

Implants biologiques autonomes

L'invention d'une nouvelle médecine !

Chronologie

1973: première bactérie génétiquement modifiée.
2006: un implant bactérien se révèle efficace *in vivo* pour détecter un cancer. **2010**: un implant cellulaire prévient la goutte chez la souris. **2015**: une cinquantaine d'articles scientifiques sont consacrés à ce sujet.

Imaginez que soient implantées, dans votre corps, des cellules aux gènes modifiés afin de détecter et soigner automatiquement toutes sortes de maladies. Délirant ? Bien au contraire, juge **Elsa Abdoun**.

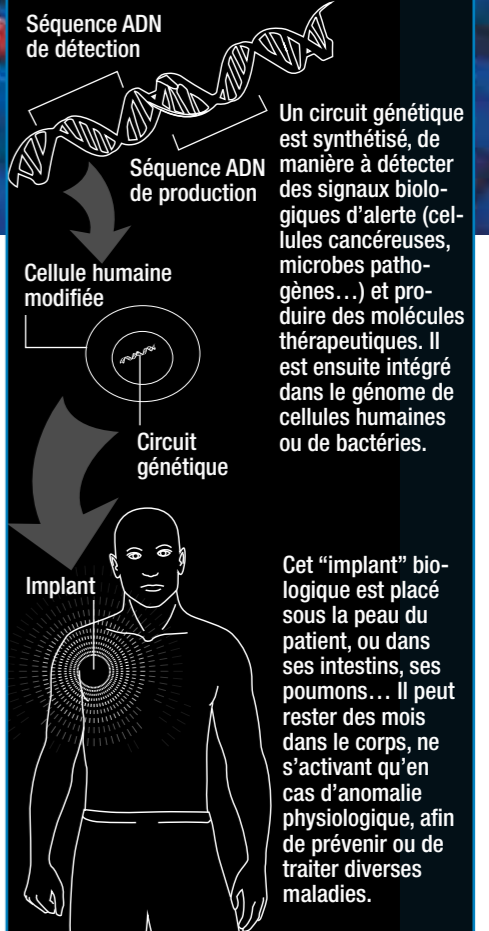
Détecter, diagnostiquer, prescrire, soigner. Et si toutes ces étapes, nécessaires au traitement d'une maladie, pouvaient être franchies instantanément, sans l'intervention du médecin, du pharmacien ni du patient lui-même, par de microscopiques machines biologiques ?

C'est ce que promettent de plus en plus de chercheurs et ingénieurs en biotechnologies qui, ces dix dernières années, ont réalisé l'exploit de transformer des cellules et des bactéries en véritables robots-urgentistes parfaitement autonomes.

Capables, une fois implantés dans le corps, de détecter d'infimes dérèglements physiologiques et de réagir en produisant immédiatement le traitement adapté (voir ci-contre).

A l'origine de cette incroyable promesse: la biologie synthétique. Une ingénierie du vivant totalement décomplexée, qui recourt à des manipulations génétiques extrêmes pour développer de nouvelles fonctions biologiques, utiles à la recherche, l'industrie ou la médecine. *“En puisant des bouts d'ADN dans le génome de différentes espèces, on peut construire un circuit →*

COMMENT ÇA MARCHE



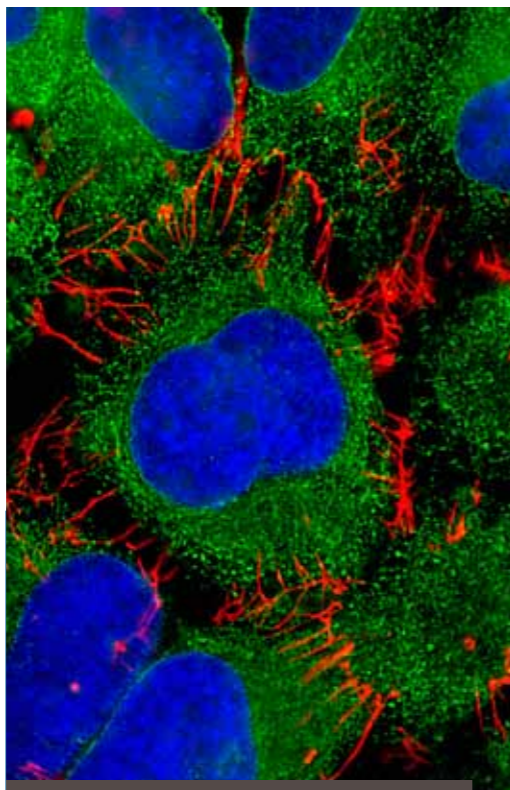
→ génétique capable d'effectuer des opérations complexes inédites", explique Tom Ran, chercheur au laboratoire Ordinateurs moléculaires de l'Institut Weizmann (Israël). En l'occurrence, détecter les effets d'une maladie et les contrer. "On fabrique ce que l'évolution n'a pas eu le temps de nous offrir", résume Martin Fussenegger, professeur de biotechnologie et bio-ingénierie à l'Ecole polytechnique fédérale de Zurich.

