

Crédit photo : nobeastsofierce / Shutterstock.com

Biologie synthétique : reconfigurer l'environnement

Opportunités et défis

Le monde fait face à des difficultés sans précédent pour garantir un avenir sain et durable. La destruction des habitats, l'introduction d'espèces envahissantes et la surexploitation des ressources contribuent à une perte de biodiversité impressionnante¹. En outre, les pratiques non durables de l'industrie extractive alourdissent la charge qui pèse sur l'environnement et, par extension, sur le bien-être humain. Les maladies infectieuses à transmission vectorielle représentent une menace majeure pour la santé mondiale². Le changement rapide des conditions climatiques est susceptible d'élargir l'étendue géographique des maladies tropicales et de faire peser une pression supplémentaire sur les espèces et les écosystèmes sollicités³.

Plusieurs approches conçues pour faire face à ces défis, certaines ayant été seulement proposées et d'autres déjà mises en œuvre,

s'appuient sur une même stratégie, à savoir, avoir recours à la manipulation génétique des organismes vivants pour acquérir de nouvelles fonctions n'existant pas à l'état naturel et pouvoir ainsi répondre aux besoins humains. Les scientifiques sont capables de modifier des microorganismes, tels que la bactérie *E. coli*, en réécrivant leur code génétique pour les transformer en minuscules usines vivantes produisant des biocarburants⁴. Aussi bien la levure de boulanger que la bactérie *E. coli* peuvent être transformées pour produire de l'acide adipique, une substance chimique dérivée du pétrole et essentielle à la fabrication du nylon, offrant ainsi une autre possibilité à la fabrication dépendant du pétrole^{5,6}. La levure de boulanger peut elle aussi être reprogrammée pour obtenir un médicament antipaludique appelé artémisinine, produit normalement à partir de l'armoise annuelle⁷. Il s'agit là d'exemples de produits ayant pu être fabriqués grâce à la haute technologie du génie génétique, connue sous la dénomination de biologie synthétique.



L'acide succinique est un produit chimique à haute valeur ajoutée ; il est employé dans les industries alimentaire, pharmaceutique et chimique. *Basfia succiniciproducens*, illustrée ci-dessus, est une bactérie que l'on retrouve dans le rumen des bovins et qui produit naturellement de l'acide succinique. Des techniques de manipulation génétique sont employées pour en produire à l'échelle industrielle. Agrandissement de 4 000.

Crédit photo : BASF

La majorité des produits de biologie synthétique disponibles sur le marché ont été créés dans le but d'offrir des substituts aux produits à valeur élevée disponibles, en particulier ceux dépendant de la chaîne d'approvisionnement du pétrole et des ressources non renouvelables⁸. Par ailleurs, les solutions de remplacement et produits de substitution synthétiques aux produits conventionnels dérivés de la nature gagnent également du terrain dans le domaine de la recherche et sur les marchés⁹⁻¹². Modern Meadow, l'entreprise à l'origine de l'invention d'une levure produisant du collagène, cherche à proposer une alternative durable au cuir ayant des propriétés et une texture similaire au cuir d'origine animale¹¹. La biologie synthétique a aussi ouvert de nouvelles portes vers des matériaux de pointe aux fonctionnalités et aux performances novatrices, tels que les matériaux pouvant s'auto-assembler ou s'autoréparer¹³.

L'apparition récente des CRISPR (abréviation de *clustered regularly interspaced short palindromic repeats*, soit « courtes répétitions palindromiques groupées et régulièrement espacées », prononcé crisper) comme outil d'édition génomique a permis l'introduction de méthodes encore plus précises et moins coûteuses de modification d'organismes, de systèmes biologiques et de génomes entiers^{14,15}. Les applications de la biologie synthétique vont au-delà de la manipulation de microbes en laboratoire et permettent également de provoquer la propagation d'espèces en dehors d'environnements contrôlés, à des fins spécifiques. Des stratégies consistant à disséminer des organismes génétiquement

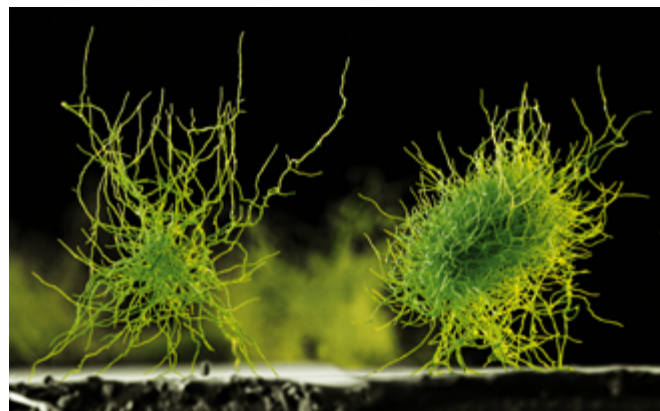


Les parties à la Convention sur la diversité biologique considèrent que la définition pratique suivante peut servir de point de départ pour favoriser la tenue de débats scientifiques et techniques dans le cadre de la Convention et de ses protocoles.

La biologie synthétique est une extension et une nouvelle dimension de la biotechnologie moderne qui allie la science, la technologie et l'ingénierie pour faciliter et accélérer la compréhension, la conception, la transformation, la fabrication ou la modification des matières génétiques, des organismes vivants et des systèmes biologiques²⁰.

modifiés dans l'environnement en vue de supprimer de manière permanente des populations entières d'espèces cibles ont été proposées comme moyen d'éradiquer des vecteurs de maladies, éliminer des espèces envahissantes et permettre la résilience des espèces végétales et animales menacées¹⁶.

La libération intentionnelle ou accidentelle d'organismes génétiquement modifiés dans l'environnement peut avoir des répercussions négatives importantes sur la santé humaine et environnementale. Le détournement de ces technologies et la non-prise en compte des conséquences indésirables peuvent causer des dommages écologiques irréversibles et poser des menaces géopolitiques considérables¹⁷. L'étendue potentielle des impacts de la biologie synthétique appelle l'adoption de méthodes de gouvernance et de lignes directrices de recherche promouvant son utilisation éthique et responsable^{18,19}.



Le champignon filamenteux *Aspergillus niger* produit naturellement des enzymes d'intérêt commercial pour l'industrie alimentaire humaine et animale. Ce microorganisme est modifié génétiquement de façon à produire des enzymes à grande échelle. Agrandissement de 180.

Crédit photo : BASF

Réécrire le code de la vie

Le développement de la technologie de l'ADN recombiné dans les années 1970 a marqué un tournant majeur dans le contrôle des génomes par l'être humain²¹. Les technologies de séquençage de l'ADN permettent de lire et de comprendre des séquences de l'ADN, tout en fournissant un modèle permettant de modifier l'expression des gènes d'un génome. Les séquences de l'ADN peuvent être réécrites entièrement en effaçant, en ajoutant ou en remplaçant certains segments. Des parties entières de l'ADN peuvent maintenant être synthétisées chimiquement et assemblées, ce qui a conduit à la création d'une vie synthétique²².

L'outil de modification génétique le plus récent, CRISPR-Cas9, a suscité un grand enthousiasme au sein de la communauté scientifique et du grand public. Décrits pour la première fois en 2012, les CRISPR sont plus rapides, moins coûteux, plus fiables et plus performants que tous les outils de modification des gènes qui l'ont précédé^{23,24}. Ils ont permis d'accélérer le processus de transformation de plusieurs mois à quelques jours à peine^{25,26}.

La technique de modification des gènes utilisée par l'outil CRISPR-Cas9 est inspirée du système de défense naturel de certaines bactéries contre une invasion virale^{27,28}. Dans le milieu naturel, une bactérie peut sécréter l'enzyme Cas9 pour couper le matériel génétique étranger inséré par un virus, repoussant ainsi l'attaque. Les chercheurs ont adapté ce mécanisme afin de couper l'ADN à l'endroit voulu. Avec l'outil de modification des gènes CRISPR-Cas9, les scientifiques utilisent une molécule d'ARN guide pour emmener l'enzyme Cas9 vers la séquence cible de l'ADN. L'enzyme Cas9 agit ensuite comme une paire de ciseaux moléculaires, coupant ou effaçant la séquence cible. En exploitant le processus naturel de réparation de l'ADN, les chercheurs sont aussi capables d'insérer un segment personnalisé de l'ADN dans le brin défectueux²⁹.



Vidéo : La biologie synthétique expliquée



Lien vers la vidéo : <https://www.youtube.com/watch?v=rD5uNAMbDaQ>
Crédit photo : Omelchenko / Shutterstock.com

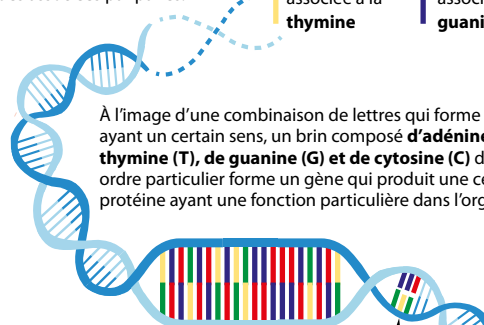
© techNyouvids

Chaque organisme vivant est doté d'un **ADN**. Ce dernier détermine la production de protéines nécessaires au bon fonctionnement de l'organisme.

