

# Travailler dans la Biologie Synthétique

Le vendredi 03 décembre  
2021

## COMPTE RENDU DE LA TABLE RONDE

UNIVERSITÉ DE  
**RENNES 1**



Organisée par les étudiants du Master « Biologie Moléculaire et Cellulaire » et « Bioinformatique » de l'université de Rennes 1



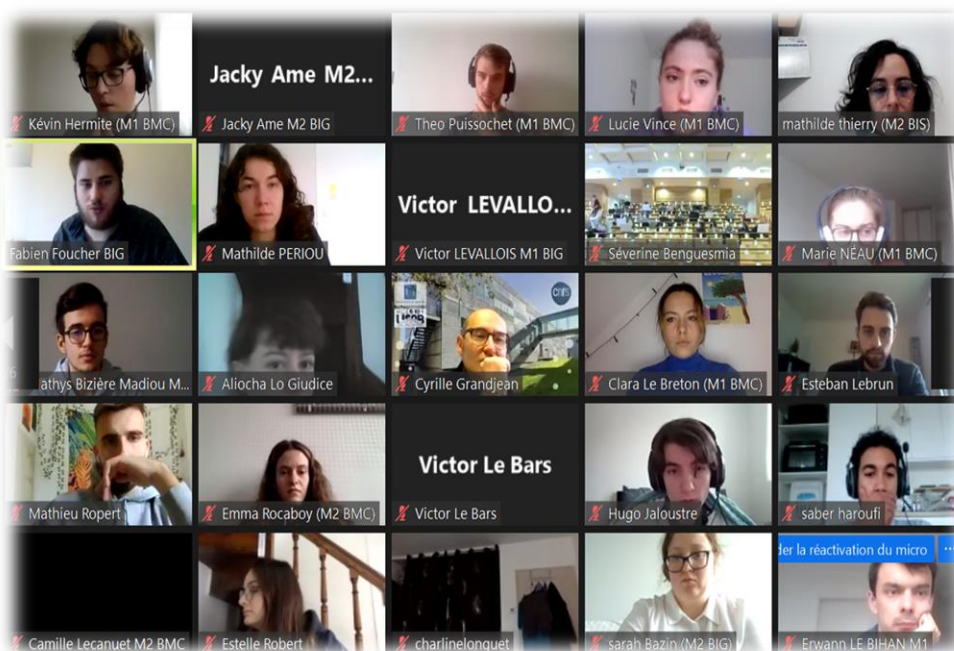
**Esteban LEBRUN**

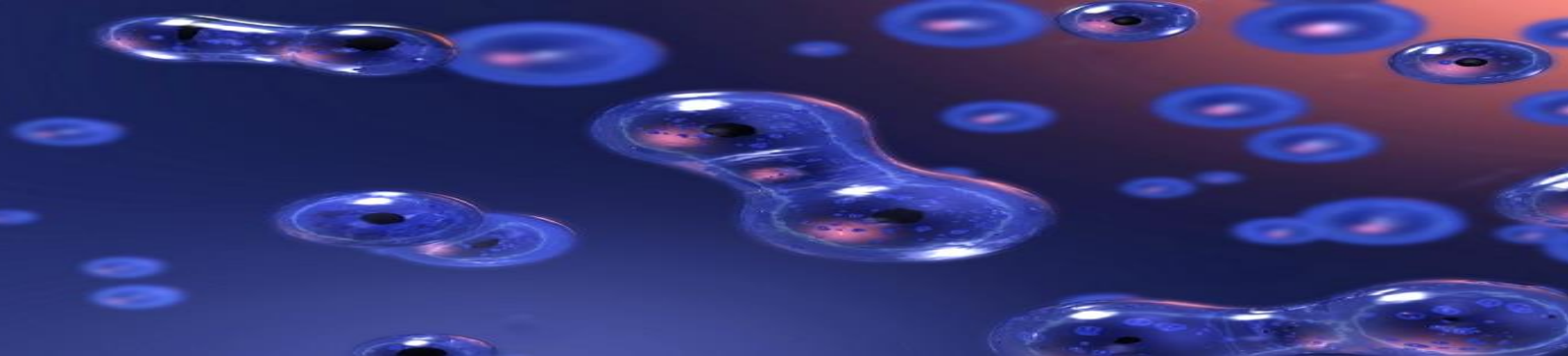
*Doctorant en Biologie  
synthétique et  
Microfluidique chez  
INRAE-Sanofi*



**Cyrille GRANDJEAN**

*Directeur de recherche  
CNRS de l'équipe  
Ingénierie Moléculaire  
et Glycobiologie – UFIP  
Université de Nantes*





Pour la table ronde du vendredi 3 décembre 2021, les étudiants des Masters de Bio-Informatique et de Biologie Moléculaire et Cellulaire, de l'Université de Rennes 1, ont souhaité s'intéresser à la biologie synthétique. Cette discipline passionnante et intrigante à la fois est un objet médiatique de curiosité et de controverse. Nous avons eu le plaisir d'échanger en visio avec deux intervenants : Esteban LEBRUN et Cyrille GRANDJEAN qui nous ont fait profiter de leurs expertises dans ce domaine et ont répondu à nos interrogations.

