

COMPRENDRE

15E Avenue Saint Jean de Beauregard 91400-ORSAY
Tél. 01 60 10 45 92 <http://comprendre.orsay.free.fr>

Compte rendu de la rencontre-débat du mardi 19 janvier 2016 à Orsay

'Les biotechnologies, un champ en pleine expansion : où nous mènent-elles ?'

animée par **Pierre TAMBOURIN** Directeur Général, **Génopole** (Évry, Essonne)

Une soixantaine de personnes (capacité maximale de la salle) a participé à la rencontre-débat organisée par COMPRENDRE sur le thème du développement en cours des biotechnologies.

Cette soirée a été animée par Pierre TAMBOURIN, Directeur général du Groupement d'Intérêt Public (GIP) GÉNOPOLE, à Évry, qui regroupe notamment une vingtaine de laboratoires de recherche et plusieurs dizaines d'entreprises spécialisées en biotechnologies. Environ 2500 personnes y travaillent.

Michel Jacquet, professeur honoraire à la Faculté des Sciences d'Orsay, a fortement contribué à la venue de Pierre Tambourin à COMPRENDRE. Il a rappelé, en nous le présentant, son rôle de pionnier du développement des biotechnologies en France à la fin des années 90.

Il a ensuite cité quelques points marquants du riche cursus de notre invité :

- *ses activités de recherche, dans le cadre de l'INSERM et aux USA au cours des années 1970-80, ont principalement porté sur les mécanismes génétiques de la cancérogénèse.*
- *de 1989 à 1992, il a dirigé la Section de Biologie de l'Institut Curie, puis, de 1993 à 1997, le Département des Sciences de la Vie du CNRS.*
- *en 1998, le Gouvernement le charge de mettre en route le Génopole à Evry dont il est Directeur général depuis cette date. Ce cluster a acquis depuis une renommée mondiale en matière de génétique et de biotechnologies.*

Au cours de son intervention, Pierre Tambourin a tout d'abord effectué un bref rappel historique des biotechnologies dont l'utilisation remonte à la haute antiquité égyptienne.

Il a ensuite rappelé quelques définitions basiques de la génétique moléculaire (gène, génome, séquence, etc..) avant de préciser le rôle central de l'ADN et de montrer l'importance de la génétique moléculaire et des biotechnologies dans la médecine humaine actuelle et future (telle qu'on peut se la représenter aujourd'hui).

Les principales applications actuelles et potentielles des biotechnologies dans les autres domaines ont été ensuite décrites ('biologie de synthèse') par Pierre Tambourin, qui a conclu son intervention en mettant en évidence des notions fondamentales touchant les cellules souches, et en soulignant les promesses qu'elles représentent pour la médecine du futur.

DÉFINITION DES BIOTECHNOLOGIES

- Ensemble des méthodes ou techniques utilisant des éléments du vivant (organismes, cellules, éléments subcellulaires ou moléculaires) pour rechercher, produire ou modifier des éléments ou organismes d'origine végétale ou animale ou bactérienne).

- Les biotechnologies concernent donc des procédures qui peuvent contribuer au développement de nouveaux produits ou de services et de produits déterminés.

D'HIER À AUJOURD'HUI...¹

Dans l'Antiquité

L'homme a peu à peu appris à maîtriser les procédés biologiques de façon à améliorer la qualité des aliments :

dès 3000-4000 avant notre ère, les Égyptiens connaissent le vin, la fermentation de l'orge (bière), la levure (pain) et la fermentation du lait. Vers 400 avant J.-C., ils savent faire le vinaigre qui n'apparaîtra en Europe qu'au Moyen-âge, comme les fromages.

1960 - 1970 : naissance de la génétique moléculaire et du génie génétique

Découverte et mise au point de méthodes qui s'apparentent à des « ciseaux » et de la « colle » et permettent de couper la molécule d'ADN en des sites très précis, d'isoler un fragment de cette information génétique, de le replacer dans un contexte différent, par exemple dans une bactérie.

Ces méthodes, très puissantes, permettent de comprendre comment fonctionne le matériel génétique. *La biologie devient une science explicative.*

Aujourd'hui

Si les biotechnologies sont tellement anciennes, pourquoi en parle t-on avec autant d'intérêt, d'enthousiasme et parfois de crainte depuis 40 ans et

pourquoi ont-elles pris une telle importance ?

Pour trois raisons principales :

- *Progrès fulgurants de la biologie qui, en 30 ans, devient une science explicative et se dote d'outils très puissants (génie génétique, biologie moléculaire, biologie à grande échelle).*
- Importance majeure pour *la santé de l'homme* (médicament, diagnostic, pronostic), mais aussi pour de nombreux autres domaines industriels (matériaux, éco-industrie, agro-alimentaire, chimie, informatique, énergétique...).
- Ces progrès peuvent se traduire par des *retours sur investissement* considérables (quoique souvent tardifs).

