****



Unité d’Enseignement 4

BANQUE DE QCMs

**BIOTECHNOLOGIES ET INNOVATION PHARMACEUTIQUES**

***Pr COHEN***

*Note : Certains QCMs peuvent vous sembler hors-programme car ils ont été faits à partir de l’ED du Pr. Cohen qui change chaque année et sur lequel il y a des questions au concours.*

**Question 1 :**

1. L’insuline, premier médicament recombinant créé, est un facteur de croissance recombinant utilisé comme traitement du diabète insulino-dépendant.
2. La transgénèse animale sert à la validation des cibles thérapeutiques.
3. Il existe actuellement sur le marché des produits de thérapie génique.
4. Actuellement les insulines produites par génie génétique sont encore minoritaires parmi toutes les insulines commercialisées.
5. Le génome humain est composé de 20 000 à 25 000 gènes mais seuls 10 000 à 15 000 sont exprimés dans l’organisme à un instant T.

**Question 1 : B**

1. Faux, l’insuline est une hormone et non un facteur de croissance, le reste est vrai
2. Vrai
3. Faux Il n’existe pas encore de produit de thérapie génique réellement commercialisé
4. Faux 70% insuline commercialisées produites par E.coli
5. Faux, Le génome humain est composé de 20 000 à 25 000 gènes mais seuls 10 000 à 15 000 sont exprimés **dans une cellule à un instant T.**

**Question 2 :**

1. La pharmacogénétique recherche l’association entre polymorphismes génétiques et réponses pharmacologiques.
2. La souris Knock-out permet l’exploration de l’impact de l’absence d’un gène et de son expression sur la physiologie de la souris.
3. Les biomarqueurs, tout comme les “bio médicaments” se situent dans un marché pharmaceutique croissant.
4. Le Human Génome Project avait pour ambition d’identifier les fonctions biologiques codées par les gènes.
5. Les puces à ADN permettent d’explorer de manière quantitative et qualitative les transcrits qui peuvent être présents dans une cellule donnée.

**Question 2 : ABCE**

1. Vrai, à ne pas confondre avec la pharmaco génomique : identification du profil d’expression des gènes associés à une réponse thérapeutique particulière
2. Vrai
3. Vrai (cf. diapo 8)
4. Faux, le Human Genome Project avait pour ambition de séquencer le génome humain sans se préoccuper de la fonction que pouvait occuper les gènes. L’identification des fonctions biologiques codées par les gènes correspond à l’ère post-génomique.
5. Vrai, (cf. diapo 17)

**Question 3**: Parmi les propositions suivantes, indiquer celle(s) qui est (sont) exacte(s):

1. Un bio médicament est un produit issu de l’ADN recombinant.
2. On peut subdiviser les protéines thérapeutiques en 3 classes: les protéines recombinantes, les anticorps monoclonaux et les vaccins recombinants et thérapeutiques.
3. Les facteurs de croissances représentent plus de 50% des protéines recombinantes thérapeutiques.
4. La Darbepoetin alfa est une hormone de croissance indiquée dans le traitement des anémies.
5. L’interféron β est une cytokine recombinante indiquée dans le traitement de la sclérose en plaque.

**Question 3 : CE**

1. Faux, c’est la définition d’un médicament biotech.
2. Faux, on peut subdiviser les protéines recombinantes en 3 classes : les protéines thérapeutiques, les anticorps monoclonaux et les vaccins recombinants et thérapeutiques.
3. Vrai, (cf. diapo 45)
4. Faux, la Darbepoetin alfa est un facteur de croissance recombinant. Le reste de la phrase est vrai.
5. Vrai

**Question 4 :**

1. Entre 2004 et 2007, tous les médicaments chimiques et biologiques ont fait appel à moment ou à un autre de leur développement aux biotechnologies.
2. Un vaccin recombinant est constitué d’un anticorps recombinant.
3. L’identification et la validation de nouvelles cibles thérapeutiques est réalisée lors des phases dites de R&D.
4. La technique des puces à ADN permet de réaliser une analyse qualitative et quantitative du protéome d’une cellule afin d’identifier de nouvelles cibles thérapeutiques
5. La tPA est une enzyme recombinante indiquée dans les infarctus du myocarde et les embolies pulmonaires aigües.

**Question 4 : ACE**

1. **Vrai**, (cf. diapo 3).
2. **Faux**, attention, c’est un item d’annale. Il ne faut pas confondre anticorps et antigène. Dans un vaccin, on injecte un antigène dans l’organisme afin que ce dernier produise des anticorps contre cet antigène.
3. **Vrai** (cf. diapo 4).
4. **Faux**, les puces à ADN permettent l’analyse du transcriptome d’une cellule.
5. **Vrai**

**Question 5 :**

1. Le génie génétique est une technique alternative pour la production de protéines dont l’hémi synthèse est difficile.
2. Pour fixer le TNF alpha endogène (en cas de polyarthrite rhumatoïde), il existe 2 stratégies : un Ac recombinant monoclonal et un récepteur soluble humain recombinant.
3. La production de protéines recombinantes peut s’effectuer dans des levures, des cellules animales ou encore des bactéries.
4. Il y a un lien étroit entre la pharmacogénétique et la pharmaco génomique bien qu’il s’agisse de 2 disciplines distinctes.
5. Toutes les réponses sont vraies.

**Question 5 : ABCDE**

**Question 6 :**

1. La transgénèse animale s'effectue généralement par micro-injection du transgène dans le

pronucléus male.

1. Les biotechnologies permettent la production d'anticorps poly clonaux utilises en

cancérologie.

1. Les protéines recombinantes thérapeutiques peuvent être produites dans des animaux

transgéniques ou des plantes transgéniques.

1. Pour permettre la production de médicaments recombinants dans un hôte cellulaire donne, on utilise un vecteur d'expression contenant des informations génétiques permettant l’utilisation des systèmes de transcription et de traduction de la cellule hôte.
2. Toutes les réponses sont vraies.

**Question 6 : ACD**

1. Vrai
2. Faux, on utilise des anticorps monoclonaux.
3. Vrai
4. Vrai
5. Faux, (cf. B)

**Question 7 :**

1. Le vaccin recombinant Engerix est utilisé pour la prévention de l’hépatite A.

Les médicaments biotech sont des bio médicaments.

1. Le G-CSF est un facteur de croissance recombinant indique dans le traitement des

neutropénies.

1. Au sein des protéines recombinantes thérapeutiques, les cytokines recombinantes

Représentent une part de marche supérieure aux hormones recombinantes.

1. Avant l’apparition du génie génétique, il existait 3 stratégies principales pour obtenir des
2. protéines a visée thérapeutique : l’extraction, la synthèse et l’hem synthèse

**Question 7 : BCE**

1. Faux, ici il est question de la prévention de l’hépatite B.
2. Vrai
3. Vrai
4. Faux, les cytokines recombinantes représentent 13.6% des protéines recombinantes alors que les hormones en représentent 21.7%.
5. Vrai

**Question 8 :**

1. La pharmaco génomique étudie la variabilité des polymorphismes existants chez le patient.
2. L’insuline recombinante est directement fonctionnelle après sa production effectuée grâce à un vecteur d’expression.
3. Les enzymes de restriction et les ligases utilisés en génie génétique permettent d’identifier et d’isoler un gène d’intérêt. Ils permettent aussi de fabriquer des constructions génétiques intermédiaires appelés vecteurs.
4. Les cellules hôtes sont seulement d’origine bactérienne.
5. Les cellules hôtes considérées comme des bio-usines de production de protéines recombinantes et sont cultivées dans des thermocycleurs.

**Question 8 : C**

1. Faux, C’est la définition de la pharmacogénétique. La définition de la pharmaco génomique est : l’étude de l’expression des gènes du patient, en analysant pour cela son transcriptome cellulaire.

* GENOMIQUE  **T**RANSCRIPTOME expression des gènes GENE**T**IQUE SNP et poly**m**orphismes

1. Faux. L’insuline recombinante est fabriquée en plusieurs étapes et avec plusieurs vecteurs d’expressions pour être fonctionnelle.

* Synthèse de l’insuline recombinante :
  1. synthèse de la chaîne A et B dans un vecteur de clonage
  2. étape chimique favorisant la formation des ponts disulfures (maturation nécessaire à son fonctionnement)

1. Vrai
2. Faux. Les cellules hôtes peuvent être des bactéries, des cellules animales d’insectes ou de mammifères comme des levures.
3. Faux. Piège fréquent ne pas confondre thermocycleurs et bioréacteurs

**Les bioréacteurs** sont de grandes cuves couramment répandues, offrant aux hôtes cellulaires un milieu propice à leur développement et leur prolifération.

**Les thermocycleurs** sont des outils utilisés en PCR pour amplifier de l’ADN grâce à des cycles thermo régulés.

**Question 9 :**

1. Lors d’une manipulation génétique comme dans un knock-out, on manipule les gènes en les sur exprimant.
2. Lors d’une transgénèse, on injecte le gène par micro injection dans le pronucléus mâle.
3. Seul 10 à 20% des organismes de la première génération issus d’une expérience de transgénèse aura intégré le transgène.
4. Les souris homozygotes pour un transgène, servant de modèle d’étude lors d’essais thérapeutiques, sont issues de l’accouplement de deux individus hétérozygotes
5. La méthode des puces à ADN est basée sur le principe d’hybridation entre des séquences complémentaires, antiparallèles, bi caténaires, d’un seul et même gène.

**Question 9 : BCD**

1. FAUX

Lors d’une transgénèse, on introduit dans l’animal un transgène, gène à l’origine absent puis on observe l’impact et l’activité de ce gène sur le phénotype de la souris. On utilise le principe de **SURexpression** ou d’expression **ANORMALE**.

Lors du knock-out, on procède à l’invalidation d’un gène que l’organisme animal exprime normalement puis on observe les conséquences de cette absence d’expression. On utilise le principe de **SOUS** **expression** ou **d’ABSCENCE** d’expression.

1. Vrai. Cette micro-injection s’effectue au moyen d’une micro pipette.
2. Vrai. A noter qu’on valide la présente de ce gène avec des méthodes moléculaires, de PCR ou de southern blot.
3. Vrai
4. FAUX.

Les puces à ADN permettent l’analyse de la totalité des ARN transcrit dans un échantillon cellulaire donné. Elle est basée sur le principe d’hybridation entre deux brins eux même MONOcaténaires ou simple brin. Cette méthode est très couteuse et donc peu répandue pour le moment.

**Question 10 :**

1. La maladie de Creutzfeldt-Jakob est causée par des protéines ayant contaminé les hormones de croissance extraites d’hypophyses de cadavres humains.
2. Les vaccins recombinants représentent 1,5% des bio médicaments
3. L’insuline est aujourd’hui seulement synthétisée en tant que protéine recombinante.
4. Le TPA est une enzyme indiquée dans le traitement des infarctus du myocarde et des embolies pulmonaires
5. Les vecteurs d’expression utilisés en biotechnologie, contiennent des éléments des vecteurs de clonage.

Question 10 : AE

1. Vrai
2. Faux les vaccins représentent 1,5% des protéines recombinantes donc 1,5% des médicaments biotech.
3. Faux. 70% insuline recombinants contre 30% hémi-synthèse
4. Vrai
5. Vrai

**RAPPEL : Quelques chiffres**

* Biomédicaments : 16 domaines différents
* 107 médicaments 🡪 67% sont des protéines recombinantes
* Protéines thérapeutiques 70%
* Acs monoclonaux 30%
* Vaccins 🡪 1,5%
* An – de 1 %
* 1 cellule a un instant t 🡪 **10 000 à 15 000** gènes exprimés sur 25 000 au total
* 3 fois 10^9 paires de bases

Rappel : histoire de l’insuline

* Extraction pancréas de bœuf et de porc mais problème allergique
* séquence polypeptidique connue🡪 hémi-synthèse à faible rendement
* 1978 : première protéine recombinante d’insuline produite par génie génétique par une molécule bactérienne E. coli
* 70% insuline recomb contre 30% hémi-synthèse

Vecteur de clonage  et vecteur d’expression:

* ORI reconnu par ADN polymérase (système endogène) de la cellule hôte
* MCS= polylinker= sites de restriction, lieu où s’insère le gène d’intérêt
* Gène de sélection (exemple résistance aux antibiotiques)
* Le vecteur d’expression contient en plus :
* Promoteur et terminateur de la transcription
* codon Start et stop permettant la traduction (shine dalgarno procaryote ou kozak eucaryotes)

Vaccin a ADN : on injecte de l’ADN nu afin que celui-ci soit reconnu par le système de transcription et de traduction de la cellule infectée. On aura ainsi la production de protéines in-situ.

Vaccin recombinants : on injecte directement des protéines produites in vivo ou in vitro

Un autre point à ne pas oublier est que la production de protéines recombinantes produites par génie génétique n’a aujourd’hui un rendement total que de 1 à 2%

**Question 11 :**

1. Les protéines issues du génie génétique font partie d’un marchéémergent.
2. Un médicament Biotech fait partie des Bio médicaments.
3. La méthode des puces à ADN, méthode aujourd’hui courante, explore le transcriptome cellulaire.
4. La Dornase alpha est une enzyme employée dans le traitement de la mucoviscidose.
5. Un vaccin recombinant est constitué d’au moins un anticorps produit par génie génétique.

**Question 11 : BD**

1. FAUX. Les protéines issues du génie génétique notamment les protéines recombinantes font parties d’un marché croissant. Ils ont des technologies maîtrisées ou sont en cours de commercialisation.
2. VRAI

Les **médicaments biotechnologiques** sont produits par l’ingénierie génétique ou par hybridation lymphocytaire et exprimés dans des lignées cellulaires, animaux ou plantes transgéniques.

Les **bio médicaments** ne sont pas nécessairement issus du génie génétique, ils peuvent par exemple être issus d’une molécule chimique d’extraction.

1. FAUX. Les puces à ADN permettent l’analyse de la totalité des ARN transcrit dans un échantillon cellulaire donné mais cette méthode est très couteuse et donc peu répandue pour le moment.
2. VRAI
3. FAUX. Un vaccin recombinant est constitué d’au moins un ANTIGENE produit par génie génétique.

**Question 12 :**

1. On observe déjà sur le marché des vaccins à ADN
2. La synthèse de l’insuline recombinante nécessite des étapes de maturation pour être fonctionnelle
3. L’EPO n’est pas fonctionnelle si elle est produite par E. coli
4. Les enzymes de restriction sont des exo nucléases
5. Les vecteurs de clonage comme les vecteurs d’expression nécessitent un promoteur et une séquence de terminaison de la transcription.

**Question 12 : BC**

1. FAUX . Il ne faut pas confondre les vaccins à ADN et les vaccins recombinants et thérapeutiques

* Vaccin a ADN : on injecte de l’ADN nu afin que celui-ci soit reconnu par le système de transcription et de traduction de la cellule infectée. On aura ainsi la production de protéines in-situ.
* Vaccin recombinants : on injecte directement des protéines produites in vivo ou in vitro

1. VRAI.
2. VRAI. L’EPO nécessite une étape de glycosylation (modification post-traductionnelle) s’effectuant seulement dans les cellules de mammifères.
3. FAUX. Les enzymes de restriction sont des ENDONUCLEASES.
4. FAUX

Vecteur de clonage  et vecteur d’expression:

* -ORI reconnu par ADN polymérase (système endogène) de la cellule hôte
* -MCS= polylinker= sites de restriction, lieu où s’insère le gène d’intérêt
* -Gène de sélection (exemple résistance aux antibiotiques)
* Le vecteur d’expression contient en plus :
* -Promoteur et terminateur de la transcription
* -codon Start et stop permettant la traduction (shine dalgarno procaryote ou kozak eucaryotes)

**Question 13 :**

1. Les biotechnologies biomédicales interviennent dans l’application des nanotechnologies aux médicaments.
2. Il n’y a pas encore de produit commercialisé issu de la thérapie génique.
3. Les biomarqueurs font parties d’un marché émergent.
4. La totalité de l’information génétique n’est pas retrouvée dans le transcriptome (seulement 10 à 15 000 gènes sont transcrits en ARN).
5. Une souris KO est une souris pour laquelle on a inactivé au moins un de ses gènes.

