

Biologie de synthèse : une structuration rapide du paysage technologique, scientifique et institutionnel international qui requiert un investissement public à la hauteur des enjeux

La biologie de synthèse est une technologie avancée dont l'émergence est accélérée par les effets conjugués de la disponibilité de bibliothèques numériques de données, des logiciels de simulation utilisés en bioinformatique, de la chute drastique du coût du séquençage et de la synthèse de l'ADN, et de l'augmentation de la longueur des brins synthétisés. Elle utilise les résultats de la biologie des systèmes, dont l'objet est la compréhension quantitative des systèmes biologiques existants. Sous couvert d'une culture *open-source*, pour les briques de base standardisées consignées au répertoire numérique des composants biologiques standards, se dessinent une architecture et une utilisation de cette base de données pour la production de connaissances, dont la gouvernance devient, en soi, un enjeu économique, réglementaire, de sécurité et sociétal majeur.

Les acteurs privés, soumis aux contraintes de rentabilité à court terme, doivent pouvoir compter sur un investissement public atteignant la taille critique nécessaire à la production, dans la durée, de résultats de classe internationale et à l'émergence d'une innovation responsable qui soit en phase

BIOLOGIE DE SYNTHÈSE ET ÉLECTRONIQUE
DU FUTUR : DES RUPTURES TECHNOLOGIQUES
EN PERSPECTIVE

avec les grands enjeux sociétaux (emploi, santé et sécurité publiques, changement climatique, éradication de la pauvreté) et prenant en considération la longueur du temps de retour sur investissement.

par **Dr. Françoise ROURE***

LA BIOLOGIE DE SYNTHÈSE EST UNE TECHNOLOGIE AVANCÉE

La biologie de synthèse a été définie par le *consortium* européen Synbiology (1) comme « l'ingénierie de composants et systèmes biologiques qui n'existent pas dans la nature, et la réingénierie d'éléments biologiques existants ; elle porte sur le *design* intentionnel de systèmes biologiques artificiels, plutôt que sur la compréhension de la biologie naturelle ». Selon le professeur François Képès, directeur de recherche au Genopole d'Evry, les progrès exponentiels des deux technologies clés d'analyse et de synthèse de l'ADN ouvrent la voie à l'ingénierie des génomes à grande échelle. L'Institut Pasteur estime que la biologie synthétique ouvre les perspectives suivantes : changer les acides aminés, changer les codes génétiques, changer la chimie du support de l'héritage, réécrire en simplifiant (en appui sur le génie logiciel), reprogrammer (usine cellulaire).

Cette technologie est issue des possibilités de recherche ouvertes par les technologies de l'information et de la communication (TIC). Elle propose de dépasser les limites rencontrées par la biologie et la recherche médicale face à la gestion de la complexité du vivant, aux aspects peu fiables de la construction et de la caractérisation des systèmes biologiques, à la variation apparemment spontanée du comportement des systèmes biologiques, et aux défis de l'évolution. (2)

Elle comporte aussi des risques sécuritaires et de défense liés au possible détournement de la biologie synthétique à des fins non spécifiques, à la circulation des connaissances, à la prolifération et aux impacts potentiels sur la santé publique. Le Secrétariat général de la défense nationale (SGDN) a proposé l'établissement d'une cartographie de ces risques et l'élaboration d'une stratégie défensive relative au patrimoine scientifique et technique dans ce domaine (3). Par ailleurs, il a reçu mandat pour déterminer la structure et les modalités d'une gouvernance des aspects « défense et sécurité » des nanotechnologies (mandat découlant d'un avis favorable émanant des ministères concernés, suite à leur consultation au cours du premier semestre 2009).

La synchronisation des deux actions n'est pas fortuite et manifeste le potentiel de chevauchement existant entre la biologie de synthèse et les nanotechnologies, étant

entendu qu'un volontarisme identique à celui qui s'est exprimé en faveur des nanotechnologies devrait également se manifester en faveur de la biologie de synthèse pour permettre de concrétiser les apports attendus des premières comme de la seconde. La synchronisation des deux actions manifeste le caractère fondateur de ces deux technosciences.

