

UE4 PASS: Médicaments et autres produits de santé

Biotechnologies

Et

Innovation pharmaceutique

Professeure Pascale Cohen,
Université Lyon 1

Version 2021-22

Le droit d'auteur est protégé par l'article L. 111-1 du Code de la propriété intellectuelle « *toute reproduction, représentation ou diffusion, par quelque moyen que ce soit, d'une œuvre de l'esprit en violation des droits de l'auteur* ».



Plan

1. Que sont les biotechnologies?

2. Biotechnologies et innovation pharmaceutique

2.1 Biotechnologies et production de connaissances en Santé

2.2 Biotechnologies et production de biens en Santé

2.3 Biotechnologies et production de services en Santé

3. Conclusion



1. Que sont les biotechnologies?



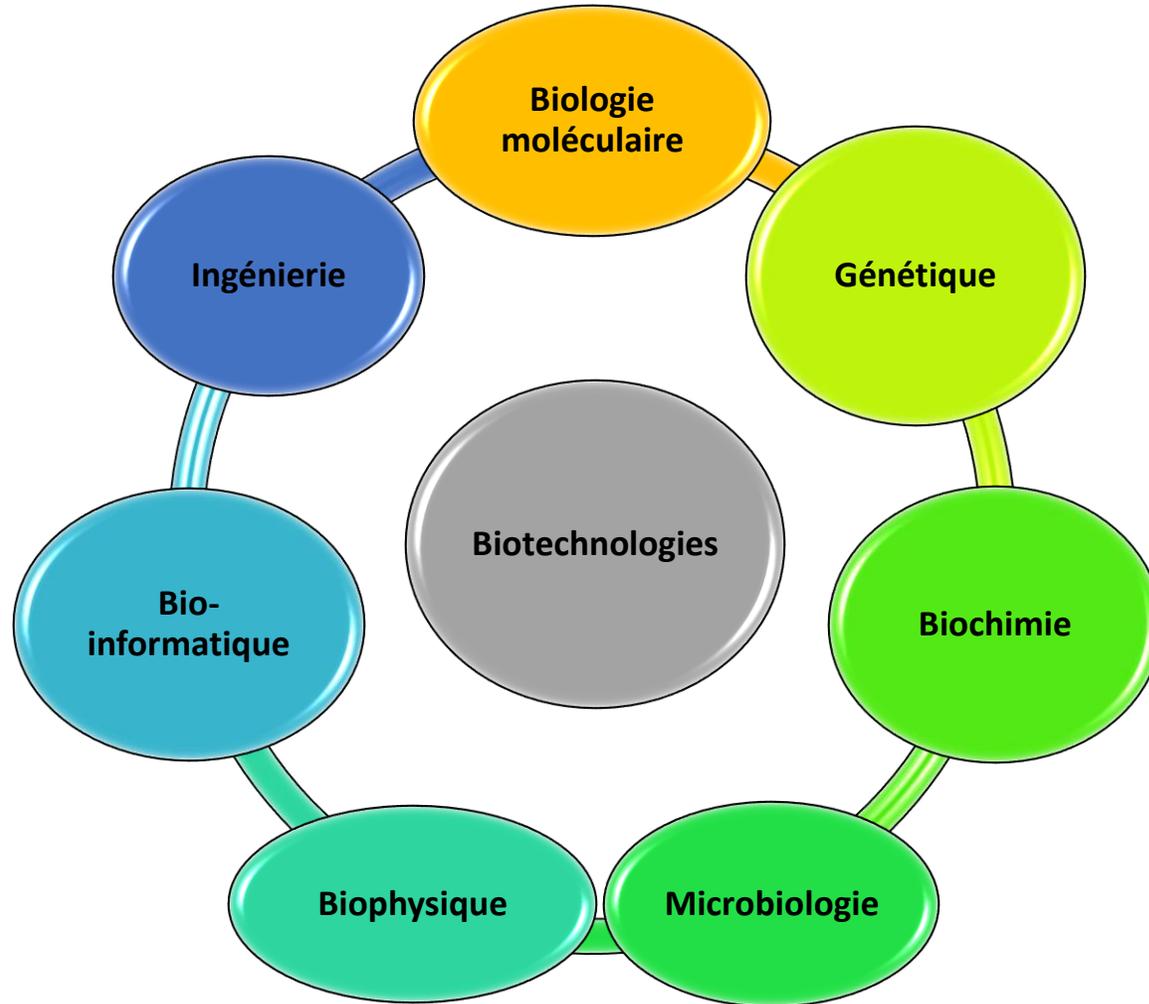
Définition des biotechnologies par l'OCDE

(Organisation de Coopération et de Développement Economiques)

- Définies comme “l'application de la science et de la technologie à des organismes vivants, de même qu'à ses composantes, produits et modélisations, pour modifier des matériaux vivants ou non vivants aux fins de la production de connaissances, de biens et de services”.
- Utilisent **des capacités du vivant** (tissus, cellules, protéines...) ou des parties de ceux-ci (gènes, enzymes,...)
- Ont pour objectif de développer **des savoirs, des biens ou des services utiles** à l'Homme.



Biotechnologies = Valorisation du vivant pour des applications utiles à l'Homme



2. Biotechnologies et innovation pharmaceutique



Les biotechnologies sont un vecteur de l'innovation pharmaceutique

Les biotechnologies interviennent dans:

- La production de connaissances en Santé
- La production de biens de Santé
- La production de services en Santé



2. Biotechnologies et innovation pharmaceutique

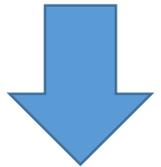
2.1 Biotechnologies et production de connaissances en Santé



Les biotechnologies et production de connaissances en santé

1953

Structure de l'ADN



2003

Séquençage complet du génome humain



Francis Crick



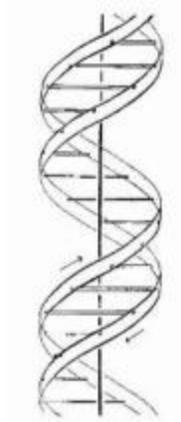
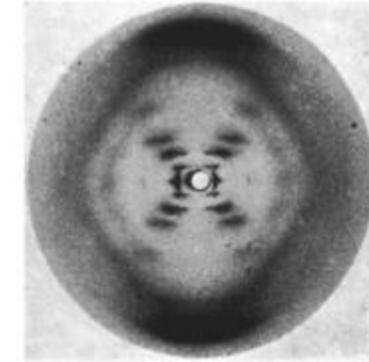
James Watson



Maurice Wilkins



Rosalind Franklin



Human Genome Project



Les biotechnologies et production de connaissances en santé

1953

Structure de l'ADN



2003

Séquençage complet du génome humain



Francis Crick



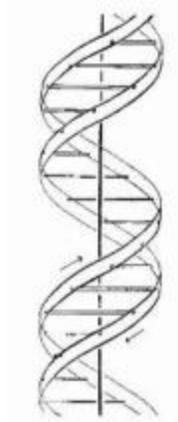
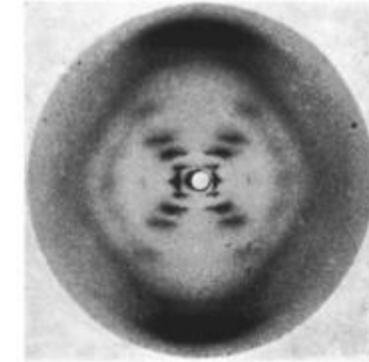
James Watson



Maurice Wilkins



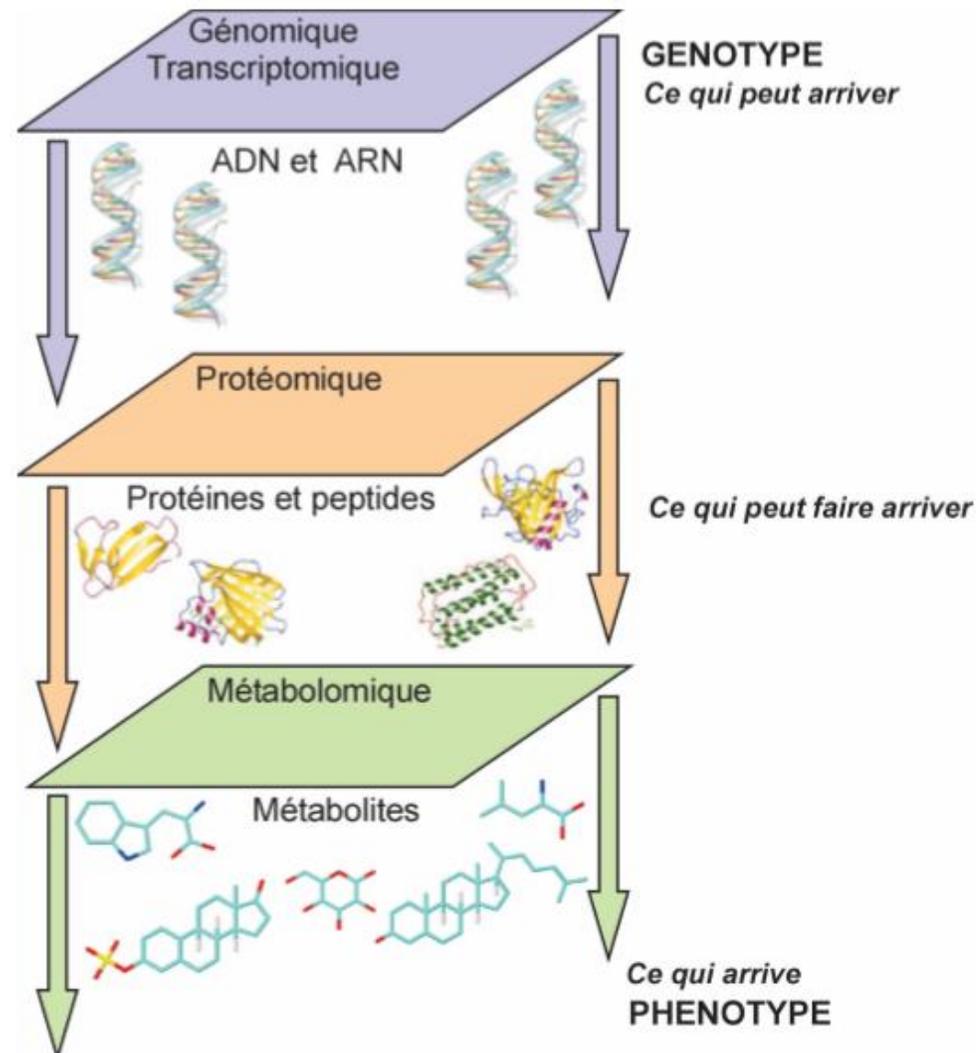
Rosalind Franklin



Human Genome Project



Du séquençage du génome aux approches de criblage à haut-débit « omiques »