**Question 13 : ABDE**

1. Vrai
2. Vrai
3. Faux, les biomarqueurs font partie d’un marché **croissant**.
4. Vrai
5. Vrai

**Question 14 :**

1. La dernière génération des puces à ADN permet d’identifier en une seule fois la totalité des transcrits.
2. Lors de la transgénèse par micro-injection, on injecte le transgène dans le pronucléus femelle.
3. Parmi les bio médicaments issus des médicaments de biotechnologies, les protéines recombinantes représentent à l’heure actuelle une part de marché émergente.
4. Les protéines recombinantes peuvent se définir en trois sous-groupes : les protéines thérapeutiques, les anticorps et les vaccins.
5. Pour une production de protéines recombinantes à grande échelle on utilise des thermocycleurs.

**Question 14 : AD**

1. Vrai
2. Faux, lors de la transgénèse par micro-injection, on injecte le transgène dans le PN **mâle**.
3. Faux, parmi les bio médicaments issus des médicaments biotech, les protéines recombinantes représentent à l’heure actuelle une part de marché **mature**.
4. Vrai
5. Faux, pour une production de protéines recombinantes à grande échelle, on utilise des **bioréacteurs**. Les thermocycleurs sont utilisés en PCR.

**Question 15 :**

1. L’extraction à partir de tissus animaux a rapidement soulevé des problèmes sanitaires.
2. Les facteurs de croissance sont la principale classe de protéines recombinantes thérapeutiques.
3. L’insuline recombinante représente actuellement 30% de l’insuline vendue.
4. Les insulines recombinantes permettent le traitement du diabète de type 2.
5. L’interleukine 2 est une cytokine recombinante utilisée pour le traitement de la sclérose en plaque.

**Question 15 : AB**

1. Vrai
2. Vrai
3. Faux, elle représente 70% des insulines vendues.
4. Faux, elles permettent le traitement du diabète de type 1.
5. Faux, l’interleukine 2 est une cytokine recombinante utilisée dans le traitement du mélanome métastasique et de l’adénocarcinome rénal métastasique.

**Question 16 :**

1. La dornase alpha est une enzyme produite par génie génétique utilisée dans le traitement de la mucoviscidose.
2. La lamiduvine est une enzyme produite par génie génétique utilisée dans les multi-thérapies contre le VIH-1 et le VIH-2.
3. Le marché économique des anticorps monoclonaux et des anticorps produits par génie génétique est actuellement en stagnation.
4. L’anticorps recombinant anti-TNFalpha est utilisé dans le traitement des maladies inflammatoires comme la maladie de Crohn.
5. Le vaccin recombinant Engerix est utilisé pour la prévention de l’hépatite A.

**Question 16 : AD**

1. Vrai
2. Vrai
3. Faux, ce marché est en pleine croissance.
4. Vrai
5. Faux, il est utilisé pour la prévention de **l’hépatite B**.

**Question 17 :**

1. Les biotechnologies peuvent servir à la création de plantes génétiquement modifiées pour l’agroalimentaire.
2. L’innovation dans le domaine de la santé est un processus simple, laborieux et fragile qui nécessite une approche multidisciplinaire.
3. Les molécules issues de la thérapie cellulaire sont parfaitement optimisées.
4. Les 3 milliards de paires de bases du génome humain ont fini d’être séquencées en 2013.
5. Depuis le début des années 90, on peut observer une explosion des séquences déposées dans la banque bio-informatique GENBANK.

**Question 17 : AE**

1. Vrai
2. Faux, l’innovation dans le domaine de la santé est un processus **complexe**, laborieux et fragile qui nécessite une approche multidisciplinaire.
3. Faux, la thérapie cellulaire est un système émergent. Les molécules sont validées mais ont encore besoin à l’heure actuelle d’être optimisées. Ainsi actuellement un faible nombre de ces produits sont disponibles sur le marché.
4. Faux, elles ont fini d’être séquencées en **2003**.
5. Vrai

**Question 18 :**

1. La constitution qualitative et quantitative du transcriptome et du protéome cellulaire varie au cours du temps reflétant la dynamique biologique de la cellule.
2. Une puce à ADN permet d’étudier le profil d’expression de quelques centaines de gènes à la fois.
3. Les vaccins recombinants stimulent le système immunitaire des patients afin qu’ils produisent l’anticorps correspondant.
4. Le Gardasil est un vaccin recombinant constitué par les protéines virales de papillomavirus humain de 2 types différents.
5. La pharmacogénétique vise à identifier les polymorphismes génétiques présents dans l’ADN du patient.

**Question 18 : ACE**

1. Vrai
2. Faux, une puce à ADN permet d’étudier le profil d’expression de plusieurs **milliers** de gènes à la fois.
3. Vrai
4. Faux, le Gardasil est constitué par les protéines virales de papillomavirus humain de 4 types différents (6, 11, 16 et 18). C’est le Cervarix qui est constitué des protéines virales de seulement 2 types de papillomavirus humain (16 et 18).
5. Vrai

**Question 19 :**

1. Le génie génétique est une technique alternative pour la production de protéines dont l’hémi synthèse est difficile.
2. Le médicament biotech est un bio médicament.
3. Parmi les bio médicaments issus des biotechnologies, les acides nucléiques représentent à l’heure actuelle une part mature du marché.
4. Le Gardasil® est un vaccin recombinant indiqué dans la prévention des lésions précancéreuses et cancéreuses du col de l’utérus causées par le papillomavirus humain.
5. Actuellement, les insulines produites par génie génétique sont encore minoritaires parmi toutes les insulines commercialisées.

**Question 19 :** ABD

1. Vrai
2. Vrai
3. Faux : cf. diapos part du marché (%) des différents bio médicaments. acide nucléique = 0,05%
4. Vrai
5. Faux : actuellement 70% du marché de l’insuline est tenu par les insulines produites par génie génétique.

**Question 20 :**

1. Les bio médicaments ainsi que les biomarqueurs représentent un marché pharmaceutique croissant.
2. Les substances biologiques d’extraction se situent dans un marché économique encore plus mature que celui des molécules chimiques.
3. Dans le cadre du *Human Genom project*, la communauté scientifique internationale se fixe pour objectif de séquencer complètement le génome humain soit environ 20 000 à 25 000 gènes d’ici 50 ans.
4. Les informations issues du séquençage renseignent sur la (ou les) fonction(s) biologique(s) des gènes.
5. La transgénèse animale s’effectue par micro-injection du transgène dans le pronucléus mâle. On obtient des souriceaux homozygotes pour le transgène en les rendant consanguins.

**Question 20 : ABE**

1. Vrai
2. Vrai
3. Faux : le génome humain a fini d’être séquencé en 2003, soit 50 ans après la découverte de la structure en double hélice de l’ADN par Watson et Crick.
4. Faux : ces informations apportées par la génomique sont purement descriptives et informatives et ne suffisent pas à identifier des cibles thérapeutiques ! C’est l’ère post génomique qui correspond à la détermination et l’intégration des connaissances sur les fonctions biologiques des gènes identifiés par les programmes de séquençage.
5. Vrai

**Question 21 :**

1. L’approche puce à ADN permet en une seule expérience de mesurer l’expression de l’ensemble de nos gènes. C’est une technique de criblage à haut débit qui permet une mesure quantitative uniquement.
2. Les puces à ADN consistent en l’étude du protéome cellulaire par fixation sur des cibles complémentaires marquées.
3. Dans la technologie des puces à ADN, le signal mesuré sur une unité d’hybridation est inversement proportionnel à l’expression du gène correspondant.
4. Les 3 étapes de la technique des puces à ADN sont : hybridation/lavage/détection. La détection consiste à savoir quelles sondes marquées se sont hybridées avec la cible complémentaire qualitativement et quantitativement.
5. Les gènes différentiellement exprimés représentent des cibles thérapeutiques intéressantes.

**Question 21 : DE**

1. Faux: les puces à ADN permettent de mesurer les profils d’expression de tous nos gènes. Il s’agit donc d’une mesure quantitative et qualitative.
2. Faux : étude du *transcriptome* cellulaire !
3. Faux : l’intensité du signal d’hybridation reflète l’abondance du transcrit correspondant dans la population d’ARNm qui a servie à préparer la sonde complexe 🡺 l’intensité du signal sera donc proportionnel au nombre de copies du transcrit correspondant.
4. Vrai
5. Vrai

**Question 22 :**

1. Les insulines produites par génie génétique sont majoritaires parmi toutes les insulines commercialisées.
2. Le Gardasil est un vaccin contre les génotypes 6, 11, 16 et 18 du papillomavirus humain.
3. Le Gardasil est un vaccin indiqué pour la prévention de l’hépatite B.
4. Un millier de médicaments Biotech sont commercialisés en France.
5. Des anticorps peuvent être obtenus par génie génétique et utilisés en cancérologie.

**Question 22 : ABE**

1. Vrai
2. Vrai
3. Faux
4. Faux : une centaine environ.
5. Vrai

**Question 23 :**

1. Le diabète de type II peut être traité par de l’insuline hémi-synthétique et de plus en plus par de l’insuline humaine produite par génie génétique.
2. La cardiologie est le 1er domaine d’utilisation des biomédicaments.
3. Le génie génétique permet la production d’hormones recombinantes telle que l’interleukine 2.
4. L’interféron béta est une cytokine pouvant être utilisée dans le traitement de la leucémie.
5. La dornase alpha clive l’ADN présent dans le mucus pulmonaire des gens atteints de mucoviscidose.

**Question 23 : E**

1. Faux : *ATTENTION*!!!! Il existe 2 types de diabète : le diabète de type I et le diabète de type II. Dans le diabète de type I, les cellules béta des ilots de Langerhans sont détruites donc l’insuline est produite en quantité insuffisante. Cette maladie nécessite un traitement par insuline (car on n’arrive plus à en produire), on parle de diabète insulinodépendant. Dans le diabète de type II, il y a une synthèse d’insuline (le pancréas fonctionne bien) mais la réponse des tissus n’est pas bonne (insulino-résistance). L’important est de retenir qu’on donne de l’insuline pour soigner le diabète de type **1** car c’est dans ce type de diabète que l’insuline n’est pas produite.
2. Faux : il s’agit de la cancérologie.
3. Faux : l’interleukine 2 est une *cytokine* recombinante.
4. Faux : interféron β ==> traitement de la sclérose en plaques.
5. Vrai

**Question 24 :** *Parmi les items suivants, cochez la ou les réponse(s) fausse(s).*

1. La production de protéines recombinantes peut s’effectuer dans des levures, des cellules animales ou encore des bactéries.
2. Les biotechnologies interviennent surtout dans les phases dites de R&D, c'est-à-dire en amont des phases précliniques et cliniques d’un futur médicament.
3. Il y a un lien étroit entre la pharmacogénétique et la pharmacogénomique bien qu’il s’agisse de 2 disciplines distinctes.
4. La pharmacogénétique étudie les polymorphismes génétiques.
5. La pharmacogénomique étudie les profils d’expression d’un gène. Elle s’intéresse au gène lui-même et non plus seulement à son expression.

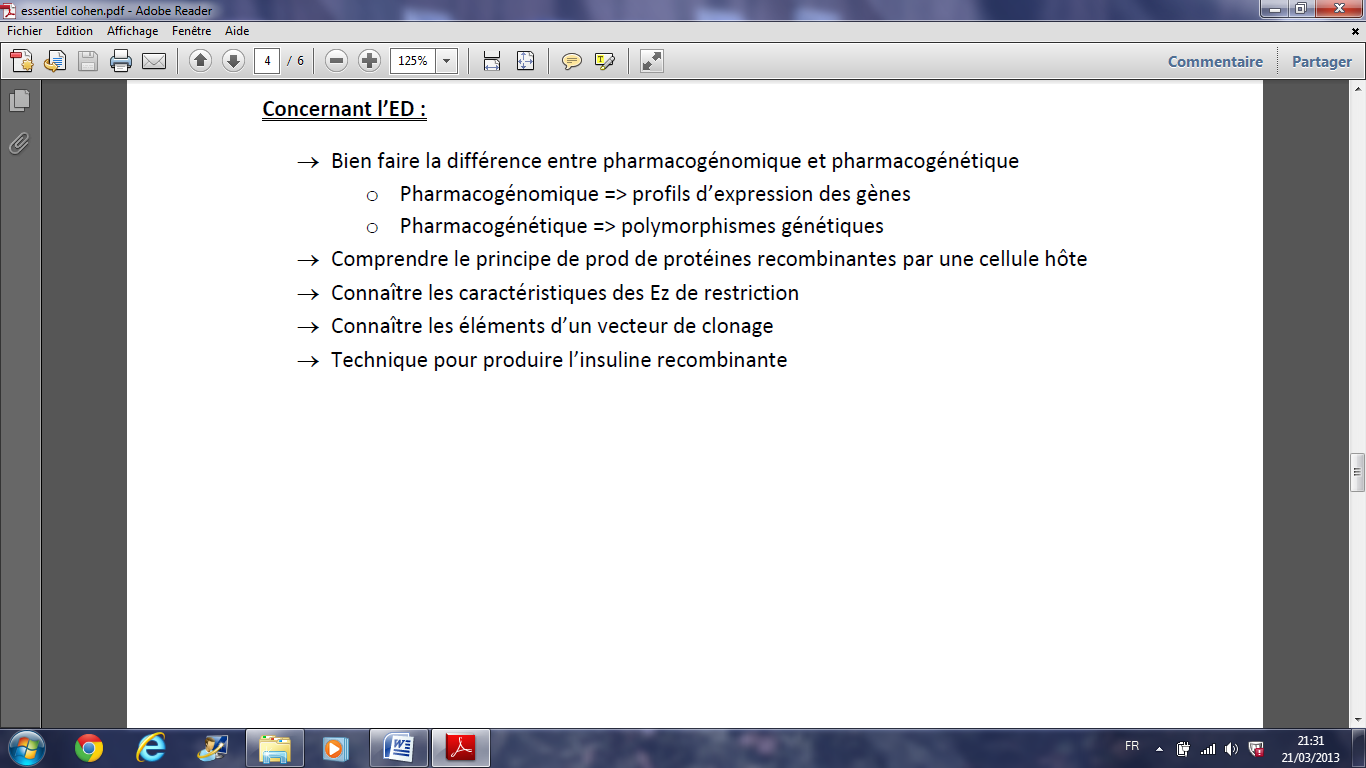
**Question 24 : ∅**

Tout était vrai donc il ne fallait rien cocher☺

**Question 25 :**

1. Les enzymes de restriction peuvent donner 2 types de coupures : la coupure à bout collants (qui aboutit à une coupure au milieu de la séquence palindromique) et la coupure à bout francs (qui correspond à une coupure de part et d’autre du centre de symétrie, ce qui génère une extrémité partiellement simple brin).
2. Les plasmides existent naturellement dans les bactéries mais ils vont être modifiés pour être adaptés au clonage.
3. Un vecteur de clonage contient, entre autres : une origine de réplication, des éléments de sélection, un polylinker (qui possède des sites de restriction uniques).
4. Les vecteurs d’expression sont dédiés à l’expression de la protéine recombinante codée par l’ADN insert.
5. Un vecteur d’expression eucaryote possède la séquence Shine Dalgarno pour initier la traduction.

**Question 25 : BCD**

1. **FAUX :** c’est l’inverse !
2. Vrai
3. Vrai
4. Vrai
5. **FAUX :** PROCARYOTE

PETIT CONSEIL :

**Question 26 :**

1. La transgénèse animale est utilisée pour créer de nouveaux modèles expérimentaux qui pourront être utilisés pour valider une cible thérapeutique particulière.
2. Pour fixer le TNF alpha endogène (en cas de polyarthrite rhumatoïde), il existe 2 stratégies : un Ac recombinant monoclonal et un récepteur soluble humain recombinant.
3. Les séquences nucléotidiques des cibles d’une même unité d’hybridation sont complémentaires et antiparallèles de la séquence du gène dont on veut quantifier l’expression.
4. Un organisme entier (animal ou végétal) est nécessaire pour la production de protéines recombinantes.
5. La lamivudine, médicament antiviral utilisé pour traiter le VIH, peut être produite par génie génétique.