QUELQUES FONDAMENTAUX DE LA GÉNÉTIQUE MOLÉCULAIRE

On distingue deux grandes classes de biotechnologies :

- *moléculaires (génie génétique)*
- *cellulaires (cellules souches)*

Définitions

Génétique : science de l'hérédité puis du support moléculaire de cette hérédité : les gènes (structure, fonctions, évolution).

Génome : ensemble de l'information génétique caractéristique d'une espèce ou d'un individu dans l'espèce dont le support chimique est une molécule géante, appelée acide désoxyribonucléique (ADN).

Séquence : représentation de l'enchaînement des unités élémentaires des molécules d'ADN, c'est-à-dire les 4 bases Adénine, Thymine, Guanine Cytosine, symbolisées par les 4 lettres A, T, G, C.

¹ NDR Le présent document a été réalisé en très grande partie à partir des documents présentés par Pierre Tambourin au cours de son intervention.

Par exemple : CTAGCTAAAGCCATCGACATCGTCAACTTACCCGGAACATAC:

Séquençage : ensemble des manipulations permettant de déterminer la séquence d'une molécule d'ADN

Gène : un gène correspond à une séquence d'ADN qui peut s'étendre sur quelques centaines à quelques centaines de milliers d'unités élémentaires A, T, G, C.

Génomique : science qui se propose d'étudier la structure, le fonctionnement, l'évolution des génomes.

Le décryptage du génome humain, fruit d'un travail mondialisé, a coûté environ 3 milliards de dollars à la fin du siècle dernier. Il peut se faire aujourd'hui pour 1000 dollars...

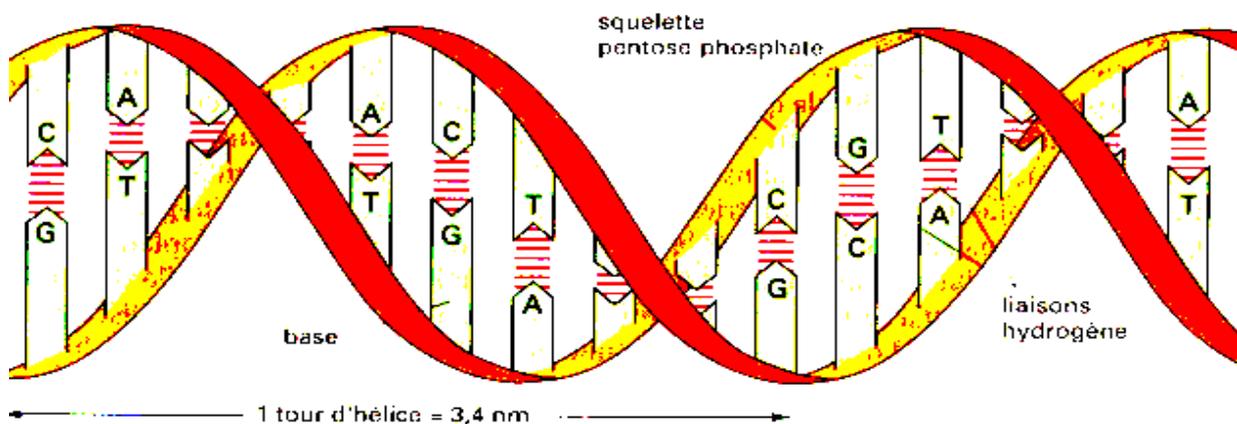
L'ADN

• L'ADN a la fonction de coder l'information

Il représente la mémoire génétique d'une cellule ou d'un organisme.

• On peut considérer que les données sont représentées en base 4 (A, T, C, G)

• L'ADN d'une cellule contient 700 méga-octets d'information.



Structure de l'ADN : schéma simplifié de la double hélice (source Génopole)

La boîte à outils du génie génétique :

- préparation de l'ADN → extraction chimique
- découpe de l'ADN en fragments :
 - au hasard : ultrason / enzymes appelées nucléases
 - en des sites spécifiques : endonucléases spécifiques dites 'de restriction' (enzymes qui coupent l'ADN au niveau de petites séquences spécifiques d'ADN)

En résumé

L'information génétique est stockée dans l'ADN dans un alphabet à 4 lettres ATGC.

Cette information est exploitée et traduite dans un langage à 20 lettres, les acides aminés, qui forment les protéines.

Le système de traduction s'appelle « le code génétique ».

