



# Animaux transgéniques

MODULE 11

*European Initiative for Biotechnology Education*

---

Ont contribué à l'élaboration de ce module  
Wilbert Garvin (coordinateur du module)  
Ute Harms, Caroline Shearer, Laurence Simonneaux



**L'Initiative Européenne pour une Éducation Biotechnologique (EIBE) a pour vocation d'améliorer la compréhension de la biotechnologie, de promouvoir ses techniques, et de susciter le débat public par le biais d'une formation adéquate dans les établissements scolaires et universitaires de l'Union européenne (UE).**

## Correspondants de l'EIBE



### BELGIË/BELGIQUE

**Prof. Dr. Vic DAMEN/ Marleen van STRYDONCK**, Universitaire Instelling Antwerpen (U.I.A.), Department Didactiek en Kritiek, Universitätsplein 1, 2610 Antwerpen, email [vdamen@uia.ua.ac.be](mailto:vdamen@uia.ua.ac.be), [mvstryd@uia.ua.ac.be](mailto:mvstryd@uia.ua.ac.be)

**Dr. Maurice LEX**, EC, GD XII E-1, SDME 9/38, Rue de la Loi 200, 1049 Bruxelles, Fax 0032/2/299-1860



### BULGARIA

**Prof. Raycho DIMKOV**, University of Sofia "St. Kliment Ohridski", Faculty of Biology, Dr. Tzankov blvd. No. 8, 1421 Sofia, email [ray@biofac.uni-sofia.bg](mailto:ray@biofac.uni-sofia.bg)



### ČZECHÁ REPUBLIKA

**Dr. Hana NOVÁKOVÁ**, Pedagogprogram co-op Pedagogiká Fakulta UK, Konevova 241, 13000 Praha 3. Fax +420/2/684 5017



### DANMARK

**Dr. Dorte HAMMELEV**, Association of Danish Biologists, Sønderjyllands Alle 2, 2000 Frederiksberg, email [dorte@centrum.dk](mailto:dorte@centrum.dk)  
**Mrs Lisbet MARCUSSEN**, Association of Danish Biologists, Skolebakken 13, 5800 Nyborg, email [lisbetma@post2.tele.dk](mailto:lisbetma@post2.tele.dk)



### DEUTSCHLAND

**Prof. Dr. Horst BAYRHUBER/ Dr. Jens FRIEDRICH/ Dr. Eckhard R. LUCIUS/ Mrs Renate GLAWE**, Institut für die Pädagogik der Naturwissenschaften (IPN) an der Universität Kiel, Olshausenstr. 62, 24098 Kiel, email [csec@ipn.uni-kiel.de](mailto:csec@ipn.uni-kiel.de), [friedrich@ipn.uni-kiel.de](mailto:friedrich@ipn.uni-kiel.de), [lucius@ipn.uni-kiel.de](mailto:lucius@ipn.uni-kiel.de), [glawe@ipn.uni-kiel.de](mailto:glawe@ipn.uni-kiel.de)

**Dr. Ognian SERAFIMOV**, INCS-Centre of UNESCO, c/o Jörg-Zürn-Gewerbeschule, Rauensteinstr. 17, 88662 Überlingen, email [joergzuern.os@t-online.de](mailto:joergzuern.os@t-online.de), [ognian.serafimov@t-online.de](mailto:ognian.serafimov@t-online.de)

**Prof. Dr. Eberhardt TODT**, Universität Giessen, FB Psychologie, Otto-Behagel Str. 10, 35394 Giessen, email [Eberhard.Todt@psychol.uni-giessen.de](mailto:Eberhard.Todt@psychol.uni-giessen.de)

**Prof. Dr. Michael SCHALLIES**, Pädagogische Hochschule, Heidelberg, FB Chemie, Im Neuenheimer Feld 561, 69120 Heidelberg, email [schallie@ph-heidelberg.de](mailto:schallie@ph-heidelberg.de)



### EESTI

**Prof. Dr. Tago SARAPUU**, Science Didactics, Dept., University of Tartu, Vanemuise 46-211, Tartu 51014, email [tago@ut.ee](mailto:tago@ut.ee)



### EIRE

**Dr. Catherine ADLEY**, University of Limerick, Biotechnology Awareness Centre, Dept. of Chemical and Environmental Sciences, Limerick, email [Catherine.Adley@ul.ie](mailto:Catherine.Adley@ul.ie)

**Mrs. Cecily LEONARD**, University of Limerick, Dept. of Life Sciences, Limerick, email [cecily.leonard@ul.ie](mailto:cecily.leonard@ul.ie)



### ELLADA

**Prof. Vasilis KOULAIIDIS/ Ass. Prof. Vasiliki ZOGZA-DIMITRIADI**, University of Patras, Dept. of Education, Rion, 26500 Patras, email [zogza@upatras.gr](mailto:zogza@upatras.gr), [koulaidi@upatras.gr](mailto:koulaidi@upatras.gr)



### ESPAÑA

**Dr. María J. SÁEZ, Dr. Angela GÓMEZ-NIÑO/ Rosa VILLAMANAN**, Universidad de Valladolid, Dept. de Biología Celular y Farmacología, Geologo Hernandez Pacheco 1, Valladolid 47014, email [mariaj@redesth.es](mailto:mariaj@redesth.es), [Angela@biocel.uva.es](mailto:Angela@biocel.uva.es), [rvillama@dce.uva.es](mailto:rvillama@dce.uva.es)



### FRANCE

**Prof. Gérard COUTOULY**, LEGPT Jean Rostand, 18, Boulevard de la Victoire, 67084 Strasbourg Cedex, email [coutouly@cybercable.tm.fr](mailto:coutouly@cybercable.tm.fr)

**Prof. Laurence SIMONNEAUX**, ENFA, Toulouse, Boîte Postale 87, 31326 Castanet-Tolosan Cedex, email [laurence.simonneaux@educagri.fr](mailto:laurence.simonneaux@educagri.fr)



### ITALIA

**Prof. A. BARGELLES-SEVERI/ Dr. Stefania UCCELLI/ Dr. ssa. A. CORDA-MANNINO**, Centro di Biotecnologie Avanzate, Largo Rosanna Benzi 10, 16132 Genova., email [dcs@ist.unige.it](mailto:dcs@ist.unige.it)



### LUXEMBOURG

**Mr. John WATSON/ Mr. Laurent KIEFFER**, European School, 23 BLVD Konrad Adenauer, 1115 Luxembourg, email [laurent.kieffer@euroschool.lu](mailto:laurent.kieffer@euroschool.lu), [john.watson@ci.edu.lu](mailto:john.watson@ci.edu.lu)



### NEDERLAND

**Dr. David J. BENNETT**, European Federation of Biotechnology Working Party on Education, Cambridge Biomedical Consultants, Oude Delft 60, NL-2611 CD Delfte, email [efb.cbc@stm.tudelft.nl](mailto:efb.cbc@stm.tudelft.nl)

**Dr. Fred BRINKMAN**, Hogeschool Holland, Communication Project, P.O. Box 261, 1110 AG Diemen, email [f.brinkman@hsholland.nl](mailto:f.brinkman@hsholland.nl)

**Drs. Liesbeth van de GRINT**, Hogeschool van Utrecht, Coördinatiecentrum van het Landelijk Network voor Educatiecentra voor Biotechnologie, Postbus 14007, 3508 SB Utrecht, email [Liesbeth.vd.Grint@feo.hvu.nl](mailto:Liesbeth.vd.Grint@feo.hvu.nl)

**Dr. Jan F.J. FRINGS**, Pr. Marijkelaan 10, 7204 AA Zutphen, email [j.frings@hccnet.nl](mailto:j.frings@hccnet.nl)

**Dr. Ana-Maria BRAVO-ANGEL**, Secretariat of the Task Group on Public Perceptions of Biotechnology, Oude Delft 60, NL-2611 CD Delfte, email [efb.cbc@stm.tudelft.nl](mailto:efb.cbc@stm.tudelft.nl)



### RZECZPOSPOLITA POLSKA

**Dr. Anna STERNICKA**, University of Gdansk, Dept. of Biology, AL. Legionow 9, 80952 Gdansk, Fax +48/58/341 20 16



### SCHWEIZ

**Dr. Kirsten SCHLÜTER**, ETH, Institut für Verhaltenswissenschaften, ETH Zentrum TUR, Turnerstr. 1, 8092 Zürich, email [schluetter@ifv.huwi.ethz.ch](mailto:schluetter@ifv.huwi.ethz.ch)



### SVERIGE

**Mrs. Margareta JOHANSSON**, Föreningen Gensyn, P.O. Box 37, 26821 Svalöv, email [margareta.johansson@gensyn.svalov.se](mailto:margareta.johansson@gensyn.svalov.se)

**Dr. Elisabeth STRÖMBERG**, Östrabogymnasiet, Kämpegatan 36, 451 81 Uddevalla, email [es@ostrabo.uddevalla.se](mailto:es@ostrabo.uddevalla.se)



### THE UNITED KINGDOM

**Dr. John GRAINGER/ Mr. John SCHOLLAR/ Dr. Caroline SHEARER**, National Centre for Biotechnology Education, The University of Reading, Whiteknights, P.O. Box 228, Reading RG6 6AJ, email [j.m.grainger@rdg.ac.uk](mailto:j.m.grainger@rdg.ac.uk), [j.w.schollar@rdg.ac.uk](mailto:j.w.schollar@rdg.ac.uk), [c.shearer@rdg.ac.uk](mailto:c.shearer@rdg.ac.uk)  
**Mr. Wilbert GARVIN**, The Queen's University of Belfast, School of Education, 69 University Street, Belfast BT7 1HL, email [w.garvin@qub.ac.uk](mailto:w.garvin@qub.ac.uk)

**Dr. Jill TURNER**, The Queen's University of Belfast, School of Nursing and Midwifery, 1-3 College Park East, Belfast BT7 1LQ, email [Jill.Turner@Queens-Belfast.ac.uk](mailto:Jill.Turner@Queens-Belfast.ac.uk)

**Dr. Paul WYMER**, 6 Park Way, Whetstone London N20 0XP, email [paul.wymer@virgin.net](mailto:paul.wymer@virgin.net)

**Dr. Jenny LEWIS**, University of Leeds, Centre for Studies in Science and Mathematics Education, Leeds LS2 9JT, email [j.m.lewis@education.leeds.ac.uk](mailto:j.m.lewis@education.leeds.ac.uk)

**Mr. Adam HEDGE COE**, University College London, Dept. of Science and Technology Studies, Gower Street, London WC1E 6BT, email [a.hedgecoe@ucl.ac.uk](mailto:a.hedgecoe@ucl.ac.uk)

## Co-ordinateur de l'EIBE

**Prof. Dr. Horst BAYRHUBER**, Institut für die Pädagogik der Naturwissenschaften (IPN) an der Universität Kiel, Olshausenstr. 62, 24098 Kiel, Deutschland. Tel.: ++49-431-880-3129, Fax: +49-431-880-3132 email: [csec@ipn.uni-kiel.de](mailto:csec@ipn.uni-kiel.de)

**Dr. Jens FRIEDRICH/ Renate GLAWE**, Institut für die Pädagogik der Naturwissenschaften (IPN) an der Universität Kiel, Olshausenstr. 62, 24098 Kiel, Deutschland. Tel.: +49-431-880 3151 and +49-431-880 5151, Fax +49-431-880 3132, email: [friedrich@ipn.uni-kiel.de](mailto:friedrich@ipn.uni-kiel.de), [glawe@ipn.uni-kiel.de](mailto:glawe@ipn.uni-kiel.de)



# Animaux transgéniques

MODULE 11

*European Initiative for Biotechnology Education*

MATÉRIAUX

## Sommaire

★ ★ ★ ★ ★ ★ ★ ★ ★ ★ ★ ★ ★ ★ ★ ★

I	Auteurs, copyright	4
I	Présentation du module	5
I	Introduction	6
I	Transgénèse et modèles animaux	
	Une souris pour lutter contre le cancer	9
	<i>Activité des élèves 1</i> - discussion	13
I	Consommation d'animaux transgéniques	
	Le Sumotori	14
	<i>Activité des élèves 2</i> - jeu de rôle	17
I	Animaux transgéniques pour la production de médicaments	
	La brebis productrice d' $\alpha$ 1-protéinase inhibiteur	23
I	Quoi d'autre demain ?	29
I	Annexe	
	Questionnaire	30

## World Wide Web

★ ★ ★ ★ ★ ★ ★ ★ ★ ★ ★ ★ ★ ★ ★ ★

Peu de domaines connaissent un développement aussi rapide que celui des biotechnologies. La publication électronique des Modules de l'EIBE permet une révision et une mise à jour régulière de leur contenu ainsi qu'une diffusion à moindre coût.

Les pages qui suivent (comme celles des autres Modules) sont disponibles dans le monde entier sur le WWW:

<http://www.eibe.org>

Tous les Modules de l'EIBE sur le World Wide Web sont des documents PDF (Format de Document Portable), ce qui signifie que la haute qualité des illustrations, de la couleur, des polices et de la mise en page de ces documents est garantie quel que soit votre ordinateur (Macintosh - Power PC inclus - Windows, DOS ou Unix).