L'**ADN**, ou acide désoxyribonucléique, est constitué de quatre bases nucléiques associées par paires.

L'**adénine** est toujours associée à la **thymine**

La **cytosine** est toujours associée à la **guanine**



À l'image d'un combinaison de lettres qui forme un mot ayant un certain sens, un brin composé d'**adénine (A)**, de **thymine (T)**, de **guanine (G)** et de **cytosine (C)** dans un ordre particulier forme un gène qui produit une certaine protéine ayant une fonction particulière dans l'organisme.

Lorsqu'une « **coquille** », ou mutation, survient dans une séquence d'ADN, cela a des répercussions sur la structure et la fonction des protéines synthétisées. Une cellule peut devenir cancéreuse en raison d'une « erreur » dans la séquence d'ADN.

Les scientifiques sont capables de déterminer l'ordre précis des lettres dans une **séquence d'ADN**. L'ensemble de la chaîne de l'ADN humain, appelée génome humain, compte trois milliards de combinaisons ou paires de bases.



2,7 millions de paires de bases



651 millions de paires de bases

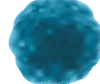
12 millions de paires de bases (levure de boulanger, *S. cerevisiae*)

278 millions de paires de bases



Des techniques de génie génétique sont utilisées depuis des décennies pour modifier les organismes en déplaçant le matériel génétique, comme cela est le cas pour les organismes génétiquement modifiés (OGM), où le gène d'une espèce est isolé et transféré dans l'ADN d'une autre espèce non apparentée dans le but de doter l'organisme cible des caractéristiques souhaitées.

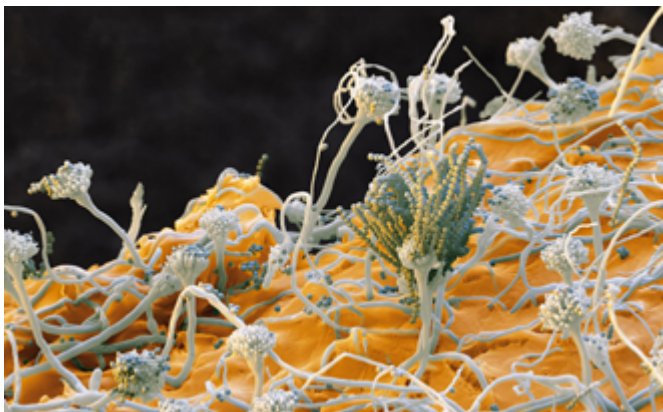
La **biologie synthétique** est la prochaine étape du génie génétique : la recherche ne se cantonne plus à la manipulation du matériel génétique naturel, mais s'intéresse aujourd'hui également à la programmation et la construction de nouveaux systèmes biologiques à l'aide d'un ADN synthétisé de manière artificielle.



En 2010, les scientifiques ont annoncé avoir réussi à créer la toute première cellule bactérienne synthétique, après une décennie d'études sur la manière dont concevoir, synthétiser et assembler une séquence d'ADN en partant de zéro.



En utilisant le génome de la levure de boulanger naturelle comme modèle, un groupe de scientifiques travaillent actuellement à l'élaboration d'une cellule de levure fabriquée entièrement à partir d'un ADN synthétique.



Le champignon *Emericella nidulans* produit des spores sphériques dotées d'une couche d'hydrophobine, une protéine hydrophobe. Le gène responsable de la production d'hydrophobine a été introduit dans la bactérie *E. coli* en vue de fabriquer cette protéine à des fins commerciales. Agrandissement de 400.

Crédit photo : BASF

Cette procédure de remplacement peut être comparée à la manipulation consistant à rechercher et couper un mot ou une phrase dans un document et éventuellement à le ou la remplacer par une nouvelle formulation. Les CRISPR sont aujourd'hui utilisés pour réparer les mutations pathogènes chez l'être humain, introduire de nouvelles caractéristiques dans les plantes cultivées et synthétiser de nouveaux microorganismes¹⁴. Plus récemment, l'outil CRISPR-CAS13 a été utilisé pour modifier l'ARN au lieu de l'ADN³⁰.

La modification des gènes à l'aide des CRISPR est utilisée dans le domaine de la recherche pour transformer les organismes de la faune ou de la flore sauvages vivant en dehors des environnements contrôlés par l'homme. Le *forçage génétique* désigne une application de la biologie synthétique qui utilise la transformation des gènes CRISPR pour garantir l'expression d'un gène modifié chez les futures générations d'une espèce sauvage³¹. Le processus consiste à modifier certaines séquences CRISPR d'un gène forcé chez des populations de laboratoire pour encoder de nouvelles fonctions. L'organisme modifié est ensuite relâché afin qu'il se reproduise avec la population ordinaire dans le milieu naturel, forçant ainsi la transmission du gène modifié et du forçage génétique à sa progéniture. Le forçage génétique est un processus perpétuel qui se répète dès lors que la progéniture s'accouple avec la population sauvage. Au fil du temps, la population entière de cette espèce portera le gène modifié souhaité et le forçage génétique. Le forçage génétique par CRISPR peut également permettre la transmission de caractères empêchant la reproduction, telles que la stérilité, dans toute une population et mener potentiellement à son extinction. L'application du forçage génétique par CRISPR est plus adaptée aux espèces ayant une reproduction sexuée avec des temps de gestation courts, comme cela est le cas de la plupart des insectes et des rongeurs³².

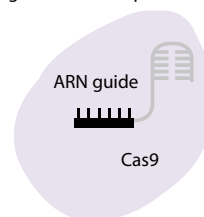
Méthode CRISPR-Cas9 de modification du génome

Dans le milieu naturel, CRISPR-Cas9 constitue l'immunité et la stratégie de défense d'une bactérie contre les attaques virales, lui permettant d'identifier précisément et de couper l'ADN d'un virus envahisseur, empêchant ainsi l'attaque. Les scientifiques ont adapté le mécanisme CRISPR-Cas9 à la modification du génome, car il offre un moyen plus précis, plus rapide et relativement moins coûteux de modifier un génome.

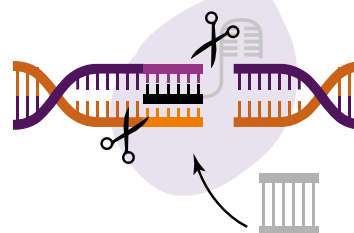
1
Les scientifiques identifient la séquence d'ADN qu'ils souhaitent modifier.



2
Ils créent ensuite une séquence génétique, appelée ARN guide, semblable à la séquence d'ADN cible et relient l'ARN guide à l'enzyme Cas9 qui agit comme une paire de ciseaux moléculaires.



3
L'ARN guide identifie la séquence d'ADN cible et dit à l'enzyme Cas9 où couper.

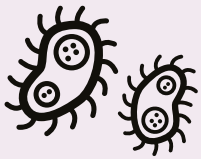


4
Une nouvelle séquence d'ADN peut être insérée à la place de la séquence coupée.



Biologie synthétique

Applications en faveur du développement durable



De nombreuses industries ont recours à la biologie synthétique : des microorganismes, des bactéries ou des levures sont génétiquement modifiés pour devenir de minuscules usines fabriquant des ingrédients plus durables qui seront ensuite utilisés dans des médicaments, des vaccins, des biocarburants, des produits chimiques verts et de nouveaux matériaux.

Produits pharmaceutiques



La bactérie *E. coli* est modifiée pour fabriquer un vaccin contre la chlamydia, qui est de plus en plus résistante aux antibiotiques conventionnels.

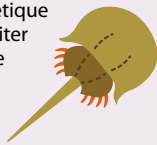


Produits chimiques verts et biosourcés

Divers produits chimiques entrant dans la composition de produits d'usage courant sont dérivés du pétrole. La biologie synthétique permet de produire des substances pouvant remplacer les produits chimiques dérivés du pétrole.

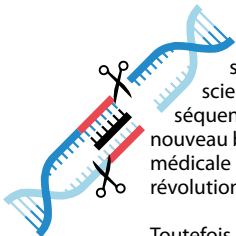
Substituts aux produits chimiques dérivés de sources non durables

Le **sang de limule** est l'une des principales substances biomédicales utilisées par l'industrie pharmaceutique pour tester la contamination bactérienne. Un substitut de biologie synthétique permettrait de limiter ou de supprimer le besoin de pêcher cette espèce pratiquement disparue.



L'**acide lactique**, l'**acide succinique** et le **propanediol** font partie des produits chimiques élaborés à partir de microbes génétiquement modifiés qui sont disponibles sur le marché mondial.

CRISPR-Cas9 genome editing technique



La découverte de la méthode CRISPR-Cas9 a chamboulé toutes les perspectives de la recherche sur la biologie synthétique. Elle permet aux scientifiques de couper la partie souhaitée d'une séquence particulière d'ADN ou de la remplacer par un nouveau brin d'ADN. De nombreux domaines de la recherche médicale requièrent des modifications aussi précises pour révolutionner les traitements.