LES ENJEUX ÉCONOMIQUES ET FINANCIERS DE LA BIOLOGIE DE SYNTHÈSE SONT ÉTROITEMENT LIÉS AUX NANOTECHNOLOGIES ET AUX TIC

La biologie de synthèse est considérée comme l'étape prévisible la plus avancée des technologies convergentes à l'échelle nanométrique. Les applications de la biologie de synthèse sont celles qui permettront de réaliser pleinement le potentiel des investissements français en termes d'infrastructures et de recherche et développement consentis par notre pays dans les domaines des nanotechnologies (plans Nano-Innov et Plan Nano2012) et des TIC (numérisation du vivant, capacités de calcul, génie logiciel, simulations, stockage, interactions entre systèmes (dont l'homme), organisation et représentation « immersive » des connaissances, recherche).

Parmi celles-ci, figurent :

- de nouvelles techniques moins polluantes de bio-production de composés biologiques ou chimiques, classiques ou innovants (ingrédients alimentaires, bio-fuels, matériaux dépendant actuellement de la chimie du pétrole) ;
- des outils améliorés de diagnostic, des médicaments et des vaccins nouveaux ;
- des capteurs ou senseurs pour le traitement de l'eau à bas coût ;

* Présidente de la section « Technologies et Société » du Conseil général de l'industrie, de l'énergie et des technologies – Ministère de l'Economie, de l'Industrie et de l'Emploi.

(1) <http://www2.spi.pt/synbiology/>, 6^e PCRD.

(2) In *Foundations for engineering biology*, Drew ENDY, Nature 04342, vol. 438/24 novembre 2005.

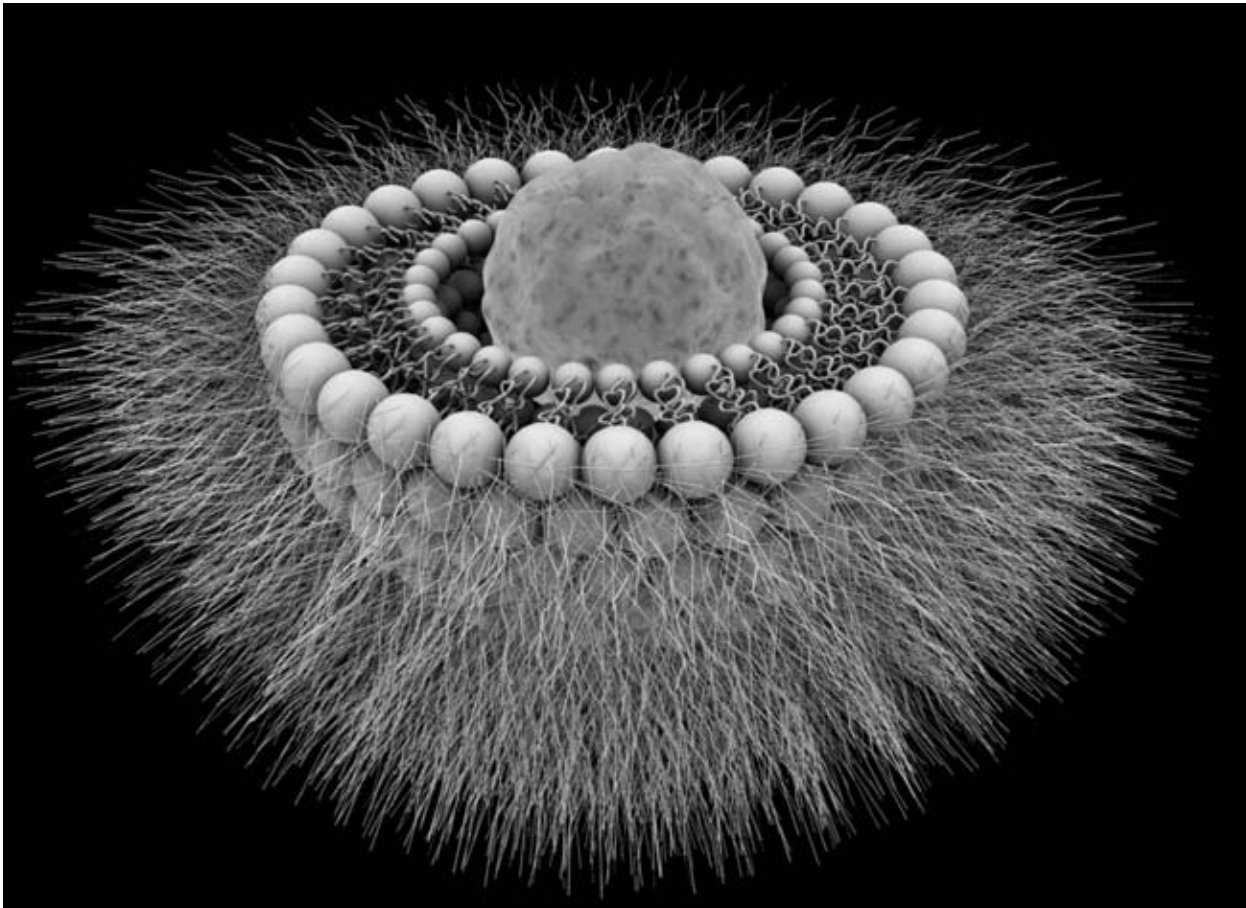
(3) Note SGDN/AIST/PST7 n° 3429 du 30 juin 2009.