Les documents PDF sont aussi de format plus réduit que les documents à partir desquels ils ont été créés afin de réduire le temps de téléchargement. Cependant, pour consulter les Modules de l'EIBE, le logiciel *Adobe Acrobat*® Reader est nécessaire.

Le dernier *Acrobat*® Reader est disponible gratuitement. Il peut être téléchargé à partir du site Web de l'EIBE ou à partir du site :

<http://www.adobe.com/>

Ce logiciel permet de lire et d'imprimer les Modules de l'EIBE et de " naviguer " facilement parmi les documents.

NB: *Adobe* et *Acrobate* sont des marques déposées de Adobe Systems Incorporated. *Macintosh* est une marque déposée de Apple Computer Incorporated.

# Auteurs

- **Wilbert Garvin** (Unit Co-ordinator)  
The Queen's University of Belfast,  
UK
- **Ute Harms**  
Institut für die Pädagogik der  
Naturwissenschaften an der Universität  
Kiel,  
Germany
- **Caroline Shearer**  
The National Centre for Biotechnology  
Education,  
The University of Reading,  
UK
- **Laurence Simonneaux**  
Ecole Nationale de Formation  
Agronomique,  
Toulouse-Auzeville,  
France

Design, illustration and typesetting:  
**Caroline Shearer**, NCBE, The University  
of Reading, RG6 6AJ

# Remerciements

Les auteurs expriment leur reconnaissance  
aux personnes suivantes:  
**María Sáez Brezmes** (EIBE);  
**Aafke Darré, Christiane Borin, André  
Goureau** (ENFA);  
**Kalie Graphy Production** pour l'illustra-  
tion du Sumotori.

# © Copyright

Ce Module de l'EIBE est protégé par un  
copyright. Les auteurs de ce Module ont fait  
valoir leurs droits en tant que détenteurs  
d'un copyright (Section 77 of the Copyright,  
Designs and Patents Act, UK 1988).

**Usage pédagogique.** La reproduction  
électronique, ou imprimée, de la totalité ou  
d'une partie du Module est autorisée pour  
l'usage des étudiants, à condition que les  
copies soient diffusées à prix coûtant ou à  
un prix inférieur au coût de reproduction, et  
que les auteurs et coauteurs, détenteurs des  
droits de reproduction, soient identifiés en  
tant que tels.

**Autres usages.** Ce Module peut être  
distribué de personne à personne, à des fins  
non commerciales, mais ne peut être diffusé  
par distribution électronique, mailing lists,  
bbs. Il ne peut être diffusé sans autorisation  
sur le World Wide Web, ni par tout autre  
moyen de diffusion ou reproduction qui se  
substituerait à un abonnement ou à une  
autorisation individuelle d'accès, ni par tout  
moyen qui ne respecterait pas, de bonne foi,  
ces contraintes.

**Usage commercial.** Pour l'utilisation  
partielle ou complète de ce Module à des  
fins commerciales ou pour toute autre  
publication, veuillez contacter :

Secrétariat de l'EIBE  
c/o Institut für die Pädagogik  
der Naturwissenschaften (IPN) an der  
Universität Kiel  
Olshausentrabe 62  
D-24098 KIEL 1  
Téléphone : + 49 (0) 431 880 3151  
Fax : + 49 (0) 431 880 3132  
E-mail : glawe@ipn.uni-kiel.de

# Présentation du module



Ce module a été conçu par des enseignants et des didacticiens des plusieurs pays européens, regroupés grâce au soutien de la DG XII de la Commission Européenne, sous l'égide de l'EIBE (European Initiative for Biotechnology Education).

Les matériaux EIBE ont été largement testés au cours d'ateliers organisés par des enseignants issus de divers pays européens.

Les idées exprimées dans ce module et les activités suggérées le sont par les auteurs et non par la Commission Européenne.

## Matériaux



Ce module est inhabituel car il est divisé en plusieurs parties ; il permet ainsi plus de flexibilité dans son utilisation, notamment en fonction du temps disponible.

L'introduction fournit une documentation de base sur la production d'animaux transgéniques et ses principaux usages.

Les trois parties - Une souris contre le cancer, le Sumotori et la brebis transgénique, sont des exemples des principales applications de la transgénèse animale, elles ont recours à différentes stratégies pédagogiques. Les différentes parties peuvent être utilisées séparément ou être combinées entre elles.

Une souris contre le cancer illustre l'utilisation d'animaux transgéniques comme modèles de maladies. C'est un jeu de rôle qui implique des chercheurs et la direction d'une entreprise imaginaire. Dans cette partie, la production de souris transgénique qui porte un gène qui induit le développe-

ment d'une tumeur cérébrale chez les humains n'est pas seulement abordée, les considérations économiques et éthiques le sont également.

Le Sumotori traite de la promotion de la croissance. C'est aussi un jeu de rôle qui aborde l'installation d'une pisciculture qui envisage de produire des saumons transgéniques géants dans un village du bord de mer. Il s'agit d'un débat public.

La brebis transgénique est un exercice 'papier' qui donne des informations sur l'emphysème et sa génétique et explique comment cette maladie peut être soulagée grâce à la fabrication de brebis transgéniques qui produisent de l' $\alpha 1$  protéinase inhibiteur dans leur lait. Cette partie aborde aussi l'utilisation de cette enzyme humaine dans le traitement de la mucoviscidose et le clonage. Il s'agit de répondre à des questions qui prennent en compte des considérations éthiques.

Du fait que les questions sociétales sont traitées en parallèle avec les aspects scientifiques, ces matériaux conviennent à des élèves et des enseignants scientifiques et non-scientifiques.

# Documentation de base



## Introduction

Depuis des siècles, des animaux possédant de nouvelles combinaisons de gènes ont été produits par des méthodes traditionnelles de sélection. Le nombre de nouvelles combinaisons qui ont pu être obtenues ainsi sont, cependant, limitées car seuls des gènes appartenant à des individus de la même espèce, ou d'espèces très proches, peuvent être concernés.

La transgénèse est une technologie radicalement nouvelle pour modifier les caractères des animaux en changeant directement leur matériel génétique. Comme l'ADN contient le code génétique universel pour tous les êtres vivants, il peut, en principe, être transférés dans des organismes totalement étrangers pour fabriquer des organismes porteurs de caractères utiles que l'on ne pourraient pas obtenir autrement.

De nombreux différents gènes et leur action ont maintenant été identifiés. Cette connaissance ouvre la possibilité de chercher des méthodes pour modifier des gènes de façon utile ; par exemple pour guérir des maladies ou introduire des gènes intéressants chez un animal pour différentes raisons.

Ce module traite uniquement de modification génétique chez l'animal (les animaux transgéniques).

Les autres modules de l'EIBE qui traitent aussi de modification génétique sont les Modules 9 et 10 (*Plantes transgéniques I et II*).

## Risques et bénéfices

La technologie de la transgénèse animale est encore expérimentale. Avec le temps et l'expérience, elle pourrait devenir commercialement viable. A ce stade expérimental, il est possible d'identifier des bénéfices potentiels et des risques possibles.

### Bénéfices

#### Spécificité

Les caractères doivent être choisis avec la plus grande précision et les traits indésirables réduits au maximum.

#### Vitesse

Un caractère désirable peut être obtenu en une génération, alors que de nombreuses générations sont généralement nécessaires dans les élevages en sélection.

#### Flexibilité

De nouveaux caractères (interspécifiques) peuvent être obtenus.

#### Economie

Des animaux nécessitant moins de suppléments alimentaires et moins de traitements médicaux peuvent être produits.

### Risques

#### Santé animale

L'insertion d'un transgène peut perturber l'expression du génome (et en conséquence le fonctionnement de l'animal).

#### Le transfert de virus

Il est particulièrement préoccupant dans le cas de la fabrication d'animaux pour des xénogreffes.

#### Propagation

Des transgènes peuvent s'échapper dans la population sauvage par le mécanisme normal de reproduction.

## Les moutons célèbres

**\*\*Transgénique** (voir pages 7-8)

**\*Cloné** (voir page 8)

Des scientifiques de l'Institut Roslin en Ecosse ont joué un rôle clé dans le développement de cette technologie. Les moutons suivants, élevés à Roslin, ont eu une renommée internationale :

### Tracey (née 1990) **\*\*transgénique**

Tracey produit l' $\alpha 1$  protéinase inhibitor humaine dans son lait, elle a été fabriquée par la technique d'injection pronucléaire. Ce procédé consiste en l'introduction de 200-300 copies du transgène dans des œufs tout juste fécondés, seulement 2-3% des œufs manipulés donnent des descendants transgéniques et seulement quelques uns de ceux-là expriment le transgène à des niveaux intéressants (voir *Microinjection*, page 7).

### Megan et Morag (1995) **\*clonées**

Megan et Morag ont été clonées à partir de cellules embryonnaires par transfert nucléaire. Leurs gènes n'ont pas été modifiés, mais elles ont été le résultat d'un essai réussi pour montrer qu'il était possible d'obtenir des agneaux vivants à partir de cellules embryonnaires cultivées plusieurs mois en laboratoire. (Quand des animaux peuvent être dérivés de cellules en culture il est possible de réaliser des modifications génétiques plus spécifiques - voir *Transfert de cellule embryonnaire souche* ; page 8).

### Dolly (1996) **\*clonée**

La naissance de Dolly a montré que le transfert nucléaire pouvait marcher même avec des cellules provenant d'un adulte. Dolly n'était pas génétiquement modifiée, mais elle provenait d'une cellule qui a été prélevée sur une brebis âgée de six ans. En avril 1998, il a été annoncé que Dolly avait donné naissance à un agneau vigoureux, Bonnie.

### Polly (1997) **\*\*transgénique \*clonée**

Polly est le premier agneau transgénique produit par transfert nucléaire (voir page 8). Elle a été produite à partir de fibroblastes fœtales qui ont été modifiées par l'addition du gène humain qui code pour le facteur IX de coagulation (lié à un gène promoteur qui entraîne l'expression du gène dans la glande mammaire de la brebis et d'un gène marqueur de résistance à la néomycine).

## Construire un transgène

Bien que le code génétique est essentiellement le même pour tous les organismes, les détails du gène de contrôle diffèrent. Par exemple, un gène bactérien ne pourra pas souvent travailler correctement s'il est introduit sans modification dans une cellule animale. Tout d'abord, le spécialiste en génie génétique construit un transgène - contenant le gène d'intérêt plus de l'ADN supplémentaire qui contrôle correctement la fonction du gène dans le nouvel animal. Ce transgène doit alors être inséré dans le nouvel animal.

De nombreux gènes s'expriment uniquement dans certains tissus et sont contrôlés par un segment d'ADN spécifique proche du gène appelé le promoteur. Quand ils construisent un transgène, les scientifiques généralement substituent la séquence promoteur du donneur avec une séquence qui est spécialement conçue pour permettre au gène de fonctionner dans les tissus adéquats de l'animal receveur. Ceci est crucial, par exemple, quand le gène doit s'exprimer dans le lait d'un mammifère.

En plus de la séquence d'ADN promoteur, le transgène a besoin d'une séquence poly A pour fonctionner correctement (voir *Fig 1*).

## Insérer le transgène

Il y a plusieurs méthodes pour insérer un transgène, les suivantes sont des exemples des techniques actuellement utilisées.

### 1. Microinjection

Dans cette méthode, les œufs sont récoltés après superovulation des animaux et fertilisation in vitro. Un microtube est utilisé pour maintenir l'œuf fécondé en place et une aiguille extrêmement fine est utilisée pour injecter une toute petite quantité d'une solution, contenant de nombreuses copies de l'ADN étranger (le transgène), dans le pronucleus mâle. Ces œufs sont alors introduits dans les oviductes de femelles porteuses.

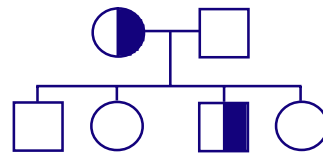
C'est la principale méthode actuellement utilisée pour produire des animaux génétiquement modifiés

Figure 1. Un transgène

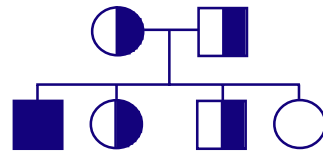


et elle nécessite l'injection de 200-300 copies du gène étranger dans des œufs récemment fécondés et leur implantation dans des femelles porteuses. Seulement un petit pourcentage des animaux qui naissent sont transgéniques (c'est-à-dire qui transmettent le gène ajouté d'une génération à l'autre) et seulement une partie de ceux-ci expriment le gène à un haut niveau. Des gènes peuvent seulement être ajoutés (et non pas supprimés) par cette méthode.

Les animaux obtenus peuvent être croisés avec des animaux non-transgéniques et donner des hétérozygotes.