Toutefois, cette technique fait l'objet d'un examen minutieux quant à son niveau de sécurité, car elle peut entraîner des effets indésirables potentiels en coupant par inadvertance une partie de l'ADN dont la séquence est similaire au brin cible, pouvant causer des cancers dans les cellules modifiées.

Marché et investissement

13,9 milliards USD
Valeur commerciale prévue des applications de biologie synthétique sur le marché mondial d'ici à 2022



1,9 milliard USD
Investissements mondiaux accordés en 2018 aux **start-up** du domaine de la biologie synthétique



Biologie participative (DIY Bio)

Le mouvement de « scientifiques citoyens » souhaitant réaliser des expériences de biologie synthétique connaît une croissance importante au niveau mondial. Les amateurs de biologie, dont beaucoup possèdent une formation scientifique, se réunissent dans des garages transformés en laboratoires pour réaliser eux-mêmes des expériences à l'aide de kits spécialisés et de protocoles simples disponibles en ligne.

Certains groupes acquièrent des équipements spécialisés et recrutent des professionnels pour aider les scientifiques citoyens, les biohackers et les amateurs de biologie à développer leurs projets.

Prise en compte des risques et de la politique

D'aucuns craignent que la biologie synthétique soit utilisée pour reproduire des virus pathogènes existants, les rendre plus dangereux ou fabriquer des produits chimiques avec de simples ressources et une modeste organisation.

La biologie synthétique s'accompagne de nouveaux défis qui doivent être surmontés par l'action renforcée d'organismes gouvernementaux et internationaux. Il est essentiel d'élaborer des méthodes efficaces permettant de mieux gérer les risques émergents afin de garantir la sécurité technologique.

Applications en faveur de la conservation et de la santé publique

Le forçage génétique par CRISPR peut constituer un outil essentiel pour faire face à certains enjeux mondiaux, tels que des maladies à transmission vectorielle ou la propagation d'espèces envahissantes, mais il appelle un débat de société multidimensionnel en raison de sa capacité à modifier, supprimer ou remplacer la population entière d'une espèce cible, allant ainsi à l'encontre des principes fondamentaux de l'évolution.



Le forçage génétique a été rendu possible grâce à l'élaboration de la technologie CRISPR-Cas9.



La population de châtaigniers d'Amérique est sur le point de disparaître en raison d'un champignon pathogène, le *cryphonectria parasitica*, originaire d'Asie. Après approbation réglementaire, le châtaignier d'Amérique pourrait être génétiquement modifié pour résister à ce champignon, puis introduit dans la nature.

Le forçage génétique visant à supprimer certaines caractéristiques génétiques peut transmettre des modifications génétiques préjudiciables aux générations suivantes, telles que la stérilité, éliminant ainsi potentiellement la totalité de la population cible. Ce type de forçage est utilisé pour contrôler les populations de moustiques vecteurs de paludisme dans l'environnement.



L'introduction de seulement quelques organismes porteurs d'un gène forcé dans l'environnement peut transformer la population entière d'une espèce et possiblement l'ensemble de l'écosystème.

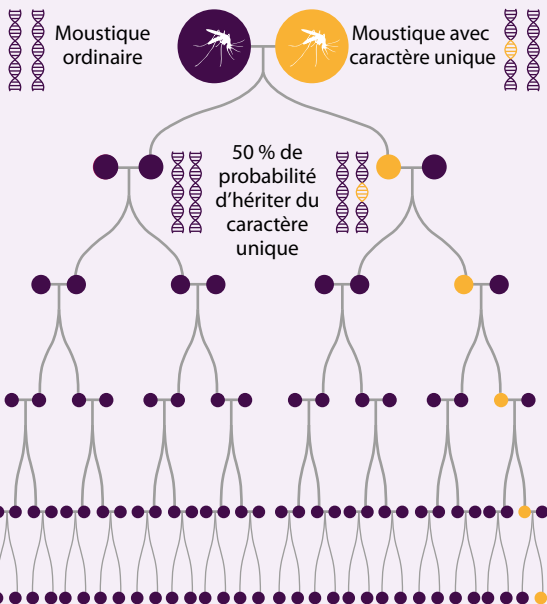


La contamination génétique croisée entre différentes espèces et les dommages écologiques involontaires constituent des préoccupations légitimes qui n'ont pas encore été résolues.

Forçage génétique par CRISPR : manipulation des populations sauvages d'espèces végétales et animales

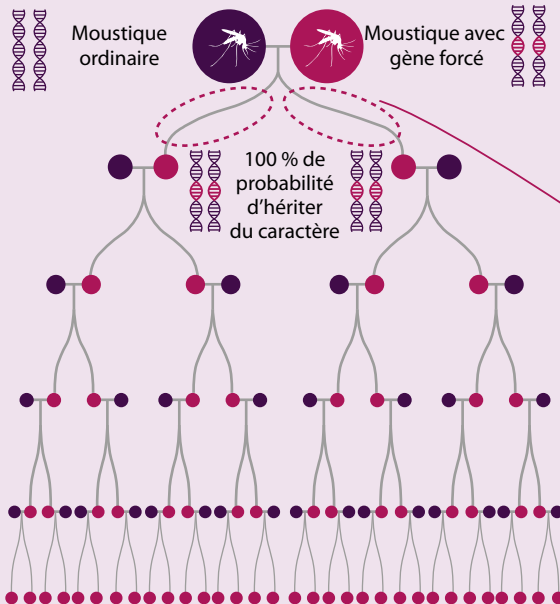
Hérédité normale

Lors de la reproduction sexuée, chaque parent transmet la moitié de son ADN à sa progéniture. Le caractère génétique unique d'un parent a 50 pour cent de probabilité d'être transmis à la génération suivante. Sur plusieurs générations, ce caractère génétique unique se retrouve toujours dans la population, mais à une faible fréquence. Les règles de l'hérédité normale s'appliquent également à la progéniture d'un parent normal et d'un parent OGM.



Hérédité du gène forcé

Le forçage génétique modifie les règles de l'hérédité normale. Ce mécanisme se répétant de manière autonome vise à garantir la transmission préférentielle d'un caractère génétique modifié aux générations futures. Au fil du temps, la population tout entière hérite du caractère génétiquement modifié souhaité.



Lors de la fécondation, la progéniture hérite d'un profil ADN du parent ordinaire et d'un autre profil ADN du parent génétiquement modifié, contenant le gène forcé par CRISPR. CRISPR-Cas9 identifie la séquence cible de l'ADN ordinaire et la coupe.

Lorsque l'ADN coupé tente de réparer les dommages, il copie le brin modifié contenant le gène forcé.

La progéniture obtient donc deux copies de l'ADN génétiquement modifié capable de passer le gène forcé aux futures générations.

Redéfinition des applications : du laboratoire aux écosystèmes

La biologie synthétique pourrait contribuer indirectement aux efforts de préservation en permettant la fabrication de solutions artificielles en remplacement des produits commerciaux provenant généralement du milieu sauvage. Par exemple, le sang de limule est l'une des principales substances biomédicales utilisées pour tester la contamination bactérienne des produits pharmaceutiques. Les pratiques de capture non durables poussent cette espèce vers l'extinction³³. Un produit synthétique de remplacement a été élaboré, ce qui pourrait permettre de réduire ou de supprimer le besoin de capturer cette espèce de crabe menacée^{34,35}. De même, les microbes et micro-algues génétiquement modifiés offrant un substitut aux huiles riches en oméga-3 pourraient alléger la pression qui pèse sur les stocks de poissons sauvages en baisse³⁶.

Des mesures de préservation proposant une application plus directe de cette technologie sur certaines espèces ont récemment été adoptées. Introduire des organismes génétiquement modifiés dans l'environnement pourrait permettre de rétablir la santé des populations menacées et d'améliorer leur résilience. Par exemple, grâce à une approche antérieure à la méthode CRISPR, les scientifiques ont pu synthétiser le gène de l'oxalate oxydase généralement exprimé par le blé et forcer son expression chez le châtaignier d'Amérique. Ce gène est capable de neutraliser la toxine sécrétée par le champignon *cryphonectria parasitica* responsable de l'extinction fonctionnelle de cette espèce d'arbre^{37,38}. Après l'approbation réglementaire, les châtaigniers résistants au champignon pourront être plantés pour réintroduire cette espèce autrefois dominante dans les forêts de l'est des États-Unis. À l'inverse des semences génétiquement modifiées, pour lesquelles les préoccupations liées à la sécurité portent principalement sur le confinement des semences, le châtaignier d'Amérique génétiquement modifié est intentionnellement conçu pour se répandre et prospérer dans le milieu naturel.