Les biotechnologies et production de connaissances en santé

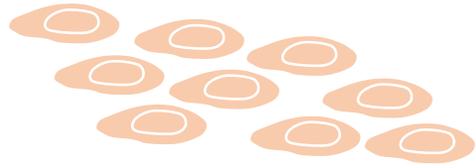


➤ Identifier de nouvelles cibles thérapeutiques

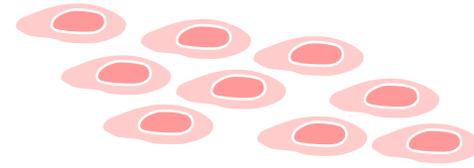


➤ Identifier de nouveaux biomarqueurs





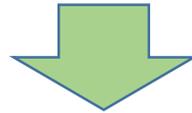
Cellules ou tissu humain
État physiologique



Cellules ou tissu humain
État pathologique



**Exploration qualitative et quantitative de leur
transcriptome respectif**



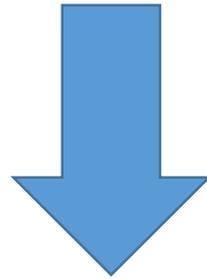
**Identification des variations d'expression de gènes
entre l'état physiologique et l'état pathologique**



**Cibles thérapeutiques candidates
Biomarqueurs candidats**



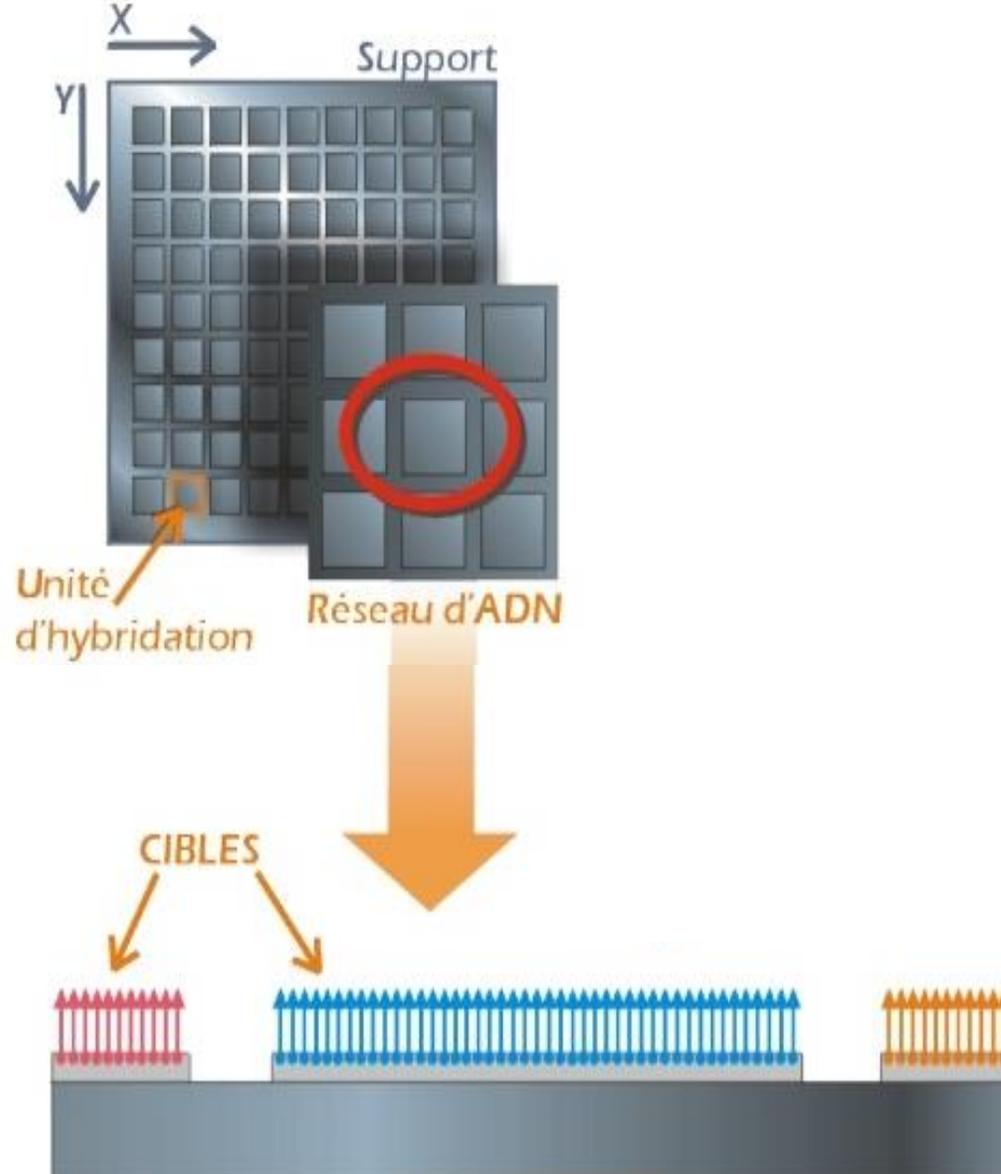
**Mesure qualitative et quantitative
du transcriptome cellulaire
= mesure des profils expression
des gènes**



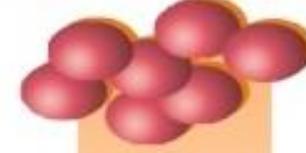
**Technique génomique
de criblage à haut-débit:
Les puces à ADN**



Principe général des puces à ADN:
Mesure d'expression par hybridation



Lignée cellulaire/tissu



Extraction :
ARN totaux / ARNm

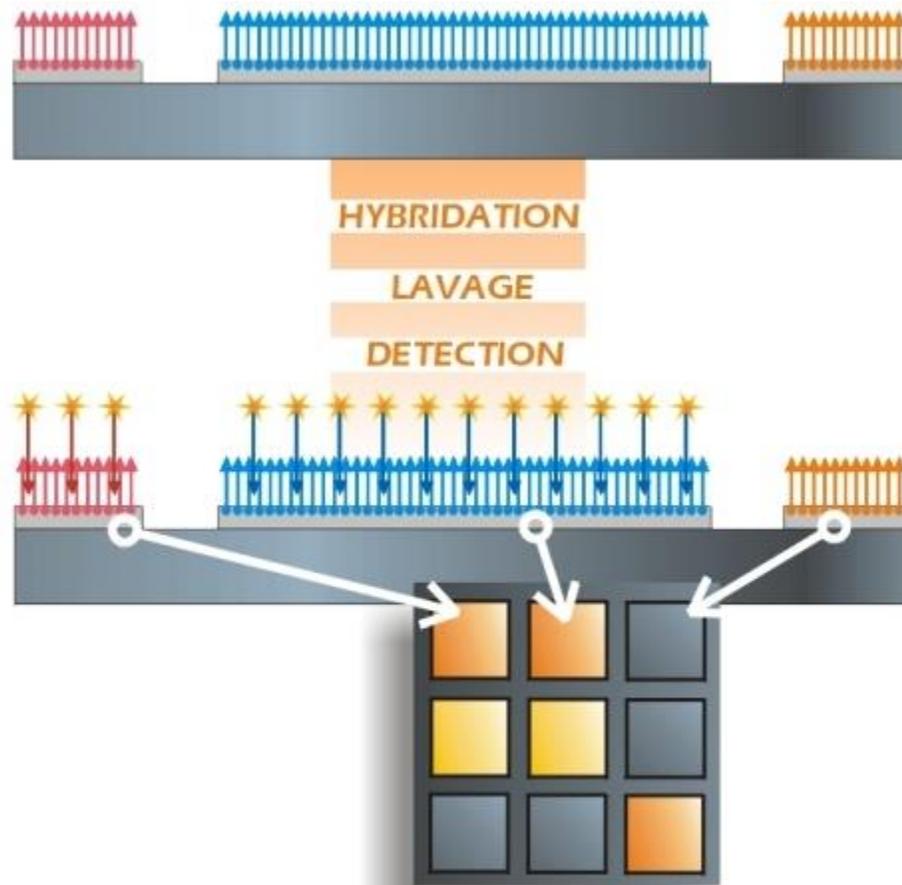
Modification/marquage



Sondes complexes marquées (★)

Cible d'ADN spécifique
d'un gène donné
Séquence complémentaire
de la fréquence du gène

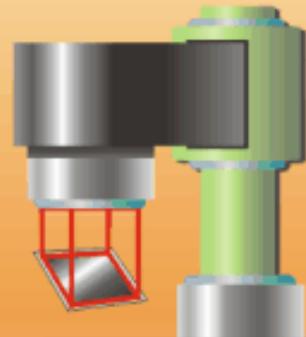




Signal d'hybridation
proportionnel
au niveau d'expression
du gène

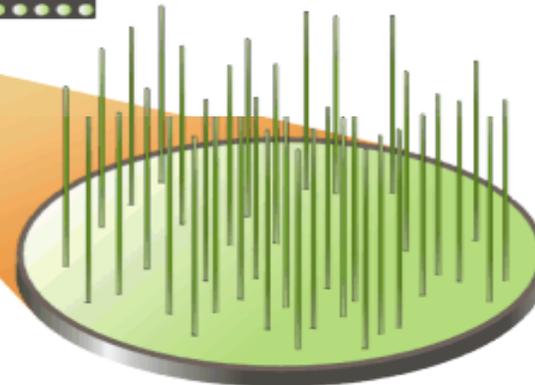
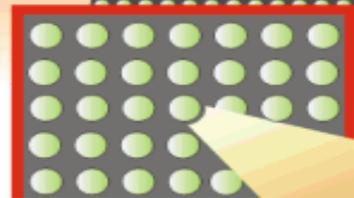


*Système de lecture :
saisie d'une empreinte
d'hybridation*



*Système informatique de
traitement de l'empreinte
d'hybridation
(détermination qualitative
et quantitative)*

*Le réseau d'ADN : plusieurs
milliers de sites précisément
adressés sur un support
(unités d'hybridation)*