## Nos intervenants

### Esteban LEBRUN

Doctorant en Biologie Synthétique et Microfluidique chez INRAE-Sanofi

Diplômé d'une licence de Biologie Moléculaire et Microbiologie de l'université de Caen Normandie en 2017 et d'un master de Biologie Synthétique et Systémique / Bio-ingénierie obtenu à l'université Paris-Saclay en 2019, Esteban Lebrun prépare actuellement une thèse INRAE-Sanofi en Biologie Synthétique sur le développement d'un test en gouttelettes pour la sélection d'anticorps à partir de banques de levures (<http://www.theses.fr/s231912>). Maîtrisant les technologies CRISPR-Cas9/13 et ayant une expertise dans le design de systèmes biologiques artificiels, il a pour objectif d'utiliser les outils et méthodes de la biologie synthétique pour concevoir des projets innovants et les traduire de la simple idée à l'application concrète.



### Cyrille GRANDJEAN

Directeur de recherche CNRS

A la suite d'un double diplôme d'ingénieur de l'École de Chimie Industrielle de Lyon en 1990 et d'un doctorat en Chimie Organique sur l'Hémisynthèse d'antibiotiques macrolides en 1994, le Dr Cyrille Grandjean a obtenu une habilitation à diriger des recherches en 2006. Depuis 2017, il anime l'équipe Ingénierie Moléculaire & Glycobiologie - Unité Fonctionnalité et Ingénierie des Protéines (UMR CNRS 6286) de l'université des Sciences et Techniques de Nantes. Il travaille actuellement sur le développement de vaccins glycoconjugués et est co-inventeur d'un vaccin en étude clinique de phase II. Il est aussi Lauréat du Prix Servier d'Encouragement à la Recherche Thérapeutique en 2001.



## La biologie synthétique : Un domaine scientifique peu connu

« Est-ce qu'il y a une vraie définition de la biologie synthétique ? » s'interroge Cyrille Grandjean pour commencer cette table ronde. De même, Esteban Lebrun affirme que « le terme *biologie synthétique* est souvent employé de façon abusive. » Une chose est sûre, il n'est pas aisé de définir exactement ce domaine scientifique et biotechnologique.

Pour Cyrille Grandjean, le but ultime de la biologie synthétique est de « pouvoir reprogrammer des micro-organismes ou des cellules à des fins applicatives » pour obtenir de nouveaux matériaux bio-ressourcés. Elle permet ainsi de répondre à des problématiques de biologie ou de santé en trouvant le moyen d'y parvenir par le biais de développement d'outils appropriés. Le terme « biologie synthétique » existe depuis les années 1912 et c'est une discipline expérimentale assez jeune qui a pour objectif ultime de créer un organisme biologique sur ordinateur et de l'imprimer en 3D pour qu'il fonctionne exactement comme on l'avait prévu.

Esteban Lebrun définit ce domaine comme étant « l'application des principes d'ingénierie à la biologie ». Cela implique de devoir tout contrôler et de pouvoir prédire ce qu'il va se produire quand on modifie un organisme biologique pour qu'il remplisse une fonction attendue. Pour lui, il y a une réelle distinction entre la partie théorique et la partie applicative de la biologie synthétique. En effet, ceux qui travaillent dans la partie théorique vont créer des systèmes robustes, maîtrisés, afin de pouvoir en prédire les effets et ainsi mieux comprendre les principes régissant la biologie. Ceux de la partie applicative vont construire des micro-organismes accomplissant différentes fonctions biologiques afin de répondre à diverses applications (construction de nouvelles voies métaboliques, alternatives aux OGM actuels...).



Par rapport à la biotechnologie, les deux domaines partagent le large terrain de la bio-ingénierie. Cependant, la biologie synthétique a une vision plus mathématique via la modélisation et les systèmes productifs.

Bien qu'il soit possible d'envisager de créer à 100% un organisme par l'intermédiaire d'une levure dont son génome aurait été synthétisé artificiellement, l'utilisation actuelle de la biologie synthétique se veut avant tout prédictive. Les intervenants ont rappelé que la médecine fonde de grands espoirs dans cette discipline.



## Retour sur le projet de thèse d'Esteban Lebrun

Esteban Lebrun travaille sur un système d'encapsulation de levure pour le criblage d'anticorps fonctionnels par microfluidique, science de la manipulation des fluides de l'ordre du micromètre. L'idée, par ce système, est de trouver l'anticorps qui répondra à une cible particulière. A terme, le test biologique de gouttelettes pour la détection et la sélection de ces anticorps d'intérêts développé par Esteban Lebrun pourra être utilisé pour la découverte de nouveaux médicaments.