Au vu de l'accélération du taux d'extinction des espèces à l'échelle mondiale du fait du changement climatique, il est probable que la méthode CRISPR soit appliquée davantage à l'avenir à la restauration des écosystèmes³⁹. Les scientifiques ont proposé d'utiliser la méthode CRISPR pour les espèces menacées, telles que les coraux qui subissent une pression considérable en raison de la hausse de la température des océans, de leur acidification et de leur pollution. La recherche initiale, qui vise la validation de la méthode CRISPR pour réécrire le génome des coraux et exprimer les mutations qui encouragent la résilience, a été lancée^{40,41}. Cependant, le cadre de la mise en œuvre de cette recherche sur le terrain reste à définir.



Vidéo : Moustiques génétiquement modifiés



Lien vers la vidéo : <https://www.youtube.com/watch?v=z1STGkDyEFM>
Crédit photo : Ajintai / Shutterstock.com

© biointeractive

Les stratégies CRISPR pourraient aussi permettre de supprimer les espèces envahissantes des écosystèmes menacés. Sur de nombreuses îles du Pacifique, par exemple, des espèces envahissantes de rongeurs déciment des populations d'oiseaux indigènes⁴². Grâce à la collaboration internationale, le programme *Genetic Biocontrol of Invasive Rodents* (biocontrôle génétique des espèces envahissantes de rongeurs) effectue un forçage génétique par CRISPR qui répandrait la stérilité^{43,44}. En Nouvelle-Zélande, le forçage génétique par CRISPR est envisagé pour contribuer à l'élimination de toutes les espèces envahissantes de prédateurs d'ici 2050⁴⁵. À Hawaï, le forçage génétique a été proposé comme solution pour endiguer le paludisme aviaire répandu par les moustiques, responsable du déclin important d'espèces rares d'oiseaux^{46,47}. Néanmoins, des recherches récentes montrent que le forçage génétique peut se heurter à des résistances et démontrer une efficacité limitée pour ce qui est des populations sauvages de moustiques^{48,49}.

Il a même été proposé de ressusciter des espèces éteintes pour leur intérêt écologique, par exemple, ressusciter un animal similaire au mammouth laineux en modifiant les gènes de l'ADN de son plus proche parent actuel, à savoir l'éléphant d'Asie^{50,51}. La proposition de ramener à la vie des espèces éteintes est non seulement très discutable, mais souligne également l'importance de combattre les causes profondes des extinctions. La possibilité de pratiquer des interventions génétiques de ce type, même si elles ne sont pas concrétisées, encourage le lancement d'un vrai débat sur la manière dont les biotechnologies peuvent soutenir les objectifs de préservation, coexister avec ces objectifs ou les freiner⁵².

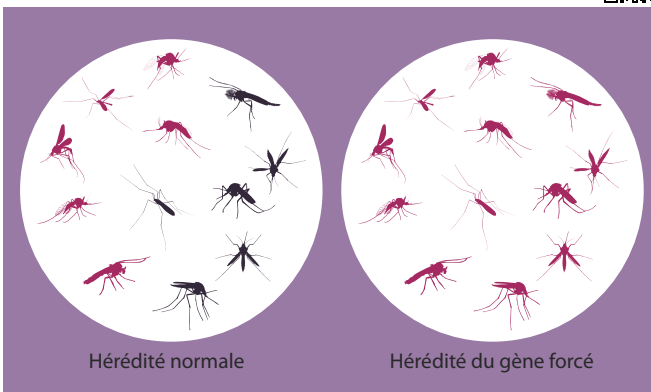


Ressusciter des espèces éteintes

À ce jour, plusieurs tentatives de ressusciter des espèces récemment éteintes ou proches de l'extinction ont été faites en utilisant des techniques de croisement intergénérationnel et de clonage⁵⁸⁻⁶⁰. Le recours à ces approches dépend de la disponibilité des tissus de l'animal éteint pouvant être clonés et des espèces existantes permettant le croisement intergénérationnel ou servant de mère porteuse^{61,62}. Aucun des efforts déployés jusqu'à présent pour tenter de ressusciter des espèces éteintes n'a porté ses fruits. Ramener à la vie des espèces disparues depuis longtemps de la surface du globe et pour lesquelles nous n'avons qu'une infime trace de leur ADN n'est que très peu probable. Cela nécessiterait la reconstruction de la totalité du génome et supposerait l'existence d'une espèce voisine pouvant servir de mère porteuse viable. Même si les difficultés technologiques peuvent un jour être surmontées, des défis persistent quant à la manière dont une espèce ressuscitée pourrait vivre dans l'environnement actuel. Sur le plan écologique, les principales préoccupations portent sur la concurrence et l'interaction incertaines des espèces, le risque que l'espèce ressuscitée soit porteuse de maladies et de parasites, la possibilité que cette espèce devienne elle-même vectrice de maladies ou envahissante, et la probabilité de créer et de préserver une population saine à partir d'individus présentant une faible diversité génétique⁶¹.



Vidéo : Qu'est-ce que le forçage génétique ?



Lien vers la vidéo : <https://www.youtube.com/watch?v=75iP5OLEHRU>

© STAT

Vidéo : Pourquoi le sang de la limule est-il si cher ?



Lien vers la vidéo : <https://www.youtube.com/watch?v=LgQZWSILBnA>
Crédit photo : Lysagor Roman / Shutterstock.com

© Business Insider

Afin de réduire la charge mondiale des maladies, plusieurs stratégies de biologie synthétique cherchent à éliminer directement les populations vectrices de maladies. Une entreprise appelée Oxitec a modifié le patrimoine génétique de moustiques afin d'exprimer un gène létal synthétique et les a relâché en Amérique du Sud, en Asie du Sud-Ouest et dans plusieurs pays des Caraïbes pour éliminer le vecteur de la dengue, du virus Zika, de la fièvre jaune et du Chikungunya^{53,54}. Ces moustiques « autolimitants » transmettent un gène létal à leur progéniture, l'empêchant d'atteindre la maturité. Toutefois, cette méthode de suppression s'arrête à partir du moment où des moustiques génétiquement modifiés ne sont plus relâchés continuellement dans le milieu naturel. Pour surmonter ce problème, Target Malaria, un consortium international financé par la Fondation Bill and Melinda Gates, met actuellement au point un forçage génétique par CRISPR permettant de contrôler le vecteur du paludisme en Afrique subsaharienne⁵⁵. Le forçage génétique par CRISPR est extrêmement invasif, car en théorie une seule introduction de quelques organismes porteurs d'un gène forcé suffit pour éliminer entièrement la population sauvage d'une espèce. Une autre stratégie consiste à utiliser le forçage génétique non pas pour éliminer la population de moustiques, mais pour l'empêcher de transmettre des pathogènes⁵⁶. Le forçage génétique par CRISPR a également été utilisé pour immuniser de manière permanente la souris à pattes blanches des îles du Massachusetts (États-Unis) contre la maladie de Lyme⁵⁷.

Innover avec sagesse

L'introduction accidentelle ou intentionnelle d'organismes génétiquement modifiés dans l'environnement a suscité des préoccupations légitimes quant à la sécurité biologique et les conséquences imprévisibles. Pour les organismes modifiés dans des installations industrielles ou de recherche fermées, des procédures de confinement et la réglementation en vigueur sur l'élimination des déchets sont appliquées afin d'éviter la fuite de ces organismes, bien que le risque zéro n'existe pas⁶³. Dans le cas d'une introduction intentionnelle, les questions relatives à la possible contamination génétique croisée entre les espèces, aux interactions écologiques et aux répercussions sur les écosystèmes et les services écosystémiques restent en grande partie sans réponse⁶⁴. Modifier le patrimoine génétique d'un vecteur de maladie peut entraîner la mutation d'un pathogène, le rendre plus virulent ou créer un nouveau vecteur de ce pathogène⁶⁵.

À ce jour, le forçage génétique par CRISPR n'a été testé que sur de petites populations dans des environnements contrôlés et seule une expérience récente est parvenue à éliminer entièrement une population de moustiques vecteurs de paludisme en laboratoire⁶⁶. Comme premier pas vers des essais à plus grande échelle, Target Malaria a récemment obtenu l'autorisation d'introduire 10 000 moustiques génétiquement modifiés au Burkina Faso. Ces spécimens seront modifiés génétiquement pour être rendus stériles, mais ne porteront pas de gène forcé afin d'examiner tout d'abord comment ils rivalisent avec les mâles à l'état sauvage⁶⁷. Cependant, la mise en œuvre d'essais sur le terrain pour évaluer l'efficacité du système de forçage génétique peut comporter des risques inhérents^{68,69}.

Conformément au principe de précaution, il convient de réaliser une évaluation des risques rigoureuse et de prendre en compte les différents points de vue des parties prenantes lors de la fabrication et de la manipulation des nouvelles applications et des nouveaux produits de biologie synthétique^{19,70,71}. Le principe de précaution énonce que lorsque des activités humaines risquent d'aboutir à un danger moralement inacceptable, qui est scientifiquement plausible, mais incertain, des mesures doivent être prises pour éviter ou diminuer ce danger⁷². Un concept d'équivalence substantielle, selon lequel un organisme génétiquement modifié est tout aussi sûr que le même organisme non modifié, est souvent avancé conjointement au principe de précaution⁷³. Certains pays ont mis en place une politique et des réglementations complètes concernant le génie génétique et la recherche génétique, tandis que d'autres font face principalement à des systèmes de réglementation non fonctionnels, à des lacunes dans leurs politiques et à des capacités d'évaluation des risques limitées⁷²⁻⁷⁴.

