

Les biotechnologies ou les médicaments du futur

(2^e partie et fin)Par le P^r Kamel Sanhadji (*)

Une fabrication de futurs médicaments basée sur la technologie de l'ADN recombinant

Le terme «biotechnologie» se réfère souvent à des techniques d'ADN recombinant qui consistent à transférer un gène d'un organisme à un autre.

L'objectif de la biotechnologie consiste généralement à isoler un gène humain ayant un potentiel thérapeutique puis l'introduire dans une bactérie, une levure, ou une lignée cellulaire d'origine animale grâce à des techniques de pointe. Ces systèmes recombinants permettent ainsi d'obtenir des protéines hautement purifiées en grandes quantités dans des conditions contrôlées, afin de pouvoir être utilisées en thérapeutique humaine.

La technique d'ADN recombinant est basée sur l'utilisation d'outils biologiques agissant comme un ciseau appelés «enzymes de restriction» qui permettent de «découper» des gènes issus de l'ADN humain. Ces gènes ainsi découpés sont isolés et insérés dans de petites portions circulaires d'ADN coupées avec les mêmes enzymes de restriction et appelées «plasmides». Une fois inséré dans ce plasmide, le gène peut être «collé» en utilisant un autre enzyme appelé ADN ligase. Enzyme de restriction et ADN ligase sont donc les ciseaux et la colle de la technologie de l'ADN recombinant.

Construit de cette façon, le plasmide recombinant est inséré dans une bactérie, une levure ou dans des cellules d'origine animale puis mis en culture dans un processus dit de transformation. Par exemple, on utilise la bactérie Eschericia coli (E. coli) (levure de boulanger) et aussi un certain nombre de cellules de mammifères, y compris les cellules ovariennes de hamster chinois (cellules CHO) pour produire notamment l'érythropoïétine (époétine alfa).

Les cellules transformées sont séparées des cellules non transformées grâce à une procédure de sélection basée sur des gènes résistants à certains composés également présents dans le plasmide. Un échantillon pur de cellules recombinantes est alors produit par le processus de clonage. Dans le clonage, une seule cellule est sélectionnée. Ensuite, par division cellulaire, celle-ci donne lieu à une population entière de cellules identiques à la cellule de départ. A la sortie de ce processus, toutes les cellules doivent contenir une copie du plasmide portant la séquence d'ADN inséré, conçues pour produire la protéine à visée thérapeutique recherchée.

Lorsqu'un gène a été inséré, et les cellules clonées, celles-ci traduisent la séquence d'ADN qui fabriquera la protéine recombinante. Selon le type cellulaire employé, la protéine sera présente au final à l'intérieur ou à l'extérieur de la cellule, dans le milieu de culture.

L'exemple de la production de l'érythropoïétine (EPO) alfa est éloquent. L'époétine alfa est une érythropoïétine humaine recombinante. Il s'agit d'une hormone naturellement produite chez l'homme par des cellules spécifiques du rein. L'érythropoïétine stimule les cellules précurseurs situées dans la moelle osseuse à former des érythrocytes matures (globules rouges). Les patients

souffrant de maladie rénale chronique sont souvent incapables de produire de l'érythropoïétine en quantité suffisante pour maintenir un taux normal de globules rouges circulants. Ces patients souffrent d'anémie de façon chronique (le nombre de leurs globules rouges dans le sang est trop faible).

Dans certains cas, pour maintenir des niveaux adéquats de globules rouges, ces patients peuvent nécessiter des transfusions sanguines en plus de la dialyse.

Quant aux nanobiotechnologies, elles mettent au point de nouveaux matériaux ou des instruments et des appareils à l'échelle nanométrique, destinés à être associés à des produits des biotechnologies utilisables pour les diagnostics telles les puces ou des dispositifs d'encapsulation et de délivrance de médicaments (mini-pompe à insuline...).

Or, l'anémie associée à une maladie rénale peut être évitée par un apport thérapeutique d'érythropoïétine. Les quantités d'érythropoïétine produites par le corps humain sont trop petites pour que l'on puisse envisager d'en prélever suffisamment pour traiter les patients.

De même, la molécule est trop complexe pour être synthétisée chimiquement. Grâce aux recherches en biotechnologie, les scientifiques ont pu déterminer (sur des petites quantités d'EPO humaine) la séquence d'acides aminés composant l'EPO et, par voie de conséquence, en ont déduit le code génétique pour en faire un ADN recombinant et fabriquer ainsi en grandes quantités de l'EPO utilisable en traitements.

La nouvelle médecine et les principaux médicaments éligibles

Les cibles stratégiques seront :

- les protéines recombinantes,
- les nanobiotechnologies,
- la thérapie cellulaire,
- la thérapie génique.

