

Chroniques génomiques

De HGP-write aux « super-cellules »

Bertrand Jordan



On se souvient sans doute du projet *HGP-write*, annoncé en juin 2016 par Jeff Boeke et George Church [1], et qui visait à réaliser la synthèse intégrale du génome humain - rien que cela ! Comme la plupart des commentateurs, j'étais assez sceptique sur la possibilité de réaliser un tel programme [2] (→).

(→) Voir la Chronique génomique de B. Jordan, *m/s* n° 10, octobre 2016, page 898

De fait, près de deux ans plus tard, ce projet n'a pas réussi à décrocher des financements significatifs (on parle ici de centaines de millions de dollars) et ne semble pas avoir réellement débuté, même s'il suscite un intérêt soutenu et implique plusieurs dizaines d'institutions. Au contraire, la synthèse d'un génome complet de levure, *Saccharomyces cerevisiae* [3], a bien avancé et devrait aboutir à la fin de cette année [4] : mais il s'agit là d'un génome de 12 mégabases environ, alors que l'ADN humain (haploïde) s'étend sur 3 000 mégabases. Cependant, voici qu'apparaît un nouvel avatar de ce projet, la construction d'une lignée de « super-cellules » humaines, résistante à toute infection par les virus. Présenté par *Nature* comme un *downsizing* du plan initial [5], ce projet a été discuté lors d'une réunion scientifique du *Genome Project-write* et a fait l'objet d'un communiqué de presse détaillé [6]. Il me semble qu'il mérite d'être examiné avec attention, et c'est l'objectif de cette chronique.

Un procédé déjà éprouvé

En fait, l'équipe de Church explore depuis plusieurs années, sur la bactérie *Escherichia coli*, la construction d'organismes résistants aux virus, par une approche assez radicale : l'élimination dans le génome de tous les exemplaires d'un codon (et son remplacement par un codon synonyme), suivie de la suppression de l'ARN de transfert spécifique du codon éliminé. Dans ces conditions la bactérie est viable mais l'ARN provenant d'un virus ne peut être traduit puisqu'il contient fatalement le codon « interdit ». Le procédé a d'abord été utilisé [7] pour éliminer les 321 exemplaires d'un codon stop UAG et le remplacer par UAA, avec succès : la souche résultante



UMR 7268 ADÉS, Aix-Marseille, Université/EFS/CNRS ; CoReBio PACA, case 901, Parc scientifique de Luminy, 13288 Marseille Cedex 09, France.

brjordan@orange.fr

avait une croissance un peu ralentie mais un phénotype normal, avec une résistance accrue aux bactériophages. Une tentative beaucoup plus ambitieuse, visant à éliminer sept codons du génome de la bactérie (toujours remplacés par des codons synonymes) est bien avancée [8] mais n'a pas encore totalement abouti – il faut dire que dans ce cas, l'on doit modifier en tout 62 214 codons dans le génome bactérien (17 par gène, en moyenne). Son achèvement est néanmoins annoncé pour fin 2018. Pour l'essentiel, l'approche consiste à définir *in silico* la nouvelle séquence du génome bactérien, puis à la réaliser par synthèse d'oligonucléotides et assemblage de segments mesurant environ 50 kilobases, et enfin, à tester la viabilité de ces segments en les substituant un par un à leurs équivalents « sauvages » dans le génome bactérien. Il faut noter que ces travaux sont aussi connectés avec les efforts dont nous avons récemment parlé pour faire produire aux bactéries des protéines incluant de nouveaux acides aminés [9] (→).

(→) Voir la Chronique génomique de B. Jordan, *m/s* n° 2, février 2018, page 179

Le dernier article faisant le point sur ce projet [8] donne une estimation du coût total d'une telle modification du génome d'*E. coli*, évalué à environ un million de dollars¹ : chiffre à garder en mémoire lorsqu'on discutera la possibilité de passer d'*E. coli* à *Homo sapiens*...

¹ La synthèse des oligonucléotides contribue à ce total pour 300 000 dollars, ce qui (pour un génome de 4 mégabases, correspond à un prix réaliste de 0,1 dollar environ par base pour les oligonucléotides (voir [10]).