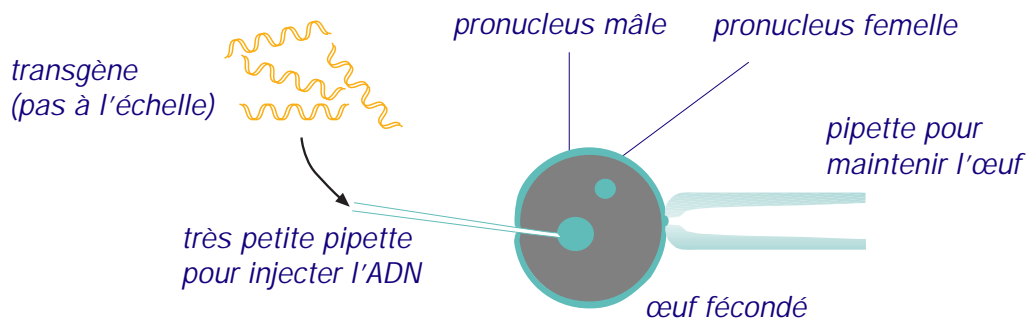
Les hétérozygotes peuvent à leur tour être croisés entre eux et donner des animaux homozygotes pour le gène étranger considéré.



### 2. Utilisation de retrovirus

Ces virus peuvent être utilisés pour transporter les séquences géniques intéressantes dans des cellules embryonnaires. Cependant, comme dans le cas de la microinjection, le gène est inséré au hasard dans le génome. Comme l'ADN s'insère dans différents sites dans différentes cellules, les descendants sont souvent mosaïques et une sélection est nécessaire pour obtenir des lignées pures.

Figure 2. Microinjection



## Transfert nucléaire (clonage)

Le noyau d'un œuf fécondé peut être enlevé et remplacé par le noyau d'une cellule donneuse (qui contient le génome complet). Un courant électrique est utilisé pour faire fusionner les cellules et déclencher le développement de l'œuf. Les 'œufs reconstitués' sont alors implantés dans des femelles porteuses.

Les cellules donneuses sont normalement obtenues par culture de cellules embryonnaires ; de nouvelles techniques ont été développées pour utiliser des cellules 'quiescentes' de tissus adultes.

La naissance de Polly (voir page 6) a montré que des cellules somatiques peuvent être cultivées, manipulées génétiquement in vitro, et produire des animaux viables après transfert nucléaire.

Un avantage du transfert nucléaire est que le sexe de l'animal transgénique est prédéterminé.

## 3. Transfert de cellules souches embryonnaires

Cette méthode, moins aléatoire que les méthodes 1 et 2, est utilisée quand il est important de cibler les séquences géniques dans des sites précis du génome.

Quand les cellules sont en culture il est possible, en utilisant les vecteurs appropriés, de réaliser des modifications génétiques spécifiques ; comme d'enlever ou de remplacer un gène donné, ou même de changer une seule base dans le code génétique. Les cellules souches embryonnaires, modifiées ainsi, peuvent être injectées ainsi dans des embryons en croissance au stade blastocyste et les embryons obtenus seront des chimères (généralement dans tous leurs organes, y compris les gonades). Ultérieurement ; il est possible de sélectionner les lignées modifiées. Cette méthode a été utilisée chez les souris, mais jusqu'à présent elle ne marche pas chez les bovins, les ovins ou les porcins.

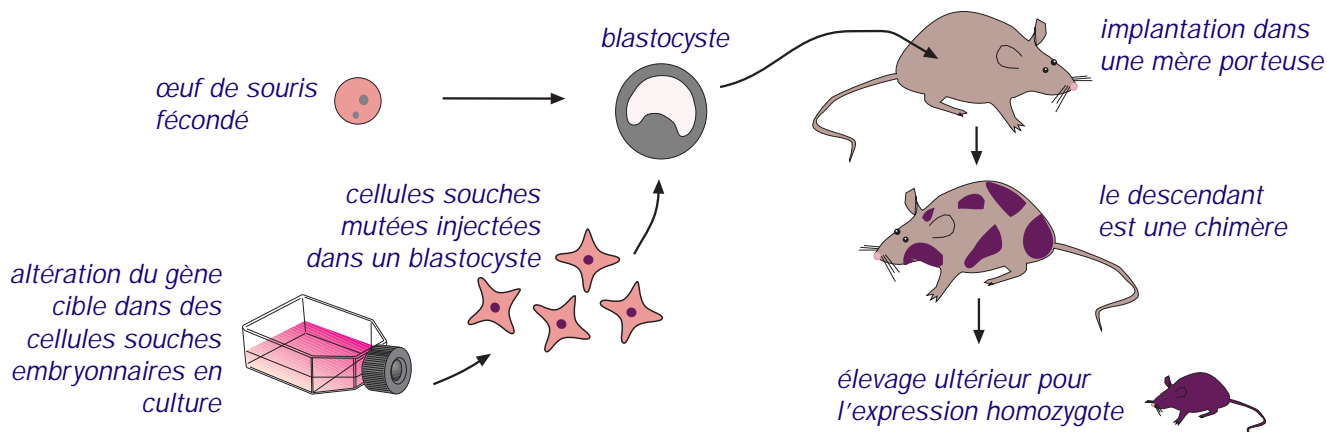
Toutes les méthodes décrites ici ont été utilisées pour fabriquer des souris transgéniques - jusqu'à présent des animaux d'élevage transgéniques ont seulement été obtenus par microinjection ou transfert nucléaire. L'adaptation de la technologie mise au point chez les souris pour les animaux d'élevage n'est pas si simple. Le rendement de la transgénèse est faible, et c'est une technologie qui

coûte beaucoup de temps et d'argent quand il s'agit de travailler avec de grands animaux. Avec du temps et de l'expérience, il est certain que cela deviendra un important nouveau domaine en biotechnologie.

## Applications de la transgénèse

- **Modèles de maladie**  
Des gènes humains mutants peuvent être insérés dans des souris, déclenchant ainsi chez les souris des maladies humaines, des traitements peuvent alors être conçus sans expérimentation sur l'homme (voir la partie *Une souris contre le cancer*).
- **Amélioration des animaux d'élevage**  
Des animaux peuvent être fabriqués qui poussent plus vite, moins gras, en valorisant mieux leur ration alimentaire, ou qui résistent à des maladies (voir la partie *Le Sumotori*).
- **Production de médicaments**  
Des animaux d'élevage sont utilisés pour produire des médicaments et des aliments médicamenteux. Des brebis, des vaches et des chèvres transgéniques ont été fabriquées comme des 'bioréacteurs' pour produire des protéines humaines importantes dans leur lait (voir la partie *Brebis transgénique*).

Figure 3. Transfert de cellule souche embryonnaire





# Une souris contre le cancer

## Une étude de cas à discuter



### Présentation du contexte

L'entreprise Pharma de Manchester a toujours été l'une des plus performantes dans le domaine de la technologie génétique appliquée à la médecine. Ils sont spécialisés dans la recherche et le traitement des maladies héréditaires. Leurs travaux de recherche performants ont été basés sur des méthodes de transformation des bactéries par insertion de gènes codant pour des protéines nécessaires pour le traitement de diverses maladies héréditaires, comme différentes formes de diabète. Depuis huit ans, l'entreprise avait un grand succès, vendant des médicaments produits par ces bactéries transgéniques. Pendant ce temps, d'autres entreprises dans le monde ont aussi obtenu de grands succès dans ce champ de recherche, créant une compétition importante et entraînant une chute dramatique des bénéfices de Pharma.

Dans l'espoir de surmonter ce problème, la direction de Pharma a d'abord licencié cinquante employés, soit le quart des salariés. Ensuite, il était clair que pour rassurer les actionnaires, sortir l'entreprise du rouge et faire du profit, des nouvelles innovations étaient indispensables. S'ils ne réussissaient pas dans les trois ans à venir à trouver les moyens d'obtenir plus d'informations sur les maladies héréditaires et de produire des médicaments pour les prévenir, l'entreprise devrait fermer. Ce qui veut dire, bien sûr, que tous les employés - scientifiques, ouvriers, secrétaires, etc. perdraient leur travail. Ils sont conscients que dans la situation économique mondiale actuelle, les chances de trouver un nouveau travail seraient minces.

Les plus concernés sont les chercheurs. Au cours d'une 'réunion de crise', ils ont décidé qu'ils devaient changer l'orientation de leurs recherches, les bactéries ne sont pas le

meilleur choix pour identifier les mécanismes biochimiques et physiologiques et les bases génétiques des maladies héréditaires humaines. Ce dont ils auraient réellement besoin ce serait des êtres humains pour travailler dessus - comme c'est impossible, le meilleur moyen serait d'avoir un organisme modèle pour les humains. Ils ont décidé de travailler avec des souris et de focaliser leur recherche sur le cancer car ils ont récemment identifié, analysé et cloné le gène d'un cancer du cerveau particulier (appelé *brac 1* dans leur jargon scientifique). Ce type de cancer est très virulent et particulièrement douloureux et il affecte des individus de tous âges - de nombreux cas à l'issue fatale ont touché des adolescents - jusqu'à présent il n'y a pas de traitement.

Le but des chercheurs a été de 'fabriquer' une souris transgénique qui porterait le gène *brac 1* et qui serait donc susceptible de développer cette forme de cancer du cerveau. Une telle souris transgénique pourrait alors être utilisée comme un modèle de la maladie dans des recherches sur le développement de la tumeur du cerveau et pour essayer des traitements pour prévenir le développement de ce cancer.

Après cette première réunion, le responsable de l'équipe de recherche a discuté avec la direction de ces décisions et a présenté un programme de recherche pour les deux ans à venir. Le directeur a été satisfait de ce programme, mais d'autres membres de l'équipe de direction ont fait des objections. Ils ont attiré l'attention sur un règlement de la politique de l'entreprise qui prévoit que toute modification génétique sur des mammifères doit être abondamment discutée et décidée par la commission d'éthique. Il a été décidé de réunir une commission d'éthique rassemblant des chercheurs, la direction et des experts en éthique.

# Information de base



## Des animaux modèles de maladies

Parmi les produits des techniques de modification génétique, les animaux transgéniques sont les plus spectaculaires. Par transfert d'ADN étranger dans des cellules animales, de nouveaux gènes peuvent être insérés ou des gènes actifs peuvent être bloqués. Dans certains cas, de tels nouveaux gènes peuvent être transmis aux nouvelles générations. Cette technique peut être utilisée par exemple pour fabriquer des vaches qui produiront dans leur lait des protéines d'intérêt pharmaceutique (*voir la partie sur la brebis transgénique*). De plus, les souris transgéniques sont très pertinentes dans l'étude de la fonction des gènes et pour l'analyse des différentes maladies héréditaires.

Au cours du développement d'un mammifère, le génome est fixe pendant la période où l'animal est fertile. Ovocytes et spermatozoïdes portent une seule copie de l'information génétique (ils sont haploïdes). Seulement dans des cas spéciaux, par exemple par infection d'un virus, du matériel génétique additionnel est intégré dans le génome - un tel matériel ne s'intègre toutefois pas dans les cellules germinales et n'est donc pas transmis aux descendants.

Plusieurs facteurs, comme des radiations, des mutagénèses chimiques et des erreurs au cours de la réplication de l'ADN peuvent entraîner la perte ou la destruction de l'information génétique. Si de telles mutations arrivent à des cellules germinales, alors elles peuvent devenir constitutionnelles du génome. La plupart des mutations sont récessives, elles arrivent par hasard et sont dommageables pour l'organisme. Seulement dans quelques rares occasions, la mutation est bénéfique pour l'organisme. On pense que de telles mutations expliquent la variabilité génétique sur laquelle repose la sélection naturelle impliquée dans les processus d'évolution.

Du point de vue d'un généticien, des mutations ponctuelles sont intéressantes car elles peuvent servir à indiquer la présence d'un gène particulier dans le génome. Mais comme de telles mutations arrivent seulement par hasard, les généticiens travaillant sur les mammifères doivent attendre leur apparition.

Pour surmonter ce problème, les scientifiques travaillent sur des techniques pour insérer un gène spécifique dans le génome d'un mammifère. En utilisant les techniques de génie génétique, ils ont réussi à cloner certains gènes de mammifères. Ceci permet d'en analyser leur structure et leur séquence. Dans les dix dernières années, des techniques ont été développées dans lesquelles les gènes peuvent être modifiés dans des tubes à essai, puis réinsérés sur des mammifères ; ainsi l'effet du nouveau gène sur le développement et les caractères biologiques de l'animal transgénique peuvent être étudiés. De nouvelles techniques permettent aussi de bloquer certains gènes pour qu'ils ne soient plus actifs dans le génome. La condition pour que l'insertion ou l'élimination de gènes soit possible est de pouvoir transférer l'ADN recombinant et qu'il s'intègre dans l'ADN du mammifère.

### **Microinjection** - *un moyen pour insérer un gène étranger dans une souris*

Le moyen le plus direct pour intégrer un nouveau gène dans une cellule est d'injecter un morceau d'ADN dans le noyau avec l'espoir qu'il s'intègre dans le génome. Ça paraît improbable, mais ça marche. Cette technique est appelée microinjection (voir aussi *page 7*).

La microinjection est la méthode la plus couramment utilisée pour insérer un gène étranger dans le génome d'une souris afin de fabriquer un modèle pour la recherche sur les maladies héréditaires.