**Question 26 : ABCE**

1. Vrai
2. Vrai
3. Vrai
4. Faux, pas nécessairement ! une cellule (animale, de levure, de mammifère) peut faire l’affaire.
5. Vrai

**Question 27 :**

1. Le génie génétique est une technique alternative pour la production de protéines dont l’hémisynthèse est difficile.
2. Les protéines recombinantes sont produites à grande échelle dans des thermocycleurs.
3. Une enzyme de restriction en une endonucléase.
4. Le système de réplication endogène de l’hôte cellulaire va permettre la synthèse de l’ARNm de l’information génétique codant pour la protéine recombinante.
5. Les vecteurs utilisés pour produire des protéines recombinantes sont des vecteurs d’expression.

**Question 27 : CE**

1. Faux
2. Faux, dans des bioréacteurs.
3. Vrai
4. Faux, le système endogène de transcription **et** de traduction permettent de produire la protéine recombinante.
5. Vrai

**Question 28 :**

1. Les protéines à visée thérapeutique sont préférentiellement obtenues par extraction et par hemisynthèse car le génie génétique est trop cher et a un faible rendement.
2. Les protéines recombinantes thérapeutiques représentent un marché pharmaceutique plus mature que celui des molécules chimiques.
3. Un gène codant pour une molécule d’intérêt peut être inséré dans une bactérie, une levure ou une cellule de mammifère qui servent alors de bio-usines de fabrication de molécule-médicament.
4. Les biotechnologies permettent la production d'anticorps monoclonaux utilisés en cancérologie.
5. La validation de la cible thérapeutique peut être réalisée à l'aide de souris KO.

**Question 28 : CDE**

1. FAUX:au contraire le génie génétique est beaucoup plus rentable et moins cher donc de plus en plus utilisé. On évite aussi les risques de contamination rencontrés lors des extractions et hemisynthèses.
2. FAUX : cf. diapo 39
3. VRAI
4. VRAI
5. VRAI

**Question 29 : Quelle(s) est (sont) la (les) réponse(s) juste(s) ?**

1. L'interféron β est utilisé contre les mélanomes métastatiques.
2. Les puces à ADN ne sont pas une technologie de criblage à haut débit.
3. L'hormone de croissance humaine (hGH) fut le premier médicament recombinant.
4. Les vaccins recombinants et les anticorps monoclonaux forment la majorité des parts de marché de biomédicaments.
5. Il n'y a qu'un item juste.

**Question 29 : Φ**

1. FAUX: contre la sclérose en plaques.
2. FAUX c'est bien du criblage haut débit.
3. FAUX c'est l'insuline.
4. FAUX: ce sont les protéines thérapeutiques cf. diapo 43
5. FAUX...

**Question 30 : Quelle(s) est (sont) la (les) réponse(s) juste(s) ?**

1. Actuellement il existe environ une dizaine de médicaments biotechnologiques sur le marché.
2. Le GARDASIL® est un vaccin recombinant utilisé dans la prévention de certains types de Papillomavirus humain.
3. La variation au cours du temps de la quantité de transcriptome et de protéome est le reflet de la dynamique biologique de la cellule.
4. La transgénèse animale s'effectue par micro-injection du transgène dans le pronucléus mâle.
5. Tous les items sont justes.

**Question 30 : BCD**

1. Faux: une centaine depuis 2008.
2. Vrai
3. Vrai
4. Vrai
5. Faux

**Question 31 : Quelle(s) est (sont) la (les) réponse(s) juste(s) ?**

1. L'identification des fonctions biologiques codées par les gènes permet au pharmacien d'identifier de nouvelles cibles thérapeutiques.
2. Le pourcentage de succès de la transgénèse est très élevé, plus de 60 % des nouveaux nés intègrent le transgène.
3. Les vaches peuvent être utilisées pour la production de protéines recombinantes.
4. La lamivudine est un antiviral.
5. Après transgénèse, la souris pseudo gestante donne naissance à des souriceaux hétérozygotes.

**Question 31 : ACDE**

1. Vrai
2. FAUX très faible, 10-20 % à peine.
3. Vrai
4. Vrai
5. VRAI

**Question 32 : Quelle(s) est (sont) la (les) réponse(s) juste(s) ?**

1. Suivant le contexte biologique (stress, traitement pharmaceutique...) la cellule est capable de s'adapter en sur-exprimant par exemple certains transcrits d'ARNm.
2. Les animaux transgéniques permettent d'explorer la (ou les) fonctions(s) biologique(s) d'un gène.
3. Sur une unité d'hybridation de puce à ADN un faible signal indique un faible niveau d'expression du gène.
4. L'anticorps recombinant anti-CD20 est utilisé dans les lymphomes non Hodgkinien.
5. Tous les items sont justes.

**Question 32 : ABCDE**

C-VRAI puisque le signal est proportionnel au niveau d'expression.

**Question 33 :**

1. Dans le marché pharmaceutique, la thérapie génique est un secteur émergent. Il y a peu de ces produits sur le marché.
2. Dans une puce à ADN, si la séquence des cibles est complémentaire et antiparallèle d’une séquence d’acides nucléiques présente dans la sonde complexe (et représentative de l’expression d’un gène particulier) : il y a formation d’un hybride cible/sonde marquée.
3. En ingénierie génétique, les enzymes de restriction et les ADN ligases permettent d’isoler un fragment d’information génétique et de le placer dans un contexte différent, par exemple un vecteur, afin de transférer ce fragment d’information génétique à un hôte cellulaire.
4. Le récepteur soluble humain recombinant du TNF-alpha a pour but de piéger le TNF-alpha endogène du patient pour limiter les évènements inflammatoires liés à la polyarthrite rhumatoïde.
5. Le GENHEVAC B®, vaccin recombinant avec antigène Hbs produit dans des cellules de levure est indiqué dans la prévention de l’hépatite B.

**Question 33 : BCD**

1. Faux, la thérapie génique est un **secteur embryonnaire**, il n'y a pas encore de produits sur le marché.
2. Vrai
3. Vrai
4. Vrai
5. Faux, ce sont dans des cellules de hamster.

**Question 34 :**

1. Les médicaments biotechnologiques sont produits par ingénierie génétique ou par hybridation lymphocytaire, et sont utilisés, entre autres, à des fins thérapeutiques et prophylaxiques.
2. La validation de la cible thérapeutique se fait par chimie combinatoire.
3. Les érythropoïétines, utilisées pour les traitements d'anémies, peuvent être produites par génie génétique.
4. L'hémi synthèse est très utilisée dans la production de protéines thérapeutiques car elle a l'avantage d'avoir à la fois un fort rendement et une production peu coûteuse.
5. Les anticorps monoclonaux se trouvent en 2ème position en termes de part de marché des bio-médicaments.

**Question 34 : ACE**

1. Vrai
2. Faux, par **transgénèse.**
3. Vrai
4. Faux, hémi synthèse : **cher et mauvais rendement** comparé au génie génétique.
5. Vrai

**Question 35 : Quelle(s) est (sont) la (les) réponse(s) juste(s) ?**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | Médicament recombinant | Indication |
| A | Interleukines 2 | Mélanome métastatique et adénocarcinome rénal métastatique |
| B | Facteur VIIa | Prévention et contrôle des hémorragies des hémophiles A |
| C | Dornase alpha | Mucoviscidose |
| D | Anticorps recombinant anti TNF alpha | Maladie de Crohn |
| E | Engerix | Prévention de l’hépatite B |

**Question 35 : ACDE**

1. Vrai
2. Faux : indiqué dans **le déficit en facteur VII.**
3. Vrai
4. Vrai
5. Vrai

**Question 36 :**

1. Les molécules chimiques et les substances biologiques d'extraction appartiennent à un marché mature, avec des technologies bien maîtrisées. Elles constituent la majorité des médicaments, et cette part du marché pharmaceutique tend à s'accroître encore au cours des prochaines années.
2. Les biomédicaments appartiennent à un marché économique émergent. Peu de produits sont disponibles actuellement.
3. Le génome humain contient 3 milliards de paires de bases, avec 20 000 à 25 000 gènes.
4. Le séquençage génomique humain n'est pas terminé à l'heure actuelle.
5. La génomique apporte des informations suffisantes pour l'identification de nouvelles cibles thérapeutiques.

**Question 36 : C**

1. Faux : avec le développement de nouvelles technologies comme les biotechnologies, le marché des molécules chimiques et des substances biologiques d'extraction tend à diminuer.
2. Faux : les biomédicaments sont en plein essor, dans un marché croissant, et de nombreux produits sont déjà disponibles.
3. Vrai
4. Faux : il a été finit en 2003.
5. Faux : la connaissance des séquences des gènes ne suffit pas à identifier une cible thérapeutique, il faut identifier la fonction biologique de ces gènes : c'est l'ère post-génomique

**Question 37 : Cocher la (ou les) réponse(s) exacte(s)**

1. Au sein d'une cellule humaine, la totalité de l'information génétique est retrouvée dans le transcriptome.
2. La composition qualitative du protéome, c'est à dire l'ensemble des protéines situées dans cette cellule, est fixe.
3. Un stress peut provoquer un blocage total de l'expression d'un gène donné.
4. La puce à ADN est une technique génomique de criblage à haut débit.
5. Son fonctionnement se base sur l'hybridation entre deux brins d'ADN : chaque cible de la puce est une molécule d'ADN simple brin, qui correspond à un gène donné de l'échantillon à analyser car elle est complémentaire et parallèle à la sonde complexe marquée, formée à partir de l'ARNm transcrit provenant du gène d'intérêt.

**Question 37 : CD**

1. Faux : seule une partie de l'information génétique sera transcrite en ARNm. (environ 10 à 15 000 gènes sont exprimés à un temps donné, parmi les 25 000 gènes au total)
2. Faux : les compositions qualitative et quantitative du transcriptome et du protéome dépendent de l'environnement et du contexte. Autrement dit, elles varient au cours du temps et ne sont pas fixes pour toute la vie de la cellule.
3. Vrai : une modification de l'état physiologique peut amener à des modulations de l'expression de gènes pouvant aller jusqu'à un blocage, ou au contraire une activation de cette expression.
4. Vrai : analyse de milliers de gènes en une seule expérience.
5. Faux : tout est vrai excepté que l'hybridation est complémentaire et antiparallèle, et non parallèle.

**Question 38 : Cocher la (ou les) réponse(s) exacte(s)**

1. Les résultats obtenus à l'aide d'une puce à ADN permettent l'identification d'une pathologie telle que le cancer, en comparant le niveau d'expression des gènes de l'échantillon avec celui de profils typiques de tissus sains et de carcinomes.
2. La transgenèse est un procédé permettant l'identification de nouvelles cibles thérapeutiques.
3. Les protéines recombinantes sont produites par hémisynthèse à partir de protéines synthétisées par une cellule hôte.
4. La production de protéines recombinantes est pour l'instant limitée aux organismes unicellulaires.
5. Les anticorps monoclonaux, qui sont classés dans les protéines thérapeutiques, représentent actuellement une part importante des biomédicaments.

**Question 38 : A**

1. Vrai
2. Faux : la transgénèse est utilisée pour valider une cible thérapeutique et non l'identifier.
3. Faux : les protéines recombinantes sont obtenues par génie génétique, et plus précisément produites par des cellules hôtes (après modification préalable de leur génome pour permettre la synthèse de la protéine voulue). L'hémisynthèse est une autre voie d'obtention de protéines à usage thérapeutique, qui consiste à modifier une protéine synthétisée naturellement par un organisme.
4. Faux : les protéines recombinantes peuvent être produites par voie animale (lait) ou végétale, ce sont alors des organismes transgéniques (on remarque que la transgénèse a plusieurs applications à différents niveaux de l'innovation pharmaceutique : validation de cibles thérapeutiques, tests de principes actifs, production de protéines recombinantes
5. Faux : les anticorps monoclonaux font partie des protéines recombinantes avec les protéines thérapeutiques et les vaccins recombinants, mais ce sont des classes distinctes.

**Question 39 : Cocher la (ou les) réponse(s) exacte(s)**

1. Le G-CSF est un facteur de croissance recombinant. C'est une protéine thérapeutique qui peut être utilisée à la suite d'une chimiothérapie cytotoxique.
2. La somatotropine peut être utilisée dans le traitement des retards de croissance.
3. Les interférons bêta stimulent la production de plaquettes.
4. Le tPA, à activité thrombolytique, est indiqué en cas d'infarctus du myocarde.
5. L'anticorps monoclonal anti EGFR permet le blocage de ce récepteur qui, stimulé, induit une prolifération cellulaire. Il sera donc utilisé dans le cas de certains cancers.

**Question 39 : ABDE**

1. Vrai : indiqué en cas de désordre hématologique.
2. Vrai
3. Faux : c'est l'interleukine 11 qui a une activité thrombopoïétique. Les interférons bêta sont utilisés dans le traitement de scléroses en plaques.
4. Vrai
5. Vrai : cancers colorectaux métastatiques avec surexpression de EGFR.

**Question 40 :**

1. La production de médicaments par génie génétique est une application des biotechnologies. Les médicaments obtenus sont appelés biomédicaments.
2. La thérapie génique fait partie d'un marché économique croissant. Quelques produits sont commercialisés mais nécessitent d'être optimisés.
3. Les informations apportés par la génomique suffisent à identifier de nouvelles cibles thérapeutiques.
4. Les puces à ADN permettent de mesurer les profils d'expression des gènes. En une fois, on peut évaluer la totalité des transcrits d'une cellule donnée, il s'agit ainsi d'une technique de criblage à haut débit. C'est une mesure exclusivement quantitative.
5. La transgenèse par micro-injection consiste à récolter des ovocytes fécondés pour injecter le transgène dans le pronucléus femelle. Après réimplantation dans une femelle pseudogestante, on obtiendra une descendance hétérozygote pour le gène étudié, puis par croisement, des individus transgéniques homozygotes.

**Question 40 : A**

1. Vrai
2. Faux : c'est un marché encore embryonnaire, de nombreuses recherches sont réalisées mais à l'heure actuelle il n'y a pas de produit disponible.
3. Faux : la connaissance seule des séquences n'est pas suffisante, il faut également connaître les fonctions biologiques codées par ces gènes.
4. Faux : c'est une mesure qualitative et quantitative.
5. Faux : tout est bon mais l'injection du transgène est réalisée dans le pronucléus mâle.

**Question 41 :**

1. Un médicament biotechnologique peut être un polypeptide, une protéine, un ADN ou un ARN.
2. Les protéines recombinantes constituent un marché émergent, et regroupent les protéines thérapeutiques, les anticorps monoclonaux et les vaccins à ADN.
3. Le premier médicament recombinant obtenu est l'insuline, par production bactérienne.
4. La somatotropine, aussi appelée PTH, fait partie des protéines recombinantes à usage thérapeutique.
5. Aucune réponse juste.

**Question 41: AC**

1. Vrai
2. Faux : c'est un marché mature, et cela regroupe les protéines thérapeutiques, les anticorps monoclonaux et les vaccins recombinants (et non à ADN, qui font partie des acides nucléiques utilisés comme médicaments biotech).
3. Vrai
4. Faux : la somatotropine est l'hormone de croissance humaine hGH.
5. Faux

**Question 42 :**

1. On peut effectuer une mesure qualitative et quantitative du protéome cellulaire à l'aide d'une puce à ADN.
2. Dans le cadre de la validation d'une cible thérapeutique par transgenèse, on évalue l'impact d'une surexpression du gène étudié sur une souris dite Knock-out.
3. Les protéines recombinantes sont des médicaments biotechnologiques utilisés dans le cadre de la thérapie génique.
4. La production de protéines recombinantes utilise la cellule comme usine de production.
5. Seuls les organismes monocellulaires comme des bactéries ou des levures sont utilisés pour produire des protéines recombinantes.

