

Pour Stéphane Lemaire, "les OGM, c'est déjà de l'histoire ancienne. La technologie CRISPR offre la possibilité de changer le code génétique de manière très fine."



# “La production de mutants est en marche”

**STÉPHANE LEMAIRE** Le directeur de recherche du CNRS à l'Institut de biologie physico-chimique le confirme... On peut modifier ou réécrire le génome afin de créer des êtres vivants, programmés avec les capacités que l'on souhaite.

**L**a biologie de synthèse ouvre la voie à la fabrication de nouveaux organismes. Grâce aux outils d'édition du génome, combinés aux techniques empruntées à l'informatique et à l'ingénierie, les mutants sur mesure ne relèvent plus de la science-fiction. Un jeune directeur de labo, médaille de bronze du CNRS, milite pour la reconnaissance de cette science qu'il considère porteuse d'immenses bouleversements. Comme le résume Stéphane Lemaire, l'informatique fut la grande révolution du XX<sup>e</sup> siècle, la SynBio (Synthetic Biology) sera celle du XXI<sup>e</sup> siècle. Les États-Unis et la Chine ont déjà pris une solide longueur d'avance, laissant la recherche française loin derrière.

**OINET Les entreprises de SynBio étrangères planchent sur la création de mutants, ce qui alimente tous les fantasmes. De quoi parle-t-on exactement ?**

**Stéphane Lemaire** Un mutant se définit par rapport à une référence considérée comme normale. Nous sommes tous des mutants dans la mesure où nous sommes tous différents, sinon nous serions tous des clones. D'autant que, pour chaque gène, il existe des milliers de variants qui sont tous des mutants les uns

par rapport aux autres. Je pense que par mutant, vous entendez OGM ?

**OINET Ce sont les mutants les plus communs ?**

**S.L.** Ce sont des organismes génétiquement modifiés par l'homme. On introduit un gène externe dans le génome d'un organisme, comme un gène de protéine fluorescente de méduse dans des cellules de mammifères. Ainsi, une protéine de souris devient fluorescente. Ce rongeur est donc un OGM, bref un mutant.

**OINET En France, milite-t-on pour ces manipulations ?**

**S.L.** La culture d'OGM est interdite chez nous, même si on en trouve dans les produits transformés comme les plats préparés. Car, pour porter la mention sans OGM, il suffit que le taux soit inférieur à 0,9 %. En revanche, aux États-Unis, plus de 90 % des cultures de maïs, de soja et de coton sont des OGM. Ils servent à nourrir le bétail que l'on consomme. Mais les OGM, c'est déjà de l'histoire ancienne car on sait désormais modifier le code génétique de manière très fine, voire invisible.

**OINET C'est-à-dire ?**

**S.L.** Imaginons que le code génétique soit une encyclopédie et qu'il y ait un mot mal orthographié, ou qu'une définition soit fautive. Avec les anciennes techniques, on ne savait pas comment effectuer la correc-

tion. Désormais, on change avec précision une lettre, un terme dans un texte extrêmement vaste qu'est le code génétique humain. La technologie CRISPR modifie un lieu précis, en inactivant un gène, en introduisant une séquence d'ADN ou en ôtant une. En réalité, on fait de l'édition du génome. Par analogie, auparavant, on savait seulement ajouter une définition en annexe d'un texte, sans remplacer la définition fautive.

**OINET CRISPR brouille donc les frontières entre OGM et non-OGM ?**

**S.L.** Oui, car si j'inactive un gène avec CRISPR, je n'ai pas introduit d'ADN étranger. Ce n'est donc pas un OGM au sens strict. Et ça change tout. Si l'Union européenne n'a pas tranché sur la légalité de l'usage de cet outil, la justice américaine estime que les mutants CRISPR ne sont pas des OGM car il est impossible de distinguer un organisme modifié par CRISPR, d'un mutant naturel. C'est ainsi que le premier végétal modifié par CRISPR vient d'être autorisé outre-Atlantique. Ironie du sort, c'est un champignon de Paris, dont on a inactivé le gène provoquant les taches brunes inesthétiques.