### **Préparation de l'ADN**

L'ADN à intégrer a d'abord été nettoyé - ceci est fait en utilisant des techniques

standards de biologie moléculaire. L'ADN est alors modifié pour qu'il contienne les éléments de régulation (promoteur, stop-codon, etc.) du gène et les séquences d'un autre gène codant pour la protéine. L'ADN préparé est alors inséré dans un vecteur et propagé dans des bactéries. Les morceaux d'ADN peuvent être séparés du vecteur par des enzymes de restriction.

### **Préparation du receveur**

Les embryons de souris sont obtenus en traitant des souris 'vierges' avec des hormones afin que leurs cycles soient synchronisés et qu'elles superovulent, produisant ainsi un nombre élevé d'ovocytes. Après fécondation, les jeunes embryons sont collectés et observés sous un microscope spécial.

### **Microinjection (voir aussi page 7)**

8 à 12 heures après la fécondation, les pronuclei peuvent être détectés. Chaque œuf contient deux pronuclei contenant l'information génétique soit du père, soit de la mère. Dans un seul de ces pronuclei l'ADN modifié est injecté. Dans chaque microinjection 50 à 500 copies de fragments d'ADN modifiés sont insérés dans le pronucleus.

### **Développement**

Tous les embryons ne survivent pas au dommage mécanique entraîné par l'insertion de l'aiguille. En moyenne 60 -80% des embryons survivent au processus de microinjection. L'embryon est alors transféré dans l'oviducte d'une souris dont la grossesse est hormonalement simulée. Ces souris secrètent les hormones de la grossesse sans porter d'embryons.

Les embryons implantés se développent normalement dans la souris porteuse ; après la mise-bas, ils sont laissés à peu près 3 semaines avec leur mère porteuse. Ils sont alors analysés pour savoir si l'ADN injecté a été intégré dans leur génome. S'il a été intégré dans le génome, il s'est répliqué avec le reste du génome au cours des divisions de chaque cellule au cours du développe-

ment embryonnaire et doit donc être présent dans chaque cellule. Si l'ADN injecté n'a pas été intégré, il ne sera pas détectable.

Quand les souris ont 3 ou 4 semaines, leur ADN est extrait d'un morceau de tissu de la queue. Par la technique de Polymerase Chain Reaction (PCR, voir *le Module 2 de l'EIBE*), l'ADN est multiplié et analysé pour voir si l'ADN étranger est présent dans le génome de la souris. Généralement, 15-30% des souris sont transgéniques. Les nouveaux gènes sont souvent très actifs et certaines souris transgéniques expriment réellement de nouveaux attributs.

### **Souris transgéniques et cancer**

Qu'est-ce qui déclenche chez les cellules l'abandon de leur comportement normal et les conduit à se diviser sans contrôle pour engendrer un cancer ? Pourquoi les cellules cancéreuses se déplacent-elles dans d'autres parties et d'autres organes du corps et y produisent des tumeurs ? Est-ce que la modification d'une cellule normale en une cellule cancéreuse est une conséquence d'une modification génétique, de facteurs externes, d'une perturbation du système immunitaire, ou est-ce que le cancer est seulement le résultat du vieillissement ?

On sait maintenant que le cancer a de nombreux différents facteurs déclenchants. Il peut être dû au tabac, à des facteurs alimentaires, à des radiations ou des produits chimiques. Il s'agit là de facteurs externes. De plus, il a été trouvé que de nombreux autres cancers comme celui du sein, du colon, du cerveau et de la peau, des gènes, appelés 'oncogènes' sont impliqués. Dans la plupart cependant, il semble que l'apparition du cancer soit le résultat d'une combinaison de facteurs environnementaux et d'une prédisposition génétique.

Par les recherches sur les souris transgéniques qui ont été modifiées en utilisant un oncogène particulier et qui développent donc un certain type de cancer, des ques-

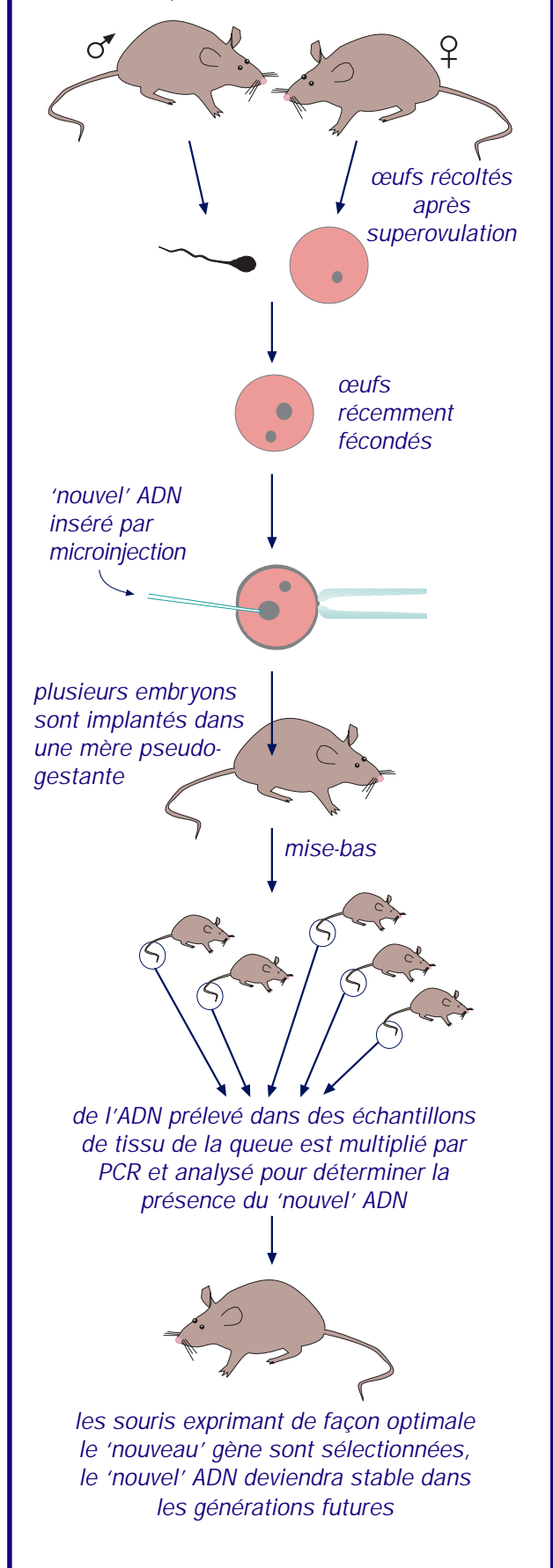
tions relatives aux relations entre les oncogènes et le développement du cancer puissent trouver des réponses. Théoriquement, de tels animaux peuvent être utilisés pour la recherche sur le traitement du cancer et sa prévention.

Dans le laboratoire de Philip Leder à Harvard (USA) le modèle de la souris transgénique pour la recherche sur le cancer du sein a été développé. Deux découvertes ont été de grande importance. La première a été l'identification d'un élément de régulation dans le virus de la tumeur de la mamelle de la souris (MMVT) qui est spécifiquement actif dans les cellules de la glande mammaire. Deuxièmement, lui et son groupe ont identifié et cloné les oncogènes. Les oncogènes *myc* et *ras* ont été analysés pour vérifier s'ils induisaient le cancer du sein chez des souris transformées avec ces gènes.

Chez les souris transgéniques, des cas ont été trouvés où un seul oncogène induisait le cancer dans le tissu de la glande mammaire. Un exemple a été le *neu*- oncogène ; il code une protéine qui sert de récepteur à une hormone de croissance. Chez toutes les souris transformées avec le MMTV et le *xneu*- oncogène, le cancer s'est déclaré, généralement peu de temps après la puberté.

D'autres oncogènes sont aussi responsables du développement du cancer de la mamelle chez des souris transgéniques. Selon l'oncogène, les tumeurs paraissent différentes sous le microscope. Ceci indique que chaque oncogène contribue différemment au développement du cancer.

**Figure 5. Les étapes de la production des souris transgéniques**



# Une souris contre le cancer



## 1. Identifiez la question

Tout d'abord - y a-t-il un dilemme ? Un dilemme se produit quand il n'y a pas de 'bonne' façon de faire dans une situation donnée mais plusieurs solutions, aucune n'étant totalement acceptable. Dans les dilemmes éthiques, il s'agit de trouver la meilleure solution quand aucune solution n'est complètement bonne.

## 2. Identifiez le problème

Quel est le problème général dans ce cas ?

## 3. Listez les faits

Quels sont les faits ? Soyez prudents - collez au texte. Ne faites pas d'hypothèses ! Ne sautez pas aux conclusions!

## 4. Enumérez les décisions possibles

Quelles sont les solutions possibles au problème ? Listez-en le maximum.

## 5. Faites votre choix

A quel groupe suivant souhaitez-vous appartenir ?

- *Les chercheurs qui sont pour l'utilisation de souris transgéniques comme modèles de maladie.*
- *Les experts en éthique.*

Il doit maintenant y avoir deux groupes dans la classe. Chaque groupe maintenant travaille séparément.

## 6. Etudiez les informations

Les informations suivantes vous sont données pour vous aider à prendre une décision informée :

- Des animaux comme modèles de maladie (*page 10*).
- Microinjection - une façon d'introduire un gène étranger chez une souris (*pages 7, 10, 12*).
- Les souris transgéniques et le cancer (*page 11*).

## 7. Prenez une décision

Retournez au point 4 et sélectionnez la décision qui vous semble raisonnable du point de vue de votre groupe, en gardant à l'esprit toutes les informations que vous avez reçues. En prenant cette décision, vous devez identifier quels principes vous acceptez et quels principes vous rejetez. Enumérez ces principes et écrivez-les. Ensuite, formulez votre décision de la façon suivante 'je pense que la commission devrait décider que..., parce que...'

## 8. Engagez vous sur un principe

Trouvez quel principe est le plus important dans votre prise de décision.

## 9. Trouvez le support d'experts

A quels experts devriez-vous vous adresser à ce niveau ?

## 10. Considérez les alternatives

Dans quelles conditions pourriez-vous changer d'avis ?

## 11. Débat dans la classe

Chaque groupe expose les grandes lignes de ses réponses aux questions 6 et 10. Discutez les deux résultats et pourquoi ils sont différents.

# Sumotori

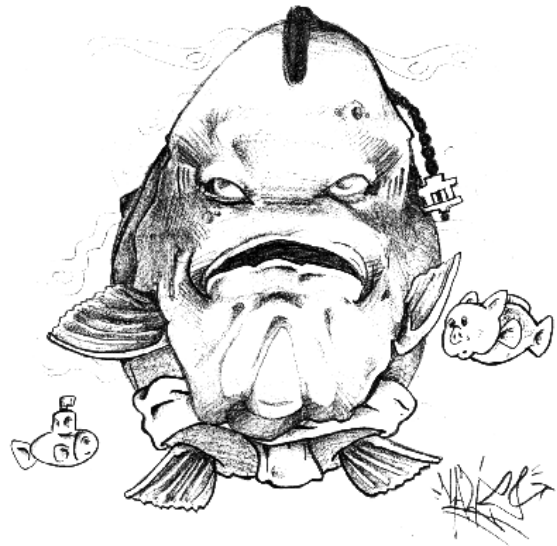


## Histoire de la domestication

Le mammouth a aujourd'hui disparu. Depuis toujours la nature sélectionne les êtres vivants. L'homme s'en est mêlé vers 10 000 ans avant J-C quand il a commencé à apprivoiser et élever certains animaux sauvages - c'était le début de la domestication. La domestication a eu pour effet d'augmenter la variabilité phénotypique des espèces domestiquées. Ceci a été lié à une augmentation des effectifs avec apparition d'un plus grand nombre de mutants qui ont été mieux conservés qu'à l'état sauvage du fait d'une protection assurée par l'homme contre les prédateurs.

Le caractère culard est connu chez les bovins depuis plus d'un siècle. A cette époque, il était surtout considéré comme une anomalie. Aujourd'hui, ce type d'animal est recherché pour sa valeur bouchère. Outre leur hypertrophie musculaire, ces animaux présentent des caractéristiques défavorables : difficultés de vêlage nécessitant des césariennes, mauvaise viabilité des veaux (existence fréquente chez les jeunes veaux culards de rachitisme, d'anomalies cardiaques constitutionnelles, voire de myopathies), faible fertilité. De tels mutants, sans le secours de l'homme, auraient été éliminés par la sélection naturelle.

Les populations d'animaux sauvages apparaissent le plus souvent beaucoup plus uniformes dans leur phénotype que les populations d'animaux domestiques. La notion moderne de races d'animaux est née en Angleterre au 18ème avec la première révolution industrielle. A cette époque, ont été jetées les bases d'une agriculture et d'un élevage intensifs pour satisfaire les besoins en consommation des activités urbaines et industrielles en cours d'émergence et d'organisation. Les premières réalisations de sélection rationnelle des géniteurs mâles sur un nombre limité de caractères ont alors été effectuées. Les races sont le résultat de l'histoire récente de la sélection des animaux les plus intéressants des espèces domestiquées. L'élevage 'naturel' est un mythe.