- des outils innovants pour la réhabilitation des sols pollués ;
- des biocarburants à base de chaînes hydrocarbonées produites par biologie synthétique et des outils de séquestration du carbone (4) ;
- ou encore, des outils supplémentaires au service des matériaux « intelligents ».

Une feuille de route de la biologie de synthèse a été établie, pour la période 2008-2016, par le programme TESSY (5) (lequel s'inscrit dans le Programme cadre de l'Union européenne pour la R&D) qui précise les dif-

part des dépenses de R&D consacrée, dans ces secteurs, aux biotechnologies héritées du XX^e siècle était respectivement de 87 %, 4 % et 2 %. Avec la biologie de synthèse, ces pourcentages devraient être significativement rééquilibrés, avec une forte part d'investissement public dans les infrastructures de recherche et d'innovation à des fins d'utilité publique, industrielles et commerciales.

La biologie de synthèse pourrait aussi être utilisée pour diminuer drastiquement le coût de la production de stupéfiants (avec tous les effets déstabilisants induits



© CNRS Photothèque/SAGA SCIENCE/CAILLAUD

« La biologie de synthèse est considérée comme l'étape prévisible la plus avancée des technologies convergentes à l'échelle nanométrique [...]. Parmi [ses applications] figurent [...] des outils améliorés de diagnostic, des médicaments et des vaccins nouveaux. » *Liposome vecteur de médicament de deuxième génération (non capté par le foie, comme le sont les vecteurs de première génération).*

férentes étapes à franchir en matière d'infrastructures, de transfert des connaissances et de financements, ainsi que le cadre réglementaire (6).

L'Organisation de coopération et de développement économique (OCDE) a publié une étude sur la bioéconomie à l'horizon 2030 (7), qui couvre les applications des biotechnologies (au sens large du terme) dans les domaines de la santé, de l'agriculture et de l'industrie. Dans les pays de l'OCDE, la contribution des biotechnologies à la valeur ajoutée de chacun de ces secteurs s'élève respectivement à 25 %, 36 % et 39 %. Il convient de souligner qu'en 2003, selon cette étude, la

aux plans politique et de sécurité intérieure) et engendrer une bio-économie illicite. Ce risque ne doit pas être sous-estimé. Le coordinateur du programme

(4) Dans le processus actuel de production des biocarburants, 90 % de la biomasse (canne à sucre, palme...) finit en déchets. La biologie de synthèse permet de réduire fortement cette perte.