PRÉVENIR ET GUÉRIR

Dix ans déjà que les essais sur ces machines biologiques intelligentes ont commencé. Les premières ont été élaborées à partir de bactéries, dont le génome, très petit, est facile à manipuler. Les chercheurs ont transformé certaines d'entre elles en véritables agents de la lutte contre le cancer ou les infections. Par exemple en les dotant de capteurs moléculaires qui leur permettent de reconnaître des cellules cancéreuses ou des microbes pathogènes, et de minuscules unités de production de molécules toxiques activées uniquement au contact de l'ennemi (lire les encadrés).

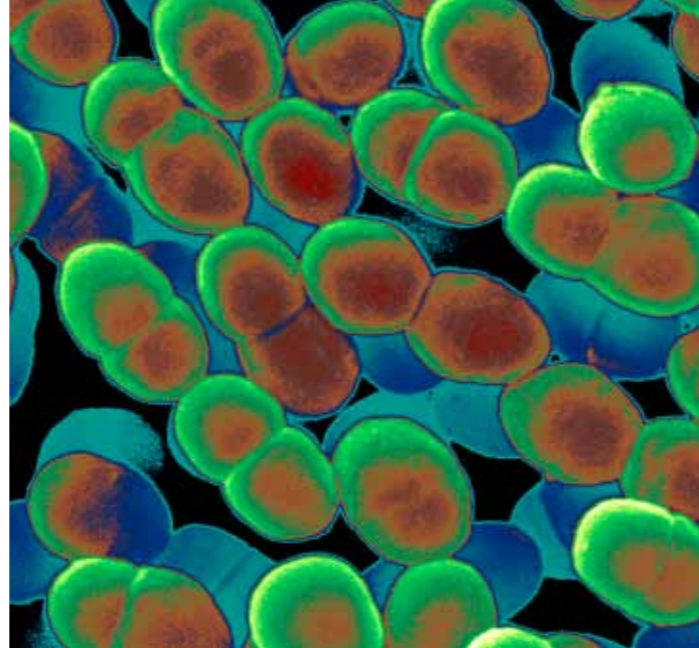
Ces bactéries pourraient être inoculées temporairement, en divers points du corps, pour soigner des infections ou des cancers déjà installés, mais aussi être implantées de manière plus durable, chez des patients sains, en prévention de ces maladies. Il suffit pour cela de sélectionner des bactéries qui résident naturellement dans notre corps (dans le tube digestif, l'appareil respiratoire, sur la peau...).

Et les spécialistes entrevoient déjà bien d'autres applications, comme le traitement de maladies chroniques, métaboliques



Un implant cellulaire... qui soigne la goutte

L'équipe de Martin Fussenegger, à l'Ecole polytechnique fédérale de Zurich, a doté cette cellule humaine de la capacité à dégrader l'acide urique (un déchet de notre métabolisme normalement éliminé par les reins) lorsqu'il est en excès dans le sang – il est alors responsable de divers troubles, comme la goutte et les calculs rénaux. Dans son génome, les chercheurs ont notamment implanté une séquence d'ADN provenant de la bactérie *Deinococcus radiodurans* et une autre issue du champignon *Aspergillus flavus*. La première réagit à la présence d'acide urique en activant la seconde, qui produit alors une enzyme dégradant l'acide en question. Une microcapsule contenant 2 millions de ces cellules a été injectée dans la cavité abdominale de souris présentant un excès d'acide urique. Résultat : leurs taux sanguins et urinaires sont revenus à la normale pendant toute la semaine de test.