*Plusieurs millions d'exemplaires
d'une même cible localisée
en un site défini*



Plate-forme Agilent™



Plate-forme Affymetrix™

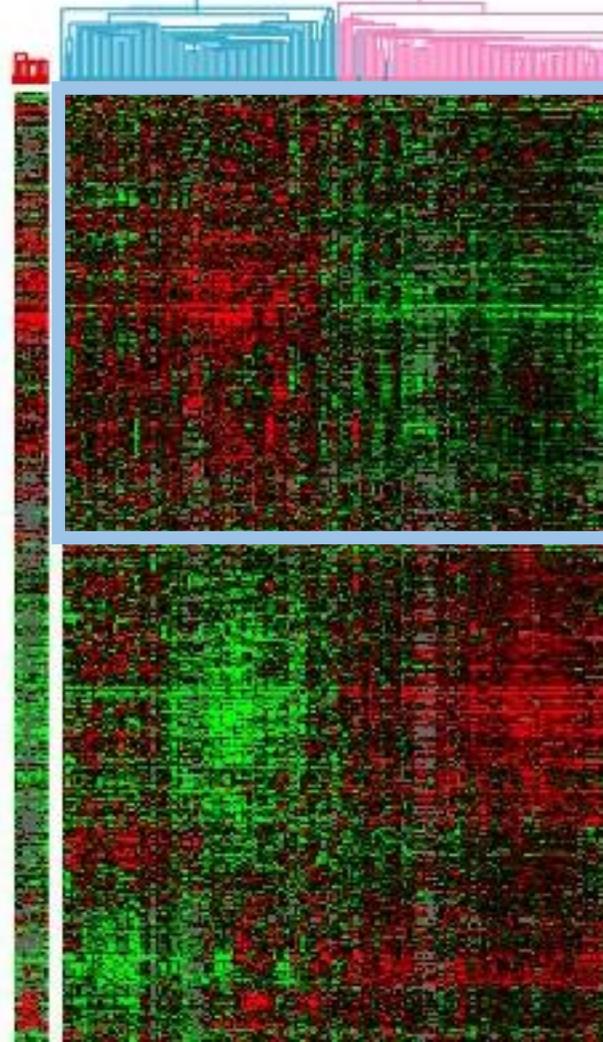


ANALYSE DU TRANSCRIPTOME

tissu mammaire sain / cancer du sein

Adénocarcinomes
mammaires

Tissus mammaires
sains



Niveau d'expression



Les biotechnologies et production de connaissances en santé



➤ Identifier de nouvelles cibles thérapeutiques



➤ Identifier de nouveaux biomarqueurs



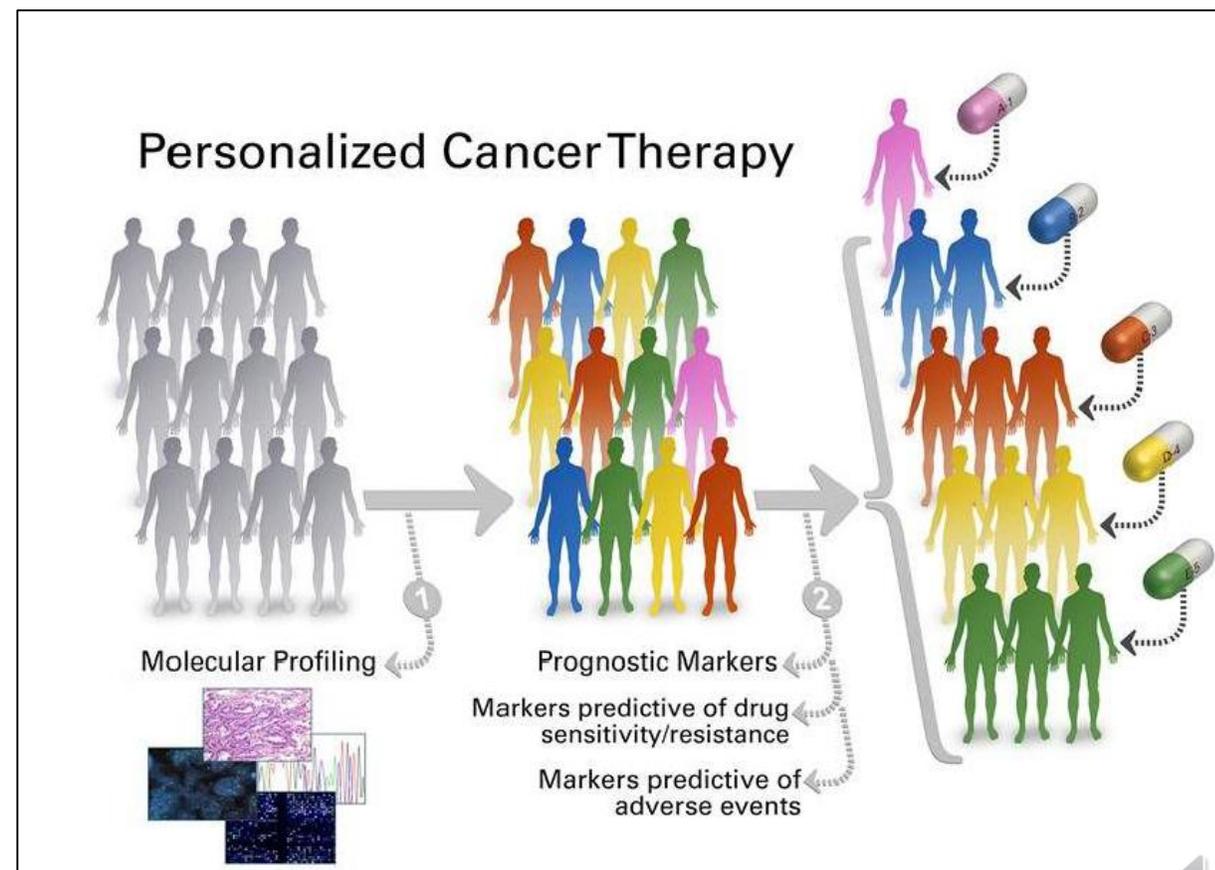
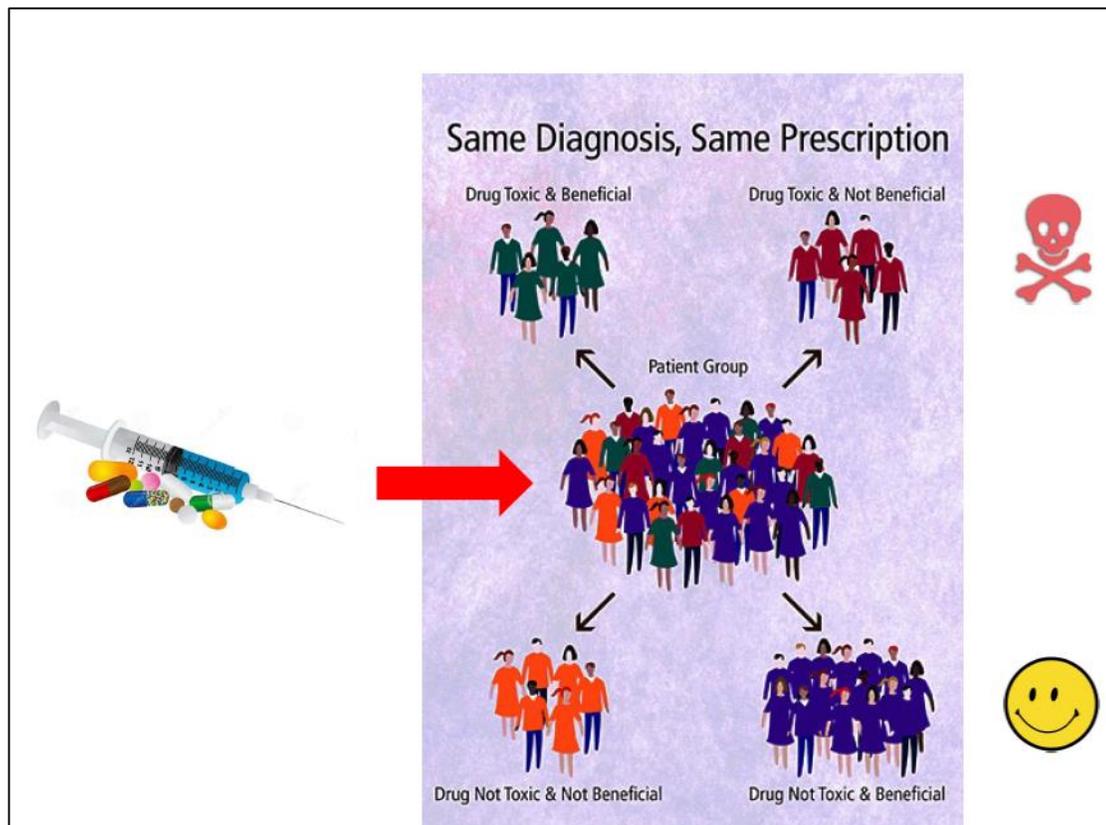
Médecine personnalisée

Faire le bon diagnostic pour adresser le bon traitement, au bon moment, au bon patient.

Adapter les traitements en fonction des caractéristiques des patients et de leurs maladies.

Il s'agit d'anticiper, grâce à un test diagnostique (biomarqueur) sur les patients, ceux pour qui le traitement serait le plus bénéfique, et ceux pour qui il ne le serait pas.