(5) TESSY : *Towards a European strategy for synthetic biology.*

(6) In http://www.tessy-europe.eu/public_docs/Final-Roadmap-Towards-Synthetic-Biology-in-Europe.pdf

(7) *The Bioeconomy to 2030. Designing a policy agenda. Main findings and policy conclusions.* OECD 2009. www.oecd.org/futures

SynBioSafe de l'Union européenne estime qu'il n'y a aucune raison pour que la production de cocaïne, d'héroïne et de stimulants de type amphétamines n'évolue pas vers celle de stupéfiants issus entièrement de la biologie de synthèse (8). La question de la standardisation des outils de criblage des commandes des clients comme celles des codes de conduite éthiques sont en cours de discussion (9).

Sur le volet industriel, une étude du consultant Lux Research, qui s'est également spécialisé dans le domaine de l'économie des nanotechnologies, estime qu'avant 2015, 20 % du chiffre d'affaires de l'industrie chimique américaine (actuellement estimé à 1 800 milliards de dollars) pourraient être réalisés à partir de la biologie de synthèse. La numérisation et l'utilisation généralisée des technologies de l'information et de la communication (TIC) dans le domaine biologique ouvrent la voie à un nouveau champ industriel issu de la convergence nano-bio-TIC, dont le service de coordination à l'intelligence économique du ministère de l'Economie, de l'Industrie et de l'Emploi estime qu'il permettra l'émergence d'un marché lié à la sécurité, à la sûreté et au contrôle sanitaire des « nano-bio » produits et mis en vente sur le marché européen (10).

Le financement des infrastructures (répertoire, bases de données, unités de fabrication partagées) requiert l'adoption par la France d'une politique publique à la hauteur des enjeux, en coopération avec ses partenaires européens et de manière synchronisée avec la définition d'un plan stratégique à l'échelle de l'Union européenne.

Si la biologie de synthèse a été identifiée par l'Union européenne à travers notamment son programme NEST (*New and Emerging Science and Technology*) du 6^e PCRD (Programme cadre de Recherche et Développement), elle n'a pour l'instant donné lieu qu'à des financements modestes et ponctuels (18 projets, pour 25 M€). Une action préparatoire visant à identifier les enjeux stratégiques dans le domaine des technologies convergentes serait nécessaire pour faire émerger un plan d'action stratégique et un investissement visant à permettre à l'Union européenne d'atteindre la taille critique dans le domaine de la biologie de synthèse. Cette action est jugée envisageable par Herbert Von Bose, le directeur en charge des technologies convergentes au sein de la Direction générale Recherche de la Commission européenne. Elle pourrait être formalisée par l'engagement d'une action conjointe avec un partenaire européen, comme le Royaume-Uni (11).

Par contraste, les Etats-Unis investissent (acteurs publics et privés, intervenant de manière distincte ou

en partenariat) : la *National Science Foundation* a financé le SynBERC (12) de Berkeley (16 M\$), la *Fondation Bill and Melinda Gates* a investi 43 M\$ dans le financement d'applications médicales de la biologie de synthèse, et celle-ci représente une part significative des 550 M\$ dont l'*Energy Biosciences Institute* est doté en 2008 (par un cofinancement du département de l'Energie (DOE) et de la société BP).

En ce qui concerne les publications, les USA représentent 68 % du total, l'Union européenne 17 % (avec notamment l'Allemagne (8%), le Royaume-Uni, la France et l'Espagne (2% chacun)) (13), Israël et le Japon (3 % chacun). Le Centre d'analyse stratégique a relevé le décalage important existant entre l'Amérique du Nord et l'Europe, tant pour le nombre des publications que pour le volume des financements publics (14).