BIOTECHNOLOGIES, GÉNÉTIQUE ET MÉDECINE HUMAINE : LE GÉNIE GÉNÉTIQUE.

Le rôle capital du génie génétique

'Si l'on considère la totalité des maladies connues, on constate que la plupart d'entre elles sont associées à des variations d'orthographe dans la séquence d'ADN de gènes déterminés.'

La génétique et le génie génétique sont donc d'une importance capitale en médecine humaine.

Par exemple, en cancérologie :

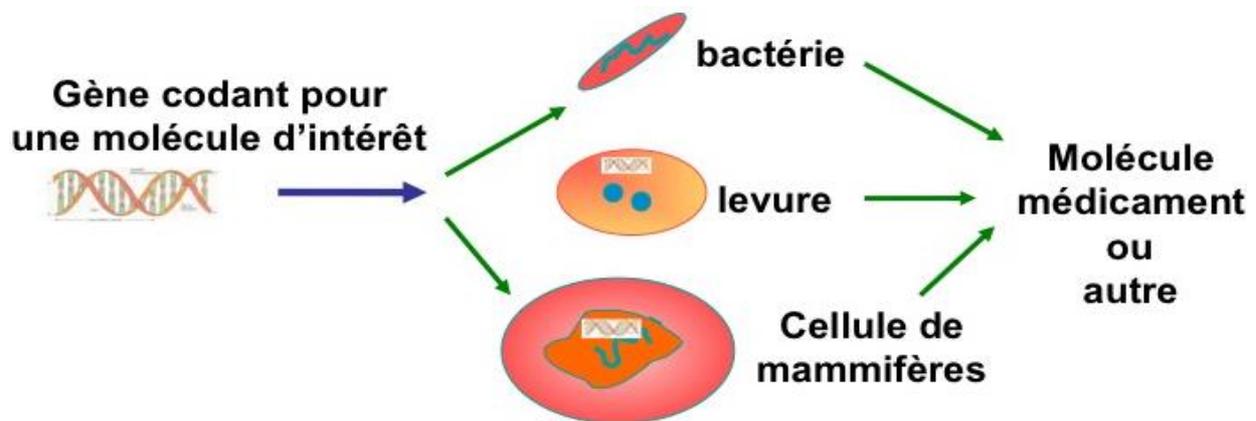
- carte génétique de la tumeur
- carte génétique de l'hôte
- pharmacogénétique
- médecine prédictive anticancéreuse

Autre illustration du génie génétique :

détermination des gènes responsables de certaines pathologies que l'on pourra espérer traiter par action spécifique sur l'ADN concerné.

BIOTECHNOLOGIES 'ROUGES' : APPLICATIONS MÉDICALES ET THÉRAPEUTIQUES

Quand la cellule devient une usine de production de molécules complexes..



source Génopole

Production de nouveaux vaccins

- 1^{re} génération : virus, bactéries atténuées ou tuées, vaccins multi-antigéniques,
- 2^e génération : protéines antigéniques purifiées : Hépatite B, Herpès, Sida, etc...
- 3^e génération : utilisation de l'ADN codant l'antigène comme support vaccinal

La part croissante des biotechnologies dans les nouveaux médicaments

Aux États-Unis, par exemple, le pourcentage de médicaments d'origine biotechnologique homologués par l'administration (*Food and Drug Administration*) n'a cessé d'augmenter depuis 10 ans au point de dépasser celui des médicaments venant de l'industrie pharmaceutique classique

Nouvelles protéines à usage thérapeutique

Interférons

- Alpha : hépatite B et C, maladies virales, cancer, leucémie,
- Bêta : sclérose en plaques,
- Gamma : granulomatose septique.

Anticorps monoclonaux : cancer, rejets de greffes.

Plus de 500 anticorps monoclonaux à l'étude ou commercialisés aujourd'hui. Utilisés dans la lutte contre le cancer, le rhumatisme articulaire, la sclérose en plaques, la maladie de Crohn, le rejet de greffe d'organe, etc...

Facteurs de l'hémostase :

Facteurs VIII, VIIA, facteurs IX,
 Activateurs du plasminogène)

Biotechnologies et médecine du futur : les nouveaux chapitres

- la pharmacogénétique
- la thérapie génique
- l'ingénierie moléculaire : protéines recombinantes, hormones, etc...
- la thérapie cellulaire : les cellules souches, le clonage thérapeutique
- les organes bio-artificiels
- les nanotechnologies
- l'apport des biotechnologies à l'instrumentation médicale et au diagnostic ?