Il rappelle que l'insertion professionnelle dans le domaine, requiert aujourd'hui de solides bases informatiques en plus de la biologie. Pour lui, les mathématiques sont aussi très présentes. Le caractère pluridisciplinaire implique des bases dans des domaines divers mais les connaissances poussées et les expertises de collègues de chaque domaine restent nécessaires. La convergence de ces disciplines est la clé de l'aboutissement de nouveaux procédés et applications. Esteban Lebrun ajoute que « *la difficulté de tels projets est sans doute la communication interdisciplinaire* ». En effet, un même projet peut rassembler des biologistes, des biostatisticiens, des informaticiens, des mathématiciens et/ou des chimistes.

Plusieurs outils informatiques sont disponibles à l'ensemble des scientifiques travaillant dans ce domaine. Les fournisseurs de matériels de recherche en biologie moléculaire comme par exemple Thermo Fisher Scientific (<https://www.thermofisher.com/fr/fr/home.html>) mettent à disposition des logiciels permettant de prédire la température d'hybridation d'amorces (primers) ou de les créer *in silico*. Le logiciel gratuit Benchling (<https://www.benchling.com/>) peut simuler des assemblages de fragments d'ADN et a été utilisé lors de sa thèse. De nombreux outils sont aussi mis à disposition par le NCBI (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/>).



## Retour sur les travaux de recherche du Dr Cyrille Grandjean

Les recherches de Cyrille Grandjean portent en partie sur les « vaccins glycoconjugués hémi-synthétiques ». Ce sont des sucres de pathogènes greffés à une protéine porteuse qui est à l'origine d'une réponse immunitaire humorale. La protéine porteuse est produite chez *E. coli* tandis que le sucre est produit en culture. Actuellement, l'innovation majeure dans le domaine repose sur l'utilisation de la machinerie de glycolisation développée par certaines bactéries. Il est maintenant possible de produire simultanément la protéine porteuse et les sucres d'intérêts chez *E. coli* et de réaliser le transfert de ces derniers sur la protéine grâce à l'intervention d'une oligosaccharyltransférase également importée chez *E. coli*. C'est un processus très facile à mettre en œuvre selon lui. Néanmoins, il existe une autre approche classique qui est de remplacer le sucre par des oligosaccharides synthétiques.

« Un vaccin a pour but de susciter la réponse immunitaire souhaitée sans effet secondaire ou atténué » définit Cyrille Grandjean. Ils présentent l'avantage de recruter un très grand nombre d'acteurs de la réponse immunitaire et inflammatoire. Cependant, la réponse engendrée n'est pas complètement contrôlée. Le recours à des vaccins sous-unitaires (protéines de virulence, glycoconjugués) permet d'obtenir une réponse plus ciblée. Les récents vaccins à base d'ARN messager (ARNm) appartiennent à cette catégorie. Ils sont constitués d'ARNm synthétique encapsulé au sein de liposomes. Les vaccins sous-unitaires présentent en général moins ou pas d'effets secondaires mais sont souvent moins efficaces sur le long terme.

Les vaccins à ARN, qui font l'objet d'études depuis les années 1990, sont une bonne option pour vacciner contre les infections virales. En effet, l'ARN étant traduit en protéine au sein même des cellules de la personne vaccinée, celles-ci se couvrent naturellement des glycanes produits au sein de la cellule hôte et sont donc de très bons mimes des protéines virales rencontrées lors de l'infection par le pathogène. A ce titre, les vaccins ARNm peuvent être vus comme s'inscrivant dans des stratégies de médecine personnalisée.

## iGEM : une compétition étudiante dédiée à la biologie de synthèse

Lors de cette table ronde, Esteban Lebrun nous a confié pourquoi il s'était orienté dans ce domaine particulier qu'est la biologie synthétique. Une simple vidéo internet sur la compétition iGEM (*international Genetically Engineered Machine*) a été une véritable révélation pour lui. Il s'agit du programme principal de la fondation internationale iGEM (organisation à but non lucratif créée par le MIT) qui se consacre à l'avancement de la biologie synthétique. Cette compétition de biologie synthétique annuelle et amicale est un événement mondial destiné à des étudiants multidisciplinaires. Les 6 000 participants, répartis dans différentes équipes, tentent de résoudre des problèmes quotidiens auxquels le monde est confronté et repoussent les limites de cette discipline. Les étudiants vont ainsi concevoir, tester et mesurer un système de leur invention tout en utilisant des techniques de biologie moléculaire.



Les étudiants universitaires qui y participent acquièrent beaucoup de compétences et d'expérience pratique comme la planification et l'administration de projet, la collaboration, le travail en équipe ou encore le travail de laboratoire sécurisé et la conception de projet.