Le Royaume-Uni a pris la mesure de cet écart transatlantique croissant et la *Royal Academy of Engineering* a recommandé, pour que ce pays puisse disposer de plus d'atouts dans un environnement industriel et commercial international fortement concurrentiel, l'adoption de deux actions complémentaires :

- la création de quatre centres de recherche multidisciplinaires de niveau international, adossés aux centres d'excellence, pour un investissement initial de l'ordre de 70 M€ (15) sur 3 ans, ce plan ayant vocation à être complété sur une période de 10 ans ;
 - la mise en place d'un programme d'écoles doctorales représentant une dépense de l'ordre de 1 M€ par an.
- Trois institutions allemandes (la Fondation allemande pour la Recherche, l'Académie allemande des Sciences Leopoldina et l'Académie allemande des Sciences et Technologies) ont plaidé en faveur d'un développement des atouts de l'Allemagne dans le domaine de la biologie de synthèse, dans un rapport publié en juillet 2009 (16).

Si les Etats-Unis dominent la scène internationale dans ce domaine, l'Allemagne et le Royaume-Uni font la course en tête au niveau des équipes européennes, avec respectivement 7 réseaux thématiques et 9 réseaux géographiques.

La France dispose de 3 équipes de niveau international et le Campus d'Evry, qui ouvre une formation supérieure dédiée (17), permet de consolider à court terme

(8) Markus Schmidt, *Diffusion of synthetic biology : a challenge to biosafety*. In Syst. Synth Biol. DOI 10.1007/s11693-008-9018-z OpenAccess Springer.

(9) Code de bonne conduite de l'IASB (*International association of synthetic biology*), industriels DNA2 et Genart notamment (Nature Vol 461/3 septembre 2009)

(10) Note SCIE/MEIE et MBCPFP du 30 juillet 2009.

(11) Option suggérée par le professeur Richard I. Kitney, président de l'Institut de la biologie de synthèse et systémique, Département de génie biologique, Imperial College.

(12) *Synthetic Biology Engineering Research Center*.

(13) Rapport Synbiology, an analysis of synthetic biology research in Europe and North America.

(14) Note de veille du CAS n°136-137, juin 2009.

(15) *Synthetic Biology : scope, applications and implications*. The Royal academy of engineering, mai 2009, 61 p.

(16) Nature on-line. ©

(17) Avec l'implication de Genopole d'Evry et de trois écoles d'ingénieurs.

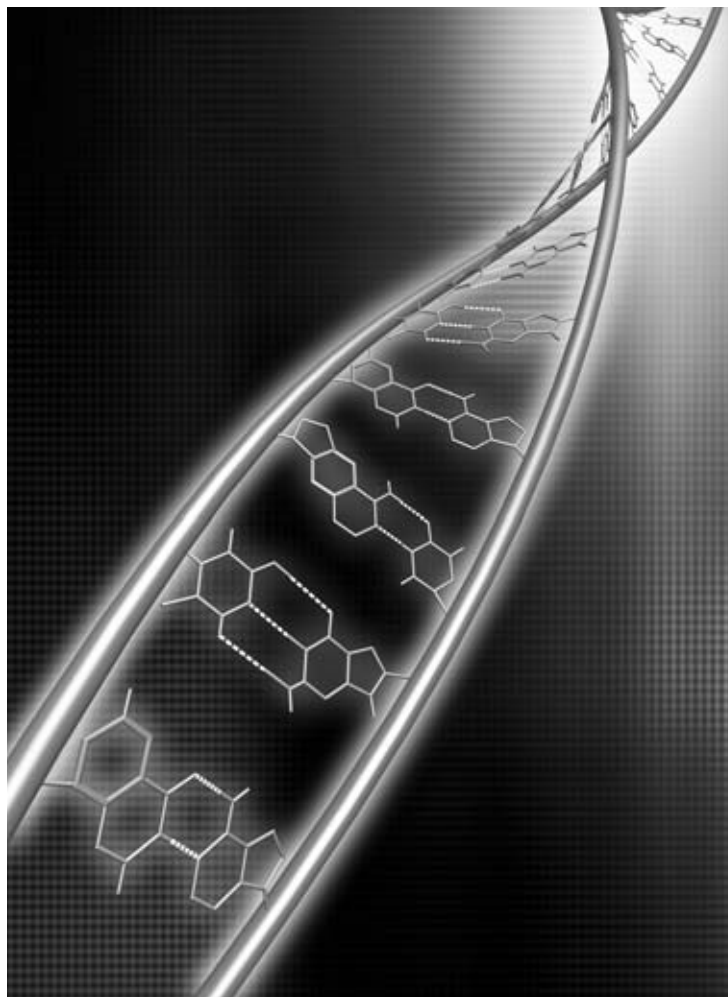
l'essentiel de l'acquis. Pour autant, la taille reste très critique. Les sociétés de synthèse à façon de l'ADN sont concentrées essentiellement à Evry et à Paris, à Clermont et Romainville. La proximité entre Evry et le futur campus de Saclay-Palaiseau présente des perspectives de synergies intéressantes entre les écoles d'ingénieur et les industries concernées par les disciplines à mettre en place.