**Question 42 : D**

1. Faux : du transcriptome.
2. Faux : on étudie l'impact d'un blocage de l'expression du gène sur une souris KO.
3. Faux : en thérapie génique, on utilise des acides nucléiques.
4. Vrai
5. Faux : on peut utiliser des animaux transgéniques.

**Question 43 :**

1. Les acides nucléiques utilisés comme médicaments sont encore peu présents sur le marché.
2. Les érythropoïétines sont des hormones recombinantes utilisées en cas d'anémies.
3. L'interleukine 2 est indiquée dans le cadre de certains cancers.
4. On produit également des récepteurs recombinants par génie génétique.
5. On trouve parmi les vaccins recombinants, des vaccins contre le papillomavirus.

**Question 43 : ABCDE**

1. Vrai
2. Vrai : plus précisément, ce sont des facteurs de croissance.
3. Vrai
4. Vrai
5. Vrai

**Question 44 :** Parmi les propositions suivantes, indiquez celle(s) qui est (sont) exacte(s) :

1. Plusieurs milliards de dollars d’amende ont été demandés aux industries pharmaceutiques pour promotion illégale, surfacturation ou pratiques commerciales et publicitaires illicites.
2. Si l’industrie pharmaceutique fait partie des industries les plus puissantes, elle veille néanmoins à ne fournir que des produits utiles, essentiels et non toxiques.
3. La polymédication est importante en France avec plus de 1 300 000 personnes ayant 4 médicaments ou plus à prendre par jour.
4. Un praticien bien formé et conscient de son rôle dans la prescription sera un contre-pouvoir important face à l’influence pharmaceutique.
5. L’iatrogénie est un phénomène très présent qui est responsable des dizaines de milliers de morts chaque année.

**Question 44 : ADE**

1. Vrai, entre 1997 et 2012, les fabricants aux Etats-Unis ont été condamnés à plus de 30 milliards de dollars d’amende. On peut aussi prendre l’exemple de la société Pfizer qui a dû payer 2,3 milliards de dollars d’amende pour pratique commerciale illicite.
2. Faux, humm… bien sûr…
3. Faux, environ 13 MILLIONS de personnes en France doivent prendre 4 médicaments ou plus par jour : la polymédication est un phénomène très présent !
4. Vrai, item cadeau, à ne pas oublier au cours de vos études futures (en PACES cela ne vous touche peut être pas, mais pensez-y pour l’après ! ☺ ).
5. Vrai, un chapitre laaaaaargement plus complet vous attend, mais en attendant commencez à retenir que l’iatrogénie est un phénomène important qui pourrait être évité !

**Question 45 :** Parmi les propositions suivantes, indiquez celle(s) qui est (sont) exacte(s) **:**

1. La production de protéines recombinantes peut se faire dans une bactérie, une cellule de mammifère ou une levure.
2. Les médicaments biotech peuvent être produits par hybridation lymphocytaire.
3. La pneumologie est un axe thérapeutique très ciblé par les biomédicaments issus du génie génétique en France.
4. Le Genhevac B® est un anticorps recombinant produit à partir de cellules de hamster.
5. Pour la production d’insuline recombinante par génie génétique, le gène complet de l’insuline humaine est placé dans un vecteur qui est ensuite introduit dans la bactérie.

**Question 45 : AB**

1. Vrai, cf diapo 34, ainsi on peut adapter la production d’une protéine en fonction de sa cellule hôte qui mène à différents types de bio-usine et bio-réacteurs.
2. Vrai, cf diapo 29, elle peut aussi être produit par ingénierie génétique.
3. Faux, c’est surtout en cancérologie et infectiologie que les biomédicaments sont les plus utiles.
4. Faux, tout est juste sauf qu’il s’agit d’un antigène recombinant ! En effet le Genhevac est un vaccin, donc il faut injecter l’antigène pour que l’organisme ait déjà été en contact avec une quantité infime du responsable de la maladie (ici l’hépatite B). Attention le professeur joue souvent sur la notion antigène/anticorps au concours.
5. Faux, le gène est excisé pour s’adapter à la production bactérienne qui est différente de la production humaine. Cf votre UE1 du Pr. Cohen.

**Question 46 :** Parmi les propositions suivantes, indiquez celle(s) qui est (sont) exacte(s) :

1. A propos des biotechnologies, la découverte des bio-marqueurs est utilisée à des fins diagnostics.
2. Lors d’un Knock Out, il est nécessaire d’obtenir des animaux homozygotes pour le transgène.
3. Les biomarqueurs sont actuellement dans un marché économique émergent.
4. On estime que 20 à 25 000 gènes de notre génome s’expriment dans une cellule particulière à un temps t.
5. Le Gardasil® est un vaccin recombinant permettant la prévention de l’hépatite B.

**Question 46 : AB**

1. Vrai, elles interviennent également dans le pronostic vital et la prédiction de réponse au traitement thérapeutique.
2. Vrai, À l’état hétérozygote, le gène pourrait continuer de s’exprimer, le K.O ne servirait donc À RIEN.
3. Faux, les biomarqueurs sont considérés comme dans un marché économique croissant. Il est important de connaître sur le bout des doigts la diapositive sur les biotechnologies dans le marché pharmaceutique :

****

1. Faux, 20 à 25 000, c’est le nombre TOTAL de gènes estimés dans notre ADN. A un temps t, seulement 10 à 15 000 gènes s’expriment dans une cellule.
2. Faux, il s’agit d’un vaccin contre le Papillomavirus humain. C’est le Genhevac et Engerix qui sont des vaccins contre l’hépatite B.

**Question 47 :** Parmi les propositions suivantes, indiquez celle(s) qui est (sont) exacte(s) :

1. Lors de la transgénèse par micro-injection, la femelle pseudo-gestante donnera des souriceaux homozygotes pour le transgène.
2. L’interleukine 2 est utilisée dans les mélanomes métastatiques.
3. La somatostatine recombinante est une hormone recombinante qui est utilisée lors des retards de croissance.
4. Un biomédicament est un médicament Biotech.
5. L’anticorps recombinant anti-CD20 sert dans les lymphomes Hodgkinien.

**Question 47 : B**

1. Faux, elle donnera d’abord des souriceaux hétérozygotes qui seront ensuite croisés pour donner des souriceaux homozygotes
2. Vrai, il est très important de connaître les exemples donnés par le professeur dans son cours.
3. Faux, la somatostatine n’est évoquée nulle part dans ce cours ! Il s’agit de la somatotropine qui est utilisée lors des retards de croissance.
4. Faux, c’est l’inverse, un médicament Biotech est un biomédicament. Tous les médicaments Biotech sont des biomédicaments, mais tous les biomédicaments ne sont pas des médicaments Biotech.
5. Faux, toujours bien connaître son cours, cet anticorps intervient dans les lymphomes **non** Hodgkinien.

**Question 48 :** Parmi les propositions suivantes, indiquez celle(s) qui est (sont) exacte(s) :

1. Le stress peut entraîner une variation qualitative du transcriptome cellulaire.
2. L’ère post-génomique a débuté en 2013 une fois que tout le génome humain ait été séquencé.
3. Un transfert du gène étudié sur une souris transgénique permet l’exploration de l’impact de l’extinction de l’expression du gène.
4. Comme pour la validation de la cible thérapeutique, on effectue des tests sur de nouveaux modèles animaux lors de l’optimisation de la molécule.
5. L’érythropoïétine recombinante est utilisée dans le traitement de la maladie de Crohn.

**Question 48 : AD**

1. Vrai, cf. diapo 15, il y a aussi la dynamique biologique, le traitement pharmacologique, la spécification tissulaire et l’état pathologique qui peuvent faire varier qualitativement et quantitativement le transcriptome cellulaire.
2. Faux, tout est juste sauf que c’était en 2003.
3. Faux, c’est le Knock-Out (KO) qui étudie les effets de l’extinction d’un gène. Le transfert du gène étudié observe au contraire l’effet de l’amplification de l’expression d’un gène.
4. Vrai, les animaux ont une importance considérable dans la découverte de nouveaux médicaments.
5. Faux, l’érythropoïétine recombinante est utilisée dans les anémies. Anémies : déficit de globules rouges, donc en érythrocytes, d’où le nom érythropoïétine, simple non ?

**Question 49 :** Parmi les propositions suivantes, indiquez celle(s) qui est (sont) exacte(s) :

1. Les biotechnologies interviennent dans la recherche et le développement du médicament ainsi que dans la production d’anticorps monoclonaux, polyclonaux et recombinants.
2. Le transcriptome, variable en fonction du temps, représente les protéines observées à un temps t.
3. Les médicaments biotech sont utilisés en prophylaxie.
4. L’extraction présentent des risques sanitaires ou de contaminations.
5. Le facteur VIII est un facteur de coagulation recombinant indiqué dans la prévention et contrôle des hémorragies des hémophiles B.

**Question 49 : ACD**

1. A. Vrai, c’est exactement ce qui est écrit dans la diapositive 8 du cours du Pr. Cohen.
2. B. Faux, le transcriptome est bien variable au cours du temps, mais représente l’ARNm observée à un temps t. Pour l’expression des protéines on parle de protéome.
3. C. Vrai, la prophylaxie, ou processus ayant pour but de prévenir l'apparition, la propagation ou l'aggravation d'une maladie, utilise bien des médicaments biotech.
4. D. Vrai, on peut parler de l’exemple des prions pathogènes, aussi connu sous le nom de “scandale de l’hormone de croissance” où l’on se servait de l’extraction d’hypophyse de cadavres humains pour traiter la maladie de Creutzfeldt Jakob. Le génie génétique n’ayant pas ce problème, c’est donc l’un des nombreux avantages du génie génétique par rapport à l’extraction ou à l’hémisynthèse qui est souvent difficile.
5. E. Faux, ces exemples sont à apprendre par coeur comme dit dans la dernière majeure ! Le facteur VIII sert dans les hémophilies de type A, et non B (*ça c’est le rôle du facteur IX, mais ce n’est pas à savoir.*

**Question 50 :** Parmi les propositions suivantes, indiquez celle(s) qui est (sont) exacte(s)

1. Lors d’une production de manière recombinante d’un vaccin contre l’hépatite B, il faut que le plasmide soit reconnu par le système de traduction de la cellule hôte.
2. Le bio-réacteur, appelé aussi bio-fermentateur est une cuve avec un milieu nutritif pour entretenir la cellule hôte.
3. Le rendement d’une production recombinante d’un vaccin contre l’hépatite B est d’environ 15 à 20 %.
4. Le vaccin à ADN consiste en l’injection directe de l’ADN de l’antigène en intra-cellulaire pour qu’il soit transcrit puis traduit en protéine.
5. Pour la production d’insuline recombinante, une purification indépendante pour chaque chaîne est effectuée.

**Question 50 : BDE**

1. A. Faux, si on injecte un vecteur 100% humain dans une cellule hôte bactérienne, il sera inutile vu que la machinerie de la bactérie sera incapable de transcrire puis de traduire de l’ADN sous forme de vecteur en protéines.

Mais le plasmide doit être reconnu par le système de **transcription** avant tout, une fois sous forme d’ARNm, celui-ci n’aura aucun mal à être incorporé dans le mécanisme de traduction.

1. B. Vrai, c’est un point détaillé mot pour mot par la professeur en ED.
2. C. Faux, le rendement avoisine plutôt les 1 à 2 %
3. D. Vrai, c’est une méthode assez peu utilisée chez l’Homme, elle sert surtout pour les vétérinaires.
4. E. Vrai, pour résumer rapidement les étapes de production de l’insuline recombinante : - On ne clone pas la totalité du gène de l’insuline car la bactérie ne peut pas réaliser de modifications post-traductionnelles et on n’obtiendrait donc que de la pré-pro-insuline. - On utilise 2 vecteurs d’expressions : un pour la chaîne α , et un pour la chaîne β - On a une purification indépendante des deux chaînes - Enfin on termine par une étape chimique pour la formation des ponts disulfures (sulfures !)

**Question 51 :** Parmi les propositions suivantes, indiquez celle(s) qui est (sont) exacte(s) :

1. Les biotechnologies interviennent dans la production d’antigènes.
2. La production de protéines recombinantes peut se faire sur des cellules de mammifères mais ce n’est pas possible sur des cellules végétales.
3. Les facteurs de croissance représentent une classe thérapeutique d’importance minoritaire au sein des protéines recombinantes produites par les biotechnologies.
4. La Dornase alpha est utilisée dans la mucoviscidose et l’embolie pulmonaire aiguë tandis que le Tissue plasminogen Activator (tPA) est utilisé dans les infarctus du myocarde.
5. Un ensemble de bio-usines donne un bioréacteur.

**Question 51 : AE**

1. Vrai, dans les vaccins issus des biotechnologies notamment.
2. Faux, comme on peut le voir sur la diapo 36, il est possible de produire des végétaux transgéniques.
3. Faux, ils représentent plus de la moitié des protéines recombinantes produites par les biotechnologies. Par ordre décroissant nous avons : Facteurs de croissance (59,62%), hormones (21,70%), cytokines (13,81%), protéines de fusion (12,60%), facteurs plasmatiques (3,14%), enzymes (3,06%).
4. Faux, la Dornase alpha est bien utilisée dans la mucoviscidose mais dans l’embolie pulmonaire aiguë, comme dans les infarctus du myocarde, on peut utiliser le tPA.
5. Vrai, une bio-usine est une cellule hôte qui produit une protéine recombinante, l’ensemble de ces cellules hôtes sont contenues dans un bioréacteur. (La tournure maladroite de la phrase pouvait laisser croire à un piège vicieux sur le contenant/contenu, mais il n’en était rien !)

**Question 52 :** Parmi les propositions suivantes, indiquez celle(s) qui est (sont) exacte(s) :

1. Dans la production recombinante d’antigènes HBs, on fait une centrifugation et une lyse cellulaire pour récupérer les protéines.
2. Dans la production de protéines thérapeutiques, on a une utilisation de plasmides artificiels adaptés au clonage, avec notamment des ORI, ou origine de réplication.
3. Les enzymes de restriction sont des exonucléases.
4. La thérapie génique est un domaine émergent des biotechnologies.
5. Des anticorps peuvent être obtenus par génie génétique et utilisés dans la maladie de Crohn.

**Question 52 : ABE**

1. Vrai, c’est votre ED qui vous le dit !
2. Vrai, on adapte l’ORI pour qu’il soit lisible par le système de **transcription** de la cellule hôte.
3. Faux, c’est un item d’annales archi-récurrent ! Les enzymes de restriction sont assimilables à une paire de ciseaux qui coupent l’ADN à des endroits très précis à l’intérieur de ce dernier pour incorporer des nouveaux composants sur l’ADN, une ORI par exemple.
4. Faux, je vous laisse retrouver votre diapo 8 du cours du Pr. Cohen qui présente les différents domaines des biotechnologies. La thérapie génique, c’est embryonnaire.
5. Vrai, en effet les Ac recombinants anti-TNF alpha servent dans la polyarthrite rhumatoïde et la maladie de Crohn.

**Question 52 :** Parmi les propositions suivantes, indiquez celle(s) qui est (sont) exacte(s) :

1. Les cancers du sein métastasiques sur-expriment le récepteur ERBB2 ils sont alors traités par des anticorps recombinants anti-ERBB2.
2. Les cancers du sein métastasiques sur-expriment le récepteur EGFR ils sont alors traités par des anticorps recombinants anti-EGFR.
3. Les vaccins recombinants utilisent des protéines recombinantes de type anticorps pour stimuler le système immunitaire.
4. Le Gardasil est un vaccin recombinant à visé prophylactique composé de la protéine virale du papillomavirus humain.
5. La Lamivudine est une molécule régulatrice d’activité enzymatique utilisée dans les multi-thérapies contre le VIH.