Des tentatives ont été faites pour identifier et évaluer les préoccupations éthiques et biosécuritaires de la biologie synthétique

et y répondre. En 2016, l'Académie des sciences, de l'ingénierie et de la médecine des États-Unis a publié un rapport sur le forçage génétique mettant en lumière le besoin de réaliser des évaluations des risques environnementaux et de procéder à des délibérations rigoureuses qui soulignent les valeurs humaines et exigent l'engagement ferme du public¹⁹.

En décembre 2017, le Groupe spécial d'experts techniques sur la biologie synthétique, créé par les parties à la Convention sur la diversité biologique est arrivé à la conclusion que les organismes, qu'ils aient déjà été fabriqués ou qu'ils le soient grâce aux méthodes actuelles de biologie synthétique, y compris le forçage génétique, correspondent à la description d'organismes vivants modifiés (OVM), régis par la réglementation du Protocole de Cartagena juridiquement contraignant⁷⁸. Avec 171 États parties, ce Protocole applique le principe de précaution et exige de chaque partie qu'elle prenne les mesures nécessaires pour garantir la manipulation, le transport et l'utilisation sûrs des OVM créés⁷⁹.

SYNBIOSAFE, un projet de recherche financé par l'UE, a été mis en œuvre pour identifier les principaux enjeux en matière de sûreté, de sécurité, d'éthique de la gestion des risques et, dans une large mesure, d'interface science-société, qui met l'accent sur la sensibilisation du public et le dialogue entre les scientifiques, les entreprises, le gouvernement et les éthiciens^{80,81}. Certains scientifiques travaillant sur le forçage génétique ont également proposé l'adoption de directives de recherche éthiques qui soulignent le besoin d'une participation significative du public⁸².



Vidéo: Pourquoi ce village africain laisse-t-il entrer des moustiques ?



Lien vers la vidéo : <https://www.youtube.com/watch?v=ooYShrGtLUQ>
Crédit photo : Dmitry Trashchenko

© BBC News

▶ Vidéo: Les souris génétiquement modifiées peuvent-elles endiguer la maladie de Lyme ?



Lien vers la vidéo : <https://www.youtube.com/watch?v=FOCNixYPs4>
Crédit photo : Szasz-Fabian Jozsef / Shutterstock.com

© PBS NewsHour

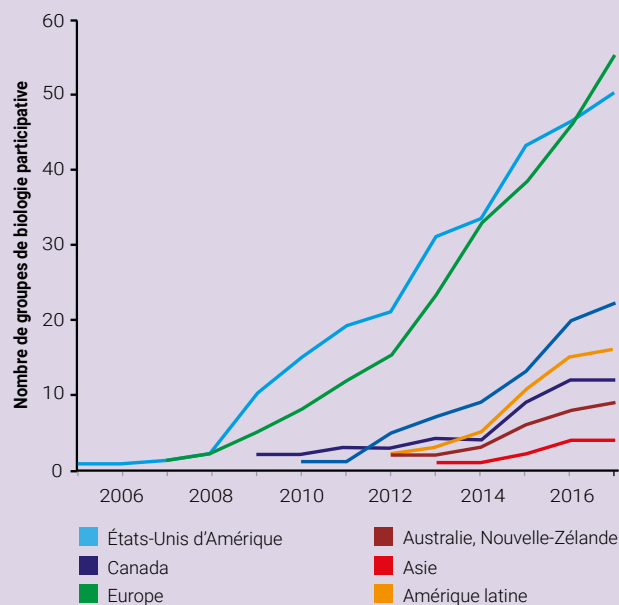
Néanmoins, l'introduction intentionnelle d'organismes modifiés dans le milieu naturel et leur capacité à transformer de façon permanente les espèces sauvages et à franchir les frontières internationales permettront probablement de tester les limites des politiques actuelles, amenant certains groupes environnementaux à appeler à un moratoire sur la recherche du forçage génétique⁸³. D'autres préoccupations liées à la réglementation portent spécifiquement sur l'utilisation potentielle de la biologie synthétique à des fins d'offensive militaire^{84,85}.

Il est probable que les cadres éthiques actuels ne soient pas en mesure de suivre l'évolution rapide de la biologie synthétique et de sa complexité, notamment concernant les espèces sauvages⁸⁶. Les décisions d'introduire des organismes génétiquement modifiés dans le milieu naturel sont influencées par l'éthique environnementale omniprésente, c'est-à-dire le lien que la majorité de la population entretient avec la nature non humaine⁸⁷. Modifier le code génétique d'espèces sauvages est considéré par certains comme un empiètement outrageant des humains, faisant écho aux préoccupations exprimées à propos des cultures génétiquement modifiées. D'autres jugent que nous avons une responsabilité morale d'utiliser une technologie qui pourrait sauver des vies et restaurer les écosystèmes dégradés⁸⁸. La solution à cette opposition des systèmes de valeurs nécessite une prise de décision responsable⁸⁹. Les applications de la biologie synthétique soulèvent également des questions quant à savoir à qui revient la responsabilité d'un OVM et de son génome, quelle protection est proposée aux communautés vulnérables et comment s'assurer que les populations les plus touchées peuvent faire entendre leur voix. Il est primordial que des organes de délibération inclusifs et équilibrés pilotent le domaine de la biologie synthétique et veillent à ce que ses applications environnementales profitent à tous les êtres de notre planète.



Scientifiques citoyens, biohackers et laboratoires de garage

La biologie synthétique et la modification du génome ont suscité l'intérêt non seulement d'entreprises, mais aussi de citoyens ordinaires. La biologie participative (DIY Bio), ce mouvement de « scientifiques citoyens » intéressés par les expériences de biologie synthétique, est devenue un phénomène international au cours de la dernière décennie. Avec souvent peu de connaissances dans ce domaine, des amateurs se réunissent dans des laboratoires improvisés pour suivre des cours accélérés en biotechnologie et réaliser des expériences pratiques^{90,91}. La mise à disposition en ligne de protocoles simples et de kits spécialisés allant de 150 à 1 600 USD a provoqué l'expansion rapide du mouvement. La plupart des grandes villes comptent des laboratoires de biologie participative et en 2017, on dénombrait près de 168 groupes à l'échelle mondiale^{92,93}. Réglementer l'utilisation de technologies peu coûteuses et facilement accessibles comme la technologie CRISPR et les kits de modification des gènes constituera probablement un défi pour les autorités. On craint également de plus en plus que cette technologie soit utilisée à mauvais escient par des terroristes pour détruire les cultures agricoles ou transformer des microbes inoffensifs en armes biologiques⁹⁴.