Un implant bactérien... contre les infections

Cette bactérie, *Lactococcus lactis*, a été modifiée par des chercheurs de l'université du Minnesota (Etats-Unis) afin de s'attaquer à des cousines pathogènes souvent résistantes aux antibiotiques : les bactéries dites "entérocoques". Pour cela, elle a été dotée de séquences d'ADN codant pour des bactériocines (l'équivalent d'antibiotiques) produites par certaines bactéries afin d'éliminer leurs concurrentes. En implantant une autre séquence d'ADN, les chercheurs ont fait

en sorte que ces bactériocines ne soient produites qu'en présence d'une phéromone sécrétée par les entérocoques. *In vitro*, les *Lactococcus lactis* ainsi modifiés ont très fortement inhibé la prolifération des entérocoques : leur nombre a été divisé par 10 000 ! *L. lactis* étant naturellement présente dans notre intestin, les chercheurs envisagent de l'utiliser, *in vivo*, en prévention des infections, qui surviennent généralement d'abord dans cet organe.

ou inflammatoires, voire "la mucoviscidose, grâce à des bactéries vivant dans les poumons", propose Luis Fernández, du Centre national de biotechnologie espagnol.

Pamela Silver, professeur de biologie des systèmes à Harvard, imagine quant à elle pouvoir "utiliser des bactéries présentes sur la peau pour l'aider à cicatrifier en cas de lésion".

Et ce n'est pas tout. Depuis quelques années, une deuxième génération de machines biologiques voit le jour, à partir, cette fois, de cellules humaines. Avec un avantage important par rapport aux bactéries : nos cellules peuvent produire une plus grande diversité de molécules adaptées au corps humain.

Nul n'envisage cependant d'ajouter directement de multiples séquences d'ADN étranger dans les cellules d'un patient – trop risqué, trop complexe aussi. Les chercheurs préfèrent modifier *in vitro* des cellules humaines, provenant ou non du malade, et les planter ensuite sous la peau, de manière réversible, entourées d'une membrane (pour

éviter, notamment, un rejet par le système immunitaire).

L'équipe de Martin Fussenegger a démontré à plusieurs reprises, sur des rongeurs, l'efficacité de cette technologie, notamment pour prévenir les crises de goutte, mais aussi traiter le diabète ou l'obésité (lire les encadrés).

EFFICACES PENDANT DES MOIS

Les avantages des implants intelligents, qu'ils soient cellulaires ou bactériens, sont considérables. "Cela permet de gagner du temps en rapprochant le diagnostic de la thérapie, et d'ajuster cette dernière aux besoins du corps", cite Martin Fussenegger. Surtout, "le patient n'aurait même pas à

songer à son traitement : il suffirait de changer l'implant cellulaire tous les trois ou quatre mois, pour éviter que du tissu fibreux ne se forme autour et n'entrave son fonctionnement".

Inoculer des bactéries à un patient (par l'ingestion d'une gélule contenant des bactéries capables de s'accrocher durablement à nos intestins, par exemple) devrait par ailleurs suffire à coloniser son microbiote (population de microbes) "pendant des semaines, des mois, voire plus", estime Luis Fernández.

Enfin, cette méthode thérapeutique permet de produire des biomédicaments (des molécules très efficaces, directement issues du vivant) sans

leurs inconvénients habituels, tels que la nécessité de les injecter (car le foie les dégrade quand ils sont ingérés) et leur coût de production très élevé, "parce qu'il faut les purifier et les conserver dans un environnement stérile", explique Luis Fernández.

Quant aux applications potentielles, elles semblent n'avoir pour limite que l'imagination des chercheurs. Car l'ADN, avec son alphabet à quatre bases (contre les seuls 0 et 1 de l'informatique), permet de programmer un nombre incalculable de fonctions. Parmi les rêves des chercheurs : mettre au point des implants réglés sur nos rythmes veille-sommeil, grâce à une séquence d'ADN régulant de manière cyclique l'expression des gènes ; éviter les surdosages, à l'aide d'une séquence capable de compter le nombre de fois qu'un gène a été activé ; ou encore transformer leurs robots-médecins en véritables spécialistes, en intégrant différents signaux physiologiques pour établir leur diagnostic.