**Question 52 : ADE**

1. Vrai, C’est un anticorps dirigé contre le domaine extra-cellulaire de ERBB2 qui stimule la survie et la prolifération cellulaire.
2. Faux, EGFR est une molécule de la même famille que ERBB2 mais cette protéine est surexprimée dans les cancers colorectaux métastasiques.
3. Faux, Attention pour les vaccins on introduit des anti**gènes** et pas des anti**corps**.
4. Vrai, Prophylaxie veut dire en prévention. Le Gardasil est bien utilisé en prévention des lésions précancéreuses du col de l’utérus et du cancer du col de l’utérus dus aux Papillomavirus Humain.
5. Vrai, Son activité régulatrice est d’inhiber la réverse transcriptase (enzyme permettant la prolifération du VIH dans l’organisme).

**Question 53 :** Parmi les propositions suivantes, indiquez celle(s) qui est (sont) exacte(s) :

1. Le transcriptome correspond à la population de protéines transcrites à un instant donné dans une cellule.
2. On peut utiliser les variations du transcriptome entre l’état physiologique et l’état pathologique pour identifier de nouvelles cibles thérapeutiques.
3. Lors de la transgénèse, on injecte le transgène dans le pronucléus femelle.
4. Le pourcentage de réussite de la transgénèse est élevé.
5. Les souris homozygotes sont obtenues après deux générations.

**Question 53 : BE**

1. Faux, Le transcriptome correspond à la population d’ARNm présentes dans une cellule à un instant t.
2. Vrai.
3. Faux, On injecte le transgène dans le pronucléus mâle.
4. Faux, Il est très faible (10 à 15%).
5. Vrai, La première génération est celle qui permet d’introduire le transgène dans la première femelle et la deuxième est celle où les souris hétérozygotes sont croisées afin d’obtenir une souris homozygote. Les souris homozygotes font partie de la troisième génération.

**Question 54 :** Parmi les propositions suivantes, indiquez celle(s) qui est (sont) exacte(s) :

1. Un biomédicament est un médicament issu des biotechnologies.
2. Le marché pharmaceutique portant sur l’application des nanotechnologies aux médicaments est à l’état émergent.
3. Le Facteur VIIa est un facteur de coagulation recombinant indiqué dans la prévention et le contrôle des hémorragies des hémophiles A.
4. La lamivudine est un régulateur d’activité enzymatique produit par génie génétique.
5. L’insuline produite par génie génétique est encore peu commercialisée aujourd’hui.

**Question 54 : BD**

1. Faux, Par contre la réciproque est vraie. Un médicament issu des biotechnologies est un biomédicament. En effet un biomédicament peut ne **pas** être issu des biotechnologies. Par exemple, un vaccin est un produit biologique mais pas un médicament issu des biotechnologies. Je vous renvoie au graphique ci-dessous (issu de la diapo de cours 31) pour avoir d’autres exemples.
2. Vrai, Ce n’est pas clair sur le graphique donné sur le diapo mais c’est ce que le professeur Cohen dit à l’oral dans le cours audio.
3. Faux, C’est le facteur VIII qui est utilisé dans la prévention et le contrôle des hémorragies des hémophiles A. Le Facteur VIIa est lui indiqué dans les déficits en facteur VII.
4. Vrai, C’est le seul exemple de régulateur enzymatique qui vous est demandé d’apprendre dans le cours. La tPA et la dornase alpha sont des inhibiteurs d’activité enzymatique.
5. Faux, L’insuline recombinante représente 70% de l’insuline commercialisée.

**Question 55 :** Parmi les propositions suivantes, indiquez celle(s) qui est (sont) exacte(s) :

1. Les anticorps recombinants anti-EGFR sont utilisés dans certains cancers colorectaux.
2. Les anticorps recombinants anti-CD20 sont utilisés dans certains cancers du sein métastatiques.
3. Le GARDASIL est un vaccin recombinant contre l’hépatite B.
4. L’insuline recombinante est peu utilisée dans le diabète de type I.
5. En cas d’ostéoporose, on peut utiliser une hormone recombinante, l’analogue de la hGH humaine.

**Question 55 : A**

1. Vrai.
2. Faux, Utilisé dans des lymphomes non Hodgkinien en chimiothérapie.
3. Faux, Ce vaccin est utilisé pour la prévention du papillomavirus qui peut être cause de cancer de l’utérus.
4. Faux, Le diabète de type I est l’indication de l’insuline recombinante.
5. Faux, On utilise bien une hormone recombinante mais c’est l’analogue de la PTH humaine. La hGH humaine est utilisée dans des retards de croissance.

**Question 56 :** Parmi les propositions suivantes, indiquez celle(s) qui est (sont) exacte(s) :

1. Elles sont définies par l’OCDE comme les applications des sciences et techniques à des organismes vivants dans le but de produire des biens et des services.
2. Le domaine des biotechnologies est un domaine multidisciplinaire indispensable pour la production de médicaments chimique et biologique.
3. On retrouve l’usage des biotechnologies surtout durant la partie de recherche et développement des molécules.
4. Le marché des biomarqueurs est émergeant dans le marché pharmaceutique.
5. Les biomédicaments (ou protéines recombinantes) sont à un stade croissant dans le marché pharmaceutique

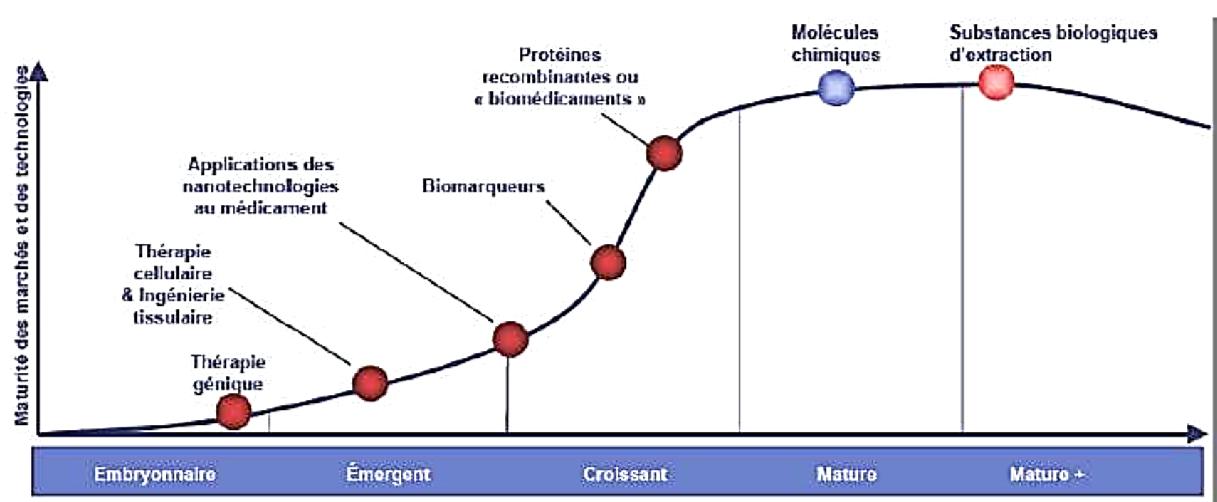
**Question 56 : ABCE**

1. Vrai, je vous remets la définition complète donnée par l’OCDE : « les applications des sciences et techniques à des organismes vivants, qu’il s’agisse d’éléments, de produits ou d’échantillons, pour transformer les matériaux vivants ou non, dans le but de produire des connaissances, des biens et des services ». Attention il ne faut pas la confondre avec la définition desmédicaments issus des biotechnologies : « Polypeptide, protéine, ADN ou ARN, existant naturellement ou modifié, produit par ingénierie génétique ou par hybridation lymphocytaire et exprimé dans des lignées cellulaires, animaux ou plantes transgéniques. Ils sont utilisés en thérapeutique, prophylaxie ou diagnostic in vivo. »
2. Vrai, Entre 2004 et 2007 tous les médicaments chimiques et biologiques ont dû passer à un moment ou à un autre par les biotechnologies. C’est une preuve qu’ils sont indispensable.
3. Vrai, En effet elles vont être utilisées pour :

* Identification de la cible thérapeutique pour une pathologie donnée.
* Validation de la cible.
* Identification de molécules tête de série interagissant avec cette cible thérapeutique.
* Optimisation des molécules identifiées

Pour rappel un R&D réussie est une R&D qui a permis de trouver une molécule thérapeutique(AMM) en prenant le moins de temps possible.

1. Faux, Ce sont des items très récurrents qui font référence à un graphique de cours qu’il faut connaitre par cœur et que je vous replace ici:



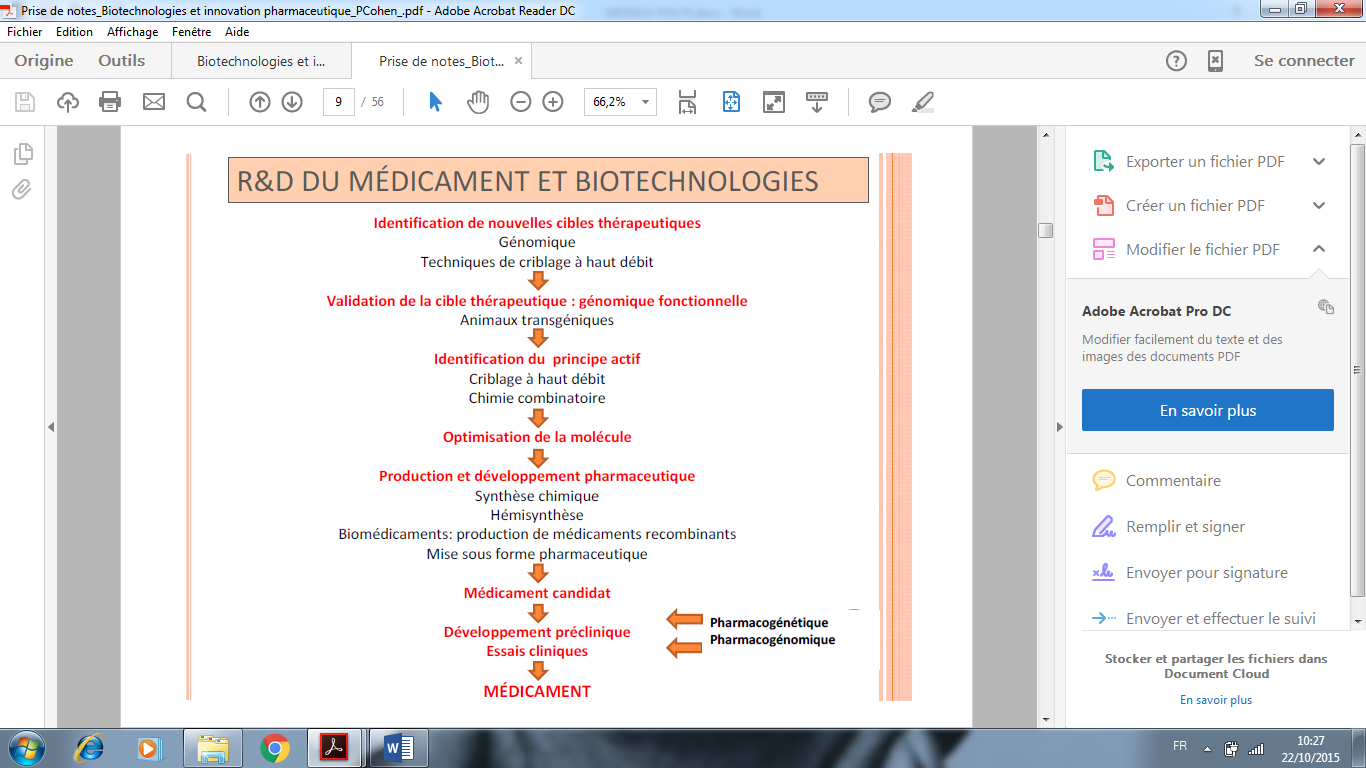
1. Vrai, Cf graph.

**Question 57 :** Parmi les propositions suivantes, indiquez celle(s) qui est (sont) exacte(s) :

1. Le criblage à haut débit est utilisé pour l’identification de nouvelles cibles thérapeutiques comme pour l’identification de principe actif.
2. Les animaux transgéniques sont utilisés pour l’identification du principe actif.
3. La pharmacogénétique consiste en l’étude de l’influence du génome sur la réponse au traitement.
4. La pharmacogénomique permet l’étude de l’influence du patrimoine génétique sur la réponse médicamenteuse.
5. La puce à ADN est une méthode de criblage à haut débit. Cette méthode permet d’hybrider des ADNs simples brin (cible) avec des ARNm issus de la cellule sur un réseau d’ADN composé de nombreuses unités d’hybridations représentant chacune un gène.

**Question 57 : ACE**

1. Vrai, Cet item fait référence au schéma synthétisant les différentes étapes permettant la commercialisation d’un nouveau médicament. Qu’il faut avoir en tête :



1. Faux, Cf schéma. On notera que les animaux transgéniques peuvent être réutilisé pour l’optimisation moléculaire.
2. Vrai, Item ultra classique ! La différence entre pharmacogénétique et pharmacogénomique est à connaitre +++. La pharmacogénétique est l’effet du génome sur la réponse. La pharmacogénomique permet de connaître l’impact d’un médicament sur notre génome.
3. Faux, Cf C
4. Vrai, Il est important de bien comprendre le principe de la puce à ADN qui permet de cribler tous les gènes, par le nombre d’unité d’hybridation, et leur intensité d’expression, par le nombre d’hybridation. À la fin, une empreinte d’hybridation est obtenue. Elle sera alors traitée par des logiciels comme Affymetrix ou Agilent.

**Question 58 :** Parmi les propositions suivantes, indiquez celle(s) qui est (sont) exacte(s) :

1. Les biotechnologies sont issues d’un processus multidisciplinaire.
2. Les biomarqueurs font partie d’un marché émergent.
3. Dans une cellule on retrouve à un instant t environ 10 000 gènes exprimés en même temps, dont on connait la fonction grâce au Human Génome Project.
4. Il existe environ 20 000 à 25000 gènes différents dans notre organisme.
5. L’analogue de la PTH humaine est indiqué dans l’ostéoporose.

**Question 58 : ADE**

1. Vrai, Item facile mais essentiel à comprendre.
2. Faux, Ils font partie d’un marché croissant.
3. Faux, Le HGP ne donne pas la fonction des gènes c’est justement le but de l’ère post génomique dans lequel nous sommes actuellement.
4. Vrai, En tout cas c’est l’estimation actuelle.
5. Vrai.

**Question 59 :** Parmi les propositions suivantes concernant les biotechnologies, indiquez celle(s) qui est (sont) exacte(s) :

1. Elles peuvent être utilisées en nanotechnologies pour créer de nouveaux vaccins.
2. L’ingénierie génétique ou protéique peut être utilisée pour le développement de nouveaux médicaments.
3. La découverte de nouveaux biomarqueurs est une des applications médicales des biotechnologies.
4. La vectorisation peut être utilisée pour créer des thérapies innovantes comme les anticorps.
5. Les biotechnologies interviennent principalement durant les phases pré-cliniques et cliniques de production d’un médicament.

**Question 59 : ABC**

1. Vrai.
2. Vrai.
3. Vrai.
4. Faux, la vectorisation (guide d’une molécule vers son site d’action) est utilisée en nanotechnologies ; elles ne rentrent pas dans la catégorie d’application médicale concernant le développement de thérapies innovantes (génétiques, cellulaires, tissulaires) et d’anticorps.
5. Faux, elles interviennent principalement durant les phases de recherche et développement (R&D).

**Question 60 :** Parmi les propositions suivantes concernant les biotechnologies, indiquez celle(s) qui est (sont) exacte(s) :

1. La double hélice d’ADN a été découverte en 2003.
2. Le séquençage permet d’identifier la fonction biologique des gènes séquencés.
3. À un temps donné, tous les gènes d’une cellule sont exprimés.
4. L’étude post-génomique utilise des puces à ADN permettant une analyse qualitative et quantitative des transcrits à un temps donné.
5. Une unité d’hybridation est constituée de millions de molécules d’ADN simple brin différentes explorant l’expression du gène étudié.