Source : The Brookings Institute⁹³

Bibliographie

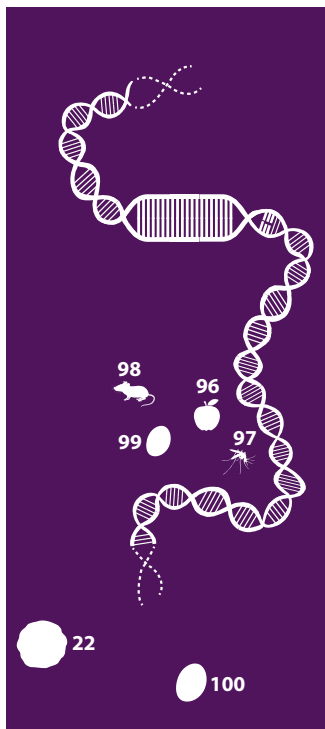
- International Union for Conservation of Nature (2018). The IUCN Red List of Threatened Species. <http://www.iucnredlist.org/>
- World Health Organization (2017). *Global vector control response 2017-2030*. Geneva. <http://www.who.int/vector-control/publications/global-control-response/en/>
- Scheffers, B.R., De Meester, L., Bridge, T.C., Hoffmann, A.A., Pandolfi, J.M., Corlett, R.T., *et al.* (2016). The broad footprint of climate change from genes to biomes to people. *Science* 354(6313), aaf7671. <https://doi.org/10.1126/science.aaf7671>
- Heo, M.J., Jung, H.M., Um, J., Lee, S.W. and Oh, M.K. (2017). Controlling citrate synthase expression by CRISPR/Cas9 genome editing for n-butanol production in *Escherichia coli*. *ACS Synthetic Biology* 6(2), 182-189. <https://doi.org/10.1021/acssynbio.6b00134>
- Raj, K., Partow, S., Correia, K., Khusnutdinova, A.N., Yakunin, A.F. and Mahadevan, R. (2018). Biocatalytic production of adipic acid from glucose using engineered *Saccharomyces cerevisiae*. *Metabolic Engineering Communications* 6, 28-32. <https://doi.org/10.1016/j.meten.2018.02.001>
- Averesch, N.J.H., Martínez, V.S., Nielsen, L.K. and Krömer, J.O. (2018). Toward synthetic biology strategies for adipic acid production: An *in silico* tool for combined thermodynamics and stoichiometric analysis of metabolic networks. *ACS Synthetic Biology* 7(2), 490-509. <https://doi.org/10.1021/acssynbio.7b00304>
- Peplow, M. (2016). Synthetic biology's first malaria drug meets market resistance. *Nature News*, 23 February. Doi: 10.1038/530390a. <https://www.nature.com/news/synthetic-biology-s-first-malaria-drug-meets-market-resistance-1.19426>
- Kelley, N.J., Whelan, D.J., Kerr, E., Apel, A., Beliveau, R. and Scanlon, R. (2014). Engineering biology to address global problems: Synthetic biology markets, needs, and applications. *Industrial Biotechnology* 10, 140-149. <https://www.liebertpub.com/doi/pdf/10.1089/ind.2014.1515>
- McEachran, R. (2015). Creators defend vanilla flavour made using synthetic biology. *The Guardian*, 28 May 2015. <https://www.theguardian.com/sustainable-business/2015/may/28/creators-defend-vanilla-flavour-made-using-synthetic-biology>
- Bhanawase, S.L. and Yadav, G.D. (2017). Novel silica-encapsulated Cu-Al hydrotalcite catalyst: oxidative decarboxylation of vanillyl mandelic acid to vanillin in water at atmospheric pressure. *Industrial & Engineering Chemistry Research* 56(45), 12899-12908. <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/acs.iecr.6b04982>
- Purcell, B.P., Williamson, D.T., Marga, F.S., Shofer, S.J. and Cassingham, D.M. (2016). Method for making a biofabricated material containing collagen fibrils. International Patent Application No. PCT/US2017/017889, filed 15 February 2017. <https://patentscope.wipo.int/search/en/detail.jsf?docId=WO2017142896&tab=PCTBIBLIO&maxRec=1000>
- Amyris (2018). *Amyris Aprinnova joint venture launches pharmaceutical grade Neosance Squalane USP — opens new market among FDA regulated products*. 8 February. <http://investors.amyris.com/news-releases/news-release-details/amyris-aprinnova-joint-venture-launches-pharmaceutical-grade>
- Le Feuvre, R.A. and Scrutton, N.S. (2018). A living foundry for synthetic biological materials: a synthetic biology roadmap to new advanced materials. *Synthetic and Systems Biotechnology*, 3, 105-112. <https://doi.org/10.1016/j.synbio.2018.04.002>
- Barrangou, R. and Doudna, J.A. (2016). Applications of CRISPR technologies in research and beyond. *Nat Biotechnol* 34, 933-941. <https://doi.org/10.1038/nbt.3659>
- Piaggio, A.J., Segelbacher, G., Seddon, P.J., Alphey, L., Bennett, E.L., Carlson, R.H. *et al.* (2017). Is it time for synthetic biodiversity conservation? *Trends in Ecology & Evolution* 32, 97-107. <https://doi.org/10.1016/j.tree.2016.10.016>
- Redford, K.H., Adams, W., Carlson, R., Mace, G.M. and Ceccarelli, B. (2014). Synthetic biology and the conservation of biodiversity. *Oryx* 48, 330-336. <https://doi.org/10.1017/S0030605314000040>
- Esvelt, K.M. and Gemmill, N.J. (2017). Conservation demands safe gene drive. *PLOS Biology* 15, e2003850. <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.2003850>
- Nuffield Council on Bioethics (2012). *Emerging biotechnologies: technology, choice and the public good*. London. http://nuffieldbioethics.org/wp-content/uploads/2014/07/Emerging_biotechnologies_full_report_web_0.pdf
- National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine (2016). *Gene drives on the horizon: Advancing science, navigating uncertainty, and aligning research with public values*. Washington DC: The National Academies Press. <https://doi.org/10.17226/23405>
- Convention on Biological Diversity (2016). Decision adopted by the Conference of the Parties to the Convention on Biological Diversity XIII/17 Synthetic biology. 16 December. CBD/COP/DEC/XIII/17. <https://www.cbd.int/doc/decisions/cop-13/cop-13-dec-17-en.pdf>
- Cohen, S.N., Chang, A.C.Y., Boyer, H.W. and Helling, R.B. (1973) *Construction of biologically functional bacterial plasmids in vitro*. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America 70, 3240-3244
- Gibson, D.G., Glass, J.I., Lartigue, C., Noskov, V.N., Chuang, R.Y., Algire, M.A. *et al.* (2010). Creation of a bacterial cell controlled by a chemically synthesized genome. *Science* 329(5987), 52-56. Doi: 10.1126/science.1190719. <http://science.sciencemag.org/content/329/5987/52>
- Sternberg, S.H. and Doudna, J.A. (2015). Expanding the biologist's toolkit with CRISPR-Cas9. *Molecular Cell* 58(4), 568-574. <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2015.02.032>
- Jinek, M., Chylinski, K., Fonfara, I., Hauer, M., Doudna, J.A. and Charpentier, E. (2012). A programmable dual-RNA-guided DNA endonuclease in adaptive bacterial immunity. *Science* 337(6096), 816-821. <https://doi.org/10.1126/science.1225829>
- Kim, Y.G., Cha, J. and Chandrasegaran, S. (1996). *Hybrid restriction enzymes: zinc finger fusions to Fok I cleavage domain*. Proceedings of the National Academy of Sciences 93, 1156-1160. <http://www.pnas.org/content/93/3/1156>
- Wei, C., Liu, J., Yu, Z., Zhang, B., Gao, G. and Jiao, R. (2013). TALEN or Cas9 - rapid, efficient and specific choices for genomic modifications. *Journal of Genetics and Genomics* 40, 281-289. <https://doi.org/10.1016/j.jgg.2013.03.013>
- Horvath, P. and Barrangou, R. (2010). CRISPR/Cas, the immune system of bacteria and archaea. *Science* 327(5962), 167-170. <https://doi.org/10.1126/science.1179555>
- Rath, D., Amlinger, L., Rath, A. and Lundgren, M. (2015). The CRISPR-Cas immune system: Biology, mechanisms and applications. *Biochimie* 117, 119-128. <https://doi.org/10.1016/j.biochi.2015.03.025>

