

Biologie synthétique : position du Forum Biodiversité

Août 2017

Ce document résume la position officielle du Forum Biodiversité de la SCNAT sur le thème de la biologie synthétique, sa signification et ses conséquences pour la biodiversité. Il a été élaboré au printemps 2016 au cours d'un atelier du Plénum et accepté en automne 2016. La position est complétée par un Code of Conduct que le Forum Biodiversité propose aux Académies ; celui-ci devrait régler la façon dont les Académies gèrent des thèmes sociétaux controversés.

Qu'est-ce que la biologie synthétique ?

La biologie synthétique vise à concevoir, répliquer ou modifier des systèmes biologiques. Pour ce faire, elle utilise et relie les approches de différentes disciplines, en particulier de la biologie moléculaire et de l'ingénierie. Les méthodologies suivantes sont déjà concevables, et sont d'ores et déjà en usage dans le domaine de la recherche et du développement :

- (1) DNA-based circuits : des séquences d'ADN artificielles (p.ex. BioBricks™, Registry of Standard Biological Parts) qui programment des fonctions spécifiques sont implantées dans des cellules-hôtes et sont combinables sous forme modulaire.
- (2) Voies métaboliques synthétiques : le re-design ou la répllication de voies métaboliques pour faire produire des molécules spécifiques issues de « l'usine cellulaire ».
- (3) La génomique synthétique se focalise sur la simplification du génome. Ceci a lieu soit par la suppression d'ADN non essentiel dans des génomes naturels (top-down), ou par la construction de génomes fonctionnels à partir d'ADN synthétique (bottom-up).
- (4) Fabrication de protocellules composées d'éléments artificiels rudimentaires. Ce processus vise à la simplification au niveau cellulaire, c.-à-d. à la réduction aux éléments les plus simples pour garantir la reproduction, l'autoconservation, le métabolisme et l'évolution.
- (5) Fabrication de formes de vie à partir de molécules n'existant pas dans la nature (p.ex. AXN acide xenonucléique), nommé également biologie chimio-synthétique ou encore xénobiologie.
- (6) CRISPR/CAS : possibilité d'échanger, d'implanter ou d'exciser des gènes très spécifiques ou seulement des nucléotides à l'intérieur d'un organisme eucaryote à l'aide de segments ADN du système immunitaire antivirale bactérien. Si la modification ne touche que quelques nucléotides, l'organisme génétiquement modifié ainsi obtenu ne se différencie pas d'un organisme qui a subi une mutation naturelle (la limite de 20 nucléotides est souvent citée).

Définition:

La biologie synthétique est une évolution et une nouvelle dimension de la biotechnologie moderne, qui combine les sciences naturelles, la technologie et l'ingénierie, afin de faciliter et d'accélérer la compréhension, le design, le re-design, la fabrication et/ou la modification de matériel génétique, d'organismes vivants et de systèmes biologiques. (CBD 2015)

Position du Forum Biodiversité

1. Le Forum Biodiversité reconnaît le développement technologique de la biologie synthétique et veut s'engager pour que ces nouvelles technologies soient utilisées avec circonspection. La biologie synthétique représente une évolution conséquente des méthodes de la biologie moléculaire existante, et possède un gros potentiel d'innovation dont pourront profiter autant la recherche fondamentale que l'application industrielle. Il existe de nombreuses applications potentielles de la biologie synthétique qui peuvent contribuer à la circonscription de maladies, à l'utilisation de biomasses résiduelles, à la production de carburant, à la biovigilance envers des espèces invasives, et à une agriculture plus respectueuse de l'environnement. Les exemples concrets pour une application potentiellement positive sur l'environnement (cf. Tab.1 Scott et al. 2015) sont :

- Développement de microorganismes destinés à l'épuration biologique des eaux usées, la décontamination d'environnements pollués, et pouvant servir de biocapteurs pour la surveillance de la pollution environnementale
- Synthèse de produits qui sont encore actuellement extraits d'animaux ou de plantes, afin de réduire la pression sur les espèces sauvages qui sont menacées par la surexploitation
- La diversité génétique et/ou biodiversité fonctionnelle est augmentée par l'introduction de « nouveaux » allèles dans une population existante ou même par une « nouvelle » espèce, p.ex. par la « restauration » de l'auroch à partir des bovins existants, ou du bouquetin des Pyrénées, *Capra pyrenaica pyrenaica*, éteint (jusqu'à présent, les tentatives ont créé un bouquetin viable, mais qui mourut avant de se reproduire). Plus de discussion à propos de la « dé-extinction » au point 4.

