

De la biologie de synthèse aux biomédicaments.

Hervé WATIER

*Faculté de médecine et CHRU de Tours,
Coordinateur du LabEx MAbImprove et du programme ARD2020 Biomédicaments*

Comme les médicaments chimiques, les anticorps thérapeutiques peuvent reconnaître une infinité de cibles et soigner de nombreuses maladies¹. Ces biomédicaments sont produits par des cellules-usines génétiquement modifiées et confinées (bioproduction)¹. Même s'ils bousculent l'industrie pharmaceutique, imposant de nouveaux modèles et de nouveaux métiers¹, les biomédicaments n'ont pas vocation à remplacer les médicaments chimiques ; la chimie peut même les améliorer, allonger leur demi-vie dans l'organisme (ex. peginterféron), ou les renforcer par conjugaison avec des radioisotopes ou des cytotoxiques puissants (ex. ibritumomab tiuxétan et brentuximab védotine)². Toutes ces modifications chimiques se réalisent sur les protéines purifiées, en post-bioproduction, et sont encore loin de pouvoir se faire par biologie de synthèse, en modifiant le patrimoine enzymatique de la cellule-usine.

La biologie de synthèse commence pourtant à se développer pour les biomédicaments. Ainsi, l'obinutuzumab est un anticorps produit dans des cellules-usines exprimant la *N*-acétyl-glucosaminyltransférase III, enzyme qui interfère avec le processus de fucosylation et permet l'obtention d'anticorps non fucosylés, ayant une meilleure affinité pour le FcγRIIIA des cellules de l'immunité³. Le développement de l'obinutuzumab a été motivé par nos travaux, ayant montré que l'efficacité clinique d'un anticorps cytotoxique dépendait de son degré d'interaction avec le FcγRIIIA³. Dans cet exemple, l'anticorps et sa glycosylation restent « naturels », mais il devient maintenant possible de créer des biomédicaments contenant des résidus non naturels, y compris des acides aminés (technologie Eucode® d'AmbrX)⁴. Cette technologie consiste à exploiter le codon stop ambre (UAG sur l'ARNm) pour le faire reconnaître par un ARNt et une aminoacyl-ARNt synthétase modifiés, introduits de façon stable dans la cellule-usine. Autrement dit, il s'agit d'étendre le code génétique de cette dernière, pour incorporer un 21^{ème} acide aminé, tel que la *para*-acétylphénylalanine (pAcF), susceptible de faire l'objet d'une chimie orthogonale spécifique, ne concernant pas les 20 autres acides aminés, de façon à mieux maîtriser le site de bioconjugaison (régiosélectivité)⁴. De tels biomédicaments en sont actuellement au stade des essais cliniques, et constituent une première étape vers une biologie de synthèse qui soit encore plus ambitieuse.

1 - Broutin M, Watier H. Les biomédicaments. Biologie Géologie (bulletin de l'APBG) 2016-1; 109-120 et 2016-2; 97-108.

2 - Vigne E, Sasso I. La montée en puissance des immunoconjugués en oncologie. Med Sci 2014; 30: 855-863

3 - Cartron G, Watier H. Obinutuzumab: what is there to learn from clinical trials? Blood. 2017; 130: 581-589.

4 - Tian F, et al. A general approach to site-specific antibody drug conjugates. Proc Natl Acad Sci U S A. 2014; 111: 1766-71.

Mots-clés : Biomédicaments, Glycosylation, Bioconjugaison, Biologie de synthèse.