La sélection a permis l'augmentation des rendements. Au début du siècle, une vache laitière donnait 2000 à 3000 litres de lait par an. Aujourd'hui, les vaches Holstein en produisent en moyenne 6000. Les meilleurs troupeaux de race Holstein en produisent 8000 à 10 000. Il y a cent ans, une poule pondait environ 70 œufs chaque année. Aujourd'hui, les meilleures pondent 250 œufs.

Des croisements visent l'amélioration de certains caractères ; ils sont réalisés entre individus d'une même espèce. Toutefois, les barrières entre espèces ne sont pas toujours infranchissables : par exemple, les mulets sont le résultat du croisement d'une jument avec un âne. Mais, les mulets sont stériles. Aujourd'hui, les techniques de transgénèse abolissent les barrières infranchissables entre les espèces animales, végétales et microbiennes et entre ces règnes.

## Le transfert du gène de l'hormone de croissance

Le 8 septembre 1981, la première transgénèse est réussie par Wagner de l'Université d'Ohio et son équipe, en collaboration avec le laboratoire Jackson de Bar Harbor, Maine. Wagner a greffé un gène de la  $\beta$ -globine de lapin dans un embryon de souris.

C'est en 1982 que Brinster et Palmiter injectent avec succès dans des œufs de souris le gène qui dirige la synthèse de l'hormone de croissance. Certains souriceaux nés sont devenus géants. Dans les premières expériences, le gène étranger injecté était un gène de rat. Dans les expériences

ultérieures, ce fut un gène humain qui a été préférentiellement utilisé.

Suite à cette expérience réussie, le ministère de l'agriculture des États Unis a encouragé des travaux dans l'espoir de produire des animaux de rente 'géants'. Il espérait la fabrication de vaches géantes 'grosses comme des éléphants et produisant 15000 l de lait annuellement'.

De telles vaches pourraient aussi produire en masse des substances d'intérêt médical pour l'homme telles que l'hormone de croissance. Il suffirait d'adjoindre au gène de l'hormone de croissance humaine une séquence de contrôle (promoteur) prélevée au voisinage immédiat d'un gène de la vache gouvernant la synthèse d'une protéine du lait, par exemple la caséine. Le ministère de l'agriculture des États Unis espérait aussi remplacer les fermenteurs classiques de l'industrie pharmaceutique utilisant des bactéries telles que E. Coli par des fermenteurs 'naturels' (bioréacteurs), c'est-à-dire par des vaches transgéniques géantes. Les substances pharmaceutiques seraient synthétisées dans le lait, puis isolées.

Ces projets ont été pris au sérieux puisque le ministère américain de l'agriculture a financé Brinster et Palmiter pour voir s'il était possible de fabriquer ces animaux géants. Une firme biotechnologique a été créée, Biosym, en 1983 aux USA, dans le but de fabriquer des animaux domestiques géants. En 1985, les résultats de ces travaux apparaissent décevants : les gènes étrangers sont bien intégrés dans les chromosomes, mais ils ne fonctionnent pas.

Les premières expériences de transfert du gène stimulant la production de l'hormone de croissance chez les bovins, les porcs et les ovins réalisées par la suite dans le monde n'ont pas été des succès. Par exemple, les porcs ainsi obtenus, sans être géants, mais plus maigres, présentaient des symptômes d'arthrite et d'ulcères stomacaux souvent fatals. De plus, chez les femelles, le déséquilibre hormonal s'est parfois traduit par l'absence d'œstrus et une stérilité.

Par contre, sont nés des poissons transgéniques porteurs d'un gène étranger dirigeant la synthèse d'hormone de croissance.

## Informations pour l'enseignant



### Présentation

Ce jeu de rôle est un exercice de prise de décision. Les élèves sont confrontés à une situation imaginable, mais fictive : ils doivent décider s'ils sont ou non d'accord avec l'installation, dans un village du bord de mer, d'un élevage de saumons transgéniques géants, les Sumotoris. Ils sont les participants d'un débat public proposé par le maire.

### But

En participant au jeu de rôle, les élèves peuvent:

- comprendre la complexité d'une prise de décision sur des questions porteuses de répercussions sociales (économiques, éthiques et écologiques) ;
- se familiariser avec le génie génétique ;
- acquérir des habiletés pour énoncer et défendre/critiquer le point de vue pris par les personnages qu'ils jouent ;
- apprendre à distinguer des énoncés descriptifs (description des faits) et normatifs (évaluation des faits) dans une discussion.

L'effet du jeu de rôle est très important sur le développement des prises de décision, la clarification des valeurs et la résolution de problème dans le domaine social. Pour ceux qui sont inexpérimentés sur l'utilisation des jeux de rôle, le livre de Morry van Ment : *The effective use of role-play. A handbook for teachers and trainers*, Kogan Page Ltd, London, 1983, est une excellente source d'information pour se familiariser avec les jeux de rôle.

Un questionnaire permet de mesurer les attitudes des élèves vis-à-vis des transgénèses animales en général et sur le Sumotori en particulier. Ce questionnaire peut être utilisé de façons variées par les enseignants. Il peut servir de pré-test pour mesurer l'évolution des attitudes des élèves, de pré-test pour favoriser l'engagement des élèves, ou simplement de post-test, ou encore de support de débats (voir *Annexe, page 30*).

Treize personnages sont décrits dans le jeu de rôle, et quelques élèves assurent la tâche d'observateurs. Les personnages sont pour ou

contre la production de Sumotoris. Le nombre de personnages prévu permet d'organiser le jeu de rôle avec 15 à 20 élèves. Il est souhaitable que tous les élèves soient actifs pendant le jeu de rôle. Il est possible de réaliser le jeu de rôle avec moins de 13 personnages, à condition de choisir une répartition équitable de personnages pour et contre. Si les élèves sont plus nombreux, les rôles peuvent être affectés à des petits groupes d'élèves (l'un d'entre eux sera le porte-parole du groupe dans le jeu de rôle). Les cartes présentant les personnages et les observateurs sont distribuées au hasard.

### **Proposition d'organisation de la séquence**

Après une introduction sur la transgénèse, qui peut se faire à partir de la présentation de l'histoire de la domestication et de l'historique du transfert du gène de l'hormone de croissance, les élèves remplissent éventuellement le questionnaire (voir *Annexe, page 30*) sur les attitudes (15 mn).

Après la présentation du thème du jeu de rôle et de son intérêt, les élèves énoncent a priori leur opinion sur l'installation de l'élevage de Sumotoris en la justifiant (15 mn).

Après distribution des rôles, les élèves font une liste des questions qu'ils souhaitent poser et formulent leurs arguments, du point de vue de leur personnage bien sûr (15 mn). Les élèves savent maintenant quels sont les personnages impliqués dans le jeu de rôle. L'enseignant distribue aux élèves des étiquettes qu'ils placent devant eux pour informer les participants du rôle qu'ils jouent ; sur ces étiquettes figurent le nom, la spécificité ou le métier du personnage. Les observateurs s'organisent pour collecter leurs observations.

Réalisation du jeu de rôle (30 à 45 mn). L'enseignant joue le rôle du maire. Il introduit le jeu de rôle. Il régule le temps. Il encourage les élèves à échanger des questions, des arguments et des informations. Puis, l'enseignant (le maire) demande au groupe de se mettre d'accord sur une option à soumettre au prochain conseil municipal.

A la fin du jeu de rôle, chaque élève émet son avis sur le projet en le justifiant (15 mn). Il (ou elle) précise sous quelle(s) condition(s) il (ou elle) pourrait changer d'avis.

Après le jeu de rôle, les élèves remplissent éventuellement à nouveau le questionnaire sur les attitudes. Une discussion s'établit sur la méthode, les sentiments ressentis par chacun (30 mn). Avec l'aide des observateurs est analysé le processus de prise de décision (15 mn).



# Sumotori



## La vie du saumon sauvage

De décembre à janvier, les saumons séjournent dans les eaux froides et rapides des cours d'eau, là où il y a des graviers ; les femelles s'y frottent le ventre pour provoquer la sortie des œufs. Les mâles les arroseront de laitance (de sperme) pour les féconder. La naissance des jeunes se produit en février-mars. A 2 ans, les jeunes saumons descendent le fleuve pour gagner le milieu marin. Adultes, ils remonteront le cours de leur fleuve natal pour la fraie. Le séjour marin du saumon peut se faire très loin du fleuve natal. Dans une même mer, on peut trouver des saumons d'origine norvégienne, écossaise, anglaise, qui suivront des routes différentes pour retrouver leur fleuve natal et y frayer.

## Une recherche sur la production de Sumotoris

Des généticiens canadiens du Department of Fisheries and Ocean de West-Vancouver (Colombie-Britannique) avec deux chercheurs américain et singapourien ont créé en 1994 des saumons transgéniques pouvant atteindre, à un an, un poids moyen onze fois supérieur à celui de leurs congénères du même âge. Un individu a même atteint un taux de croissance trente-sept fois supérieur à la normale. Il s'agit des fameux Sumotoris.

L'expérimentation sur le poisson avait jusqu'alors donné des résultats décevants. Il s'agissait de transfert de gènes de mammifères. Dans le cas de cette expérimentation réussie, les chercheurs ont utilisé du matériel génétique de salmonidés.

Le gène étranger responsable de la synthèse de l'hormone de croissance a été injecté dans 3000 œufs fécondés. Le transgène a été micro-injecté dans l'embryon issu d'un œuf (c'est-à-dire dans le blastodisque) dont le développement avait été stoppé juste



après la fécondation. Au bout d'un an, le gène étranger s'exprimait chez 6,2 % des alevins survivants qui présentaient une taille impressionnante. Cette modification génétique a eu pour effet d'accélérer la maturation sexuelle de ces poissons. Ils peuvent se reproduire et transmettre leurs capacités de croissance à leurs descendants. La technique est encore mal maîtrisée - des embryons ne résistent pas à la manipulation ; le transgène s'insère (lorsqu'il s'insère) dans des sites imprévisibles du génome au risque éventuellement de perturber l'expression du génome hôte ; et de plus, l'expression du transgène est incertaine.

## Présentation du contexte

Dans un village du bord de mer, proche d'un port de pêche, Yann Le Goff, un pisciculteur, envisage d'élever des saumons génétiquement modifiés qui ainsi grandissent plus vite et deviennent géants. Il les appelle les Sumotoris, du nom des lutteurs japonais. La population locale s'est inquiétée de ce projet. Un groupe constitué de pêcheurs, de consommateurs, de membres d'une association de protection de la nature, de pisciculteurs traditionnels a formé un comité de lutte contre ce projet. Mais, Yann Le Goff est soutenu notamment par le conservateur et une partie du conseil municipal. Le maire a décidé d'organiser un débat public en invitant des spécialistes.

# Sumotori



## Rôles

<b>Yann Le Goff</b>	<i>pisciculteur</i>
<b>Captain McCook</b>	<i>conserveur</i>
<b>Briac Prigent</b>	<i>pisciculteur traditionnel</i>
<b>Yvon Le Bihan</b>	<i>patron pêcheur</i>
<b>Nathalie Delalande</b>	<i>étudiante en communication 'branchée'</i>
<b>François Le Fur</b>	<i>gastronome</i>
<b>Marie Queffelec</b>	<i>poissonnière</i>
<b>Jean Le Naour</b>	<i>responsable d'une association écologique</i>
<b>Alex Garnier</b>	<i>chercheur</i>
<b>Jérémie</b>	<i>membre de la Surf Rider Fondation</i>
<b>Stéphanie Jennet</b>	<i>jeune mère</i>
<b>Jules Fontaine</b>	<i>le Maire</i>
<b>Félix Adambounou</b>	<i>doctorant en biotechnologie</i>
<b>Observateurs</b>	

## Yann Le Goff pisciculteur

---

Vous avez une trentaine d'années. Vous venez de reprendre la pisciculture familiale. Vous devez payer les parts d'héritage à vos frère et sœur.

Les cours du saumon sont en baisse du fait de la surproduction au niveau international. Pour faire face à vos engagements financiers, vous voulez augmenter la productivité de votre atelier sans élever vos coûts de production. Vous envisagez donc de produire de gros saumons plus vite ; vous les surnommez les Sumotoris. En effet, au cours de la formation que vous avez suivie pour vous installer, vous avez eu connaissance des recherches récentes sur la production des Sumotoris. Vous êtes en train de négocier un contrat avec le conserveur.

## Captain McCook conserveur

---

Vous avez une cinquantaine d'années. Votre grand-père était conserveur, votre père aussi. Vous avez développé une conserverie traditionnelle de renom. Vous commercialisez des conserves de divers poissons (sardine, thon, maquereau) et des saumons fumés. Vous vous approvisionnez auprès des pêcheurs et des pisciculteurs locaux.