Les implants pourraient aussi être activés, ou éteints,



V.U./CORBIS - SCIMAT/BSIP - DR



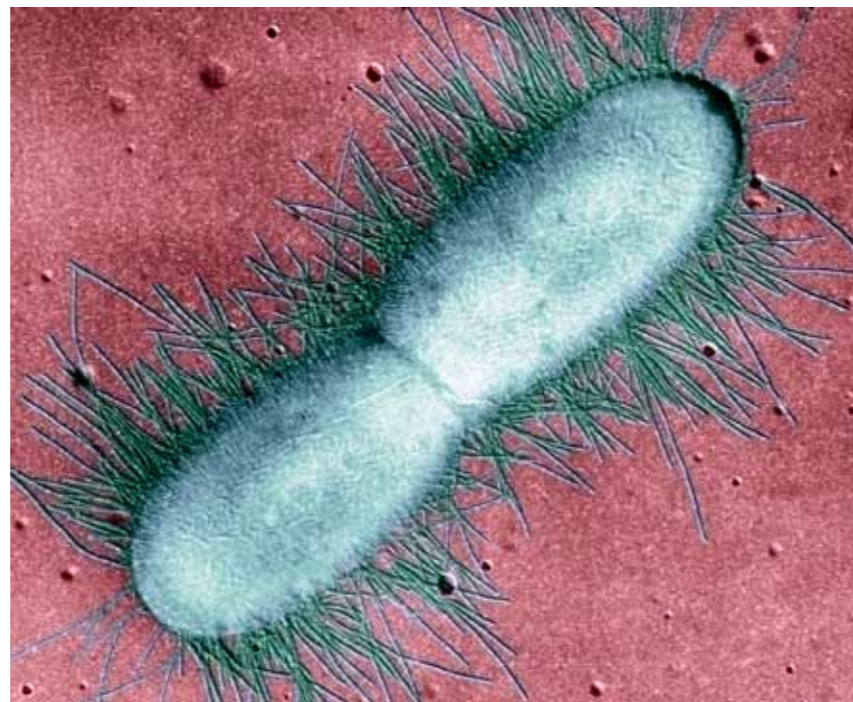
MARTIN FUSSENEGGER
Professeur de biotechnologie et bio-ingénierie à l'ETH Zurich

On pourrait soigner les patients plus tôt, sans même qu'ils aient à songer à leur traitement



Un implant cellulaire... contre l'obésité

Des chercheurs de l'Ecole polytechnique fédérale de Zurich ont manipulé cette cellule humaine de manière à ce qu'elle régule l'appétit. Pour cela, ils ont modifié son génome afin que la présence de lipides (issus d'un repas trop gras) active un gène codant pour une hormone coupe-faim. Ce gène est inhibé par une molécule bactérienne, appelée TtgR, qui a été fusionnée à un récepteur d'acides gras afin de ne plus pouvoir assurer son rôle inhibiteur en présence de lipides. Conséquence : plus le sang contient d'acides gras, plus l'hormone coupe-faim est sécrétée – et inversement. Implantées sous la peau de souris obèses, ces cellules leur ont fait perdre du poids et ont significativement diminué leur taux sanguin d'acides gras. Petit plus : cette action peut être temporairement inhibée par la simple application sur la peau, au niveau de l'implant, d'une molécule d'origine végétale (qui active la molécule TtgR). Utile pendant les fêtes...



Un implant bactérien...

capable de traiter et prévenir le cancer

Cette bactérie *Escherichia coli* a subi plusieurs reprogrammations afin d'être dotée de la capacité à infecter préférentiellement les cellules cancéreuses. Des chercheurs californiens l'ont équipée d'un gène issu de la bactérie *Yersinia pseudotuberculosis*, permettant l'invasion de nombreuses cellules humaines, et ont transféré, en amont de ce gène, un fragment d'ADN restreignant son activation à des environnements faiblement oxygénés (une caractéristique du cancer). Testée *in vitro*, la bactérie a efficacement infecté des cellules de cancers du foie, du col de l'utérus et des os. Cette bactérie pourrait donc servir au traitement de nombreux cancers, en évitant les dommages collatéraux sur les cellules saines, mais surtout prévenir les cancers du côlon et du rectum, puisque *E. coli* peut coloniser durablement l'intestin : elle pourrait donc éliminer les toutes premières cellules cancéreuses.

→ de différentes manières. Ainsi, certaines séquences d'ADN réagissent à des variations de la température, ce qui amène James Collins, professeur de bio-ingénierie au MIT (Cambridge, Etats-Unis), à imaginer "mettre au point des cellules qui détectent un début de fièvre et produisent des molécules capables de l'arrêter".

Martin Fussenegger a quant à lui démontré cette année, sur des souris, qu'il était possible d'activer un gène, présent dans des implants sous-cutanés, simplement en étalant de la crème, *via* les parabènes (conservateurs chimiques), qui passent à travers la peau. "C'est fascinant de voir tous les systèmes de régulation que l'on peut construire, simplement à partir de morceaux de vivant!", s'enthousiasme le chercheur.