**OINET Quelles sont les autres applications de cet outil ?**

**S.L.** Au niveau industriel, on peut détourner le métabolisme d'une bactérie pour lui faire sécréter du biocarburant, des plastiques ou tout autre produit issu de la pétrochimie. Au niveau médical, CRISPR est utile à la thérapie génique afin de corriger les maladies ●●●

génétiques humaines. On sait que 1 500 d'entre elles environ sont liées à une simple lettre défectueuse dans le code génétique. Si on peut théoriquement supprimer cette anomalie, il reste un problème : comment amener CRISPR jusqu'au gène à modifier ? L'outil n'est pas parfait, il intervient parfois sur ce que l'on appelle les off-targets (hors cibles). En plus de remanier le gène qui nous intéresse, il agit sur d'autres endroits du génome. De quoi provoquer des mutations non souhaitées. L'objectif, c'est d'arriver à 0 % d'off-target. Mais les essais *ex vivo* (prélèvement de cellules vivantes qu'on modifie) sont déjà encourageants pour qu'on utilise cette technique dans le traitement des cancers, en immunothérapie. CRISPR dispose d'un énorme potentiel dans une discipline plus globale, la biologie de synthèse. En se fondant sur les progrès de l'informatique, elle consiste à appliquer les principes de l'ingénierie à la biologie afin d'arriver à la synthèse de l'ADN. On est désormais capable de synthétiser des génomes complets. C'est une révolution !

**01NET** Quitte à jouer aux apprentis sorciers, à donner dans l'eugénisme ?

**S.L.** On peut effectivement imaginer fabriquer dans quelques années de nouveaux êtres vivants programmés avec les capacités que l'on souhaite. Car on ne va plus modifier le génome, mais écrire son code génétique de A à Z. On conçoit sur ordinateur le génome dont on a besoin, pour le synthétiser et l'introduire dans une cellule à la place du génome d'origine. Autrement dit, on efface le disque dur et on installe un nouvel OS.

**01NET** Et c'est censé être une bonne nouvelle ?

**S.L.** En France, les travaux sur les cellules humaines sont très encadrés et les modifications génétiques sur les embryons humains formellement interdites. Ce n'est pas le cas en Chine, où des chercheurs ont introduit des mutations conférant la résistance au VIH dans des cellules d'embryons

En France, on passe plus de temps à chercher de l'argent qu'à faire des découvertes. Il faut, comme aux États-Unis, "arrêter de produire des choses et commencer à les faire pousser".



humains. Une première autorisation de manipulation sur des embryons humains a aussi été délivrée au Royaume-Uni. Des scientifiques chinois ont utilisé l'édition du génome pour doubler la masse musculaire du Beagle ou créer des cochons miniatures de 15 kilos, vendus 1 300 euros comme animaux de compagnie. Ces recherches intéressent les militaires. La Darpa (Agence du département de la défense américaine) a investi plusieurs centaines de millions de dollars dans divers labos. Son but ? Maîtriser la technologie, même si on peut fantasmer sur la création de supersoldats.

**01NET** La biologie de synthèse est donc le nouvel eldorado des scientifiques du XXI<sup>e</sup> siècle ?

**S.L.** Aux États-Unis, beaucoup de start-up sont sur le créneau. Ginkgo BioWorks, basé à Boston, vient de lever 100 millions de dollars avec

analgésiques. Enfin, le plus fameux exemple de biologie de synthèse appliquée reste celui de l'artémisinine, extraite de l'artémisia, le traitement le plus efficace contre la malaria. Avec le soutien de la Fondation Bill et Melinda Gates, Jay Keasling, chercheur à Berkeley, a identifié les gènes utiles à la synthèse de l'artémisinine pour créer des bactéries et des levures aptes à produire le traitement à l'échelle industrielle.

**01NET** Et en France, a-t-on pris conscience des enjeux ?

**S.L.** Les Américains considèrent la biologie de synthèse comme la new IT Technology. Toutes les universités américaines ont un département de biologie synthétique. Les financements proviennent de fonds privés (capital-risque) et de fonds publics, avec un rôle crucial de la Darpa. En France, nous sommes à la traîne, ce qui engendre un retard énorme. De plus, les industriels français sont très frieux. Globalement, il y a un gros problème de financement de la recherche ici. On a énormément de mal à travailler, car la biologie

“ Demain, on ne modifiera plus le code génétique, mais on l'écrira de A à Z ”

synthétique coûte cher. Et l'on passe plus de temps à chercher de l'argent qu'à faire des découvertes. Pour finir, je citerai les mots du PDG de Ginkgo BioWorks qui résume bien l'état d'esprit des Américains : "On doit arrêter de produire des choses et commencer à les faire pousser." La biologie de synthèse est la technologie qui va nous faire passer à l'ère postpétrolière, on produira toutes les molécules dont on a besoin de façon non polluante. ■

synthétique coûte cher. Et l'on passe plus de temps à chercher de l'argent qu'à faire des découvertes.

Pour finir, je citerai les mots du PDG de Ginkgo BioWorks qui résume bien l'état d'esprit des Américains : "On doit arrêter de produire des choses et commencer à les faire pousser." La biologie de synthèse est la technologie qui va nous faire passer à l'ère postpétrolière, on produira toutes les molécules dont on a besoin de façon non polluante. ■

PROPOS RECUEILLIS PAR CYRIL VALENT