Face à l'évolution des modes de vie (augmentation du nombre de femmes travaillant à l'extérieur, augmentation du temps consacré aux loisirs et diminution du temps consacré à la préparation des repas), vous avez en projet de mettre en place une chaîne de transformation de plats cuisinés à base de poisson. Vous êtes intéressé par l'approvisionnement régulier de grandes quantités de poissons. Vous espérez que le projet de Yann Le Goff de produire des saumons géants (les Sumotoris) aboutisse et qu'ainsi il devienne votre fournisseur principal. L'utilisation de ces Sumotoris permet d'obtenir un plus grand nombre de darnes (c'est-à-dire des tranches) de taille homogène. La chair de ces saumons vous apparaît une bonne matière première pour la préparation de plats cuisinés allégés. Étant donné la demande en produits alimentaires allégés pour des raisons diététiques et esthétiques (image recherchée d'un corps svelte), vous espérez ainsi faire une valeur ajoutée plus intéressante.

Vous êtes quand même un peu préoccupé d'éventuels rejets des consommateurs si vous devez préciser sur l'emballage que ces saumons sont génétiquement modifiés

## Briac Prigent éleveur traditionnel

---

Vous avez cinquante cinq ans. Vous élevez des saumons de façon traditionnelle. Les pratiques de pêche intensives ayant appauvri les ressources naturelles, les quantités de saumons pêchés ont chuté il y a une vingtaine d'années. Cela a induit une élévation des cours du saumon.

Comme d'autres, vous avez alors décidé d'installer une 'ferme à saumons' dont le coût était très élevé. Mais, le développement de ce type d'élevage a entraîné des surproductions qui ont fait chuté les cours. Dans ce contexte, vous vous inquiétez du projet de Yann Le Goff de produire des Sumotoris.

Vous espérez cependant maintenir vos débouchés en misant sur le fait que les consommateurs choisiront des poissons 'issus d'élevage naturel'

## Yvon Le Bihan patron pêcheur

---

Vous avez cinquante ans. Vous avez toujours travaillé sur un bateau. Mousse à 14 ans, vous avez réussi à devenir patron pêcheur. La production de saumons d'élevage concurrence de plus en plus votre activité. Vous pensez quand même que les consommateurs savent faire la différence et mieux apprécier les poissons sauvages pêchés en mer.

Mais vous avez entendu dire que les cages où sont élevées les poissons 'domestiques' ne leur résistent pas toujours. Les fjords norvégiens regorgeraient de lignées de poissons 'domestiques' échappées lors des tempêtes des cages immergées au large. Entre 5% et 30% des poissons pêchés en mer seraient issus de piscicultures. Et si ces Sumotoris s'échappaient accidentellement! Détruiraient-ils tout l'écosystème en dévorant de grosses quantités de poissons ? Cela vous inquiète beaucoup.

## Nathalie Delalande étudiante 'branchée' en sciences de la communication

---

Vous avez 20 ans. Vous êtes étudiante en sciences de la communication. Vous aimeriez travailler plus tard dans la publicité. Vous êtes curieuse de tout ce qui est nouveau. C'est pourquoi vous êtes venue assister à ce débat. A priori, pour vous, le projet d'élever des Sumotoris vous enthousiasme. Vous pensez qu'il faut vivre avec son temps, être innovant.

Vous faites attention à votre régime. Vous recherchez des produits alimentaires diététiques, prêts à l'emploi, et le plus possible allégés. Vous tenez à garder la ligne.

## François Le Fur gastronome

---

Vous avez 50 ans. Vous êtes notaire. Vous êtes président d'une association de fins gourmets. Vous êtes écrivain d'un livre sur la gastronomie traditionnelle. Vous avez un poissonnier attiré qui vous garantit que les poissons qu'il vend ne sont pas des poissons d'élevage. A propos des Sumotoris, vous êtes scandalisé : 'si ça se trouve, c'est un gène humain qu'ils ont transféré chez les saumons, ils veulent quasiment nous faire manger de la chair humaine'. La production d'animaux transgéniques est pour vous contre nature. Ces animaux 'trafiqués' peuvent être porteurs de maladies inconnues. Vous estimez qu'après le problème de la vache folle, il faut être très vigilant.

## Marie Quéfelec poissonnière

---

Vous avez 40 ans. Vous êtes propriétaire de la poissonnerie située au centre du village. Vous souffrez de plus en plus de la concurrence des GMS (Grandes et Moyennes Surfaces). Vous commercialisez du poisson haut de gamme. Le projet de Yann Le Goff d'élever des Sumotoris vous inquiète beaucoup. Vous craignez surtout que les consommateurs prennent peur et arrêtent d'acheter du poisson sans distinction. En plus, vous ne savez même pas si ces Sumotoris porteront des étiquettes précisant qu'ils sont génétiquement modifiés...

## Jean Le Naour responsable d'une association de protection de la nature

---

Vous avez 30 ans. Vous êtes conseiller municipal, mais sur la liste d'opposition. Vous êtes souvent en désaccord avec le maire. Vous êtes très informé des recherches qui ont été faites sur le Sumotori, et tout à fait opposé au projet de Yann Le Goff. Selon vous, les fjords norvégiens regorgent de lignées de poissons 'domestiques' échappées lors des tempêtes des cages immergées au large. Entre 5% et 30% des poissons pêchés en mer seraient issus d'élevages.

Vous soulevez de nombreuses questions : si ces saumons transgéniques géants s'échappaient accidentellement, doit-on craindre des déséquilibres de l'écosystème ? Les Sumotoris ne peuvent-ils pas alors contribuer à la réduction de la biodiversité ? Est-ce que le gène étranger pourraient être transmis à des saumons sauvages ? Quelles pourraient en être les conséquences ? Quel mode de confinement peut être assez sûr pour empêcher des Sumotoris de s'échapper ?

## Alex Garnier chercheur

---

Vous avez 45 ans. Vous êtes chercheur en physiologie des poissons. Le maire vous a demandé, en tant qu'expert, de participer au débat public. Bien sûr, vous connaissez très bien les travaux de recherche sur le Sumotori. Selon vous, l'efficacité de la transgénèse n'est pas élevée - seulement 6,2% des alevins survivants expriment le gène étranger. A votre avis, étant donné la faible efficacité de la transgénèse et la chute des cours du saumon 'classique', il faut vérifier la rentabilité de la production des Sumotoris.

Les fjords norvégiens regorgent de lignées de poissons 'domestiques' échappées lors des tempêtes des cages immergées au large. Entre 5% et 30% des poissons pêchés en mer sont issus d'élevages. Vous savez que les recherches pour étudier les risques écologiques, liés à l'échappement accidentel des Sumotoris, sont à peine commencées sous l'incitation de l'Union Européenne. Doit-on craindre des déséquilibres de l'écosystème ? une augmentation de la réduction de la biodiversité ?

Pour prévenir la transmission du gène étranger à des saumons sauvages, votre équipe de recherche mène des travaux sur les méthodes de stérilisation des poissons.

## Jérémie de la Surf Rider Fondation

---

Vous avez 20 ans. Vous êtes étudiant en biologie à l'université. Vous êtes surfeur et membre de la Surf Rider Fondation qui s'intéresse aux problèmes écologiques en bord de mer (construction d'immeubles, pollution des eaux,...). Vous êtes contre les manipulations génétiques. A propos des Sumotoris, vous vous préoccupez surtout des risques écologiques liés aux risques d'échappement de ceux-ci dans la 'nature'. Vous avez entendu dire que les fjords norvégiens regorgeaient de lignées de poissons 'domestiques' échappées lors des tempêtes des cages immergées au large. Entre 5% et 30% des poissons pêchés en mer seraient issus d'élevages.

Vous soulevez de nombreuses questions : Si ces saumons transgéniques géants s'échappaient accidentellement, doit-on craindre des déséquilibres de l'écosystème ? Les Sumotoris ne peuvent-ils pas alors contribuer à la réduction de la biodiversité ? Est-ce que le gène étranger pourraient être transmis à des saumons sauvages ? Quelles pourraient en être les conséquences ?

# Stéphanie Jennet jeune mère

---

Vous avez 25 ans. Vous avez fait des études en géographie. Vous êtes une jeune mère de famille. Votre petite Louise a à peine un an. Il est important pour vous de la nourrir avec des produits issus de l'agriculture biologique. Vous avez recours à la médecine 'douce' pour la soigner. Opposée à tout traitement pas naturel, vous êtes bien entendu contre la production d'animaux transgéniques, notamment celle des Sumotoris. Vous êtes surtout inquiète que ces produits s'insinuent dans le marché sans qu'on puisse le savoir, sans qu'il soient identifiés, étiquetés, comme c'est le cas souvent des produits irradiés pour améliorer leur conservation, ou comme ça a été le cas des viandes bovines importées d'Angleterre.

# Jules Fontaine le Maire

---

Vous avez 55 ans. Vous avez été élu de justesse la dernière fois. Vous soutenez le projet de Yann Le Goff d'élever des Sumotoris ; mais vous êtes inquiet des réactions de vos électeurs, c'est pourquoi vous avez décidé d'organiser ce débat public.

# Félix Adambounou doctorant en biotechnologie

---

Vous êtes africain. Vous avez 28 ans et vous faites une thèse sous la direction d'Alex Garnier. Vous bénéficiez d'une bourse pour réaliser votre thèse qui porte sur la transformation de poissons originaires de votre pays par transfert d'un gène responsable de la synthèse de l'hormone de croissance. Cette biotechnologie est considérée comme un enjeu dans votre pays souffrant de malnutrition. Produire des poissons géants augmenterait la disponibilité en protéines. Convaincu de la nécessité de ce type de transfert technologique, vous avez peur que le coût élevé de la transgénèse empêche son application dans votre pays. D'autant plus si les souches d'animaux transgéniques sont brevetées...

# Les observateurs

---

Vous allez analyser le débat. Pour cette fonction, il est utile de distinguer deux types d'énoncés:

- des énoncés descriptifs (qui décrivent des faits), par exemple :
  - a) *La taille des saumons peut être modifiée par génie génétique ;*
- des énoncés normatifs (qui évaluent un fait, une action), par exemple :
  - b) *C'est mal de modifier la taille des saumons par génie génétique ; l'homme n'a pas le droit de modifier la nature ; ou*
  - c) *L'homme a le droit de modifier la taille des saumons par génie génétique car ça va permettre d'augmenter la production des élevages.*

Recueillez les différentes prises de parole des participants.

Faites un tableau des arguments pour et contre.

Sélectionnez les arguments les plus importants et résumez les.

Faites une liste des arguments descriptifs et normatifs

# La brebis transgénique



## Le problème

L'emphysème est une maladie pulmonaire dans laquelle les tissus pulmonaires sont abîmés ce qui entraîne de sérieuses difficultés respiratoires chez des personnes à partir de 30-40 ans. Cela arrive souvent chez des gens qui sont 'susceptibles' à cette maladie pour des raisons génétiques ou qui sont exposés à des facteurs irritants dans l'air comme la fumée de cigarette ou des produits chimiques, etc. Les fumeurs représentent 2% des patients qui souffrent d'emphysème.

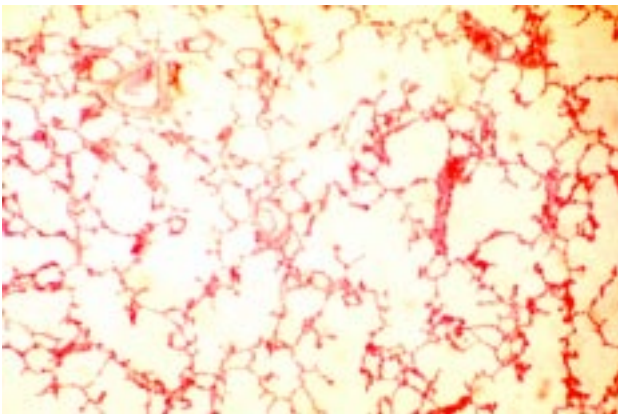
L'air qu'on respire contient de nombreux organismes vivants, par exemple des spores et des bactéries, qui doivent être détruits avant d'être néfastes. Nos poumons contiennent de nombreux neutrophiles : des globules blancs qui secrètent des enzymes qui détruisent des protéines étrangères. Une de ces importantes enzymes que les neutrophiles secrètent est l'élastase, qui digère toute protéine étrangère ou tout irritant qui pénètre les poumons avec l'air respiré. Plus l'air contient d'irritants, plus d'élastase est secrétée.

Les parois des alvéoles des poumons contiennent de l'élastine qui maintient l'élasticité des poumons, et l'élastine peut aussi être détruite par l'élastase. Pour empêcher cela, une enzyme appelée  $\alpha 1$  - protéinase inhibiteur (auparavant appelée  $\alpha 1$  - antitrypsine) ou  $\alpha 1$ PI est secrétée dans le sérum sanguin qui peut se fixer sur l'élastase et ainsi, l'inactiver et protéger le tissu pulmonaire. Un équilibre délicat doit s'établir entre les deux enzymes. Si de l' $\alpha 1$ PI manque, alors l'élastase n'est pas contrôlée et elle attaque les fibres élastiques des poumons. Le résultat ressemble à celui d'une paire de ciseaux dans un filet de pêcheurs - les trous (les alvéoles) deviennent plus grandes. Les photomicrographies, voir *Figure 6*, sont à la même échelle.