29. Hsu, P.D., Lander, E.S. and Zhang, F. (2014). Development and applications of CRISPR-Cas9 for genome engineering. *Cell* 157(6), 1262-1278. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2014.05.010>
30. Cox, D.B.T., Gootenberg, J.S., Abudayyeh, O.O., Franklin, B., Kellner, M.J., Joung, J. *et al.* (2017). RNA editing with CRISPR-Cas13. *Science* 358(6366), 1019-1027. <https://doi.org/10.1126/science.aqa0180>
31. Esvelt, K.M., Smidler, A.L., Catteruccia, F. and Church, G.M. (2014). Concerning RNA-guided gene drives for the alteration of wild populations. *eLife* 3, e03401. <https://doi.org/10.7554/eLife.03401>
32. Champer, J., Buchman, A. and Akbari, O.S. (2016). Cheating evolution: engineering gene drives to manipulate the fate of wild populations. *Nature Reviews Genetics* 17(3), 146-159. <https://doi.org/10.1038/nrg.2015.34>
33. Smith, D.R., Brockmann, H.J., Beekey, M.A., King, T.L., Millard, M.J. and Zaldivar-Rae, J. (2017). Conservation status of the American horseshoe crab (*Limulus polyphemus*): a regional assessment. *Reviews in Fish Biology and Fisheries* 27(1), 135-175. <https://doi.org/10.1007/s11160-016-9461-y>
34. Ding, J.L. and Ho, B. (2010). Endotoxin detection - from *Limulus* amoebocyte lysate to recombinant factor C. *Subcell Biochem* 53, 187-208. https://doi.org/10.1007/978-90-481-9078-2_9
35. Zhang, S. (2018). *The last days of the blue-blood harvest*. The Atlantic, May 9. <https://www.theatlantic.com/science/archive/2018/05/blood-in-the-water/559229/>
36. Sprague, M., Betancor, M.B. and Tocher, D.R. (2017). Microbial and genetically engineered oils as replacements for fish oil in aquaculture feeds. *Biotechnology Letters* 39(11), 1599-1609. <https://doi.org/10.1007/s10529-017-2402-6>
37. Newhouse, A.E., Polin-McGuigan, L.D., Baier, K.A., Valletta, K.E.R., Rottmann, W.H., Tschaplinski, T.J. *et al.* (2014). Transgenic American chestnuts show enhanced blight resistance and transmit the trait to T1 progeny. *Plant Science* 228, 88-97. <https://doi.org/10.1016/j.plantsci.2014.04.004>
38. Steiner, K.C., Westbrook, J.W., Hebard, F.V., Georgi, L.L., Powell, W.A. and Fitzsimmons, S.F. (2017). Rescue of American chestnut with extraspecific genes following its destruction by a naturalized pathogen. *New Forests* 48, 317-336. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S016894521400079X>
39. Urban, M.C. (2015). Accelerating extinction risk from climate change. *Science* 348, 571-573. <https://doi.org/10.1126/science.aaa4984>
40. Van Oppen, M.J.H., Oliver, J.K., Putnam, H.M. and Gates, R.D. (2015). *Building coral reef resilience through assisted evolution*. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 112, 2307-2313. <https://doi.org/10.1073/pnas.1422301112>
41. Cleves, P.A., Strader, M.E., Bay, L.K., Pringle, J.R. and Matz, M.V. (2018). *CRISPR/Cas9-mediated genome editing in a reef-building coral*. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. <https://doi.org/10.1073/pnas.1722151115>
42. Harper, G.A. and Bunbury, N. (2015). Invasive rats on tropical islands: Their population biology and impacts on native species. *Global Ecology and Conservation*, 3, 607-6027. <https://doi.org/10.1016/j.gecco.2015.02.010>
43. Leitschuh, C.M., Kanavy, D., Backus, G.A., Valdez, R.X., Serr, M., Pitts, E.A. *et al.* (2018). Developing gene drive technologies to eradicate invasive rodents from islands. *Journal of Responsible Innovation* 5, 121-138. <https://doi.org/10.1080/232299460.2017.1365232>
44. The Genetic Biocontrol of Invasive Rodents (2018). GBIRD program. <http://www.geneticbiocontrol.org>
45. Predator free New Zealand (2018). Predator free NZ. <https://predatorfreenz.org>
46. Paxton, E.H., Camp, R.J., Gorresen, P.M., Crampton, L.H., Leonard, D.L. Jr. and VanderWerf, E.A. (2016). Collapsing avian community on a Hawaiian island. *Science Advances* 2(9), e1600029. <http://advances.sciencemag.org/content/2/9/e1600029>
47. Regalado, A. (2016). The plan to rescue Hawaii's birds with genetic engineering. *MIT Technology Review*, 11 May. <https://www.technologyreview.com/s/601383/the-plan-to-rescue-hawaiis-birds-with-genetic-engineering/>
48. Hammond, A.M., Kyrou, K., Bruttini, M., North, A., Galizi, R., Karlsson, X. *et al.* (2017). The creation and selection of mutations resistant to a gene drive over multiple generations in the malaria mosquito. *PLoS Genet* 13(10), e1007039. <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1007039>
49. Shaw, W.R. and Catteruccia, F. (2018). Vector biology meets disease control: using basic research to fight vector-borne diseases. *Nature Microbiology*. <https://doi.org/10.1038/s41564-018-0214-7>
50. Zimov, S.A., Zimov, N.S., Tikhonov, A.N. and Chapin, F.S. (2012). Mammoth steppe: a high-productivity phenomenon. *Quaternary Science Reviews* 57, 26-45. <https://doi.org/10.1016/j.quascirev.2012.10.005>
51. Shapiro, B. (2015). Mammoth 2.0: will genome engineering resurrect extinct species? *Genome Biology* 16, 228. <https://doi.org/10.1186/s13059-015-0800-4>
52. Kaebnick, G.E. and Jennings, G. (2017). De-extinction and conservation. *Hastings Center Report* 47(4), S2-S3. <https://doi.org/10.1002/hast.744>
53. Phuc, H.K., Andreasen, M.H., Burton, R.S., Vass, C., Epton, M.J., Pape, G. *et al.* (2007). Late-acting dominant lethal genetic systems and mosquito control. *BMC Biol* 5, 11. <https://doi.org/10.1186/1741-7007-5-11>
54. Harris, A.F., McKemey, A.R., Nimmo, D., Curtis, Z., Black, I., Morgan, S.A. *et al.* (2012). Successful suppression of a field mosquito population by sustained release of engineered male mosquitoes. *Nat Biotechnol* 30, 828-830. <https://doi.org/10.1038/nbt.2350>
55. Target Malaria (2017). Our work. <http://targetmalaria.org/our-work/>
56. Hoffmann, A.A., Montgomery, B.L., Popovici, J., Iturbe-Ormaetxe, I., Johnson, P.H., Muzzi, F. *et al.* (2011). Successful establishment of *Wolbachia* in *Aedes* populations to suppress dengue transmission. *Nature* 476, 454-457. <https://doi.org/10.1038/nature10356>
57. MIT Media Lab (2017). Preventing tick-borne disease by permanently immunizing mice. <https://www.media.mit.edu/projects/preventing-tick-borne-disease-by-permanently-immunizing-mice/overview/>
58. Folch, J., Cocero, M.J., Chesné, P., Alabart, J.L., Domínguez, V., Cogliani, Y. *et al.* (2009). First birth of an animal from an extinct subspecies (*Capra pyrenaica pyrenaica*) by cloning. *Theriogenology*, 71(6), 1026-1034. <https://doi.org/10.1016/j.theriogenology.2008.11.005>
59. Shapiro, B. (2016). Pathways to de-extinction: how close can we get to resurrection of an extinct species? *Functional Ecology*. <http://dx.doi.org/10.1111/1365-2435.12705>
60. Stokstad, E. (2015). Bringing back the aurochs. *Science*, 350, 1144-1147. <https://doi.org/10.1126/science.350.6265.1144>
61. Richmond, D.J., Sinding, M.H.S. and Gilbert, M.T.P. (2016). The potential and pitfalls of de-extinction. *Zoologica Scripta*, 45, 22-36. <https://doi.org/10.1111/zsc.12212>