**Question 60 : D**

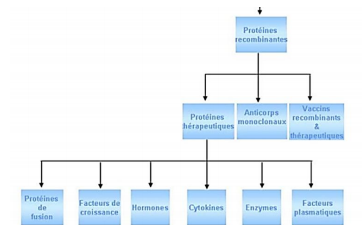
1. Faux, le séquençage du génome humain s’est achevé en 2003 ; la découverte de l’hélice d’ADN s’est faite 50 ans avant.
2. Faux, le séquençage ne permet d’obtenir qu’une analyse informative et descriptive des gènes. L’analyse post-génomique est nécessaire pour identifier la fonction biologique.
3. Faux, on estime que 10 à 15 000 gènes sont exprimés dans une cellule à un temps donné (20 à 25 000 gènes au total chez l’Homme).
4. Vrai.
5. Faux, une unité d’hybridation est constituée de millions de molécules d’ADN simples brins identiques, explorant l’expression d’un même gène.

**Question 61** : Parmi les propositions suivantes concernant les biotechnologies, indiquez celle(s) qui est (sont) exacte(s) :

1. Les cytokines recombinantes comme la Darbepoïétine alpha font partie des protéines recombinantes.
2. Le Tissu plasminogen activator (tPA) est utilisé contre la mucoviscidose.
3. Les interleukines et interférons sont indiqués dans les événements hémorragiques.
4. Le récepteur soluble liant le TNF-α est utilisé dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde.
5. Les protéines thérapeutiques correspondent à la majorité des médicaments Biotech.

**Question 61 : DE**

1. Faux, la Darbepoïétique alpha est un facteur de croissance. Les cytokines font partie des protéines thérapeutiques, qui elles-mêmes font partie des protéines recombinantes. Je vous remets le schéma du cours :



1. Faux, il est utilisé pour son action thrombolytique (infarctus du myocarde et embolie pulmonaire).
2. Faux, les interleukines sont utilisées comme anti-cancéreux et les interférons dans le traitement de la sclérose en plaque.
3. Vrai.
4. Vrai, comme le montre le schéma de l’item A, les protéines recombinantes sont les médicaments Biotech principaux. Or les protéines thérapeutiques sont des protéines recombinantes, et représentent également la majorité de celles-ci (67,5%). De ce fait, la majorité d’une entité majoritaire (les protéines thérapeutiques sont majoritaires au sein des protéines recombinantes) la rend majorité au sein du groupe principal (médicaments Biotech).

*Par exemple : les antalgiques sont les médicaments les plus prescrits. Le paracétamol est l’antalgique le plus prescrit. On peut alors en conclure que le paracétamol est le médicament le plus prescrit, bien que ce ne soit pas le seul antalgique.*

**Question 62 :** Parmi les propositions suivantes concernant les biotechnologies, indiquez celle(s) qui est (sont) exacte(s) :

1. EcoRI est une enzyme de restriction qui permet de linéariser un plasmide.
2. Une ADN ligase est utilisée pour intégrer de l’ADN dans un vecteur de clonage.
3. Tous les éléments constitutifs des vecteurs de clonage et d’expression sont identiques.
4. Un gène de résistance à un antibiotique peut être utilisé comme élément de sélection des levures pour la production d’un vaccin en prévention de l’hépatite B.
5. Les éléments permettant la transcription et la traduction dans un vecteur d’expression sont choisis en fonction de la cellule hôte.

**Question 62 : ABE**

1. Vrai.
2. Vrai.
3. Faux, des éléments permettant la transcription et la traduction sont présents en plus dans le vecteur d’expression.
4. Faux, le gène de résistance à un antibiotique ne peut être utilisé que pour la sélection de bactéries.
5. Vrai.

**Question 63** : Parmi les propositions suivantes concernant les biotechnologies, indiquez celle(s) qui est (sont) exacte(s) :

1. Les anticorps dirigés contre le domaine intracellulaire de ERBB2 sont utilisés dans les cancers du sein métastatiques.
2. Les anticorps anti-EGFR sont utilisés dans les cancers colorectaux métastatiques.
3. Le vaccin utilisé en prévention de l’hépatite B est composé d’anticorps recombinants Hbs.
4. Les vaccins recombinants sont composés d’un virus entier atténué ou inactivé.
5. Le vaccin Engerix® est utilisé en prévention du cancer du col de l’utérus.

**Question 63 : B**

1. Faux, ils sont dirigés contre le domaine extracellulaire. Le reste de l’item est juste.
2. Vrai.
3. Faux, il est composé d’antigènes. Attention à faire la distinction entre antigène et anticorps.
4. Faux, les vaccins recombinants sont composés : d’une protéine de surface du virus dans le cas du vaccin contre l’hépatite B et de protéines virales du papillomavirus dans le cas du vaccin contre le cancer du col de l’utérus.
5. Faux, il est indiqué dans la prévention de l’hépatite B. C’est le Gardasil qui est utilisé en prévention du cancer du col de l’utérus.

**Question 64** : Parmi les propositions suivantes concernant la production d’insuline recombinante, indiquez celle(s) qui est (sont) exacte(s) :

1. Il n’y a pas de modifications post-traductionnelles chez les bactéries.
2. La production d’insuline par E. Coli passe par une pré-pro-insuline.
3. Trois vecteurs d’expression sont utilisés pour produire l’insuline : un pour la chaîne A, un pour la chaîne B et un pour le peptide C.
4. La liaison des deux chaînes A et B par des liaisons hydrogène est possible dans des conditions favorables d’oxydo-réduction.
5. Des cellules de mammifères sont nécessaires pour cette production.

**Question 64 : A**

1. Vrai.
2. Faux, la pré-pro-insuline correspond à une insuline possédant encore son peptide signal, ainsi que le peptide C. Or, il n’y a pas de modifications post-traductionnelles chez les bactéries, elles ne peuvent donc pas cliver ces deux éléments pour aboutir à l’insuline mature. Seules les chaînes A et B sont introduites dans leur vecteur respectif afin de créer cette protéine recombinante.
3. Faux, deux vecteurs d’expression sont utilisés : un avec une chaîne A (+ une protéine Lac Z) et un avec une chaîne B (+ protéine Lac Z). On n’introduit pas le peptide C dans ces vecteurs.
4. Faux, ce sont des ponts disulfures qui lient les deux chaînes. Le reste de l’item est juste.
5. Faux, les cellules de mammifères ne sont pas nécessaires.

**Question 65** : Parmi les propositions suivantes concernant le marché pharmaceutique des biotechnologies, indiquez celle(s) qui est (sont) exacte(s) :

1. Les molécules chimiques font partie d’un marché croissant.
2. Les médicaments Biotech, dont font partie les biomédicaments, font partie d’un marché croissant.
3. Les médicaments issus de nanotechnologies sont en cours de développement : aucun produit n’est commercialisé actuellement.
4. Les médicaments faisant partie d’un marché mature sont amenés, dans le futur, à augmenter sur le marché.
5. La thérapie génique fait partie d’un marché embryonnaire.

**Question 65 : E**

1. Faux, elles font partie d’un marché mature.
2. Faux, les biomédicaments font bien partie d’un marché croissant. Néanmoins, les biomédicaments ne sont pas tous des médicaments Biotech, alors que les médicaments Biotech sont tous des biomédicaments. Attention à la nuance !
3. Faux, les médicaments issus de nanotechnologies ont besoin d’optimisation mais il existe toutefois un faible nombre de produits commercialisés.
4. Faux, les médicaments d’un marché mature tendent à diminuer leur nombre.
5. Vrai.

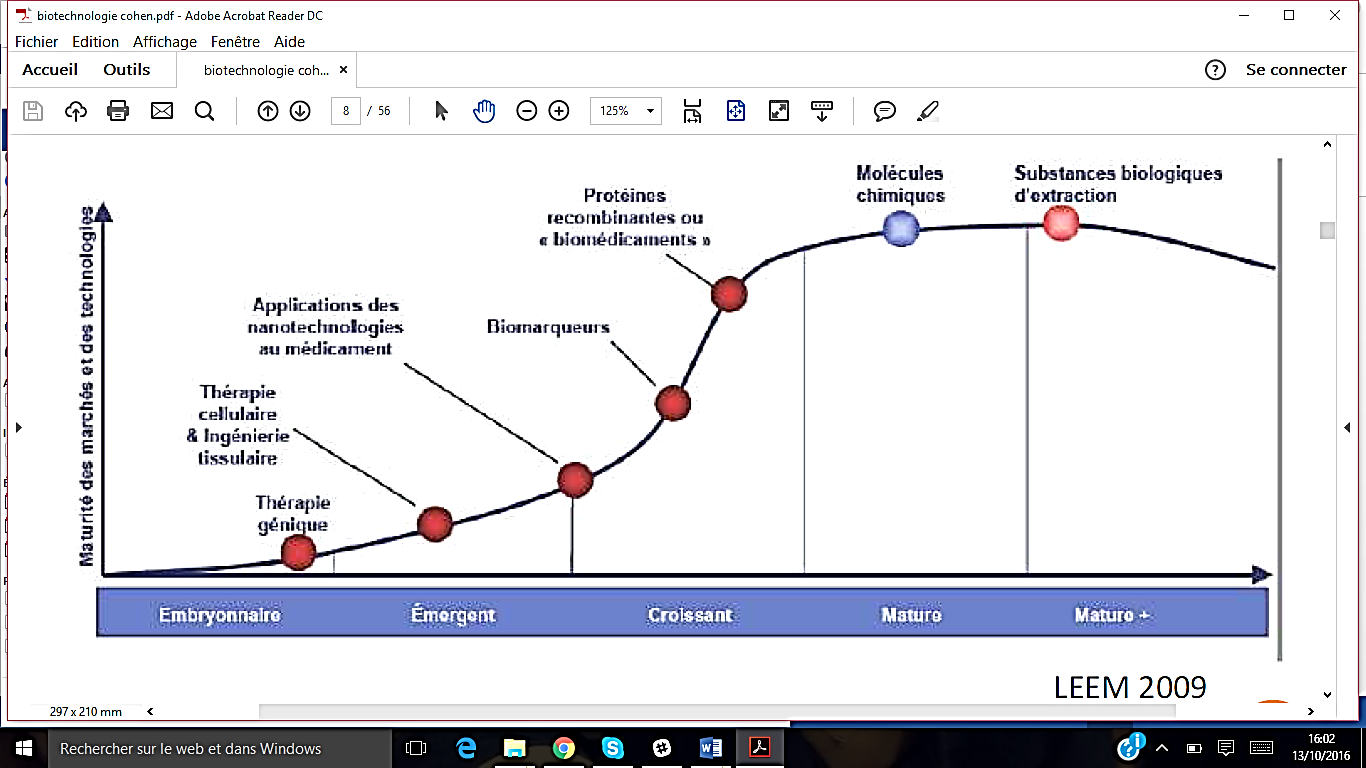


Schéma à connaître ++

**Question 66** : Parmi les propositions suivantes concernant la production du vaccin en prévention de l’hépatite B, indiquez celle(s) qui est (sont) exacte(s) :

1. Le vecteur d’expression contenant l’ADN est transféré dans des levures.
2. Le gène Leu2 peut être utilisé comme élément de sélection.
3. La réplication du vecteur est nécessaire pour cette production.
4. Le rendement de protéines virales par litre de cultures de levures est faible : de l’ordre de 10 %.
5. Comme pour tous les vaccins, il y a utilisation du virus entier atténué ou inactivé.

**Question 66 : ABC**

1. Vrai.
2. Vrai.
3. Vrai.
4. Faux, le rendement est faible : de l’ordre de 1 à 2 %.
5. Faux, on utilise l’enveloppe du virus comme antigène.

**Question 67**: Parmi les propositions suivantes concernant les biotechnologies, indiquez celle(s) qui est (sont) exacte(s) :

1. Les cellules hôtes sont cultivées dans des bio-usines.
2. La culture d’une protéine humaine doit se faire uniquement dans des cellules de mammifères ou de bactéries.
3. La production de protéines recombinantes par ingénierie génétique nécessite des exonucléases de restriction qui clivent le gène d’intérêt.
4. Les transgenèses animale et végétale permettent la production de protéines recombinantes à grande échelle.
5. 50 % de l’insuline commercialisée est produite par ingénierie génétique.

**Question 67 : D**

1. Faux, les cellules hôtes sont des bio-usines, elles sont cultivées dans des bioréacteurs.
2. Faux, elle peut se faire dans des cellules d’insectes ou de levures par exemple.
3. Faux, cette production nécessite des endonucléases de restriction.
4. Vrai.
5. Faux, 70 % de l’insuline commercialisée est produite par ingénierie génétique.

**Question 68**: Parmi les propositions suivantes concernant les biotechnologies, indiquez celle(s) qui est (sont) exacte(s) :

1. Pour la production d’insuline recombinante, la totalité du gène codant pour l’insuline est introduite dans un vecteur d’expression.
2. Les plasmides sont les vecteurs les plus utilisés en biotechnologies.
3. Les vecteurs de clonage sont utilisés pour produire des protéines recombinantes.
4. La Dornase alpha a une activité DNAsique.
5. La Lamivudine est utilisée en traitement contre le VIH-1 et le VIH-2.

**Question 68 : BDE**

1. Faux, seules les chaînes A et B sont introduites dans des vecteurs d’expression.
2. Vrai.
3. Faux, ce sont les vecteurs **d’expression** qui sont utilisés pour produire des protéines recombinantes.
4. Vrai, dans le mucus pulmonaire (mucoviscidose).
5. Vrai.

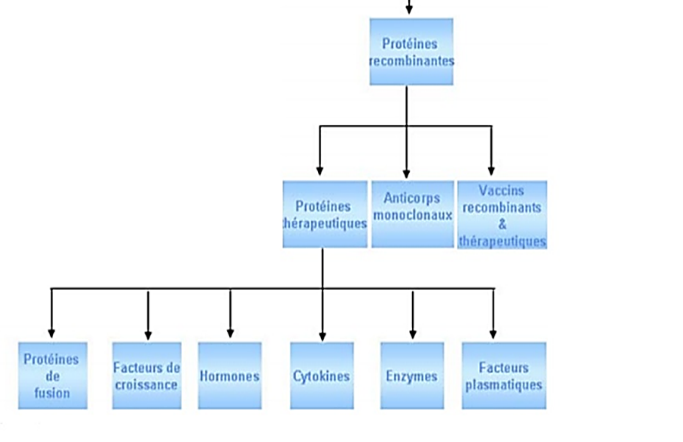
**Question 69 – Parmi les propositions suivantes, indiquez celle(s) qui est (sont) exacte(s) concernant les biotechnologies et innovations pharmaceutiques :**

1. Les facteurs de croissance recombinants représentent 57% des protéines recombinantes.
2. Les hormones recombinantes représentent 21,7% des protéines recombinantes.
3. Les cytokines recombinantes représentent 21,7% des protéines recombinantes.
4. L'Engerix est un vaccin recombinant constitué d'anticorps HBs.
5. Par ailleurs l'HBs est une protéine située à l'intérieur du virus de l'hépatite B.

**Question 69 : PAS DE BONNE REPONSE**

A FAUX Avant toute chose il est important de se rappeler qu’une protéine thérapeutique est une protéine recombinante mais qu’**une protéine recombinante n’est pas nécessairement une protéine thérapeutique.**

🔺 Pour rappel, voici le diagramme du cours :



Ainsi on a :

-Facteurs de croissance = 57% des **protéines thérapeutiques**

-Hormones recombinantes = 21,7% des **protéines thérapeutiques**

-Cytokines recombinantes = 13,8% des **protéines thérapeutiques**

Si on parlait de protéines recombinantes ces pourcentages seraient beaucoup plus bas.

B FAUX Voir la correction de l’item A.

C FAUX Voir la correction de l’item A.

D FAUX 🔺 Attention : Par définition un vaccin est constitué d’**antiGENES**. Ainsi l'Engerix est un vaccin recombinant constitué d'**antigènes HBs.** Par ailleurs, veuillez noter que l’Engerix est un vaccin fait grâce à des levures contrairement à Genhevac qui lui est fait grâce à des hamsters.