De nombreux projets autour de la biologie synthétique prennent ainsi naissance dans cette compétition. Par exemple, une équipe de Schenzhen a réussi à biosynthétiser de la soie d'araignée colorée et dont l'application servira dans le domaine des textiles et de la médecine. Chef d'équipe Evry Paris/Saclay lors de la compétition iGEM 2018 et médaillé d'or de cette édition, Esteban Lebrun a travaillé sur le projet PEPTalk consistant à reprogrammer des peptides signaux de bactériophages pour créer un nouveau système de communication bactérien. Au final, les différentes équipes sont récompensées en fonction du niveau d'aboutissement du projet : chaque niveau d'aboutissement correspondant à un type de médaille.

Des projets iGEM donnent régulièrement naissance à des start-ups et des entreprises dans le secteur privé. La publication d'article scientifique est aussi souvent envisageable à la fin de ces projets. Tous les résultats et produits du concours appartiennent au domaine public, ce qui va dans le sens d'un déploiement de la discipline.

Toutes les informations concernant ce concours sont disponibles sur leur site internet : <https://igem.org/Main Page>.



## Biologie synthétique : éthique et réglementation

On constate que la biologie synthétique pose d'ores et déjà des problèmes éthiques majeurs. En effet, certains aspects de cette discipline impliquent des risques au cœur des discussions sur la réglementation. Compte tenu de l'impact potentiel des développements de la biologie synthétique sur les différents secteurs (santé, agroalimentaire, environnement...), Cyrille Grandjean affirme que « *la responsabilisation de tous les acteurs scientifiques de ce domaine est requise* ». Notons par exemple que des scientifiques canadiens ont reconstitué de toute pièce un virus très proche de celui de la variole pourtant éradiquée ! « *Les qualités humaines sont très importantes au sein d'un projet* » souligne Esteban Lebrun.

« *Cette avalanche de possibilité est soumise à réglementation* » a rajouté Dr Cyrille Grandjean. Il faut savoir que chaque finalité d'un projet peut être détournée à des fins malveillantes. La création de nouveaux organismes nuisibles pour l'homme peut par exemple être utilisée en tant qu'armes biologiques pour le bioterrorisme. La biologie synthétique constitue donc un risque potentiel pour la biosécurité.

N'oublions pas le débat sur les OGM (Organismes génétiquement modifiés) qui est toujours d'actualité au sein des comités d'éthiques et du grand public. Doit-on interdire la fabrication et l'utilisation des OGM alors qu'une grande partie des anticorps produits en tant que médicaments (ou pour la Recherche) sont fabriqués à partir d'OGM ? On peut également citer l'industrie cosmétique qui est réticente à l'utilisation d'enzymes obtenues à partir d'organismes OGM dont elle a besoin pour ne pas risquer de se mettre à dos l'opinion publique.

Dans tous les cas, chaque laboratoire doit déclarer tous ses projets et demander des agréments tous les ans. Tous les projets qui ont été approuvés sont également suivis.

# Les Masters de la biologie synthétique en France

Le développement de la biologie synthétique constitue un énorme défi et il existe des masters dédiés à ce domaine et destinés à former la nouvelle génération de chercheurs et d'ingénieurs.

Le **Master Biotechnologie parcours Biotechnologie synthétique** de l'école supérieure de biotechnologie de Strasbourg met l'accent sur les aspects expérimentaux et technologiques des biotechnologies. Des cours sur la réglementation et l'enregistrement appliqués à la santé sont aussi enseignés. L'objectif de ce Master est de former des scientifiques capables de s'insérer dans les secteurs des biotechnologies.

<https://esbs.unistra.fr/formations/master-biotechnologies/biotechnologie-synthetique/>.



Le **Master Biologie Intégrative et Physiologie parcours Biologie Systémique et Synthétique** de l'université Paris-Saclay conduit les étudiants à de futures carrières académiques et industrielles.

Les étudiants acquerront des compétences et une expérience pratique en biologie expérimentale, modélisation et conception.

<https://www.universite-paris-saclay.fr/formation/master/biologie-integrative-et-physiologie>.



Outre ces exemples de spécialisation, tout laboratoire de biologie, peut-être même sans le savoir, est amené à élaborer des procédés de biologie synthétique.

## Remerciements

Nous tenons à remercier Esteban Lebrun et Cyrille Grandjean pour avoir participé à cette table ronde qui s'est déroulée au dernier moment en visioconférence. Nous les remercions d'avoir partagé leurs expertises et leurs expériences professionnelles autour de la biologie synthétique. Merci également à Stéphanie Le Bras et Guillaume Collet pour leurs conseils ainsi que leur soutien tout au long de ce projet et l'Université de Rennes 1 pour nous permettre de mettre en œuvre ces événements.