2. Le Forum Biodiversité se voit comme l'avocat d'une discussion scientifiquement fondée pour les questions portant sur la biodiversité. C'est la raison pour laquelle il veut mettre en lumière les points pour lesquels la biologie synthétique et d'autres technologies nouvelles peuvent représenter soit un danger pour la biodiversité en tant que telle, soit une base pour le bien-être humain (→ Biosécurité). Le cas échéant, il a la volonté de déterminer les cas pour lesquels la biodiversité serait substantiellement modifiée par les acquis de la biologie synthétique.

Les mesures en matière de biosécurité sont déterminées par l'intensité de l'exposition à la biologie synthétique des produits et des organismes. Les différentes stratégies d'endiguement (containment) représentent une application du principe de précaution quant à réduire les influences potentiellement négatives sur la biodiversité.

Physical containment : la plupart des applications actuelles de la biologie synthétique sont strictement destinées à des laboratoires de recherche ou des installations industrielles hermétiquement coupées de l'environnement. Des mesures sont mises en œuvre pour empêcher toute dissémination dans l'environnement.

Biocontainment intégré : l'implantation de « propriétés biosécuritaires » condamne les entités produites à ne pas être viables en dehors du laboratoire ou à ne pas pouvoir se reproduire. Pour ce faire, on utilise entre autres des gènes dits Knock-out (« suicide genes »), la xénobiologie ou le « trophic containment » par lequel le nouvel organisme a besoin de substances rares ou inexistantes dans la nature pour survivre.

3. Le Forum Biodiversité souligne que les conséquences de la dissémination d'organismes synthétiquement modifiés ou créés de toutes pièces dans des écosystèmes naturels sont souvent difficiles, voire impossibles à estimer.

La question se pose pour les organismes produits à l'aide de la biologie synthétique et qui sont disséminés dans l'environnement. L'enjeu est alors de savoir à quel point de tels organismes pourraient devenir invasifs et quelles pourraient en être les conséquences pour les biocénoses existantes (par la destruction de l'habitat, l'interruption de la cascade trophique et autres). Exemples d'effets potentiellement négatifs :

- Pour des organismes synthétiquement modifiés disséminés dans l'environnement : risque de survie et de transfert de matériel génétique sur des populations sauvages par le biais de transferts génétiques verticaux et d'introgression, ce qui pourrait avoir pour conséquence la

perte de la diversité génétique ou la dissémination accidentelle de propriétés géno- ou phénotypiques.

- Possibles effets toxiques ou autres effets négatifs sur d'autres organismes tels que les microorganismes vivants dans le sol, insectes utiles, autres animaux et plantes.
- Effets potentiellement durables du fait des systèmes " gene drive " qui ont pour objectif d'évincer ou d'éliminer les populations de vecteurs pathogènes (les moustiques p.ex.). Une conséquence envisageable serait l'introduction de nouvelles maladies dues au remplacement des vecteurs de maladies existants par de nouvelles espèces pathogènes ("effet de remplacement de niches").

4. Le Forum Biodiversité doute que la biologie synthétique puisse être un instrument de préservation de la biodiversité ; elle pourrait au contraire modifier la perception de l'opinion publique de manière à remettre en question des instruments de protection de la nature éprouvés. C'est la raison pour laquelle le Forum Biodiversité veut mettre en lumière quelles seront les répercussions de la biologie synthétique sur la protection de la biodiversité et des écosystèmes du point de vue de la société.