LES BIOTECHNOLOGIES (BLANCHES) INDUSTRIELLES : BIOLOGIE DE SYNTHÈSE

LA BIOLOGIE DE SYNTHÈSE : *Envisager les systèmes vivants, le code génétique, non plus du seul point de vue des sciences de la vie (en essayant de comprendre), mais du point de vue de l'ingénieur (en essayant de fabriquer)*

Quatre orientations principales :

- Reproduction d'éléments de biologie naturelle par assemblage de molécules non biologiques ou non naturelles (sites enzymatiques).
- Assemblage de briques réutilisables d'origine naturelle, modifiées ou non, pour réaliser une ingénierie efficace de circuits génétiques artificiels, à l'image des composants électroniques et des circuits intégrés.
- Réalisation de cellules « minimales » capables de s'autoreproduire et dédiées à des tâches précises, plus ou moins complexes.
- Reconstruction du vivant pour améliorer la bioproduction et/ou la compréhension de la biologie, en alliant fondamental et appliqué.

Des domaines d'application

Production de biocarburants de n^{ième} génération

classique : sucre → alcool (Ethanol)

biosynthétique : cellulose → sucre → alcools à longue chaîne

production d'hydrogène

Remédiation biologique

décontamination, bioremédiation

dégradation de polluants, assainissement des sols, traitements des

déchets, biofiltration

Senseurs d'environnement

bactéries susceptibles de réagir à de nombreuses substances

(ex : explosifs, plantes de couleurs différentes en présence de mines)

Informatique biologique

Nouveaux matériaux :

biopolymère, enzymes, tensio-actifs biologiques, arômes, conservateurs, épaississants, détergents,

LES BIOTECHNOLOGIES CELLULAIRES : LES CELLULES SOUCHES

Les cellules souches pluripotentes et la médecine du futur :

Pourquoi des cellules souches pluripotentes humaines ?

- potentiel de reproduction illimité par autodivision en 2 cellules identiques (1 → 2 → 4 → 8 → ...)
- pluripotentes : potentiel de différenciation maximum en utilisant des biotechnologies adaptées

Les sources :

- cellules embryonnaires humaines (fin des années 90)
- cellules de peau prélevées par biopsie (2007)

La médecine du futur avec ces cellules souches :

Remplacer des cellules malades ou détruites par des cellules saines en utilisant des cellules souches, "cellule de jeunesse", capables de se multiplier et de donner naissance aux différents types cellulaires constituant nos tissus.

- elles sont utilisées depuis longtemps pour les cellules de la moelle osseuse (leucémies),
- efficacité prouvée pour la maladie de Parkinson, mais limitée par les difficultés à se procurer des cellules.

Pathologies éligibles : greffes de peau (grands brûlés), maladies dégénératives (chorée de Huntington, Alzheimer, etc.), pansements biologiques, réparation des petites artères.

Discussion (extraits)

(Plusieurs points, déjà évoqués dans l'exposé, ne sont pas repris ici)

Peut-il exister un gène ou un génome parfait ?

La réponse est clairement 'non' et il est illusoire d'y penser. Il y a des gènes dits défavorables qui sont protecteurs pour certaines populations exposées à des certaines maladies (le paludisme par exemple). Il ne peut exister que des gènes ou des génomes de référence utilisés à des fins de comparaison.

' Le gène parfait, c'est celui avec lequel vous vous sentez bien !'

Peut-on envisager une médecine individualisée ?

C'est envisageable en médecine préventive, mais se posent notamment de gros problèmes éthiques sur la diffusion des anomalies au patient, à ses proches, sans compter les tentations d'accès aux employeurs et aux compagnies d'assurances. Il existe par exemple des maladies génétiques très graves qui peuvent ne se déclarer qu'après 40 ans mais pour lesquelles il n'y a pas de traitement ; quand le dire au patient ?

Les rapports entre Science et Société ?

Il faut une coévolution de la Science et de la Société. La Science ne doit pas être trop en avance par rapport à ce que la Société peut accepter à la même époque. De toutes les façons, toute découverte présente à la fois des aspects positifs et des aspects négatifs.

Les risques d'erreur dans l'identification par l'ADN en police scientifique ?

Le risque est en principe quasi nul car la probabilité pour que deux individus aient le même ADN est infime (à l'exception des 'jumeaux vrais' au début de leur existence). Toutefois, en pratique, la police scientifique n'est pas équipée jusqu'à présent pour séquencer complètement l'ADN. Elle se limite à utiliser une dizaine de

petites portions d'ADN (dites marqueurs). Dans ce cas, le risque d'erreur d'identification est l'ordre de 1 sur 1 milliard. Le fichier français contenait en 2013, les empreintes génétiques de 2,5 millions individus mis en cause par les autorités policières et/ou judiciaires.