Ce dernier en a d'ailleurs fait une démonstration époustouflante en 2014, en activant des

implants cellulaires... par la pensée! Son équipe a fait appel à plusieurs technologies connectées : d'abord, des capteurs posés sur le crâne de cobayes humains transmettaient leurs électroencéphalogrammes à un ordinateur. Ce dernier, quand il repérait des types d'activité cérébrale bien particuliers (concentration, méditation...), activait à distance une microscopique LED implantée sous la peau de souris. Ce qui, grâce à des protéines réactives à la lumière, entraînait la production d'un gène dans un implant cellulaire voisin.

VERS UNE MAÎTRISE DU VIVANT

Le potentiel est donc énorme. Mais qu'en est-il des risques? Ces organismes génétiquement modifiés ne pourraient-ils pas transmettre leurs gènes à d'autres bactéries ou cellules? Ou les bactéries s'échapper dans l'environnement?

S.GSCHMEISSNER/SPL/COSMOS - CNRI/SPL/COSMOS - NIKEDERSHA/SPL/PHANIE

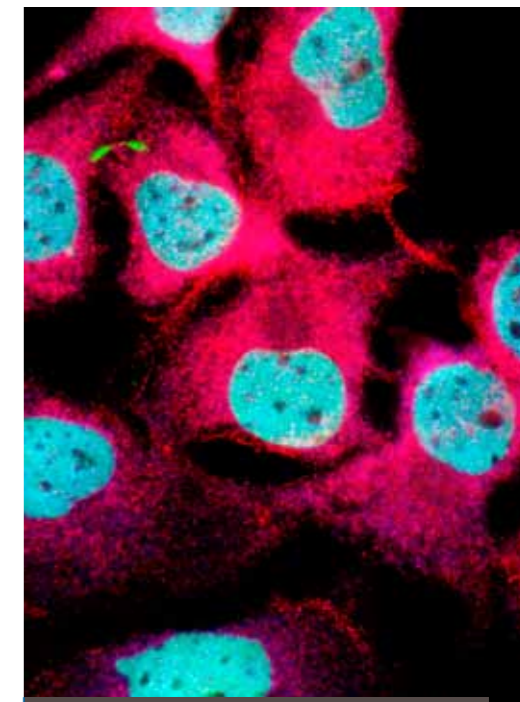
Pour les cellules, implantées à l'intérieur de capsules qui les séparent du milieu extérieur, les risques de fuite sont faibles, estiment les chercheurs.

Pour les bactéries qui, elles, évoluent librement dans le corps humain, ils ont par contre réfléchi à plusieurs systèmes de sécurité. "On peut les programmer afin qu'elles soient dépendantes, pour leur survie, de certaines vitamines présentes dans nos intestins mais pas dans l'environnement, propose Luis Fernández. Et pour éviter la transmission de gènes, on peut ajouter, à côté des gènes thérapeutiques, des séquences d'ADN qui, si elles sont transférées dans une autre souche bactérienne, s'y révèlent toxiques."

Enfin, pour les bactéries comme pour les cellules, des mécanismes de suicide cellulaire peuvent toujours être activés par des signaux extérieurs (chimiques, lumineux...).

La sécurité de ces micro-robots ne devrait en tout cas qu'augmenter à mesure que la biologie synthétique avance vers son objectif final : la maîtrise absolue du vivant. Ainsi, "vider entièrement les bactéries de leur génome naturel et le resynthétiser nous-mêmes, base après base, permettrait de ne garder que les gènes indispensables, et donc d'avoir un contrôle plus important sur leur comportement", promet Luis Fernández. Un espoir rendu possible par la première fabrication *ab initio*, par une machine, d'un génome de bactérie en 2010 (voir S&V n° 1114).

Quoi qu'il en soit, les défis sont encore considérables, et il faudra probablement attendre de nombreuses années avant que chacun d'entre nous puisse se voir implanter des micro-médecins à l'intérieur du corps. Les macro-médecins auront alors une sérieuse concurrence.



Un implant cellulaire... dédié au diabète

Cette cellule embryonnaire a pu, après quelques insertions génétiques opérées par Martin Fussenegger, à l'Ecole polytechnique fédérale de Zurich, produire de l'insuline en réaction à une forte acidité sanguine. Un faible pH sanguin est en effet un marqueur d'une glycémie élevée, que l'insuline fait baisser. Implantées par millions sous la peau de souris diabétiques, de telles cellules ont pu réguler le taux de glucose sanguin, en l'absence de tout autre traitement. Cette technologie pourrait débarrasser les diabétiques de leurs piqûres quotidiennes pour tester leur glycémie, et des injections d'insuline pour la faire baisser.

À consulter : les principales publications citées dans l'article.

EN SAVOIR PLUS

science-et-vie.com