LA NORMALISATION, ENJEU STRATÉGIQUE DE LA BIOLOGIE DE SYNTHÈSE

Parmi les enjeux stratégiques appelés à connaître des développements à court terme figure la question de l'accessibilité et de l'utilisation, c'est-à-dire de la maîtrise et du contrôle des **fragments d'ADN standardisés**. Le rapport des trois institutions allemandes précitées a identifié ce point comme crucial et recommande de créer une base de données nationale afin de recenser l'information relative aux séquences artificielles d'ADN.

La création de standards pour les fragments d'ADN et pour les processus d'assemblages doit être considérée comme stratégique dans les deux sens du terme, dans la mesure où sont engagés à la fois des intérêts économiques vitaux et des enjeux de sécurité, de défense et de protection de la santé publique. La position exprimée sous mandat du SGDN par la délégation française à la Conférence de Washington des 9 et 10 juillet 2009 (18) est que, pour être effectif, le contrôle de la synthèse de l'ADN doit être international.

Les standards reposent actuellement sur une architecture ouverte dont les bibliothèques de données numériques sont gérées par le MIT (*Massachusetts Institute of Technology*) (19). Toutefois, il est question à court terme de la création d'une association à but non lucratif de



© Pasielka/SCIENCE PHOTO LIBRARY-COSMOS

« La création de standards pour les fragments d'ADN et pour les processus d'assemblages doit être considérée comme stratégique dans les deux sens du terme, dans la mesure où sont engagés à la fois des intérêts économiques vitaux et des enjeux de sécurité, de défense et de protection de la santé publique ». *Vue d'artiste informatisée d'une molécule d'ADN étendu (xDNA, expanded deoxyribonucleic acid).*

droit américain, sur le modèle de l'ICANN (*Internet Corporation for Assigned Names and Numbers*) (qui gère les noms de domaines de premier niveau de l'Internet), pour générer les bases de données considérées, ce qui pose la question de la gouvernance de cette future entité, compte tenu du caractère indispensable de ces bibliothèques pour la recherche, l'enseignement et l'innovation. Les technologies du séquençage et la synthèse de l'ADN provoquent une chute drastique des coûts suivant une courbe dite de Rob Carlson, établie sur une durée de 15 ans, qui est à la biologie ce que la loi de Moore est à l'électronique (20). Si le répertoire des « Bio briques », qui repose sur les concepts d'*open source*, est le résultat d'une communauté d'acteurs inspirés par le mouvement DIY (*do it yourself*), son inventeur principal reconnaît qu'il s'agissait là d'une construction « naïve », mais nécessaire et efficace pour débloquer tout le processus d'innovation et ouvrir de nouveaux marchés. La propriété intellectuelle devrait alors être garantie en aval, et se concentrer sur les produits et procédés permettant d'utiliser ces « briques de base », dont on peut penser qu'elles resteront non brevetées, eu égard au coût que représenteraient, par exemple, la création et l'enregistrement de 15 000 nouveaux éléments par an (21).