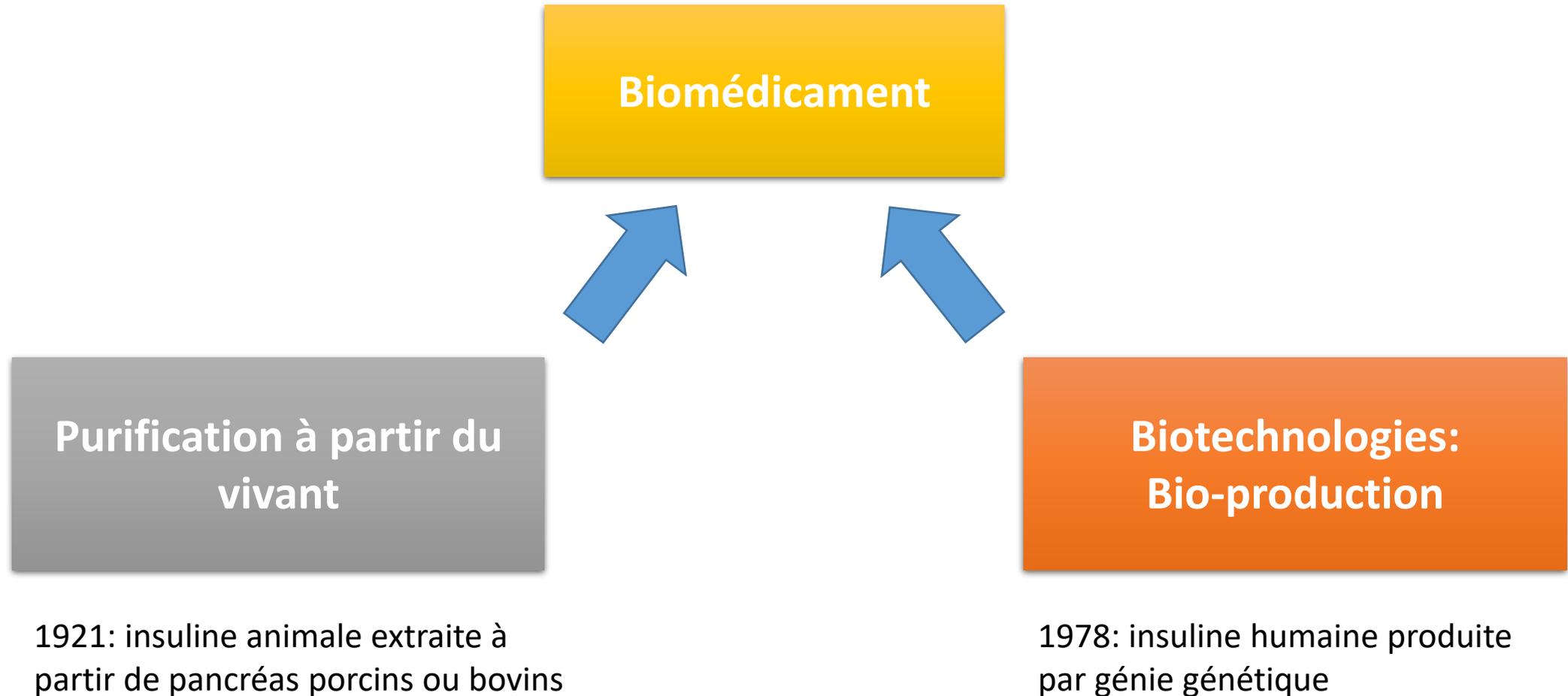


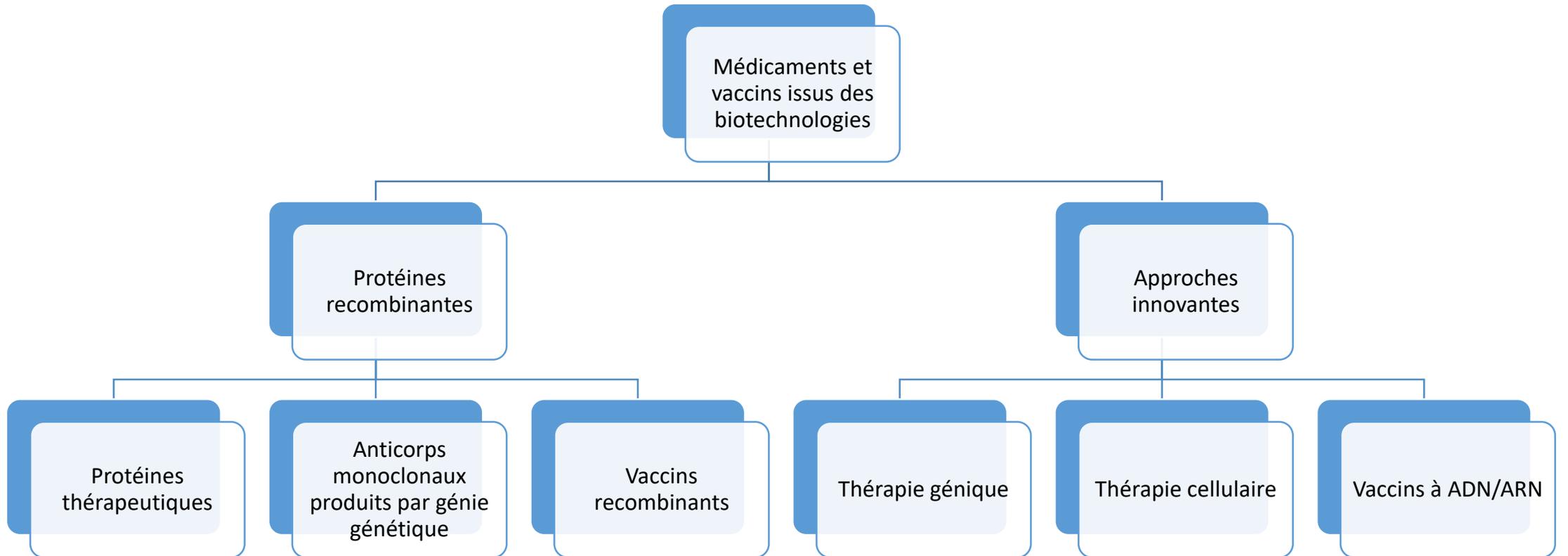
2. Biotechnologies et innovation pharmaceutique