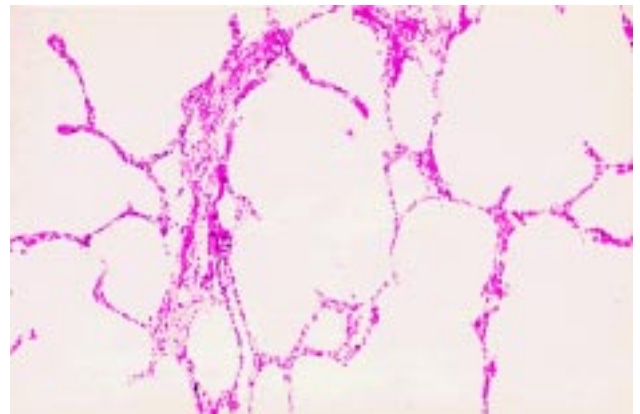
Comme de grands trous apparaissent dans les poumons, la surface d'échanges gazeux est grandement réduite, les poumons deviennent moins efficaces, et ils deviennent aussi plus sensibles à l'altération par les polluants.

Génétique de l' $\alpha 1$  - protéinase inhibiteur  
La production d' $\alpha 1$ PI est, comme pour

**Figure 6. Tissu pulmonaire**



*Tissu pulmonaire normal*



*Tissu pulmonaire d'une personne souffrant d'emphysème*

toutes les protéines, sous contrôle génétique. Les gènes qui permettent la production de l' $\alpha$ PI sont situés sur le chromosome 14. Appelons le gène responsable de la production de l' $\alpha$ PI, M. La plupart des gens possèdent deux copies de ce gène ; ils sont donc MM et ils sont relativement peu atteints par cette maladie pulmonaire à moins d'une irritation excessive des poumons s'ils sont de gros fumeurs. A peu près 5-10% de la population porte un gène mutant - appelons-le Z, ils sont génétiquement MZ (à peu près 9% des irlandais portent au moins un gène Z, alors que c'est très rare chez les italiens ou les indiens d'Amérique). Les personnes MZ ne produisent pas assez d' $\alpha$ PI. A peu près une personne sur 2000 porte les deux copies du gène mutant : elles sont ZZ et ne produisent pas du tout d' $\alpha$ PI.

En résumé (c'est une simplification de la situation réelle car un autre gène S est impliqué) :

MM	production normale d' $\alpha$ 1 - protéinase inhibiteur
MZ	production réduite d' $\alpha$ 1 - protéinase inhibiteur et plus grande sensibilité à l'emphysème.
ZZ	pas de production d' $\alpha$ 1 - protéinase inhibiteur et très grande sensibilité à l'emphysème.

En recherche, il a été trouvé que :

- Les fumeurs ZZ développent un emphysème à peu près 9 ans plus tôt que les ZZ non-fumeurs.
- Les individus ZZ sont généralement plus sensibles que les autres à toute une gamme d'irritants respiratoires présents dans l'industrie.
- Les individus MZ qui sont exposés à la fumée ou à d'autres irritants sont plus sujets de complications respiratoires que leurs collègues MM.
- De faibles taux d' $\alpha$ PI ont été trouvés chez un nombre plus important de patients TB en Grèce sans raison.

## Questions

1. Si vous étiez jeune, voudriez-vous savoir si vous êtes MM; MZ ou ZZ ? Quelle que soit votre façon de répondre, expliquez votre raisonnement.
2. S'il était trouvé que vous étiez MZ, est-ce que cela vous empêcherait de commencer à fumer, ou si vous fumiez déjà, est-ce que cela vous ferait arrêter ? Là encore, quelle que soit votre façon de répondre, expliquez votre raisonnement.

De nombreuses maladies ont des facettes environnementales aussi bien que génétiques. Les personnes suivantes travaillent dans des environnements qui peuvent induire des maladies pulmonaires :

- Suberosis chez les viniculteurs, à partir du bouchon moisi.
- Maladie pulmonaire des fromagers, à partir du fromage moisi.
- Sequoiosis chez les travailleurs de certaines fabriques, à partir de la poussière moisi de séquoia.
- Maladie de l'écorce de l'érable chez les collecteurs de sirop d'érable, à partir de l'écorce moisie d'érable.
- Baggassosis chez les employés dans la canne à sucre, à partir de la canne à sucre moisie.
- Maladie pulmonaire des agriculteurs, à partir du foin moisi.
- Maladie du charançon chez les minotiers et les boulangers, à partir de farine de blé infestée.
- Maladie pulmonaire des éleveurs d'oiseaux, à partir des fientes de pigeon et de perroquet.

## Question

3. Est-ce que les employés des industries ci-dessus devraient être dépistés pour savoir s'ils sont MM, MZ ou ZZ ?

Beaucoup de gens pourraient bien sûr tirer bénéfice d'un traitement pour ce problème de manque d' $\alpha$ PI s'il était disponible.



# La solution



Les individus MZ et ZZ pourraient être identifiés à la naissance, ou même plus tôt, avec des marqueurs génétiques. Cette maladie chronique pourrait être empêchée, ou du moins minimisée, chez les individus qui ne produisent pas, ou pas assez, leur propre  $\alpha$ PI, de deux façons.

- La thérapie génique, il y a deux possibilités :
  - a) la thérapie génique somatique, dans laquelle le gène normal est introduit dans le tissu pulmonaire, ce qui entraîne la production d' $\alpha$ PI ;
  - b) la thérapie génique germinale, dans laquelle le gène normal est inséré dans le noyau de l'œuf déficient pour ce gène. De tels gènes seraient alors hérités par les générations suivantes.
- Le traitement médical, par administration par aérosol d' $\alpha$ PI (comme le font les malades asthmatiques). De fortes doses de l'inhibiteur seraient nécessaires - à peu près 4 grammes par semaine (200g/an).

## La thérapie génique

La recherche est encore problématique dans ce domaine, mais des progrès ont été réalisés dans le cas de la mucoviscidose (voir *le Module 4 de l'EIBE*). Aujourd'hui, la méthode (a) présentée ci-dessus, c'est-à-dire la méthode par nébuliseur, paraît la plus prometteuse.

## Les médicaments

Normalement, l' $\alpha$ PI est extraite du plasma sanguin humain, mais les quantités disponibles sont faibles et le coût élevé. De nombreuses personnes pourraient bénéficier de ce traitement si l' $\alpha$ PI pouvait être produite en quantité suffisante et à un coût abordable. La compagnie Pharmaceutical Proteins Ltd. en Ecosse a décidé d'essayer de fabriquer une brebis qui produirait cette enzyme dans son lait.

## Avantages potentiels

- Les brebis sont des mammifères et elles pourraient produire de l' $\alpha$ PI plus semblable à celui des humains que l' $\alpha$ PI fabriqué dans un bioréacteur par des bactéries.
- Les brebis sont moins chères à utiliser que les vaches parce que leur croissance est plus rapide.
- Le lait est très facilement récolté.
- L'enzyme pourrait être fabriquée seulement dans le lait, pas dans le reste de l'animal, et ainsi la brebis demeurerait en bonne santé.
- De grandes quantités d'enzyme pourraient être produites, car un troupeau entier pourrait être élevé.
- L'enzyme pourrait être facilement purifiée dans le lait.
- L'enzyme pourrait être produite à bon marché.

## La méthode

Les étapes nécessaires à la production d'une protéine humaine dans le lait des brebis sont résumées dans la *Figure 7 (page 26)*.

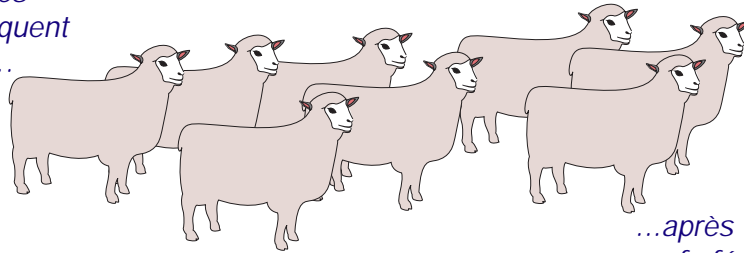
L'étape cruciale de ce procédé est d'insérer le gène humain dans la brebis, donc la transgénèse. Cette technique est appelée une manipulation génétique, du génie génétique ou une modification génétique, mais ces termes veulent tous dire la même chose. En utilisant des animaux transgéniques, il serait en théorie possible de produire n'importe quelle protéine humaine nécessaire pour des raisons thérapeutiques.

Quand le lait est tiré, il est écrémé. Les protéines sont précipitées et séparées dans une colonne chromatographique et la fraction d' $\alpha$ PI est isolée. Il est possible d'utiliser ces techniques pour récupérer à peu près 30% de l' $\alpha$ PI du lait.

Une telle méthode de production ayant recours à des 'bioréacteurs à fourrure' est très efficace. Une des brebis, Tracy, produit du lait contenant plus de 30 grammes d' $\alpha$ PI par litre.

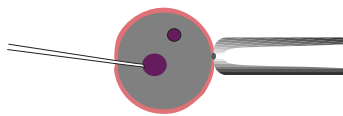
**Figure 7. Les étapes de la production de l' $\alpha$ 1 - protéinase inhibiteur dans le lait de brebis.**

les brebis donneuses sont traitées avec des hormones qui provoquent une superovulation...

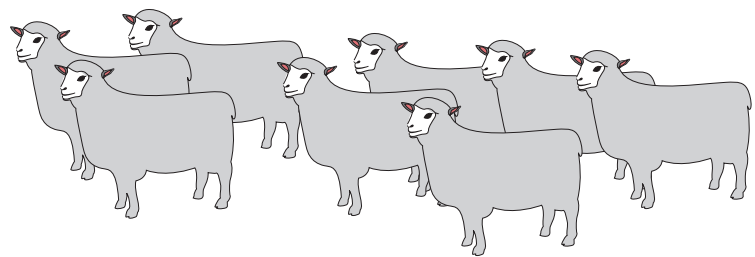


...après insémination les œufs fécondés sont récoltés

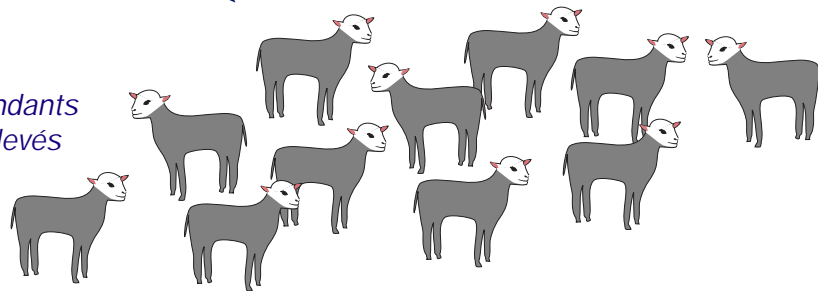
le transgène humain est injecté dans le pronucléus des œufs fécondés



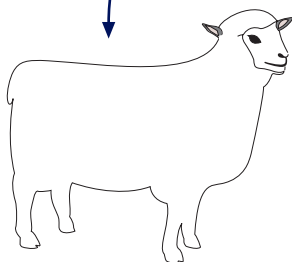
les œufs sont transférés sur des brebis porteuses



les descendants sont élevés



les descendants adultes sont sélectionnés selon la présence d' $\alpha$ PI dans le lait



$\alpha$ PI est extraite du lait

**$\alpha$ PI est administrée aux malades**

Au cours de sa première lactation, elle a produit 1,5 kg d' $\alpha$ PI. La forte concentration de l'enzyme dans le milieu rend la protéine très bon marché - un litre de lait coûte seulement 20 F. Les brebis sont en bonne santé et ne paraissent pas avoir eu de problème de santé en produisant l' $\alpha$ PI dans leur lait.

Ainsi, en utilisant de nouvelles techniques de génie génétique, une enzyme très complexe, qui se comporte comme l'enzyme humaine, a pu être produite en quantité assez importante et à prix relativement réduit ; ainsi des maladies potentielles peuvent être protégées, et des personnes souffrant déjà d'emphysème un peu soulagées.

Quand l'enzyme est produite, ce n'est pas la fin de l'histoire. Il faut recevoir l'autorisation des services réglementaires pour pouvoir réaliser des essais cliniques extensifs. Cela peut prendre des années. Il faut souhaiter que l' $\alpha$ PI pourra être sur le marché assez vite.

La direction de Pharmaceutical Proteins Ltd., Dr. Ronald James, reçoit sans cesse des lettres qui réclament ce produit. Voici le texte de la lettre de M. Smith (c'est son vrai nom) :

*Dans le numéro du Daily Telegraph du jeudi 5 avril, il y a eu un article rapportant vos efforts pour produire de l'antitrypsine pour permettre le traitement de l'emphysème, et pour autant que je sache, je suis atteint par cette maladie à un stade peu avancé. Assis, je peux respirer normalement, mais quand je marche, j'ai des difficultés à respirer et je lutte pour respirer dès que j'ai une activité plus importante que la marche. A part cela, ma santé est vraiment très bonne pour un homme de mon âge. J'ai pensé qu'au cours de vos recherches vous pourriez avoir besoin d'essayer vos produits sur des humains. Si ce besoin se présentait, je serais trop heureux d'offrir mes services. Je suis très conscient qu'il puisse y avoir un certain risque dans des essais cliniques, mais à mon âge et avec ma maladie, je suis tout à fait d'accord de prendre ce risque dans l'espoir qu'enfin vos efforts soient récompensés et peut-être pour en bénéficier moi aussi.*

## Question

1. Si vous étiez dépisté ZZ, proposeriez-vous vos services pour des essais cliniques ? Quelle que soit votre façon de répondre, expliquez votre raisonnement.