La question se pose quant à savoir si nous ne respectons et ne protégeons plus de manière appropriée la vie au regard de la progression de sa " fabricabilité " (DFG, acatech, Leopoldina, 2009). La biologie synthétique promet des méthodes pour le rétablissement de la diversité génétique par le biais de la réintroduction d'allèles éteints, voire même de « dé-extinction », l'inversion d'un événement d'extinction d'une espèce. Ce potentiel qu'a la biologie synthétique de pouvoir « rétablir » la biodiversité pourrait avoir des effets fâcheux sur la perception de la biodiversité et la protection de la nature par l'opinion publique (Redford et al. 2013, IUCN-SSC 2016). En effet, l'« argument d'irréversibilité » aujourd'hui déterminant - qui dit que si une espèce s'est éteinte, celle-ci est irrémédiablement perdue - s'en trouverait affaibli. Des doutes subsistent entre autres quant au fait que les ressources limitées seraient moins utilisées pour la préservation « in situ » d'espèces ou de manière générale pour la protection de la nature. Ou alors que naisse une compréhension faussée de la protection de la biodiversité selon laquelle il ne s'agit que de maintenir un inventaire d'unité biologique (Norton 2010). C'est pourquoi le Forum Biodiversité veut montrer les causes et les conséquences de la perte de la biodiversité et souligner la préservation des services écosystémiques au profit de la valorisation de la biodiversité.

5. Le Forum Biodiversité est d'avis que les organismes modifiés à l'aide des nouvelles méthodes synthétiques doivent être traités de façon analogue aux organismes génétiquement modifiés, car chez eux aussi on a effectué une intervention ciblée dans le patrimoine génétique. En outre, il faut régler clairement ce qui, dans le maniement des technologies de la biologie synthétique, est autorisé ou non, et à quelles conditions.

Cela concerne d'une part la régulation des droits de la propriété intellectuelle. Cette régulation en est encore au stade du développement dans le domaine de la biologie synthétique. Il existe actuellement deux modèles de propriété intellectuelle : un modèle qui s'appuie fortement sur l'attribution d'un brevet pour tous les composants, organismes et produits. L'autre modèle combine l'attribution de brevets aux produits finis avec l'utilisation libre des composants (séquençages d'ADN, méthodes, logiciels p.ex.). Selon le modèle qui s'impose, ceci peut fortement influencer et l'évolution de domaine de recherche et son application future (Scott et al. 2015). Il faut également noter que la biologie synthétique représenterait pour plus d'un une possibilité de contourner les défis éthiques et légaux, en particulier avec l'attribution de brevets sur des séquences d'ADN naturelles (Torrance 2010).

D'autre part, il y a des ancrages juridiques. Étant donné que de larges domaines de la biologie synthétique représentent une évolution de la biologie moléculaire et de la technique génétique, les mesures et méthodes d'évaluation des risques pour les organismes vivants modifiés du protocole de Carthagène sur la biosécurité sont pour le moment suffisantes pour l'évaluation de la biosécurité de ces applications de la biologie synthétique (CBD 2015). Reste que les développements actuels et futurs de la biologie synthétique obligent à toujours contrôler s'il existe des lacunes dans les méthodes d'évaluation des risques, si celles-ci sont encore actuelles, voire même de savoir si les produits sont encore couverts par le protocole de Carthagène. De plus, la législation suisse manque aussi de clarté

quant à savoir p.ex. si les nouvelles méthodes de sélection relèvent de la loi sur le génie génétique (LGG art. 5, al. 2) (Académies suisses des sciences 2016) ; Et ceci concerne probablement aussi plus d'un produit de la biologie synthétique.

6. Le Forum Biodiversité estime que les recherches dans la biologie synthétique devraient être accompagnées par une recherche sur les risques d'impacts.