2.2 Biotechnologies et production de biens en Santé

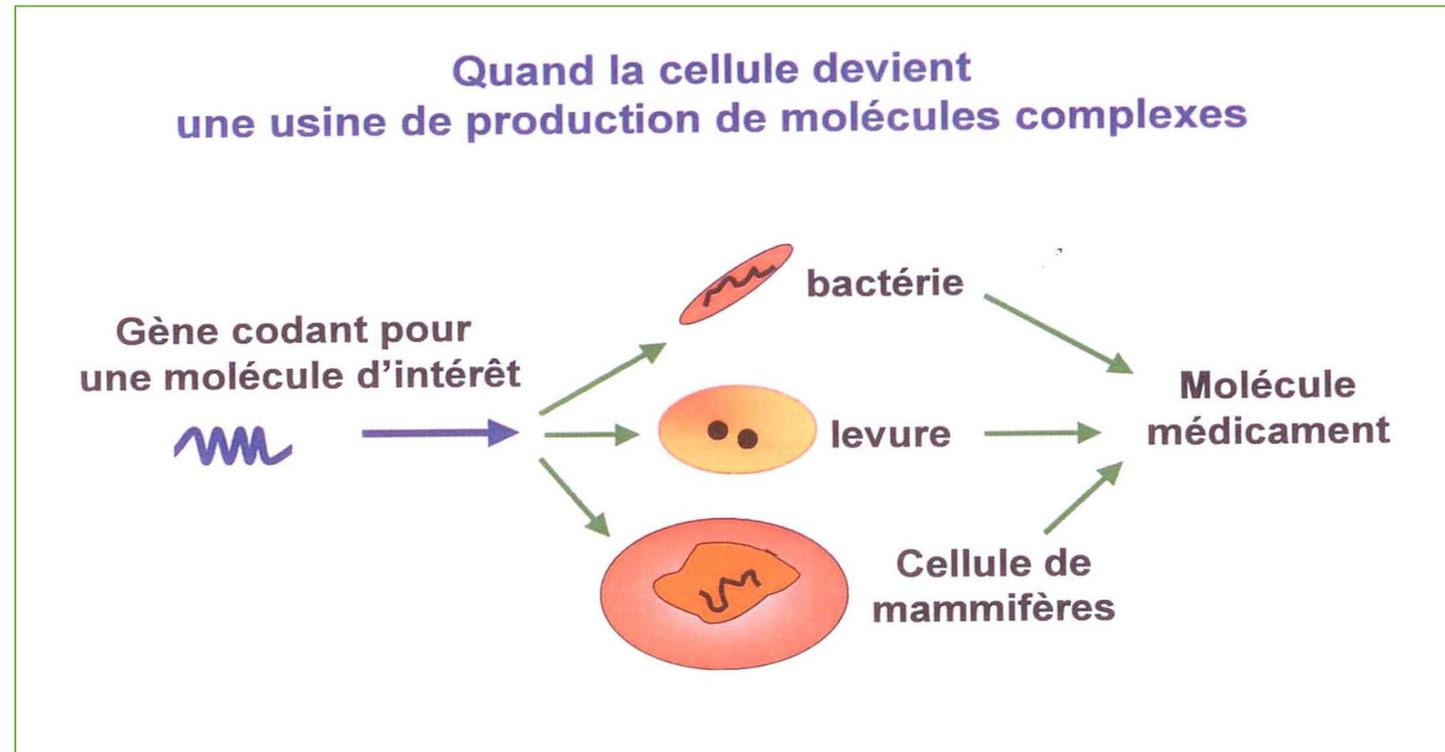


Les Biothérapies au 21^{ème} siècle: le fruit des biotechnologies



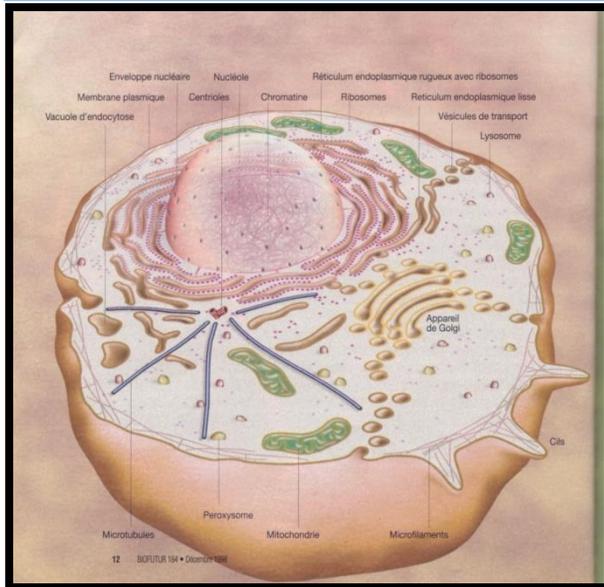


Bioproduction de protéines recombinantes: Obtention d'OGM

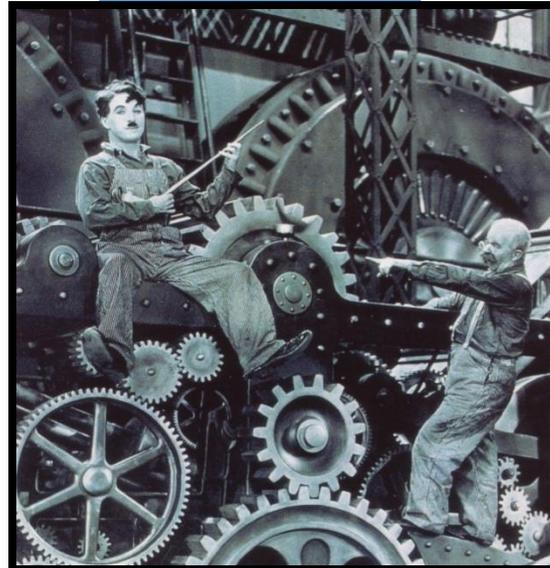


Biothérapies : une fabrication complexe, des produits chers

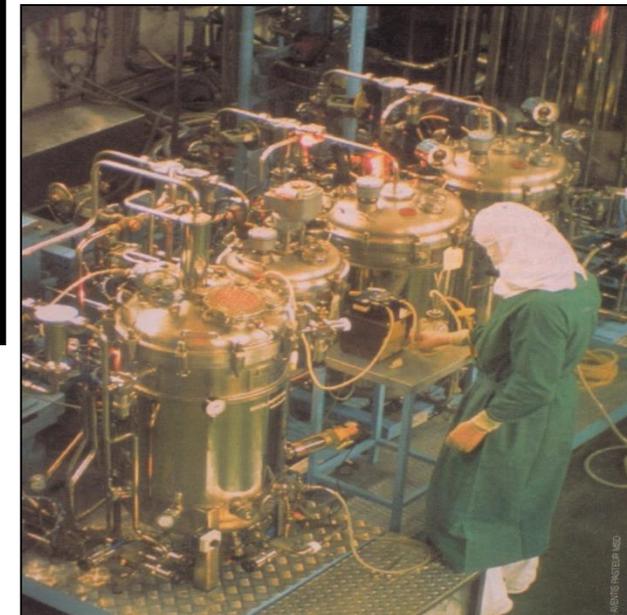
Cellules hôtes = bactéries,
levures, cellules d'insectes,
cellules de mammifères,...



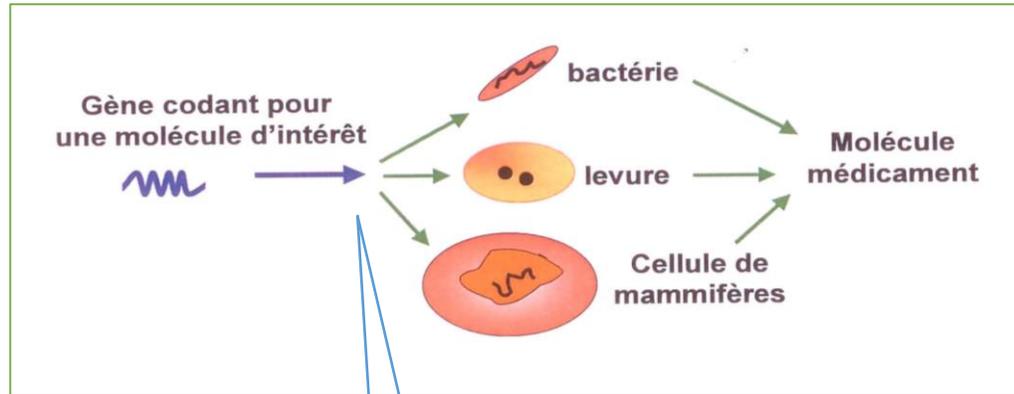
Bio-usine



Bioréacteurs



Production de protéines recombinantes

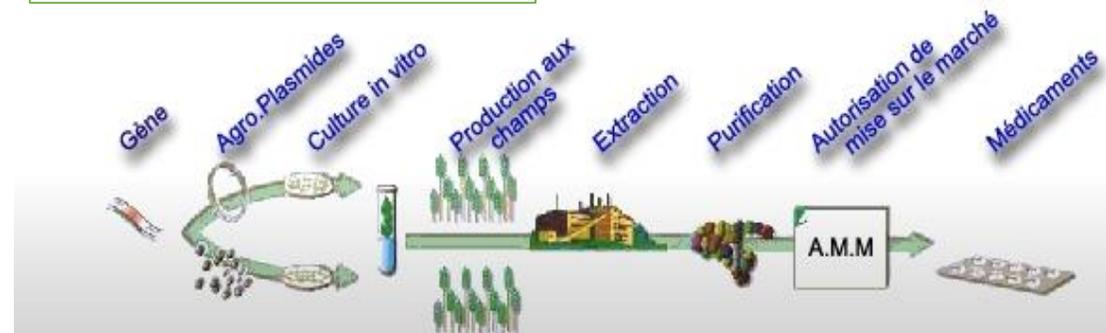


Animaux transgéniques



→ Molécule médicament

Végétaux transgéniques



Exemples de biomédicaments (protéines recombinantes) produits par les biotechnologies

- des hormones
- des facteurs de croissance
- des substances qui modulent le système immunitaire
- des enzymes
- des substances destinées à empêcher la formation de caillots sanguins
- des anti-cancéreux
-



Les hormones humaines recombinantes

- **Insuline recombinante**
- **Hormone de croissance hGH**
- **Analogue de la PTH (parathormone)**

Les facteurs de croissance humains recombinants

- **Erythropoïétines (EPO)**
- **Granulocyte colony-simulating factor G-CSF**



Cytokines humaines recombinantes

- **Interleukine 2**
- **Interleukine 11**
- **Interféron α 2a**
- **Interféron β**
- **Interféron γ 1b**



Facteurs de la coagulation humains recombinants (traitement des évènements hémorragiques)

Protéines recombinantes	Indications
Facteur VIIa	déficits en FVII
Facteur VIII et Facteur de von Willebrand	Prévention et contrôle des hémorragies des hémophiles A
Facteurs VIII	Prévention et contrôle des hémorragies des hémophiles A
Facteur IX	Prévention et contrôle des hémorragies des hémophiles B



Enzymes et régulateurs d'activité enzymatique produits par génie génétique

Protéines recombinantes	Indications
Tissue Plasminogen Activator ou tPA	Infarctus du myocarde et embolie pulmonaire aigüe
Dornase alpha	Mucoviscidose
Imiglucerase	Maladie de Gaucher
Agalsidase bêta	Maladie de Fabry
Alpha-glucosidase acide	Maladie de Pompe
Idursulfase	Maladie de Hunter
Lamivudine	Antiviral de la famille des inhibiteurs de la reverse transcriptase Multi-therapies contre leVIH-1 et le VIH-2.



Enzymes et régulateurs d'activité enzymatique produits par génie génétique

Protéines recombinantes	Indications
Tissue Plasminogen Activator ou tPA	Infarctus du myocarde et embolie pulmonaire aigüe
Dornase alpha	Mucoviscidose
Imiglucerase	Maladie de Gaucher
Agalsidase bêta	Maladie de Fabry
Alpha-glucosidase acide	Maladie de Pompe
Idursulfase	Maladie de Hunter
Lamivudine	Antiviral de la famille des inhibiteurs de la reverse transcriptase Multi-thérapies contre le VIH-1 et le VIH-2.



Deux biomédicaments recombinants pour le traitement de la polyarthrite rhumatoïde

- **Récepteur recombinant soluble et humain du TNF alpha (Tumor necrosis Factor alpha),**
- **Anticorps recombinant anti-TNFalpha**



Anticorps monoclonaux et anticorps produits par génie génétique

Ac recombinant anti-CD20:

→ Lymphome non Hodgkinien

Ac recombinant dirigé contre le domaine extra-cellulaire de ErbB2 (HER2/neu):

→ Cancers du sein métastatiques sur-exprimant la protéine ERBB2

Ac recombinant dirigé contre le domaine extra-cellulaire d'EGFR:

→ Cancers colorectaux métastatiques exprimant EGFR



Vaccins recombinants

Vaccins commercialisés	Antigènes recombinants constituant le vaccin	Indications:
GENHEVAC B [®] ENGERIX [®]	Ag recombinant Hbs du virus de l'hépatite B	Prévention hépatite B
TWINRIX [®]	Ag recombinant Hbs du virus de l'hépatite B + virus hépatite A inactivé	Prévention hépatite B et hépatite A
GARDASIL [®]	protéines virales L1 de papillomavirus humains de type 6, 11, 16 et 18	Prévention des lésions précancéreuses du col de l'utérus et du cancer du col de l'utérus dus aux Papillomavirus Humains
CERVARIX [®]	protéines virales L1 de papillomavirus humains de type 16 et 18	



Vaccins recombinants anti SARS-CoV-2

Vaccin à **protéine recombinante spike du virus SARS-CoV-2** comme **antigène** pour aider l'organisme à reconnaître et combattre le virus

La protéine S est **l'élément de l'enveloppe du SARS-CoV-2** qui reconnaît le récepteur ACE2 présent à la surface des cellules cibles (dont celles du poumon).

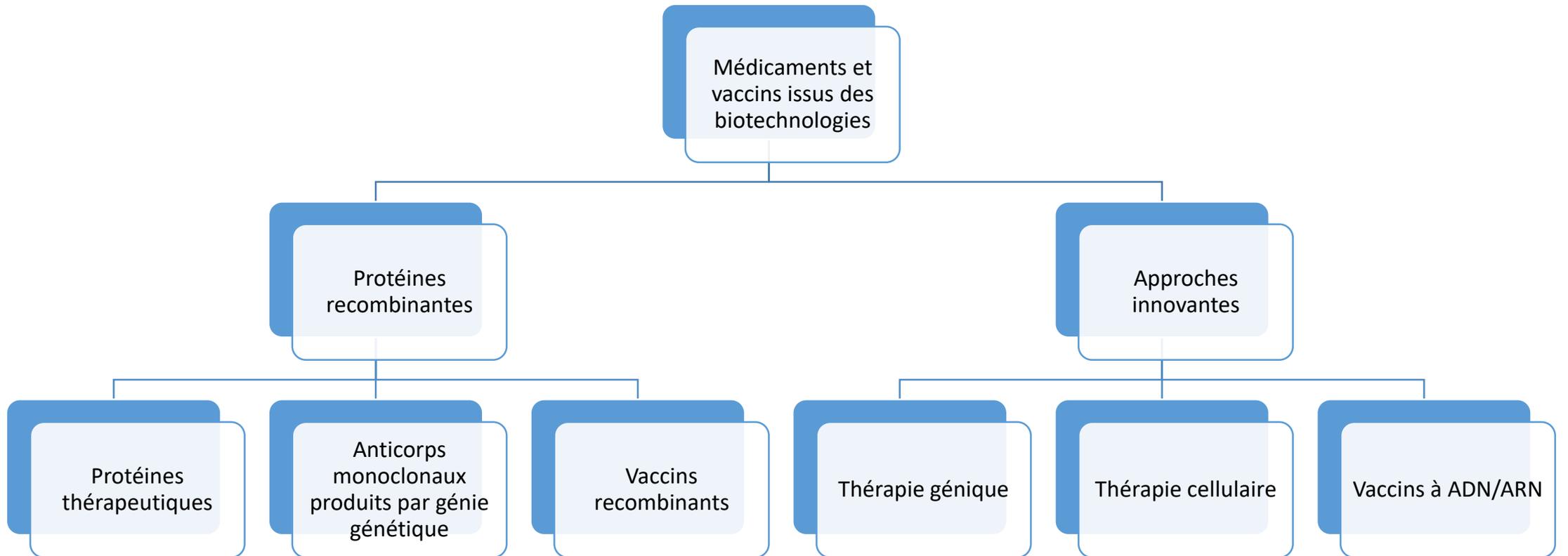
Sanofi développe un vaccin candidat anti SARS-Cov2 en cours d'essai clinique (Oct 2021).