E FAUX L’HBs est un antigène (protéine) située à la **surface** du virus de l’hépatite B.

**Question 70 – Parmi les propositions suivantes, indiquez celle(s) qui est (sont) exacte(s) concernant les biotechnologies et innovations pharmaceutiques :**

1. Entre 2004 et 2007, tous les médicaments chimiques et biologiques ont fait appel à un moment ou à un autre de leur développement aux biotechnologies.
2. Les biotechnologies interviennent tout au long du développement clinique du médicament mais plus particulièrement au niveau des phases cliniques.
3. Les biotechnologies permettent l’application des nanotechnologies aux médicaments, la découverte de nouveaux biomarqueurs et la production d’antigènes.
4. Les biomarqueurs et les biothérapies appartiennent au marché croissant.
5. Un biomédicament est un médicament biotech mais un médicament biotech n’est pas nécessairement un biomédicament.

**Question 70 : AC**

A VRAI

B FAUX Il est vrai que les biotechnologies interviennent **tout au long du développement clinique** du médicament mais leur participation est d’autant plus importante au niveau de la phase d’innovation c’est-à-dire de **recherche et développement**.

C VRAI On produit des antigènes recombinants rentrant dans la constitution des vaccins recombinants.

D FAUX 🔺Pour rappel :

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Marché mature | Marché croissant | **Marché émergent** | Marché embryonnaire |
| -Molécules chimiques  -Substances biologiques d’extraction | -Biomarqueurs  -Biomédicaments | -Nanotechnologies  -**Biothérapies** (cellulaire, tissulaire...) | -Thérapie génétique |

E FAUX Les biomédicaments regroupent les produits non issus de l’ADN recombinant (Vaccins hors vaccins à ADN et recombinants, antibiotiques, biothérapies…) et les produits qui, au contraire, en sont issus (médicaments biotech). Ainsi **tout médicament biotech peut être un biomédicament** mais l’inverse n’est pas possible car **un biomédicament peut être soit un médicament biotech soit un médicament non issu de l’ADN recombinant**.

**Question 71 – Parmi les propositions suivantes, indiquez celle(s) qui est (sont) exacte(s) concernant les biotechnologies et innovations pharmaceutiques :**

1. Le criblage à haut débit est réalisé directement sur le génome.
2. Le criblage à haut débit permet de valider la cible thérapeutique.
3. La puce à ADN est une technique utilisée en post-génomique.
4. La puce à ADN est d'ailleurs composée de plusieurs unités d'hybridation chacune comportant de nombreux exemplaires d'une même molécule d'ADN double brin.
5. Le signal émis par une puce à ADN est inversement proportionnel au niveau d'expression du gène.

**Question 71 : C**

A FAUX Le criblage à haut débit vise à **analyser l’expression d’un gène**. Or le niveau d’expression d’un gène est observable à partir de son niveau de transcription et des protéines qui en ressortent. Il ne nous est pas possible de décrire le niveau d’expression d’un gène directement à partir du génome tout simplement parce que dans ce cas il est à l’état brut, il n’a pas encore été « travaillé ». C’est pour cela que l’on réalise le criblage à haut débit à partir d’un **transcriptome ou protéome cellulaire.**

B FAUX Le criblage à haut débit permet uniquement d’observer la **fonction** d’un gène et les modifications qualitatives et **quantitatives** de son **expression** selon les situations (physiologique ou pathologique). Il sert à émettre des **hypothèses** de cibles thérapeutiques qui seront plus tard validées par transgénèse.

C VRAI

D FAUX Pour simplifier :

-Dans une puce : x103 unités d’hybridation

-Dans 1 unité d’hybridation : x106 exemplaires de la MEME MOLECULE d’ADN **simple brin** = Sonde cible.

E FAUX Le signal émis est **proportionnel** au niveau d’expression. Plus l’on a de sondes marquées qui reconnaissent et se fixent aux sondes cibles, plus le signal reçu sera intense et lumineux.

**Question 72 – Parmi les propositions suivantes, indiquez celle(s) qui est (sont) exacte(s) concernant les biotechnologies et innovations pharmaceutiques :**

1. On peut réaliser une transgénèse selon deux approches différentes : la surexpression ou l’invalidation du gène étudié.
2. Le transfert du gène étranger est réalisé dans le pronucléus mâle, qui lui est présent à son tour dans l'ovocyte.
3. La fusion des deux pronucléi précède l’injection du gène étranger.
4. Après que l'on ait transféré les embryons dans une femelle pseudo-gestante on obtient directement des nouveau-nés homozygotes pour le transgène.
5. Le pourcentage de succès de la transgénèse est assez important, il varie entre 10% et 20%.

**Question 72 :AB**

A VRAI On explore l’impact d’une surexpression ou de l’invalidation du gène étudié en observant ce qui change chez les souris. Ce qu’il y a de « plus » ou de « moins » nous oriente vers la fonction du gène.

B VRAI La première étape de la transgénèse consiste à féconder des femelles super ovulées. Ainsi les ovocytes de ces dernières comportent à la fois un pronucléus mâle et un femelle. De plus l’injection du gène se fait bien dans le pronucléus mâle à l’aide d’une micropipette.

C FAUX Comme dit ci-dessus l’injection du gène étranger se fait dans le pronucléus mâle, or si les deux pronucléi ont déjà fusionné il ne serait pas possible de faire cette distinction. Il est donc logique que la fusion se fasse juste **après** l’injection du gène étranger.

D FAUX Dans la première génération de nouveau-nés tous les souriceaux n’ont pas intégré le transgène. De plus ceux qui l’ont intégré sont **hétérozygotes** car le gène n’avait été introduit que dans le pronucléus mâle, ainsi il est **impossible qu’ils soient homozygotes pour le transgène** car cela impliquerait que le pronucléus femelle possède déjà le gène étranger.

E FAUX Ce pourcentage est **faible**.

**Question 73 – Parmi les propositions suivantes, indiquez celle(s) qui est (sont) exacte(s) concernant les biotechnologies et innovations pharmaceutiques :**

1. Actuellement les vaccins à ADN vétérinaires sont commercialisés.
2. Les anticorps monoclonaux sont modifiés par le génie génétique de telle manière à ce qu'ils ne soient pas tolérés par l'organisme.
3. Un vecteur d'expression permet le transfert du gène d'intérêt dans une cellule hôte qui l'exprimera à l'aide de systèmes endogènes tels que son système de transcription et de traduction.
4. Un polylinker, une origine de réplication et des éléments de sélection des bactéries sont les 3 composants communs aux vecteurs de clonage et aux vecteurs d'expression.
5. L'enzyme de restriction EcoRI intervient dans la construction du vecteur par la réalisation de deux tâches précises.

**Question 73 :ACDE**

A VRAI C’est une nouveauté apportée par la professeure cette année en ED.

B FAUX Il est primordial que les anticorps monoclonaux **soient tolérés** par l’organisme pour que le système immunitaire puisse s’en servir dans la détection et élimination des agents pathogènes.

C VRAI 🔺 Attention : C’est un item récurrent au concours, retenez bien que ce sont ces deux systèmes endogènes (**transcription et traduction**) qui sont exploités par la cellule hôte lorsqu’elle intègre un vecteur d’**expression.**

D VRAI

E VRAI Premièrement L’enzyme EcoRI **coupe les sites de restriction** présents sur le plasmide

ce qui permet de linéariser ce dernier. Deuxièmement elle **digère l’ADN exogène** pour

obtenir des extrémités cohésives complémentaires. C’est tout ce travail qui par la suite

permet à l’ADN ligase de placer l’ADN exogène dans le plasmide sans difficultés.

**Question 74 – Parmi les propositions suivantes, indiquez celle(s) qui est (sont) exacte(s) concernant les biotechnologies et innovations pharmaceutiques :**

1. La thérapie cellulaire est un traitement biotechnologique.
2. L'extraction et l'hémisynthèse sont des procédés assez simples à mettre en œuvre mais qui restent onéreux et à faible rendement.
3. Lors de la production d'une protéine recombinante l'isolement d'un gène se fait à l'aide d'exonucléases de restriction.
4. Par ailleurs le gène isolé est placé dans un plasmide, dit aussi vecteur d'expression, qui sera par la suite obligatoirement injecté dans une cellule eucaryote.
5. L'insertion du gène isolé dans le plasmide se fait grâce à l'ADN ligase.

**Question 74 : E**

A FAUX🔺Pour rappel : Un traitement biotechnologique est issu de l’ADN recombinant. Or les biothérapies sont des thérapies cellulaires ou tissulaires. Elles ne sont donc pas issues de l’ADN recombinant. C’est pour cela que ce ne sont pas des traitements biotechnologiques.

B FAUX L’extraction et l’hémisynthèse sont des procédés :

* **Difficiles** à mettre en œuvre.
* Onéreux.
* A faible rendement.

C FAUX 🔺Attention : C’est d’une **ENDO**nucléase de restriction dont on se sert pour isoler un gène et non pas une exonucléase.

D FAUX L’injection peut se faire dans une cellule **eucaryote**, mais aussi **procaryote.**

E VRAI Pour simplifier retenez que concernant la synthèse de protéines recombinantes :

* On isole le gène présent dans la cellule à l’aide d’une endonucléase.
* On lie le gène isolé à un vecteur d’expression (plasmide) à l’aide d’une ADN ligase.
* On transfère la nouvelle construction génétique (plasmide + gène) dans une cellule hôte qui peut être eucaryote ou procaryote.
* On laisse les systèmes endogènes de la cellule hôte synthétiser la protéine.

**Question 75 – Parmi les propositions suivantes, indiquez celle(s) qui est (sont) exacte(s) concernant les biotechnologies et innovations pharmaceutiques :**

1. L'EPO et la Dornase α sont indiquées dans le traitement des anémies.
2. Le G-CSF est indiqué dans le traitement des désordres hématologiques suite à une chimiothérapie cytotoxique.
3. L'interleukine 2 est une cytokine recombinante indiquée dans le traitement du mélanome métastatique et de l'adénocarcinome rénal métastatique, elle stimule en effet le système immunitaire.
4. Le facteur VIII est un facteur de la coagulation indiqué dans la prévention et contrôle des hémorragies des hémophiles A.
5. Le facteur VIIa est un facteur de la coagulation indiqué dans la prévention et contrôle des hémorragies des hémophiles A

**Question 75 :BCD**

A FAUX 🔺Attention à la confusion : Ce sont l’EPO et la Darbepoetin α qui sont impliquées dans le traitement des anémies. La dornase α quant à elle, est indiquée dans le traitement de la mucoviscidose.

B VRAI C’est ce que l’on appelle de neutropénies.

C VRAI

D VRAI

E FAUX Le facteur VIIa est aussi un facteur de coagulation recombinant mais il est indiqué dans le traitement des déficits en FVII (= facteur VII qui est un facteur de coagulation aussi).

**Question 76 – Parmi les propositions suivantes concernant l’ingénierie génétique, indiquez celle(s) qui est (sont) exacte(s) :**

1. La production des protéines par génie génétique est une alternative à l’extraction et à l’hémisynthèse.
2. Une enzyme de restriction a pour but de placer de l’ADN sur un autre site moléculaire.
3. Les cellules hôtes doivent être cultivées dans des bio-usines de production.
4. Certains antibiotiques sont produits issus de l’ADN recombinant.
5. Les biomarqueurs sont des molécules chimiques faisant partie des protéines recombinantes.

**Question 76 : A**

A VRAI

B FAUX C’est la définition d’une ligase. Une enzyme de restriction permet de couper l’ADN sur des sites précis (par exemple une endonucléase).

C FAUX Les cellules hôtes sont des bio-usines, elles doivent être cultivées dans des bioréacteurs.

D FAUX Les antibiotiques ne sont pas issus de l’ADN recombinant. Je vous remets le tableau tiré du cours :

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Produits non issus de l’ADN recombinant | Vaccins (hors vaccins à ADN, recombinants) | |
| Toxines, antibiotiques | |
| Enzymes, hormones, anticorps polyclonaux | |
| Médicaments dérivés du sang | |
| Thérapie cellulaire et tissulaire | |
| Produits issus de l’ADN recombinant = médicaments Biotech | *Acides nucléiques* | **Vaccins à ADN** |
| Thérapie génique |
| Oligonucléotides, plasmides |
| *Protéines recombinantes* | Vaccins recombinants, thérapeutiques |
| Anticorps monoclonaux |
| **Protéines thérapeutiques** |

E FAUX Les **biomarqueurs,** qui sont des **paramètres physiologiques**, **biochimiques** ou **moléculaires** **quantifiés** comme des indicateurs (cf cours conception 2). Il n’est pas possible de les « produire » par génie génétique puisque ce sont des paramètres in vivo. De plus, les biomarqueurs et les protéines recombinantes sont deux catégories distinctes du marché croissant.

**Question 77 – Parmi les propositions suivantes concernant l’ingénierie génétique, indiquez celle(s) qui est (sont) exacte(s) :**

1. Le vecteur de clonage contient des éléments permettant la transcription et la traduction.
2. La production de protéine dans un vecteur procaryote nécessite la présence d’une séquence Shine-Dalgarno.
3. Étant donné qu’il n’y a pas de modifications post-traductionnelles dans une bactérie, la production d’insuline doit se faire dans une cellule eucaryote.
4. L’insuline est produite par les cellules des îlots bêta de Langherans sous forme de pro-insuline.
5. La production d’insuline nécessite la création de ponts disulfures.

**Question 77 :BE**

A FAUX C’est le vecteur d’expression qui contient des éléments permettant la transcription et la traduction. Le vecteur de clonage contient une origine de réplication, un polylinker et des éléments de sélection.

B VRAI Cette séquence est le site de fixation des ribosomes. C’est l’analogue de la séquence de Kozak pour les eucaryotes.

C FAUX Elle peut se faire dans une cellule procaryote en utilisant deux vecteurs d’expression différents.

D FAUX Sous forme de pré-pro-insuline. Elle devient de la pro-insuline après clivage du peptide signal.

E VRAI

**Question 78 – Parmi les propositions suivantes, indiquez celle(s) qui est (sont) exacte(s) concernant les biotechnologies et innovations pharmaceutiques :**

1. L'ère génomique a permis le séquençage de tout le génome dans le cadre du "Human Genome Project".
2. C’est l’ère génomique qui a permis d'identifier les gènes et leurs fonctions.
3. Dans une cellule particulière, l’ensemble des 10 à 15 000 gènes présents dans le génome sont exprimés à un moment t simultanément.
4. On appelle transcriptome la population de pré-ARNm d'une cellule à un temps t.
5. La variabilité de la constitution qualitative et quantitative du transcriptome et du protéome est le reflet de la dynamique de la cellule.

**Question 78 : AE**

A VRAI C’est ce projet, réalisé dans le cadre d’un consortium international qui a permis de séquencer les **trois milliards de paires de bases** constituant le génome, et approximer le nombre de gènes a **20 000/25 000.**

B FAUX L’ère génomique comprend le séquençage du génome en son intégralité et donc l’identification des gènes. Elle n’a permis d’obtenir que des informations purement descriptives et informatives. C’est à l’ère **POST-génomique** (criblage à haut débit…)que revient la tâche de trouver les **fonctions** de ces gènes.

C FAUX Comme dit précédemment le génome humain est constitué d’environ 20 à 25 000 gènes. Or ces gènes **ne s’expriment pas tous simultanément**, ainsi dans une cellule particulière, sur les 20 à 25 000 gènes présents seuls 10 à 15 000 s’expriment à un moment t.

D FAUX Le **transcriptome** est constitué de pré-ARNm ayant déjà subi leur maturation. On parle donc d’**ARNm.**

E VRAI La vie de la cellule est le fruit de la modification de l’expression de ses gènes, c’est-à-dire de la variabilité de son protéome et transcriptome.