La recherche sur les risques spécifiques pour la biologie synthétique devrait être renforcée afin de mieux comprendre les risques que représentent les organismes synthétiques pour l'environnement. La biologie synthétique peut développer des produits utiles tels que médicaments, vaccins, thérapies génétiques et outils de diagnostics, mais aussi mettre des outils à disposition pour mieux identifier des substances pathogènes et réagir à des dangers biosécuritaires. D'autre part, les composants, organismes ou autres produits issus de la biologie synthétique peuvent être utilisés à mauvais escient pour fabriquer des agents biologiques de combat, des agents pathogènes ou encore de rétablir des maladies ou agents pathogènes d'animaux domestiques ou de plantes (Mukunda et al. 2009), ou des maladies comme la grippe espagnole (Tumpey et al. 2005). En 2005 déjà, un laboratoire américain a réussi à fabriquer un virus de la polio infectieux uniquement à partir d'oligonucléotides qui ont tous été commandés auprès d'un prestataire commercial (Cello et al. 2002). Mukunda et al. (2009) estiment que des outils de la biologie synthétique pourraient rapidement être à la disposition d'un cercle important d'acteurs qui aurait ainsi également la possibilité de fabriquer des agents biologiques de combat ou des virus pathogènes. Il existe aussi des voix qui jugent le potentiel d'une utilisation à mauvais escient de la biologie synthétique comme faible et qui doutent que cette technologie puisse, dans un avenir proche, être utilisée par des non spécialistes (Jefferson et al. 2014).

7. Le Forum Biodiversité est d'avis qu'il faut également discuter des aspects politico-économiques et des conséquences de l'application de la biologie synthétique dans différents domaines.

La biologie synthétique peut causer de profonds changements économiques aux conséquences positives et négatives. Les biotechnologies et industries utilisant des ressources biologiques pourraient à l'avenir avoir une signification économique beaucoup plus grande. La question quant à savoir si les pays en voie de développement pourraient y participer, dépend dans quelle mesure la biologie synthétique peut y être acceptée comme technologie de niche. Il est cependant plus que probable que les inégalités existantes actuellement dans le commerce international s'accroissent encore d'avantage (ETC 2013).

L'utilisation de biomasse pour la production de carburant, produits chimiques et produits pharmaceutiques par des organismes fabriqués grâce à la biologie synthétique peut réduire la dépendance de sources d'énergie non-renouvelables (PCSBI 2010). Mais l'utilisation accrue de biomasse de plantes peut avoir des conséquences défavorables telles la détérioration de la fertilité et de la structure des sols (Fixen 2007), ou un changement à grande échelle de l'exploitation du sol avec des effets négatifs sur la biodiversité et le climat. De plus, il faut également craindre des conséquences sociales, du fait que des communautés perdent l'accès à des ressources naturelles locales, et que de petites exploitations d'autosuffisance agricole soient remplacées par une agriculture industrielle à grande échelle (ETC 2013). Si la production industrielle de microorganismes prend le pas sur les produits naturels issus de la culture ou la cueillette sauvage, cela peut certes ménager les ressources naturelles, mais également avoir des conséquences potentiellement négatives sur l'économie locale.

8. Le Forum Biodiversité souligne que la biologie synthétique est un levier supplémentaire du pouvoir des hommes par rapport à la nature, et qu'elle touche aux frontières entre le vivant et le non vivant en construisant la vie. Ceci soulève des questions fondamentales d'éthique qu'il faut clarifier.

C'est la raison pour laquelle il faut mettre en place une recherche d'accompagnement éthique précoce et faire preuve d'efforts intensifs pour montrer les risques et les opportunités, et informer suffisamment tôt l'opinion publique de ce qui se passe dans les laboratoires (EKAH 2010).

Les éthiciens sont en désaccord quant à savoir si la biologie synthétique soulève de nouvelles questions éthiques du fait de la possibilité de créer de nouveaux organismes au lieu de modifier des organismes existants. S'agit-il ici d'aspects fondamentaux et nouveaux de notre compréhension de la vie contrairement aux artefacts ou machines ? Ou bien s'agit-il là de facettes de problèmes connus qui sont d'ores et déjà discutées dans les débats sur la fabrication d'organismes transgéniques, sur le clonage, sur la formation de chimères ou la reprogrammation de cellules, mais aussi sur la reproduction assistée ou l'amélioration génétique ? Il faut une définition, à la mesure du problème, aussi homogène que possible du vivant et une délimitation aussi indiscutable que possible par rapport au non vivant. La vie est un état qui se différencie qualitativement de celui de la non-vie ; Il n'existe pas de transition continue et quantitative de la non-vie à la vie ; il y a un bond. La raison pour laquelle il n'a pas encore été possible d'expliquer ce bond ne semble pas résider dans l'impuissance des sciences naturelles, mais dans la chose elle-même, parce que le vivant n'est pas entièrement descriptible comme objet (SATW 2011). C'est pourquoi les termes et métaphores (« machines vivantes », p.ex.) en partie utilisés dans la biologie synthétique sont problématiques du fait qu'ils effacent la frontière entre le vivant et la « matière morte » (DFG, acatech, Leopoldina 2009).