<https://www.sanofi.com/fr/nos-vaccins-contre-la-covid-19/vaccin-recombinant>

Les principaux acteurs du marché mondial « Vaccin à protéine recombinante COVID-19 » sont:

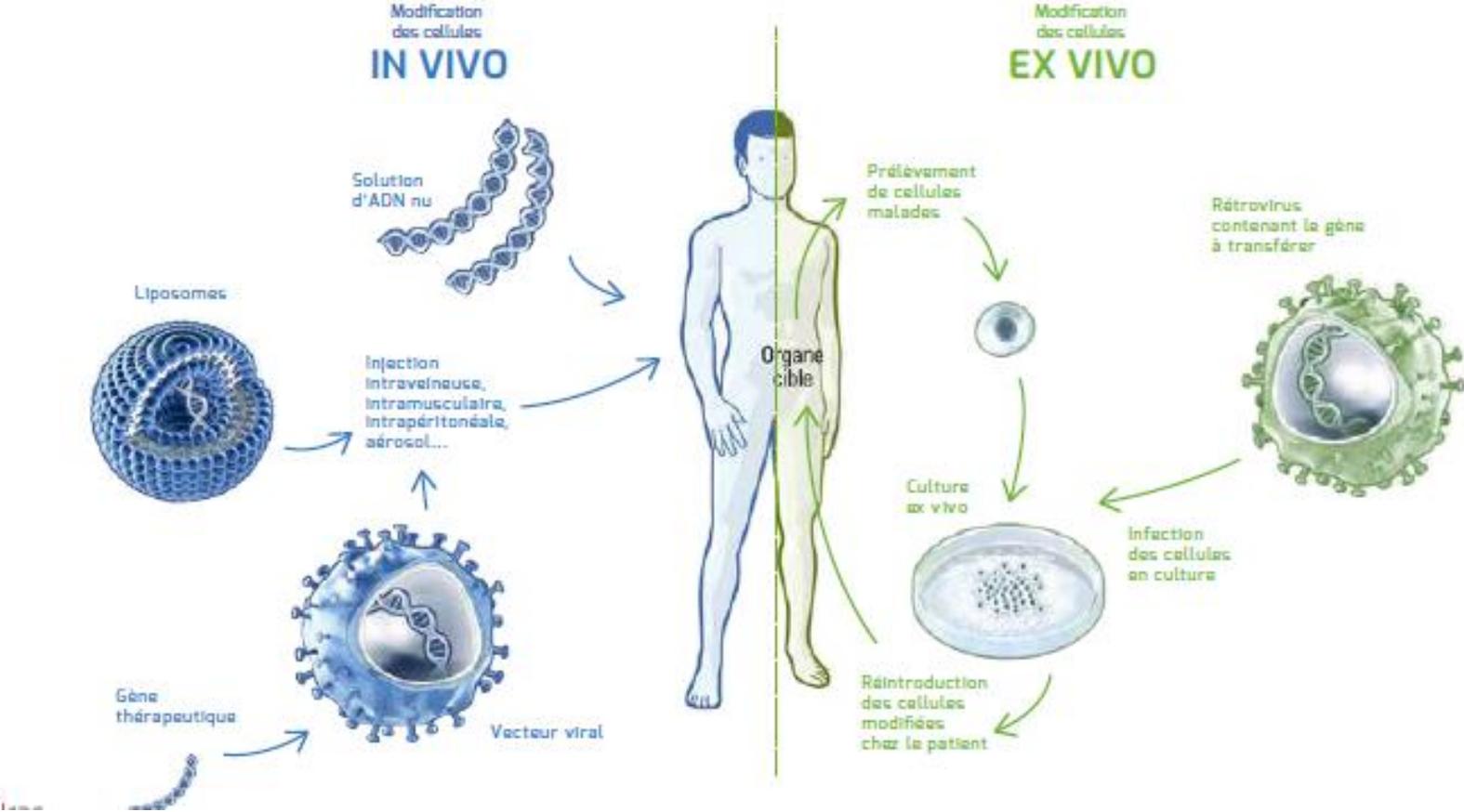
GSK, Johnson & Johnson, Sanofi, Novavax, Pukang Biologic Technology, Clover Biopharmaceuticals, Suzhou Yuzhibo Biotechnology





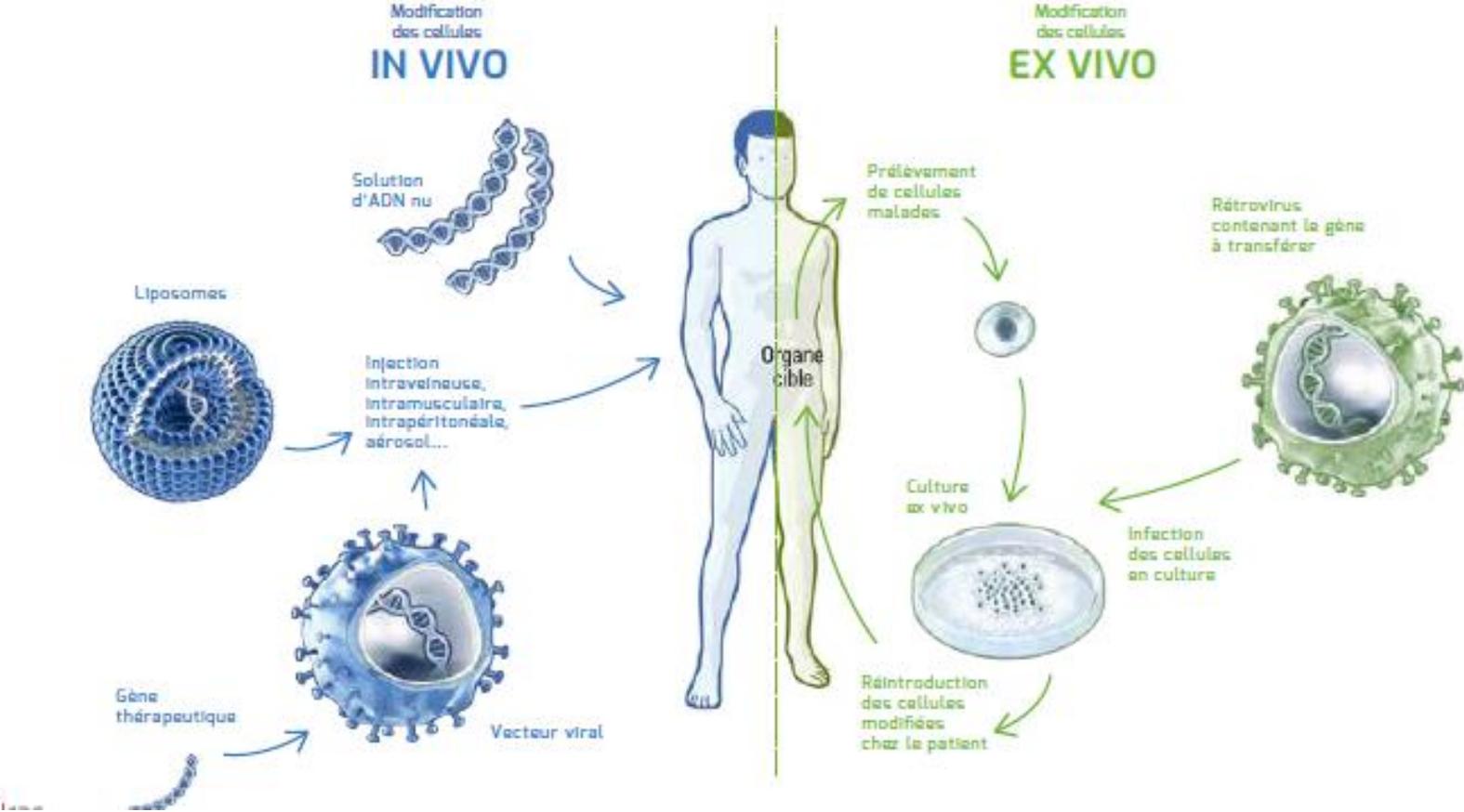
Thérapie génique

- Les deux voies de la thérapie génique



Thérapie génique

- Les deux voies de la thérapie génique

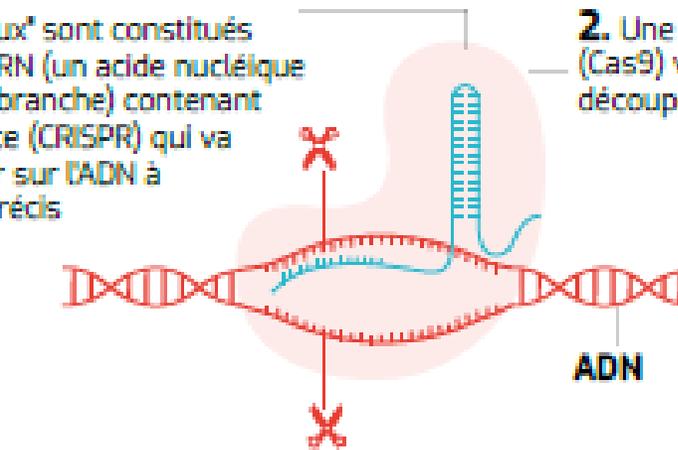


Thérapie génique par technique de CRISPR-Cas9

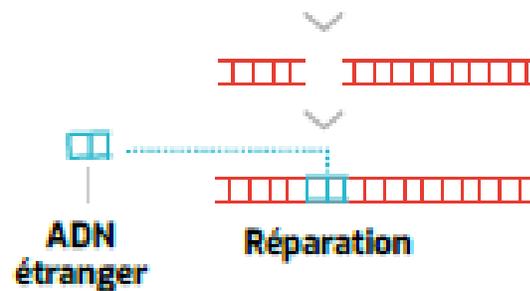
Une technique qui découpe l'ADN pour mieux le réparer!