**Question 79 – Parmi les propositions suivantes, indiquez celle(s) qui est (sont) exacte(s) concernant les biotechnologies et innovations pharmaceutiques :**

1. Les systèmes endogènes de la cellule hôte, c'est-à-dire son système de transcription et de réplication permettent la synthèse d'une protéine recombinante.
2. L’insuline recombinante peut être produite chez E. Coli et se déroule en 6 étapes.
3. Les bioréacteurs sont cultivés dans des bio-usines.
4. Les bioréacteurs permettent la production de protéines recombinantes à grande échelle.
5. Aujourd'hui 70% de l'insuline commercialisée n'est pas produite par génie génétique.

**Question 79 :BD**

A FAUX Ce sont bien les **systèmes endogènes** de la cellule hôte qui permettent la synthèse d’une protéine recombinante. Cependant pour synthétiser une protéine à partir d’un gène c’est d’une **transcription et traduction** dont on a besoin et non pas d’une réplication (tout simplement car il n’existe aucune protéine à « recopier » de base).

B VRAI Les six étapes sont :

- Etape 1 : La **culture** des cellules et **purification** de l’insuline.

- Etape 2 : La production de deux vecteurs d’expression : vecteur **Lac Z** + **chaîne A** et vecteur **Lac Z** + **chaîne B.**

- Etape 3 : L’**intégration** des deux vecteurs dans la bactérie.

- Etape 4 : La purification et **fusion des protéines** par la protéine de fusion Lac Z : Lac Z + chaîne A, Lac Z + chaîne B.

- Etape 5 : La libération de Lac Z pour avoir les deux **chaînes A et B libres.**

- Etape 6 : La création de **ponts disulfures** entre les cystéines des chaînes A et B (conditions d’oxydo-réduction particulières nécessaires).

C FAUX C’est l’inverse : En effet les **bio-usines (cellules hôtes)** sont cultivées dans des **bioréacteurs (cuves** permettant la culture et la multiplication des cellules).

D VRAI

E FAUX C’est l’inverse : Aujourd'hui 70% de l'insuline commercialisée **est** produite par génie génétique.

**Question 80 – Parmi les propositions suivantes, indiquez celle(s) qui est (sont) exacte(s) concernant les biotechnologies et innovations pharmaceutiques :**

1. En mars 2018 on comptait environ 107 biomédicaments issus du génie génétique.
2. Les interférons β sont indiqués dans le traitement de l’ostéoporose.
3. Une polyarthrite rhumatoïde peut être traitée à l'aide d'un anticorps ou d’un récepteur recombinant.
4. Les anticorps monoclonaux produits par génie génétique représentent 31% des protéines recombinantes.
5. L’anticorps ANTI-CD20 est indiqué dans le traitement des cancers colorectaux métastatiques.

**Question 80 : ACD**

A VRAI

B FAUX Les interférons β sont des cytokines recombinantes indiquées dans le traitement de la **sclérose en plaques.**

C VRAI L’anticorps recombinant anti-TNFα et le récepteur soluble humain recombinant de TNFα permettent tous deux de traiter la polyarthrite rhumatoïde.

D VRAI

E FAUX L’anticorps Anti-CD20 est dirigé contre le **lymphome B non Hodgkinien.**

**Question 81 – Parmi les propositions suivantes, indiquez celle(s) qui est (sont) vraie(s) concernant les biotechnologies et innovations pharmaceutiques :**

1. L'intégralité du génome a fini d'être séquencé en 2003, 50 ans après la découverte de la double hélice de l’ADN.
2. Une puce à ADN n'est capable d'explorer que l'expression d'un seul gène à la fois.
3. Dans une unité d’hybridation les sondes sont ciblées par des sondes marquées qui sont aussi des molécules d'ADN simple brin complémentaires et antiparallèles aux sondes cibles.
4. Le signal émis par une puce à ADN est détecté par un laser confocal.
5. Les variations d'expression entre les états pathologique et physiologique permettent d'accéder à de nouvelles cibles thérapeutiques.

**Question 81 : ADE**

A VRAI

B FAUX Une puce à ADN est composée de plusieurs unités d’hybridation. Chacune de ces unités correspond à un **gène différent.** Il est donc possible sur une même puce à ADN **d’explorer l’expression de plusieurs gènes à la fois.**

C FAUX La sonde cible est certes une molécule d’ADN simple brin, mais pas la sonde marquée qui elle est un ARNm issu du gène étudié. Cet **ARNm a été modifié et marqué** de telle manière à émettre un signal lorsqu’il se fixe à la sonde cible.

D VRAI

E VRAI Si l’expression d’un gène tend à varier dans une condition pathologique donnée, cela nous mène à croire qu’il est impliqué dans cette dite pathologie. Il est alors une nouvelle cible thérapeutique potentielle.

**Question 82 – Parmi les propositions suivantes, indiquez celle(s) qui est (sont) vraie(s) concernant les biotechnologies et innovations pharmaceutiques :**

1. Le tPA est une enzyme agissant sur l'infarctus du myocarde par action thrombolytique.
2. La Dornase α et la Lamuvidine sont des enzymes produits par génie génétique.
3. Le récepteur recombinant du TNF α agit en piégeant le TNF α exogène et limite les événements inflammatoires caractéristiques de la polyarthrite rhumatoïde.
4. Un anticorps recombinant dirigé contre le domaine intra-cellulaire de ERBB2 est indiqué dans le traitement du cancer du sein métastatique sur-exprimant la protéine ERBB2.
5. Le Gardasil est composé par des protéines virales L2 de papillomavirus humains.

**Question 82 : A**

A VRAI

B FAUX La Dornase α est bien une enzyme recombinante mais pas la Lamuvidine qui est un **régulateur de l’activité enzymatique** : C’est un **inhibiteur nucléosidique** de la reverse transcriptase.

C FAUX Tout est vrai excepté le fait qu’il piège le TNFα **ENDO**gène et non pas exogène.

D FAUX Encore une fois tout est vrai excepté le fait que c’est le domaine **EXTRA**-cellulaire de ERBB2 qui est visé.

E FAUX Il est composé des protéines virales L1 de papillomavirus humains et non pas L2.

**Question 83 – Parmi les propositions suivantes, indiquez celle(s) qui est (sont) vraie(s) concernant les biotechnologies et innovations pharmaceutiques :**

1. Un gène médicamenteux permet de compenser le dysfonctionnement d'un gène chez le malade par apport de l'information fonctionnelle nécessaire.
2. Un plasmide est une molécule d'ADN circulaire intra-chromosomique.
3. Un vecteur d'expression devant être inséré dans une cellule hôte de type levure comportera une séquence Shine-Dalgarno reconnue par le système endogène.
4. Un polylinker est une zone géographique où l'on retrouve plusieurs sites de restriction uniques.
5. L'absence de modifications post-traductionnelles dans les bactéries rend la production de certaines protéines comme L'EPO compliquée.

**Question 83 : E**

A FAUX C’est la définition du gène **médicament** et non pas médicamenteux.

B FAUX Une bactérie comporte à la fois un ADN sous forme chromosomique et un ADN sous forme de plasmide. Retenez donc que le plasmide est **extra**-chromosomique et non pas intra. Le reste est vrai.

C FAUX La **levure** est un organisme **eucaryote**, par conséquent le vecteur d’expression devra comporter la séquence de **Kozak** pour être exploité par le système endogène de la cellule.

D FAUX 🔺 Attention : Un polylinker (ou MCS = multiple cloning sites) est un site où l’on retrouve **un ou plusieurs** sites de restriction. Il n’est donc pas toujours dit qu’on y trouve plusieurs sites de restriction.

E VRAI En effet l’EPO a besoin d’être glycosylée pour être active.

**Question 84 – Parmi les propositions suivantes, indiquez celle(s) qui est (sont) exacte(s) :**

Un vecteur de clonage et un vecteur d’expression ont en commun la présence de :

1. Plusieurs origines de réplication.
2. Eléments de sélection.
3. Codon STOP.
4. Un ou plusieurs sites de restriction unique(s).
5. Terminateur.

**Question 84 :BD**

A FAUX Un vecteur de clonage et un vecteur d’expression ont en commun la présence de :

* **Une origine de réplication et une seule**
* **Eléments de sélection**
* **Un ou plusieurs sites de restriction unique(s)**

B VRAI Cf. Correction de l’item A.

C FAUX Un vecteur d’expression se distingue d’un vecteur de clonage par sa capacité à produire des protéines recombinantes à partir du fragment d’ADN isolé, une fois qu’il a été inséré dans la cellule hôte. Ainsi il est contraint à posséder, en plus des éléments cités dans la correction de l’item A, des éléments permettant la transcription (**promoteur et terminateur**) et la traduction (**Codons START et STOP**).

D VRAI Cf. Correction de l’item A.

E FAUX Cf. Correction de l’item C.

**Question 85 – Parmi les propositions suivantes, indiquez celle(s) qui est (sont) exacte(s) :**

1. La macro-injection d’un transgène se réalise en général dans le pronucléus mâle.
2. L’obtention d’une protéine produite par génie génétique nécessite des étapes d’extraction/purification.
3. Les bioréacteurs sont couramment utilisés pour produire à grande échelle des protéines recombinantes à partir de cultures de cellules dans lesquelles l’information génétique codant pour cette protéine aura été au préalable transféré.
4. Les protéines recombinantes thérapeutiques peuvent être produites dans des animaux transgéniques.
5. Toutes les propositions précédentes sont vraies.

**Question 85 : BCD**

A FAUX On parle de micro-injection. Le reste est vrai.

B VRAI

C VRAI

D VRAI

E FAUX

**Question 86 – Parmi les propositions suivantes, indiquez celle(s) qui est (sont) exacte(s) :**

1. Les biotechnologies interviennent dans la production de tous les vaccins.
2. Différents facteurs de la coagulation recombinants sont utilisés pour le traitement d’évènements hémorragiques.
3. Des anticorps anti-papillomavirus produits par génie génétique constituent le vaccin utilisé pour la prévention des lésions précancéreuses du col de l’utérus dues à ce virus.
4. Les biotechnologies interviennent dans la recherche, le développement et la production d’anticorps.
5. Le séquençage de l’intégralité du génome humain a démarré en 1953.

**Question 86 : BD**

A FAUX Ils n’interviennent par exemple pas dans les vaccins non recombinants à prophylaxie humaine.

B VRAI On peut citer les facteurs VII et VIII.

C FAUX Ce sont les antigènes qui sont impliqués dans la production de vaccins.

D VRAI

E FAUX Il a été lancé il y a environ deux décennies selon le professeur Cohen. Mais pour être plus précis cela remonte à l’année 1990.

**Question 87 - Parmi les propositions suivantes laquelle (lesquelles) est (sont) exacte(s) :**

1. Les biotechnologies sont multidisciplinaires (biologie cellulaire, biochimie, ingénierie).
2. Le transcriptome correspond à la population d’ARNm d’une cellule à un temps t.
3. La molécule retenue entre dans les phases pré-cliniques, où elle sera explorée *in vitro* sur des modèles animaux.
4. L’enzyme de restriction replace l’ADN à un autre site, alors que la ligase coupe l’ADN sur des sites précis.
5. Aujourd’hui, 70% de l’insuline commercialisée est produite par génie génétique.

A VRAI C’est le cas.

B VRAI c’est la définition du transcriptome.

C FAUX La molécule retenue entre dans les phases pré-clinique où elle sera explorée ***IN VIVO***sur des modèles animaux et non *in vitro !!!*

D FAUX c’est l’inverse. L’enzyme de restriction coupe l’ADN sur des sites précis, alors que la ligase replace l’ADN à un autre site

E VRAI Avant, elle était faite par hémisynthèse (très important à savoir).

**Question 88 - Parmi les propositions suivantes laquelle (lesquelles) est (sont) exacte(s) :**

1. Les 3 milliards de paires de bases constituant notre génome ont fini d’être séquencées en 2003 : 50 ans après la découverte de la double hélice de l’ADN par Watson et Crick.
2. Seulement 10 à 15000 gènes de notre génome sont exprimés dans une cellule particulière à un temps t.
3. La pharmacogénétique recherche l’association entre polymorphisme génétique et réponse pharmacologique.
4. Il existe deux approches différentes pour obtenir des souris génétiquement modifiées : Le transfert du gène étudié (knock-out) et l’invalidation du gène étudié (Surexpression).
5. Les vaccins recombinants sont constitués d’anticorps produits par génie génétique.

A VRAI Les 3 milliards de paires de bases constituant notre génome ont fini d’être séquencées en 2003, soit 50 ans après.

B VRAI On estime, que seulement 10 à 15000 gènes de notre génome sont exprimés dans une cellule particulière à un temps t.

C VRAI C’est à bien connaître !

D FAUX Piège : Les parenthèses sont inversées, c’est le transfert du gène étudié → Surexpression et l’invalidation du gène étudié → Knock-out.

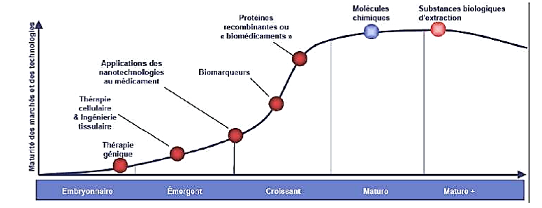
E FAUX Les vaccins recombinants sont constitués d’antigènes produits par génie génétique.

**Question 89 – Parmi les propositions suivantes, indiquez celle(s) qui est (sont) exacte(s) :**

1. Les médicaments « biotech » appartiennent aux biomédicaments.
2. Les biomarqueurs font partie du marché émergent.
3. La manipulation des zygotes se fait par micro-injection d’une solution contenant l’ADN étranger dans le pronucléus mâle.
4. La technologie des puces à ADN peut être utilisée pour la recherche de nouvelles cibles thérapeutiques.
5. Les vaccins recombinants représentent 1,70 % des protéines thérapeutiques.

A VRAI Un médicament « biotech » est un biomédicament.

B FAUX Cf graphique, les biomarqueurs sont présents dans la partie du marché croissant et non émergent.



C VRAI La manipulation des zygotes se fait par micro-injection d’une solution contenant l’ADN étranger dans le pronucléus mâle.

D VRAI La technologie des puces à ADN peut être utilisée pour la recherche de nouvelles cibles thérapeutiques.

E FAUX Les vaccins recombinants représentent 1,52% des protéines thérapeutiques et non 1,70%.

**Question 89 – Parmi les propositions suivantes, indiquez celle(s) qui est (sont) exacte(s) :**

1. Le tPA (tissue Plasminogen Activator) est une sérine protéase utilisée dans le traitement de la mucoviscidose car elle a une activité anti-biofilm et prévient les surinfections.
2. Les vaccins à ADN font partie des acides nucléiques qui sont des produits non issus de l’ADN recombinant.
3. Les anticorps recombinants représentent la majorité des médicaments biotech issus du génie génétique.
4. Parmi les différentes étapes de R&D du médicaments et biotechnologies l’identification du principe actif comprend le criblage à haut débit et la chimie combinatoire.
5. Entre 2004 et 2007, tousles médicaments chimiques et biologiques ont fait appel à un moment ou à un autre de leur développement aux biotechnologies.

A FAUX Le tPA est utilisé pour traiter l’infarctus du myocarde et l’embolie pulmonaire aiguë.

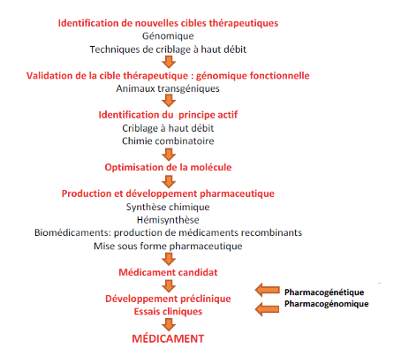
B FAUX Le début de l’item est bien juste les vaccins à ADN font partie des acides nucléiques mais ces derniers sont bien issus de l’ADN recombinant.

Une image contenant table

Description générée automatiquement

C FAUX Les protéines recombinantes thérapeutiques représentent la majorité des médicaments biotech issus du génie génétique.

D VRAI Les différentes étapes de R&D du médicaments et biotechnologies sont importantes à connaître.



E VRAI