Les protéines recombinantes synthétisées, grâce à l'ingénierie moléculaire, sont représentées essentiellement par les hormones, divers facteurs de croissance et des anticorps monoclonaux. Ainsi, la cellule (bactéries, virus, levures, etc.) devient une usine de production de molécules complexes. Ce dispositif est largement utilisé aujourd'hui et dans certains cas depuis longtemps comme l'insuline dans le diabète, l'hormone de croissance (GH ou Growth Hormone) dans le nanisme (petite taille par arrêt de croissance), les anticorps monoclonaux dans le traitement de certains cancers, l'interféron bêta dans la sclérose en plaques, l'érythropoïétine dans le traitement des anémies, etc. Quant aux nanobiotechnologies, elles mettent au point de nouveaux matériaux ou des instruments et des appareils à l'échelle nanométrique, destinés à être associés à des produits des biotechnologies utilisables pour les diagnostics telles les puces ou des dispositifs d'encapsulation et de délivrance de médicaments (mini-pompe à insuline...). La thérapie cellulaire utilisant les cellules souches pour remplacer des cellules malades ou détruites par des cellules saines est un domaine indiqué pour les biotechnologies. En effet, l'utilisation des cellules souches qui sont capables à la fois de reproduire et de donner naissance aux différents types cellulaires constituant les tissus. Elle est utilisée pour les cellules de la moelle osseuse, de foie fœtal ou de sang de cordon. Elle a montré récemment son efficacité dans la maladie de Parkinson mais limitée par les difficultés à se procurer des cellules.

Elle concerne les greffes de peau (grands brûlés), les maladies neurodégénératives (chorée de Huntington, Alzheimer, etc), les pansements biologiques, la réparation des petites artères.

La thérapie génique est concernée par les biotechnologies puisqu'elle utilise l'ADN comme médicament, remplacer le ou les gènes défectueux par des gènes fonctionnels.

Les techniques actuellement utilisées permettent d'insérer de manière aléatoire et peu efficace un gène au sein du génome de la cellule. La recherche sur les vecteurs (vectorologie) permettra d'améliorer l'efficacité du transfert des gènes dans les cellules cibles de la thérapie génique. Presque toutes les pathologies sont éligibles à la thérapie génique mais préférentiellement les maladies héréditaires monogéniques (mucoviscidose, myopathie, etc), les cancers, les déficits immunitaires primitifs, les erreurs innées du métabolisme (enzymopathies), les maladies métaboliques acquises (diabète, Parkinson, etc), les maladies infectieuses comme le sida, les maladies cardiovasculaires, etc.

En conclusion, l'engouement pour les biotechnologies fait écho, dans une large mesure, aux grands défis mondiaux du changement climatique, de la sécurité énergétique et de la crise financière. Cependant, de nombreux obstacles freinent encore la croissance de ces technologies et empêchent les différents secteurs de l'industrie d'en tirer le meilleur profit. Grâce au développement rapide de la recherche biologique, les obstacles techniques ne sont pas aussi insurmontables qu'auparavant : les progrès du séquençage de l'ADN, les avancées de la protéomique et l'émergence de la biologie de synthèse contribuent au développement sans précédent des sciences biologiques. Toutes ces disciplines, conjuguées à la fermentation et au génie biochimique, constituent un puissant ensemble de technologies qui favoriseront la commercialisation des biotechnologies industrielles.

L'avenir des biotechnologies est riche de promesses compte tenu de la convergence des facteurs qui déterminent leur

L'avenir des biotechnologies est riche de promesses compte tenu de la convergence des facteurs qui déterminent leur évolution et des progrès sans précédent des sciences biologiques. Les obstacles à surmonter sont encore nombreux, mais pas insurmontables, et nécessiteront la mise en place de politiques harmonisées aux niveaux national, régional et international.

évolution et des progrès sans précédent des sciences biologiques. Les obstacles à surmonter sont encore nombreux, mais pas insurmontables, et nécessiteront la mise en place de politiques harmonisées aux niveaux national, régional et international. Les biotechnologies font partie des technologies essentielles pour le développement économique de demain.

Le développement des biotechnologies en Algérie constitue une nécessité vitale. Il s'agit d'un investissement porteur, lequel, à moyen terme, se traduira par une autonomie et une indépendance.

La collaboration entre la recherche académique et la recherche industrielle doit être étroite. Cette situation semble se présenter en Algérie entre, par exemple, le Centre de recherche en biotechnologies (CRBT) de Constantine et les entreprises industrielles du médicament et des dispositifs médicaux tels que SAIDAL et les Industries médico-chirurgicales (IMC).

**K. S.
* P^r Kamel Sanhadji
Professeur des universités,
directeur de recherches
Service d'immunologie des
transplantations CHU de Lyon,
France**

Publicité