1. Les 'ciseaux' sont constitués d'un brin d'ARN (un acide nucléique à une seule branche) contenant une séquence (CRISPR) qui va venir se fixer sur l'ADN à un endroit précis

2. Une enzyme (Cas9) va ensuite découper l'ADN



3. Le système permet alors d'inactiver un gène, de le remplacer ou de modifier son expression

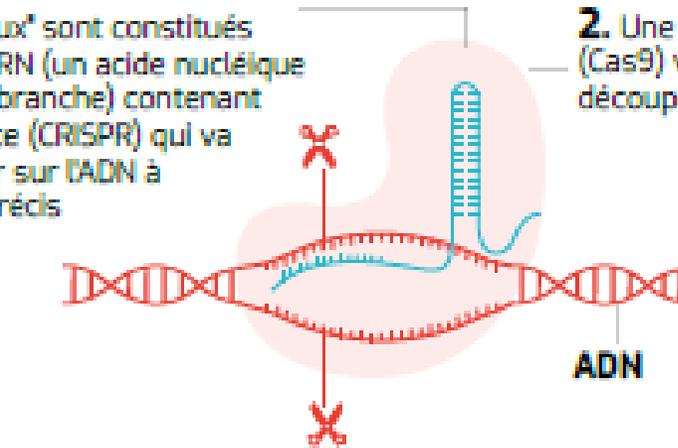


Thérapie génique par technique de CRISPR-Cas9

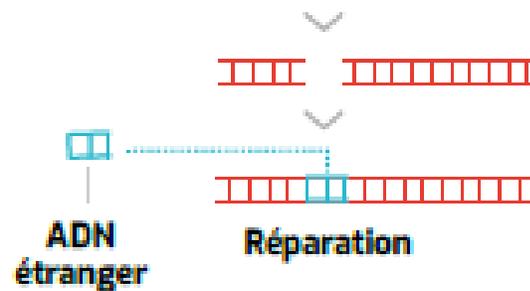
Une technique qui découpe l'ADN pour mieux le réparer!

1. Les 'ciseaux' sont constitués d'un brin d'ARN (un acide nucléique à une seule branche) contenant une séquence (CRISPR) qui va venir se fixer sur l'ADN à un endroit précis

2. Une enzyme (Cas9) va ensuite découper l'ADN

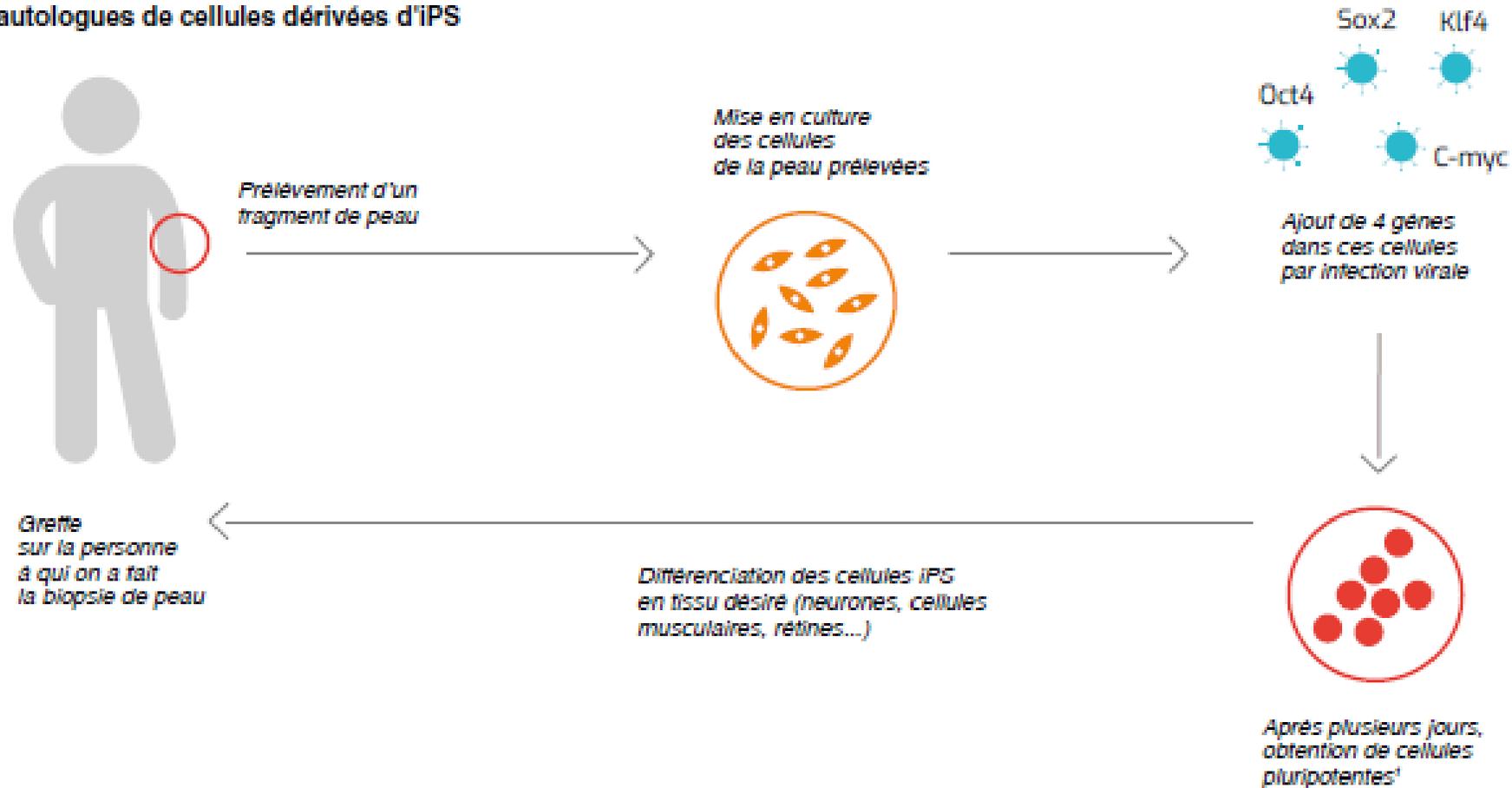


3. Le système permet alors d'inactiver un gène, de le remplacer ou de modifier son expression



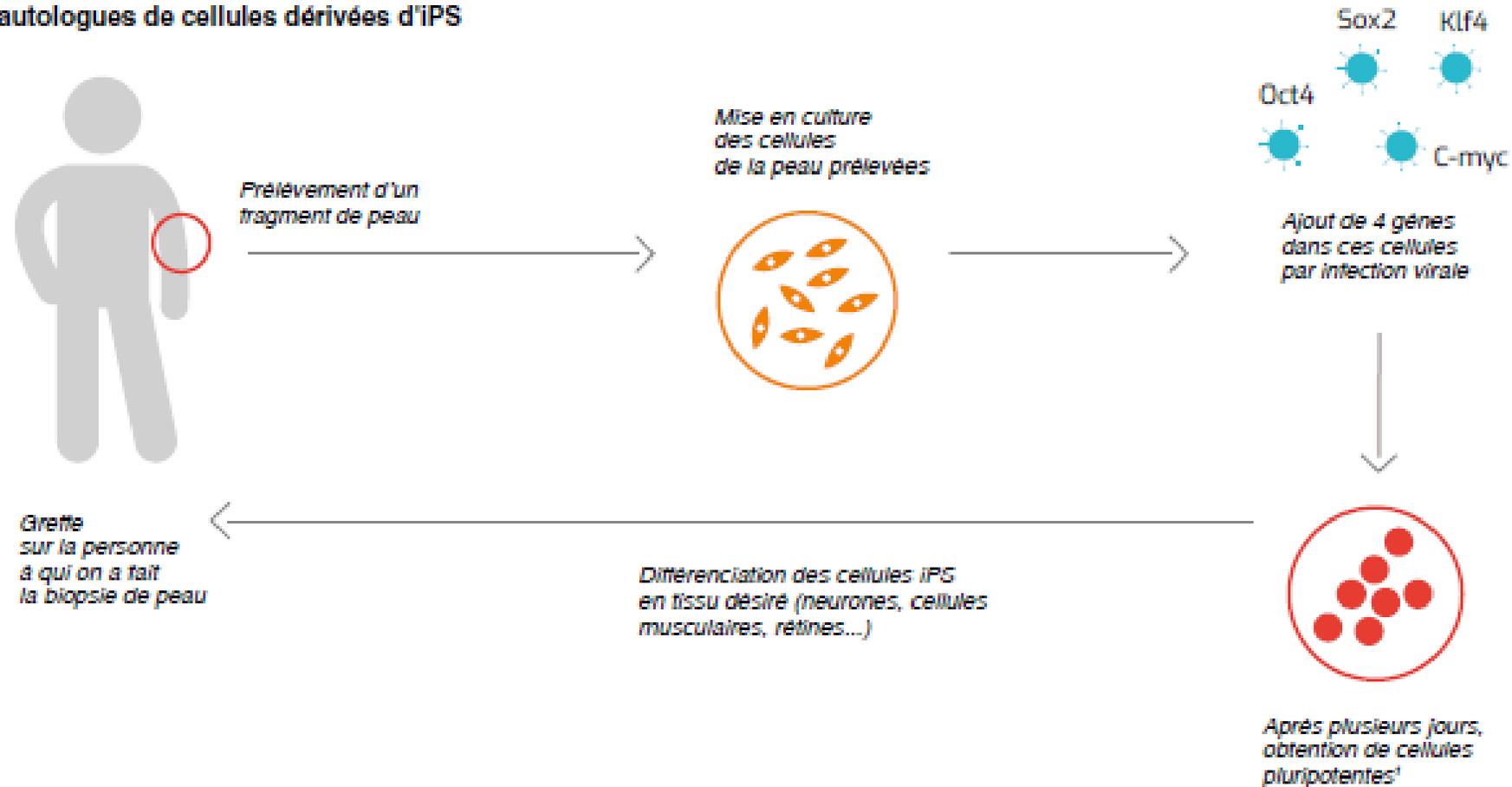
Thérapie cellulaire

- Le principe de la thérapie cellulaire : l'exemple des greffes autologues de cellules dérivées d'iPS