(18) Conférence de l'OCDE/CSTP/WPB, des US-NAS et de la NAE qui s'est tenue à Washington les 9 et 10 juillet 2009 et relative aux opportunités et défis de la biologie de synthèse.

(19) *Registry of standard biological parts*.

(20) Le coût de la synthèse de l'ADN pourrait être inférieur à 0,10 \$/paire de base, selon une étude de Bio Economic Research Associates, et celui du séquençage pourrait passer en dessous de la barre de 0,01\$/paire.

(21) Propos de Drew Endy, Fondateur de BioBricks, lors de la Conférence de Washington citée supra.

Ce répertoire numérique devient le point focal des développements logiciels et taxonomiques visant à la représentation, à l'organisation et à l'utilisation des connaissances à des fins d'enseignement, de recherche, d'innovation et de production. Il est aussi au fondement même de l'interopérabilité des bases de données et de la standardisation dans le *continuum* biologique (22), chaque élément de celui-ci voyant se développer, dans l'échelle de la complexité, des initiatives ponctuelles et nationales qui s'opposent au besoin d'interopérabilité qu'exigent la baisse des coûts et l'innovation.

Faut-il accepter la constitution d'un monopole privé de droit californien pour le développement de cet outil stratégique ? Il semble préférable d'œuvrer diplomatiquement, en bonne intelligence avec nos principaux partenaires européens, afin d'obtenir l'instauration d'un cadre réglementaire et de bonnes pratiques qui bornent et influencent la finalité et les usages de ce répertoire (23) (voir l'encadré ci-contre).

Il s'agirait alors de consacrer à la biologie de synthèse et à ses applications dans les domaines de la santé et de l'industrie un effort cumulé sur 30 ans **équivalent à celui qui a été consenti pour la nanoélectronique depuis les années 1980**, afin de constituer, en partenariat avec l'Allemagne et le Royaume-Uni, une puissance d'excellence, d'innovation et de production industrielle et commerciale qui corresponde au rang de la France parmi les pays modernes et tournés vers l'avenir. Le retour sur investissement devrait correspondre aux aspirations de la société française : un progrès technologique mieux partagé et mieux diffusé, générateur d'activités et d'emplois, mobilisateur de créativité, res-

Encadré

Du point de vue industriel et de la création d'emplois, il semble essentiel que la biologie de synthèse, branche applicative des technologies convergentes « nano-bio-TIC », ne soit pas considérée comme trop lointaine pour être prise en considération. Si le grand emprunt est de nature à préparer l'avenir, alors il devrait être mis à profit pour investir dans ce domaine.

pectueux de l'environnement et porteur de solutions radicalement nouvelles en matière de santé et de sécurité publiques.

La mise en œuvre par la Commission européenne d'une action de support commune articulée autour de la thématique des technologies convergentes au XXI^e siècle permettrait, de surcroît, de réorienter le 7^e PCRD et de profiler le 8^e PCRD pour la décennie 2010-2020 en appui sur les TIC pour ce qui concerne la société de la connaissance, sur les nanotechnologies pour le développement durable et sur la biologie de synthèse pour la protection et l'usage industriel du vivant.

(22) C'est-à-dire « gènes-protéines-cellules-tissus-viscères-systèmes ».

(23) Le Conseil international pour la Science (ICSU) pourrait établir un projet spécifique en ce domaine, conformément à sa mission. Les usages du répertoire par des communautés ouvertes dans le cadre de la compétition iGEM pourraient être encadrés par un code de bonne conduite, en préparation avec l'appui de l'unité support des Nations Unies pour la mise en œuvre de la Convention sur les armes biologiques (à Genève).