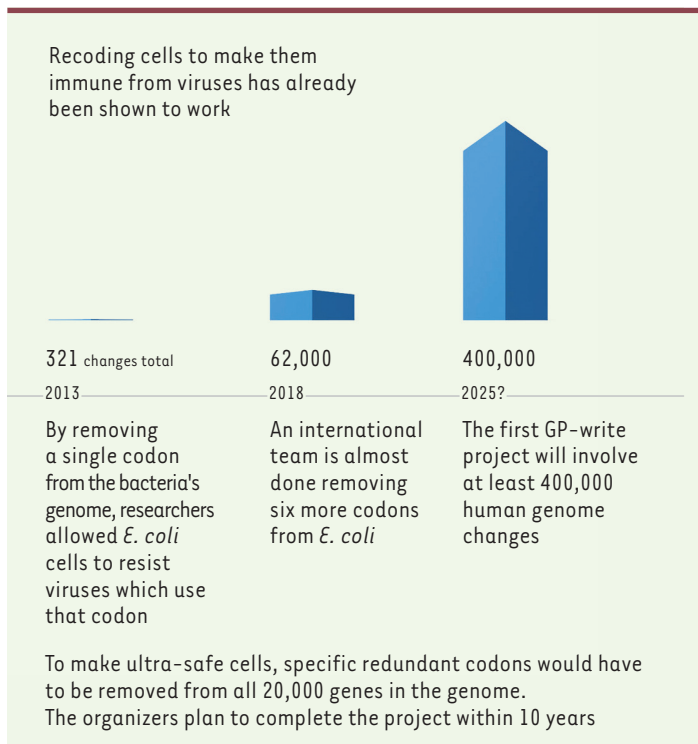


Figure 1. Comparaison du recodage d'*Escherichia coli* pour un codon (à gauche), sept codons (au centre), avec le recodage du génome humain (extrait du site de HGP-write : <http://engineeringbiocenter.org/ultrasafecells/>).

Un projet très ambitieux

Le projet, présenté lors de la deuxième réunion du programme *HGP-write* [6] tenue le 1^{er} mai à Boston, vise donc à appliquer ce procédé à une lignée de cellules humaines, dans le but d'obtenir une lignée résistante à tous les virus connus (et inconnus, tout virus devant obligatoirement faire synthétiser des protéines à sa cellule-hôte). Les proposants sont bien conscients du changement d'échelle que cela représente (Figure 1). Compte tenu du nombre et de la taille des gènes humains, il faut en effet prévoir environ 400 000 changements (remplacement d'un codon par un codon synonyme, grâce à une substitution de base). Il faut impérativement que tous ces changements soient effectués puisque l'on va ensuite supprimer l'ARN de transfert correspondant. Les auteurs se proposent d'ailleurs d'en profiter pour effectuer d'autres modifications, comme, par exemple, l'élimination du gène du prion, l'inactivation des éléments mobiles, la stimulation des systèmes de réparation de l'ADN... toute une série de changements visant à faire de cette lignée « recodée » un outil universel pour la biotechnologie. C'est ce qui est réalisé actuellement dans le programme « *Levure* » [11], et il sera intéressant de voir si cette « super-levure » est accueillie avec enthousiasme par l'industrie.

Les modifications à réaliser sur l'ADN humain pourraient en théorie être effectuées par la technique CRISPR/Cas9, mais, compte tenu de leur nombre, la voie de la synthèse d'ADN apparaît plus réaliste. Ici encore, le travail bientôt abouti sur la levure [4] joue le rôle de projet-pilote et donne à penser que l'objectif n'est pas totalement chimérique : c'est un

saut quantitatif de deux bons ordres de grandeur (250 fois), et les techniques génomiques ont montré à plusieurs reprises des sauts bien plus importants, que l'on pense au coût du séquençage d'ADN ou à la complexité des *microarrays*. Il est néanmoins clair que cela ne se fera pas en un jour, et que des financements très significatifs seront indispensables.

Obstacles financiers et manque d'objectifs intermédiaires

La question du financement est essentielle ; or, en deux ans d'existence, le projet *HGP-write* n'a pas réussi à déclencher des soutiens à la hauteur de la tâche. Même si son site annonce 232 millions de dollars, et si Church parle de 500 millions [5], il s'agit en fait de subventions attribuées à des laboratoires participants mais qui ne sont pas spécifiques au projet, et surtout de fonds levés par des entreprises, dont la connexion à *HGP-write* est parfois ténue. Or il est clair qu'il faudrait de l'ordre du milliard de dollars pour alimenter un tel programme durant les dix années prévues.

Le parallèle souvent fait avec le programme *Génome humain*, très critiqué et parfois considéré comme irréaliste à ses débuts, fait en réalité ressortir une différence importante. Ce qui a en grande partie permis le développement du programme *Génome*, c'est qu'il est rapidement apparu que la construction des cartes génétiques et physiques (activité principale durant les premières années) avait des retombées immédiates et très importantes en génétique médicale et accélérerait considérablement l'élucidation des maladies génétiques. Le projet trouvait là une justification évidente, même s'il avait dû – comme certains le craignaient – échouer à obtenir une séquence de bonne qualité dans un délai raisonnable. On voit mal, dans le cas des super-cellules, l'utilité d'une telle entité en cours de construction, dans laquelle une partie des substitutions seulement aurait été effectuée : seul le produit final présente un intérêt pour la science et la biotechnologie. Certes, les avancées techniques que devrait impulser l'entreprise, par exemple pour la synthèse d'ADN ou l'assemblage de mini-chromosomes, auront une utilité certaine ; mais le cœur de projet, la lignée de super-cellules, n'est intéressante et utile qu'une fois finalisée. C'est une faiblesse importante pour un projet d'une telle ampleur.