Thérapie cellulaire

- Le principe de la thérapie cellulaire : l'exemple des greffes autologues de cellules dérivées d'iPS



Vaccins à ARN chez l'Homme

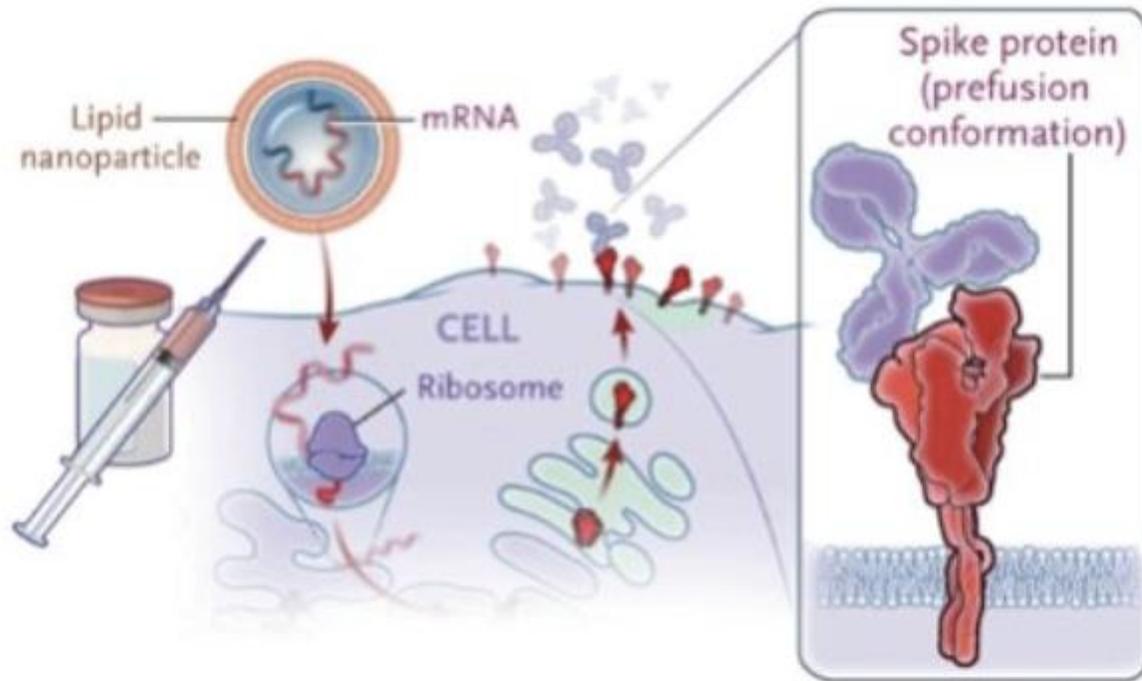
Jusqu'à la COVID-19, seul un vaccin à ARN était utilisé en médecine vétérinaire:

Vaccin contre influenza porcine - depuis 2018

Les premiers vaccins à ARNm chez l'Homme: **Vaccins à ARN anti SARS-CoV-2** fin 2020-début 2021



Vaccins à ARN anti SARS-CoV-2



Encapsulation de l'ARN messager (ARNm), codant la protéine Spike du coronavirus SARS-CoV-2, dans une nanoparticule lipidique. L'ARN messager est traduit dans le cytoplasme au niveau des ribosomes en protéine vaccinale. Polack FP, et al. N Engl J Med. 2020 Dec 10.

Pfizer/BioNTech (BNT162b2),

Moderna (mRNA-1273),

La protéine S est l'élément de l'enveloppe du SARS-CoV-2 qui reconnaît le récepteur ACE2 présent à la surface des cellules cibles.

CVnCoV de la firme allemande **CureVac** (Tübingen)

En Chine, un vaccin ARN messager (ARCoV) a été développé par l'académie militaire de l'Armée populaire de libération, en association avec les sociétés de biotechnologie Suzhou Abogen Biosciences et Walvax Biotechnology

LNP-nCoVsaRNA (**Imperial College of London**)

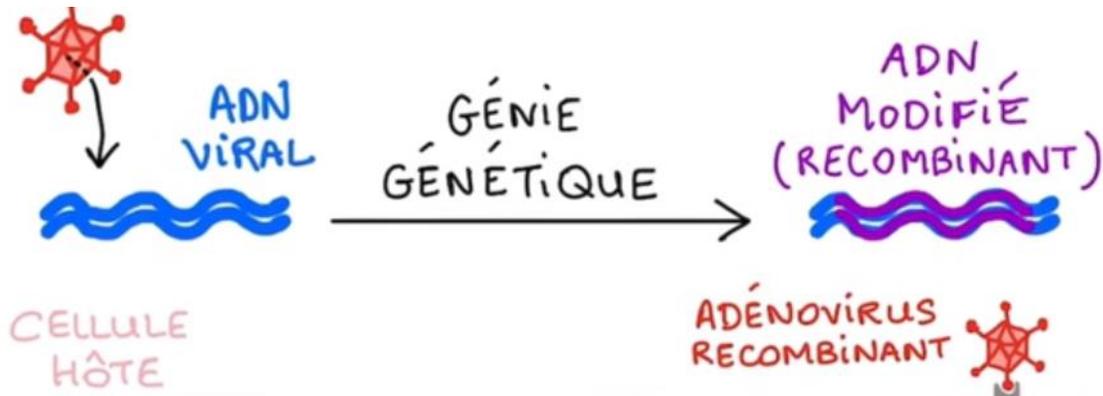


Vaccins à ADN chez l'Homme

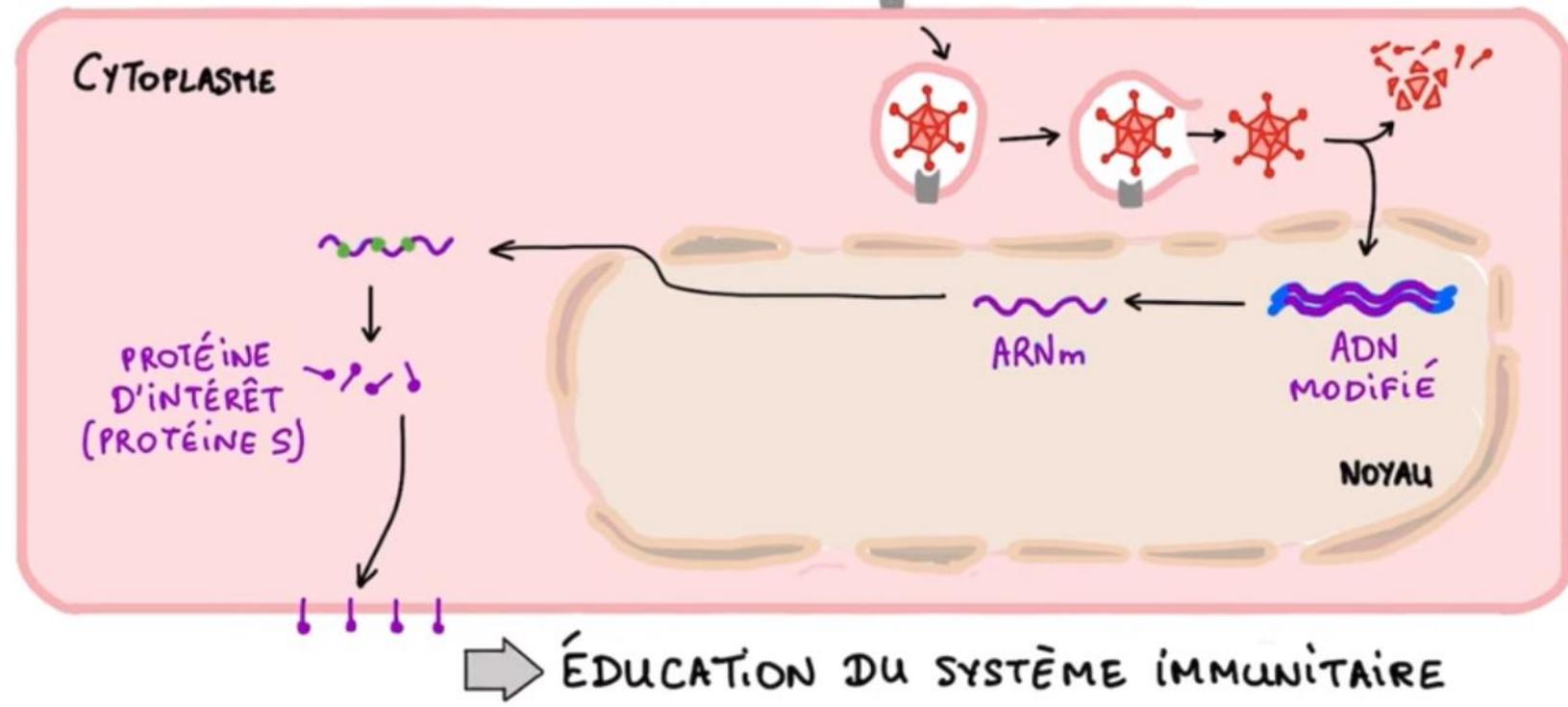
Les vaccins anti-Covid sont des **vaccins à vecteurs viraux qui utilisent des adénovirus.**

Ex: Vaccins **AstraZeneca** et **Janssen**





- GÈNES NÉCESSAIRES À LA RÉPLICATION
+ GÈNE D'INTÉRÊT (PROTÉINE S)



2. Biotechnologies et innovation pharmaceutique

2.3 Biotechnologies et production de services en Santé



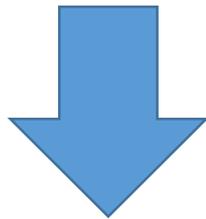
Création de nouveaux modèles expérimentaux :
in vitro (lignées cellulaires génétiquement modifiées)
ou *in vivo* (modèles animaux)



Modèle animaux expérimentaux

Souris génétiquement modifiées

Transfert du gène étudié

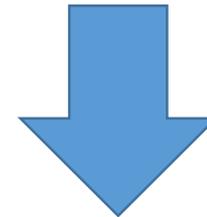


Exploration de l'impact de la surexpression du gène, donc de la protéine codée sur la physiologie de la souris



Approche cognitive

Invalidation du gène étudié
(souris Knock-out ou KO)



Exploration de l'impact de l'extinction de l'expression du gène, donc de la protéine codée sur la physiologie de la souris

Utilisation de modèles animaux pour tester les molécules médicamenteuses candidates



3. Conclusion



Innovation pharmaceutique:

Les biotechnologies interviennent majoritairement dans les phases de Recherche et Développement

