pathfinder initiative. European Commission (2007) [ftp://ftp.cordis.europa.eu/pub/nect/docs/5-nect-synthetic-080507.pdf](http://ftp.cordis.europa.eu/pub/nect/docs/5-nect-synthetic-080507.pdf)
- An Analysis of Synthetic Biology Research in Europe and North America. Synbiology (2006)
<http://www2.spi.pt/synbiology.documents/news.D11%20-%20Final%20Report.pdf>
- Numéro spécial de Nature n° 438 (24 novembre 2005)

Bibliographie (2)

Sites Internet :

- Association VivAgora ; cycle 2009 sur la BS : <http://www.vivagora.org/spip.php?rubrique70>
- Laboratoire français virtuel : <http://epigenomique.genopole.fr/index.php?n=Workgroups.NewSynBio>
- Site francophone d'information : <http://biologiesynthetique.fr/>
- Le consortium TESSY : <http://www.tessy-europe.eu/>
- About Knowledge-Based Bio-Economy ("KBBE"). European Commission
http://cordis.europa.eu/fp7/kbbe/about-kbbe_en.html
- Le consortium d'entreprises de synthèse s'ADN à façon "ICPS" : <http://pgen.us/ICPS.htm>
- International Association Synthetic Biology "IASB" : <http://www.ia-sb.eu/>
- La communauté USA de BS : <http://syntheticbiology.org/>
- Le consortium USA financé par NSF "SynBERC" : <http://www.synberc.org/>
- Le consortium USA financé par NSF "BIOFAB" : <http://www.biofab.org/>
- Le consortium USA financé par DOE et BP "JBEI" : <http://www.jbei.org/>
- La compétition étudiante internationale "iGEM" : <http://www.igem.org/>
- Bibliographie partielle de la BS : <http://wwwsynthetic-biology.info/>