## Le traitement de la mucoviscidose

Des essais cliniques d' $\alpha$ PI sont en cours pour évaluer son efficacité dans le traitement de la mucoviscidose (voir *le Module 4 de l'EIBE*).

Les poumons des patients CF sont sujets à des infections liées à la bactérie *Pseudomonas*. Le corps réagit alors en augmentant la production de neutrophiles (globules blancs), qui digèrent les bactéries. Pour aider ce processus, de grandes quantités d'élastase sont produites ; les bactéries en retour essaient d'empêcher l'élastase de les attaquer en produisant une couche d'alginate. Le résultat de cette 'bataille' est que les poumons contiennent de grandes quantités d'élastase qui attaquent les cellules épithéliales des poumons et font chuter l' $\alpha$ PI.

Nous avons déjà vu qu'il y a normalement un excès d' $\alpha$ PI par rapport à l'élastase, mais dans le cas des patients CF, c'est l'inverse, c'est-à-dire un excès d'élastase et un taux réduit d' $\alpha$ PI. L'équilibre doit être restauré en fournissant au patient de l' $\alpha$ PI par nébuliseur.

Si les essais cliniques sont un succès, la fourniture d' $\alpha$ PI à relativement bon marché aura une valeur inestimable pour aider les patients CF.

## Questions

2. Est-ce qu'il y a des aspects de cette technique de production de protéines humaines en utilisant des animaux de ferme transgéniques qui vous dérangent ?
3. Quelles alternatives pensez-vous qu'il existe ?

## Le clonage

Au début de 1997, a été annoncée la naissance d'une brebis appelée Dolly, elle était le résultat d'une expérience du Roslin Institute où a lieu le travail sur la production de brebis transgéniques. Ils ont réussi à produire un clone à partir d'une cellule somatique d'une brebis adulte. Cela a été une déflagration dans les médias du monde entier avec des titres fantastiques comme 'le clonage de Dolly questionne le statut de la vie humaine et de la procréation' (The Irish Times, 26 février 1997). Très peu d'articles ont expliqué pourquoi les chercheurs avaient cloné une brebis.

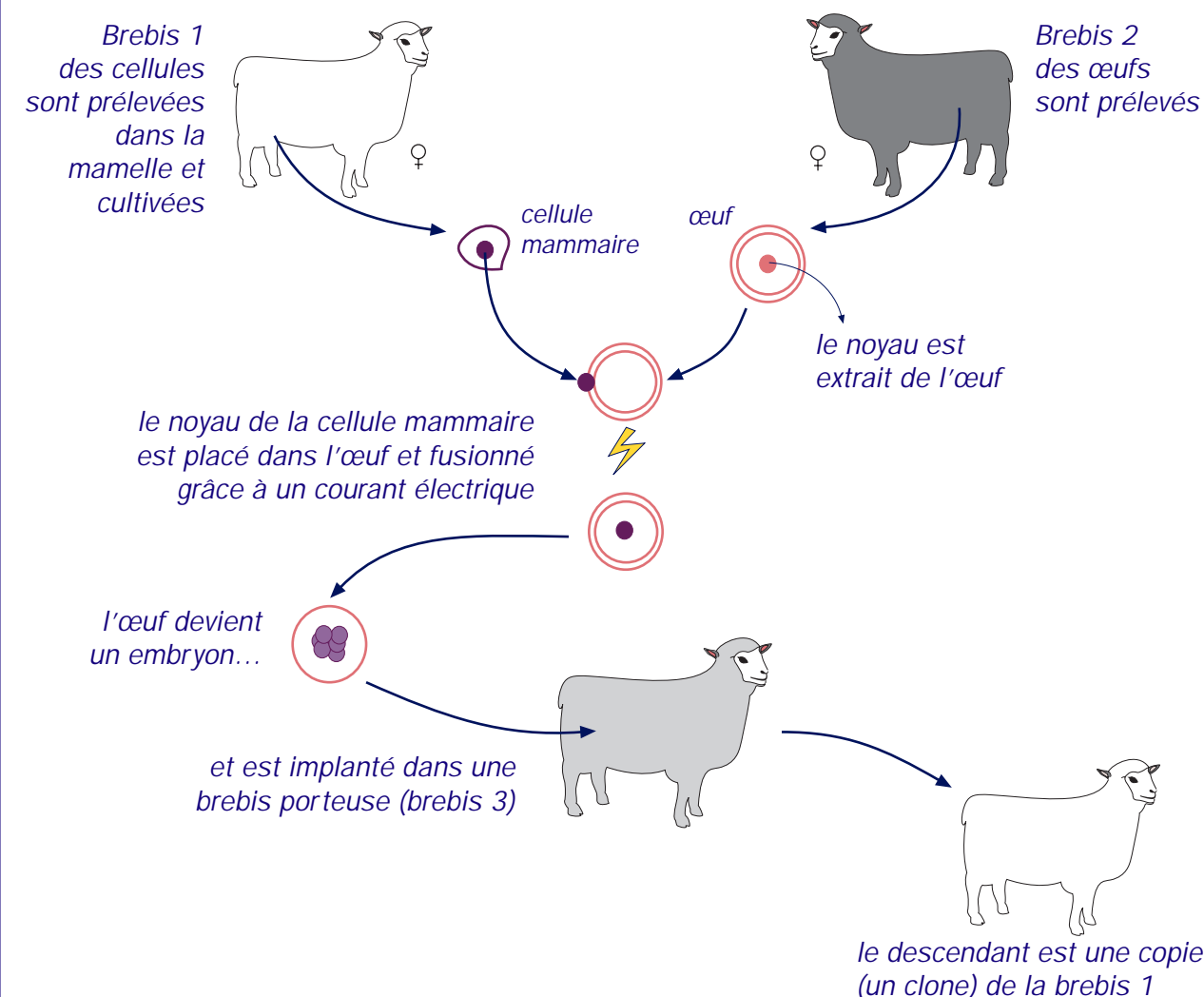
Quand un gène humain est inséré dans un œuf de brebis, la probabilité qu'il soit incorporé dans le génome et qu'il s'exprime

de la façon souhaitée, par exemple sous forme d'une protéine dans le lait, est très faible. C'est une affaire de hasard avec une faible probabilité de succès, donc de nombreux essais doivent être faits avant que cela marche. Si une brebis qui produit de grandes quantités de la protéine humaine désirée dans son lait est obtenue, les techniques de clonage pourraient être utilisées pour fabriquer un troupeau entier de moutons clonés qui produiraient tous de l' $\alpha$ PI désirée (ou n'importe quelle autre protéine humaine).

### Question

4. Selon vous, était-ce important que les scientifiques soient capables de cloner un mouton ?
5. Pensez-vous que dans le futur proche des gens seront clonés ?

Figure 8. Le clonage de Dolly



# Quoi d'autre demain ?



Dans les dernières années, il y a eu de rapides avancées dans les techniques de transfert de gènes et la technologie associée de clonage animal. Dans le futur, les animaux transgéniques pourraient être fabriqués pour des buts variés et de plus nombreuses questions éthiques devraient être alors considérées.

Quelques domaines où les animaux transgéniques pourraient bien être importants dans les développements futurs sont :

## La recherche médicale

- dans de nombreux domaines, c'est la première et la plus importante utilisation d'animaux transgéniques.

## L'amélioration du bétail

- la résistance aux infections
- l'amélioration de la croissance

## La production de médicaments

- de protéines humaines biologiquement actives
- des immunoglobines humaines pour les diagnostics (anticorps monoclonaux)

## La xénotransplantation

- comme donneurs d'organes.

## Quelques domaines éventuels de préoccupation :

Des animaux transgéniques pourraient être fabriqués par des organismes commerciaux et conservés pour des raisons commerciales, y aura-t-il des institutions nationales ou internationales pour conserver des animaux transgéniques intéressants (mais pas valables au niveau commercial) ?

Il y a des règlements stricts et des procédures qui s'appliquent à la dissémination des organismes transgéniques. De quelle façon les évaluations d'impact environnemental et

la dynamique des populations des animaux transgéniques seront contrôlées et coordonnées ?

Comment le besoin de confidentialité commerciale sera-t-il équilibré avec le besoin de transparence au sujet de la sécurité et du bien-être animal ?

## Des pages sur le World Wide Web

Les sites suivants, à l'heure où nous écrivons, contiennent des documents sur les animaux transgéniques ou le clonage. De nombreux ont des liens avec d'autres sites intéressants.

### Biotechnology and Biological Sciences Research Council:

[www.bbsrc.ac.uk](http://www.bbsrc.ac.uk)

### CAB international:

[www.cabi.org](http://www.cabi.org)

### CSIRO:

[www.its.csiro.au](http://www.its.csiro.au)

### Human Genetics Advisory Commission:

[www.dti.gov.uk/hgac](http://www.dti.gov.uk/hgac)

### Medical Research Council:

[www.mrc.ac.uk](http://www.mrc.ac.uk)

### Nature:

[www.nature.com](http://www.nature.com)

### New Scientist:

[www.newscientist.com](http://www.newscientist.com)

### Roslin Institute:

[www.ri.bbsrc.ac.uk](http://www.ri.bbsrc.ac.uk)

# Questionnaire



Le lait humain est indispensable pour les nouveau-nés à risque et les prématurés. Les maternités manquent de lait humain. Des recherches sont en cours pour faire produire à des vaches du lait 'humanisé'. C'est un lait obtenu à partir d'animaux qui ont intégré dans leur génome un ou plusieurs gènes synthétisant des protéines de lait humain.

1. *Êtes-vous d'accord que des chercheurs travaillent à l'obtention de telles vaches transgéniques ?* OUT  NON   
Les pays du Tiers Monde, touchés par les problèmes de malnutrition et de fortes mortalités infantiles, pourraient avoir l'intention de produire du lait 'humanisé'.
2. *Pensez-vous qu'il serait bénéfique pour des pays en voie de développement de produire du lait 'humanisé' ?* OUT  NON
3. *Pensez-vous qu'il serait bénéfique pour des pays industrialisés de produire du lait 'humanisé' ?* OUT  NON
4. *Donneriez-vous du lait 'humanisé' à des bébés ?* OUT  NON   
La transgénèse est une biotechnologie encore mal maîtrisée et qui coûte cher.
5. *Pensez-vous qu'elle sera accessible aux pays en voie de développement ?* OUT  NON   
Des recherches sont en cours pour obtenir des vaches transgéniques qui produiraient du lait de meilleure qualité pour la transformation fromagère.
6. *Êtes-vous d'accord que des chercheurs travaillent à l'obtention de telles vaches transgéniques ?* OUT  NON   
Qui, selon vous, serait intéressé par de telles recherches ?
7. *les éleveurs fabricants de fromage ?* OUT  NON
8. *les industries laitières ?* OUT  NON
9. *les consommateurs de fromage ?* OUT  NON
10. *les chercheurs ?* OUT  NON   
Des recherches sont en cours pour obtenir des animaux transgéniques résistants à certaines maladies.
11. *Êtes-vous d'accord que des chercheurs travaillent à l'obtention de bovins résistants à certaines maladies ?* OUT  NON
12. *Êtes-vous d'accord que des chercheurs travaillent à l'obtention de porcs résistants à certaines maladies ?* OUT  NON
13. *Êtes-vous d'accord que des chercheurs travaillent à l'obtention de poissons résistants à certaines maladies ?* OUT  NON   
Certains cancers sont héréditaires. Des souris transgéniques, auxquelles a été transféré un gène responsable d'un cancer, ont été obtenues afin d'étudier les mécanismes de développement du cancer et d'améliorer les traitements anticancéreux.
14. *Êtes-vous d'accord que des chercheurs travaillent à l'obtention de telles souris ?* OUT  NON   
Des brebis transgéniques sont transformées afin qu'elles sécrètent dans leur lait des protéines humaines d'intérêt pharmaceutique, permettant par exemple de soigner des personnes qui souffrent d'emphysème.
15. *Êtes-vous d'accord que des chercheurs travaillent à l'obtention de telles brebis ?* OUT  NON   
Des recherches sont en cours pour obtenir des poissons d'élevage transgéniques géants.
16. *Êtes-vous d'accord que des chercheurs travaillent à l'obtention de tels poissons ?* OUT  NON
17. *Mangeriez-vous de tels poissons ?* OUT  NON   
Des pays africains pensent combler le déficit en protéines alimentaires par la pêche.
18. *Pensez-vous que ces pays seraient à même de développer l'élevage de poissons d'élevage transgéniques géants ?* OUT  NON

Pour recevoir des résultats comparatifs, contactez s'il vous plaît le Dr. Laurence Simonneaux : laurence.simonneaux@educagri.fr