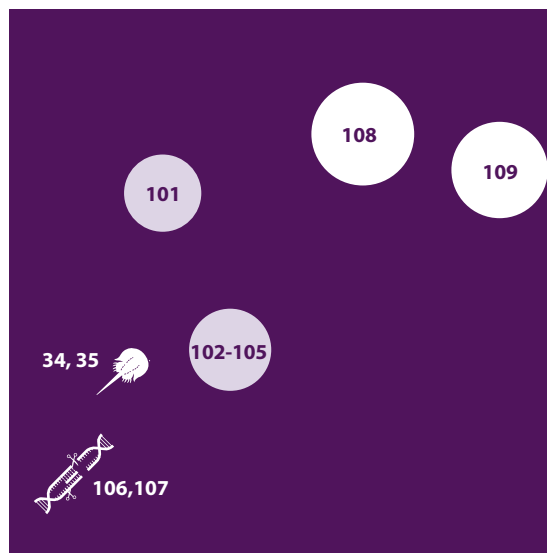
62. Sherkow, J.S. and Greely, H.T. (2013). What if extinction is not forever? *Science* 340(6128), 32-33. <https://doi.org/10.1126/science.1236965>
63. Moe-Behrens, G.H.G., Davis, R. and Haynes, K.A. (2013). Preparing synthetic biology for the world. *Front Microbiol* 4, 5. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2013.00005>
64. Hayes, K.R., Hosack, G.R., Dana, G.V., Foster, S.D., Ford, J.H., Thresher, R. et al. (2018). Identifying and detecting potentially adverse ecological outcomes associated with the release of gene-drive modified organisms. *Journal of Responsible Innovation* 5(S1), S139–S158. <https://doi.org/10.1080/23299460.2017.1415585>
65. David, A.S., Kaser, J.M., Morey, A.C., Roth, A.M. and Andow, D.A. (2013). Release of genetically engineered insects: a framework to identify potential ecological effects. *Ecology and Evolution* 3(11), 4000–4015. <https://doi.org/10.1002/ece3.737>
66. Kyrou, K., Hammond, A.M., Galizi, R., Kranjc, N., Burt, A., Beaghton, A.K. et al. (2018). A CRISPR–Cas9 gene drive targeting doublesex causes complete population suppression in caged *Anopheles gambiae* mosquitoes. *Nature Biotechnology*, 36, 1062–1066. <http://dx.doi.org/10.1038/nbt.4245>
67. Alliance for Science (2018). African scientists confident GMO mosquitoes will be game changer in fight to control malaria, September 13. <https://alliancefor-science.cornell.edu/blog/2018/09/african-scientists-confident-gmo-mosquitoes-will-game-changer-fight-control-malaria/>
68. Akbari, O.S., Bellen, H.J., Bier, E., Bullock, S.L., Burt, A., Church, G.M. et al. (2015). Safeguarding gene drive experiments in the laboratory. *Science* 349(6251), 927. <https://doi.org/10.1126/science.aac7932>
69. James, S., Collins, F.H., Welkhoff, P.A., Emerson, C., Godfray, H.C.J., Gottlieb, M. et al. (2018). Pathway to deployment of gene drive mosquitoes as a potential biocontrol tool for elimination of malaria in sub-Saharan Africa: Recommendations of a Scientific Working Group. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene* 98(6_Suppl), 1–49. <https://doi.org/10.4269/ajtmh.18-0083>
70. Kwok, R. (2010) Five hard truths for synthetic biology. *Nature* 463, 288–290. <https://doi.org/10.1038/463288a>
71. Kaebnick, G.E., Heitman, E., Collins, J.P., Delborne, J.A., Landis, W.G., Sawyer, K. et al. (2016) Precaution and governance of emerging technologies. *Science* 354, 710–711. <http://dx.doi.org/10.1126/science.aah5125>
72. Kriebel, D., Tickner, J., Epstein, P., Lemons, J., Levins, R., Loechler, E.L. et al. (2001). The precautionary principle in environmental science. *Environmental Health Perspectives* 109, 871–876. <https://ehp.niehs.nih.gov/doi/10.1289/ehp.01109871>
73. Organisation for Economic Co-operation and Development (1993) *Safety evaluation of foods derived by modern biotechnology: concepts and principles*. Paris: OECD.
74. Oye, K.A., Esvelt, K., Appleton, E., Catteruccia, F., Church, G., Kuiken, T. et al. (2014) Regulating gene drives. *Science* 345, 626–628. <https://doi.org/10.1126/science.1254287>
75. Douglas, C.M.W. and Stemerding, D. (2014) Challenges for the European governance of synthetic biology for human health. *Life Sciences, Society and Policy* 10, 6. <https://doi.org/10.1186/s40504-014-0006-7>
76. Trump, B.D. (2017). Synthetic biology regulation and governance: Lessons from TAPIC for the United States, European Union, and Singapore. *Health Policy* 121, 1139–1146. <https://doi.org/10.1016/j.healthpol.2017.07.010>
77. Glover, B., Akinbo, O., Savadogo, M., Timpo, S., Lemgo, G., Sinebo, W. et al. (2018). Strengthening regulatory capacity for gene drives in Africa: leveraging NEPAD's experience in establishing regulatory systems for medicines and GM crops in Africa. *BMC Proc.* 12(8). <https://doi.org/10.1186/s12919-018-0108-y>
78. Convention on Biological Diversity (2017). *Report of the ad hoc technical expert group on synthetic biology*. Montreal, Canada, 5–8 December 2017. CBD/SYN-BIO/AHTEG/2017/1/3. <https://www.cbd.int/doc/c/aa10/9160/6c3fcded265d-bee686715016/synbio-ahteg-2017-01-03-en.pdf>
79. Convention on Biological Diversity (2018). The Cartagena Protocol on Biosafety. Convention on Biological Diversity, Montreal. <http://bch.cbd.int/protocol>
80. Schmidt, M., Torgesen, H., Ganguli-Mitra, A., Kelle, A., Deplazes, A. and Biller-Andorno, N. (2008). SYNBIOSAFE e-conference: online community discussion on the societal aspects of synthetic biology. *Systems and Synthetic Biology* 2, 7–17. <https://doi.org/10.1007/s11693-008-9019-y>
81. Schmidt, M., Kelle, A., Ganguli-Mitra, A. and de Vriend, H. (2009). *Synthetic Biology: the technoscience and its societal consequences*. Springer, Netherlands. <https://doi.org/10.1007/978-90-481-2678-1>
82. Emerson, C., James, S., Littler, K. and Randazzo, F. (2017). Principles for gene drive research. *Science*, 358, 1135–1136. <https://doi.org/10.1126/science.aap9026>
83. ETC Group. (2016). Reckless driving: gene drives and the end of nature, 1 September. <http://www.etcgroup.org/content/reckless-driving-gene-drives-and-end-nature>
84. Callaway, E. (2017). US defence agencies grapple with gene drives. *Nature News*, 21 July. <https://doi.org/10.1038/nature.2017.22345>
85. Defense Advanced Research Projects Agency (2018). Safe Genes program, DARPA. <https://www.darpa.mil/program/safe-genes>
86. Kaebnick, G.E., Gusmano, M.K. and Murray, T.H. (2014). The ethics of synthetic biology: next steps and prior questions. *Hastings Center Report* 44, S4–S26. <https://doi.org/10.1002/hast.392>
87. Batavia, C. and Nelson, M.P. (2017). For goodness sake! What is intrinsic value and why should we care? *Biological Conservation* 209, 366–376. <http://dx.doi.org/10.1016/j.biocon.2017.03.003>
88. Kaebnick, G.E. (2017). The spectacular garden: where might de-extinction lead? *Hastings Center Report* 47, S60–S64. <https://doi.org/10.1002/hast.754>
89. Kofler, N., Collins, J.P., Kuzma, J., Marris, E., Esvelt, K., Nelson, M.P. et al. (2018). Editing nature: Local roots of global governance. *Science* 362(6414), 527–529. <https://doi.org/10.1126/science.aat4612>
90. Ledford, H. (2010). Garage biotech: Life hackers. *Nature* 467, 650–652. <https://doi.org/10.1038/467650a>
91. Regalado, A. (2017). One man's quest to hack his own genes. *MIT Technology Review*, January 10. <https://www.technologyreview.com/s/603217/one-mans-quest-to-hack-his-own-genes/>
92. Ochoa Cruz, E.A., de la Barrera Benavidez, O.J., Giménez, M., Chavez, M. and Van Sluys, M-A. (2016). The biohacking landscape in Latin America. *BioCoder* 10, 5–12. <https://www.oreilly.com/ideas/biohacking-latin-america>.
93. Kolodziejczyk, B. (2017). Do-it-yourself biology shows safety risks of an open innovation movement. Brookings Institution, October 9. <https://www.brookings.edu/blog/techtank/2017/10/09/do-it-yourself-biology-shows-safety-risks-of-an-open-innovation-movement>

94. United Nations (2018). Terrorists potentially target millions in makeshift biological weapons 'laboratories', UN forum hears. UN News, 17 August 2018. United Nations, New York. <https://news.un.org/en/story/2018/08/1017352>
95. National Human Genome Research Institute (NHGRI). (2002). International Team of Researchers Assembles Draft Sequence of Mouse Genome. <https://www.genome.gov/10002983/2002-release-draft-sequence-of-mouse-genome>

Références des illustrations



96. Daccord, N., Celton, J., Linsmith, G., Becker, C., Choisine, N., Schijlen, E., van de Geest, H., et al. (2017). High-quality *de novo* assembly of the apple genome and methylome dynamics of early fruit development. *Nature Genetics*, 49(7), 1099-1106. <https://doi.org/10.1038/ng.3886>
97. Holt, R.A., Subramanian, G.M., Halpern, A., Sutton, G.G., Charlab, R., Nusskern, D.R., Wincker, P., et al. (2002). The genome sequence of the malaria mosquito *Anopheles gambiae*. *Science*, 298(5591), 129-149. <https://doi.org/10.1126/science.1076181>
98. Cooper, G. (2000). *The Cell: A Molecular Approach*. 2nd ed. Sunderland, MA: Sinauer Associates.
99. Annaluru, N., Muller, H., Mitchell, L., Ramalingam, S., Stracquadanio, G., Richardson, S., Dymond, J., et al. (2014). Total Synthesis of a Functional Designer Eukaryotic Chromosome. *Science*, 344(6179), 55-58. <https://doi.org/10.1126/science.1249252>



100. SAVI (2019). Synthetic yeast 2.0. The Science Across Virtual Institutes program. <http://syntheticyeast.org>
101. He, W., Felderman, M., Evans, A., Geng, J., Homan, D., Bourguet, F., Fischer, N., et al. (2017). Cell-free production of a functional oligomeric form of a Chlamydia major outer-membrane protein (MOMP) for vaccine development. *Journal of Biological Chemistry*, 292(36), 15121-15132. <https://doi.org/10.1074/jbc.M117.784561>
102. Woodrow Wilson Center (2019). Synthetic biology project. <http://www.synbio-project.org/cpi/applications/>
103. Reverdia (2019). Biosuccinium® sustainable succinic acid. <https://reverdia.com/biosuccinium-menu/biosuccinium/>
104. GC Innovation America (2019). Biotechnology Research & Development. <https://www.gcinnovationamerica.com/biocatalyst-rd/>
105. DuPont Tate & Lyle Bio Products Company (2019). Susterra® Propanediol. <http://duponttateandlyle.com/susterra>
106. Ihry, R.J., Worringer, K.A., Salick, M.R., Frias, E., Ho, D., Theriault, K., Kommineni, S., et al. (2018). p53 inhibits CRISPR-Cas9 engineering in human pluripotent stem cells. *Nature Medicine*, 24, 939-946. <https://doi.org/10.1038/s41591-018-0050-6>
107. Haapaniemi, E., Botla, S., Persson, J., Schmierer, B. and Taipale, J. (2018). CRISPR-Cas9 genome editing induces a p53-mediated DNA damage response. *Nature Medicine*, 24, 927-930. <https://doi.org/10.1038/s41591-018-0049-z>
108. BCC Research (2018). Synthetic Biology Global Markets to Reach \$13.9 Billion by 2022. [https://www.bccresearch.com/pressroom/bio/synthetic-biology-global-markets-to-reach-\\$139-billion-by-2022](https://www.bccresearch.com/pressroom/bio/synthetic-biology-global-markets-to-reach-$139-billion-by-2022)
109. Cumbers, J. and Bünger, M. (2019). Synthetic Biology Annual Investment Report (2018) - SynBioBeta. SynBioBeta.com. <https://synbiobeta.com/synthetic-biology-industry-strategy-reports/investment-report-2018>