Une vision globale ?

Ces considérations conduisent à un certain scepticisme sur les chances de réalisation effective de cette nouvelle mouture du projet *HGP-write*. Il faut néanmoins moduler



cette réserve en observant la multiplication des travaux de biologie synthétique sur l'ADN, ce qui ouvre la possibilité de synergies inattendues. Le projet-pilote sur la levure va aboutir très bientôt, et il porte sur une version de ce génome qui a été largement optimisée pour les applications industrielles [11] : s'il s'avère que c'est un succès, si cette super-levure est largement adoptée par l'industrie, cela aura un effet d'entraînement sur tout le secteur. Les travaux de recodage sur *E. coli*, notamment ceux qui permettent la production de protéines « exotiques » [9] (→) peuvent eux aussi avoir des retombées importantes. Et, même s'il s'agit encore de démonstrations de faisabilité, les essais de stockage d'information dans l'ADN [10] (→)

poussent, eux aussi, au progrès des techniques de synthèse et d'assemblage. Ne soyons donc pas trop pessimistes : les super-cellules deviendront peut-être un jour une réalité. ♦

SUMMARY

From HGP-write to « Ultra-safe Cells »

The HGP-write project, announced in 2016 but not really implemented yet, comes back as a project aimed at

constructing an “ultra-safe” human cell line fully resistant to virus infection and with other desirable characteristics. This involves introducing 400,000 changes in the genome and raises a number of technical and financial issues, but may become realistic in mid-term. ♦

LIENS D'INTÉRÊT

L'auteur déclare n'avoir aucun lien d'intérêt concernant les données publiées dans cet article.

RÉFÉRENCES

1. Boeke JD, Church G, Hessel A, et al. The genome project-write. *Science* 2016 ; 353 : 126-7.
2. Jordan B. HGP-write : après la lecture, l'écriture ? *Med/Sci (Paris)* 2016 ; 32 : 898-901.
3. Richardson SM, Mitchell LA, Stracquadanio G, et al. Design of a synthetic yeast genome. *Science* 2017 ; 355 : 1040-4.
4. Pretorius IS, Boeke JD. Yeast 2.0-connecting the dots in the construction of the world's first functional synthetic eukaryotic genome. *FEMS Yeast Res* 2018 ; 18 : foy032.
5. Dolgin E. Scientists downsize bold plan to make human genome from scratch. *Nature* 2018 ; 557 : 16-7
6. <http://www.engineeringbiologycenter.org/press/may2018.pdf>
7. Lajoie MJ, Rovner AJ, Goodman DB, et al. Genomically recoded organisms expand biological functions. *Science* 2013 ; 342 : 357-60.
8. Ostrov N, Landon M, Guell M, et al. Design, synthesis, and testing toward a 57-codon genome. *Science* 2016 ; 353 : 819-22.
9. Jordan B. Bases alternatives et organismes synthétiques *Med/Sci (Paris)* 2018 ; 34 : 179-84.
10. Jordan B. L'ADN comme mémoire informatique ? *Med/Sci (Paris)* 2018 ; 34 : 622-5.
11. Kannan K, Gibson DG. Yeast genome, by design. *Science* 2017 ; 355 : 1024-5.

TIRÉS À PART

B. Jordan



Centre
de
Recherche
Interdisciplinaires

Créée en 2009,
l'Association Médecine/Pharmacie Sciences
(AMPS) a pour objectif principal de
rassembler les étudiant(e)s
des double cursus
médecine-sciences
et pharmacie-sciences de France

L'AMPS encourage les approches multidisciplinaires et permet aux étudiants des différentes facultés, ayant des compétences différentes, d'échanger leurs idées et d'interagir entre eux, via un groupe virtuel (sur les réseaux sociaux) performant, des dîners doubles cursus mensuels et un congrès annuel. Nous comptons parmi nos membres des étudiants en master, des doctorants, des internes et des cliniciens. Cette formidable diversité permet de mettre en commun les différentes expertises scientifiques et cliniques. Elle permet également aux plus jeunes de bénéficier des conseils précieux de leurs aînés. La *newsletter*, envoyée à tous les membres chaque mois, est un outil que chacun utilise au mieux.

<http://www.amps-asso.fr>

Groupe facebook : AMPS (Association Médecine Pharmacie Sciences)

Sur Twitter : @AssoAMPS