Littérature

- Académies suisses des sciences (2016) Nouvelles techniques de sélections végétales pour l'agriculture suisse – gros potentiel, avenir ouvert. Swiss Academies Factsheets 11 (4)
- CBD (2015) Report of the Ad hoc technical expert group on Synthetic Biology. UNEP/CBD/SYNBIO/AHTEG/2015/1/3
- Cello, Jeronimo, Aniko V. Paul, & Eckard Wimmer. 2002. Chemical Synthesis of Poliovirus cDNA: Generation of Infectious Virus in the Absence of Natural Template. *Science* 297: 1016-1018.
- DFG, acatech, Leopoldina (2009) Synthetische Biologie. Stellungnahme. WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim. www.dfg.de/aktuelles_presse/reden_stellungnahmen/2009/synthetische_biologie.html
- ETC Group. 2013. Synthetic Biology: the Bioeconomy of Landlessness and Hunger. Available at: [https://www.cbd.int/doc/emerging-issues/emergingissues-2013-07-ETCGroup\(2\)-en.pdf](https://www.cbd.int/doc/emerging-issues/emergingissues-2013-07-ETCGroup(2)-en.pdf)
- Fixen, Paul E. 2007. Potential Biofuels Influence on Nutrient Use and Removal in the U.S. *Better Crops* 91(2): 12-14.
- IUCN SSC (2016). IUCN SSC Guiding principles on Creating Proxies of Extinct Species for Conservation Benefit. Gland, Switzerland: IUCN Species Survival Commission. <https://portals.iucn.org/library/sites/library/files/documents/Rep-2016-009.pdf>
- Jefferson C, Lentzos F, Marris C. Synthetic Biology and Biosecurity: Challenging the "Myths." *Frontiers in Public Health*. 2014;2:115. doi:10.3389/fpubh.2014.00115.
- Norton, Brian. 2010. Transcript from Meeting 2, Session 5 of the US Presidential Commission on Bioethics. <http://bioethics.gov/cms/node/175>
- Presidential Commission for the Study of Bioethical Issues (PCSB). 2010. New Directions: The Ethics of Synthetic Biology and Emerging Technologies. DC: PCSBI. Accessible at: www.bioethics.gov
- Redford, Kent H., William Adams, and Georgina M. Mace. 2013. Synthetic Biology and the Conservation of Nature: Wicked Problems and Wicked Solutions. *PLoS Biology* 11(4): 1-4.
- SATW (2011) Synthetische Biologie. Eine neue Ingenieurwissenschaft entsteht.

http://www.satw.ch/publikationen/schriften/SATW_Synthetische_Biologie.pdf

- Scott, D., Abdelhakim, D., Miranda, M., Höft, R. and Cooper, H.D. (2015). Potential positive and negative impacts of components, organisms and products resulting from synthetic biology techniques on the conservation and sustainable use of biodiversity, and associated social, economic and cultural considerations. Part I of: Synthetic biology. Secretariat of the Convention on Biological Diversity. Montreal, Technical Series No. 82, 60 pages.
- Torrance, Andrew W. 2010. Synthesizing Law for Synthetic Biology. Minnesota Journal of Law, Science and Technology 11(2): 629-665.
- Tumpey, Terrence M., Christopher F. Basler, Patricia V. Aguilar, et al. 2005. Characterization of the Reconstructed 1918 Spanish Influenza Pandemic Virus. Science 310 (5745): 77-80.