

Production de médicaments par génie génétique

GABOR STIEGLER • GEORG-BURKHARD KRESSE • PETER BUCKEL

Par les techniques de génie génétique, on obtient des protéines identiques à celles que synthétise l'organisme humain. On envisage de modifier les organismes malades, afin qu'ils produisent eux-mêmes les protéines dont ils manquent.

Le génie génétique s'impose aujourd'hui pour la recherche et la production de nouveaux médicaments, vaccins et moyens de diagnostic. On utilise des bactéries pour produire industriellement des antibiotiques depuis près de 50 ans, mais, aujourd'hui, le génie génétique fabrique des protéines humaines et animales ainsi que des peptides (c'est-à-dire des chaînes d'acides aminés plus courtes que les protéines) utilisés comme médicaments ; c'est un progrès, car on ne sait pas synthétiser des quantités suffisantes de ces molécules par les méthodes de synthèse classiques.

Depuis longtemps, on isole diverses protéines thérapeutiques du sang, de l'urine et de tissus animaux ou humains, et l'on traite des carences congénitales ou acquises par ces molécules. L'insuline extraite du pancréas de porc, par exemple, corrige le métabolisme anormal des sucres chez les diabétiques insulino-dépendants, dont le pancréas ne synthétise pas assez de cette hormone.

Toutefois, les protéines animales diffèrent des protéines humaines, de sorte qu'elles déclenchent souvent des réactions immunitaires. Par les techniques biochimiques classiques, on réussit rarement à les modifier pour leur conférer la forme humaine (on sait le faire pour l'insuline de porc). De plus, on ne dispose pas d'assez de tissus humains pour en extraire des protéines, et l'on risque, par cette méthode, de transmettre des agents

pathogènes aux receveurs. Ainsi, quand on a traité des enfants atteints de nanisme par de l'hormone de croissance extraite d'hypophyses de cadavres, on a transmis, à certains d'entre eux, la maladie de Creutzfeldt-Jakob (une dégénérescence fatale du cerveau) ; et des hémophiles ont été contaminés par le VIH ou par un virus de l'hépatite, par l'intermédiaire de produits sanguins prélevés sur des personnes contaminées.

Seul le génie génétique fournit des protéines humaines pures : à l'aide de bactéries ou de cellules supérieures cultivées dans des fermenteurs, on sait aujourd'hui produire industriellement des protéines présentes dans l'organisme humain à l'état de traces. Les protéines sont définies par l'enchaînement des acides aminés qui les constituent (c'est leur structure primaire), mais aussi par leur agencement dans l'espace. Comme la structure primaire des protéines produites par génie génétique est identique à celle des molécules naturelles, elles risquent peu de déclencher des réactions immunitaires, même lors de traitements de longue durée. En outre, des conditions de culture rigoureusement contrôlées éliminent tout risque de contamination par un agent pathogène.

Dans certains cas, le génie génétique a remplacé les méthodes antérieures de production des protéines (notamment dans le cas de l'hormone de croissance). Dans d'autres cas, il procure des substances, telle l'érythropoïétine, qui sont inaccessibles par les autres techniques.

Enfin, il simplifie notablement la fabrication des vaccins et en augmente la sécurité. Les nouveaux vaccins contre l'hépatite, par exemple, ne contiennent qu'une seule protéine de l'enveloppe du virus, produite dans des cellules de levure modifiées génétiquement. Le succès le plus remarquable du génie génétique est la production de tests diagnostiques, dont les plus récents ne renferment plus que des protéines produites par génie génétique.

Le marché du génie génétique

Le chiffre d'affaires dû au génie génétique en montre l'importance pour la pharmacie. Il y a 15 ans, la Société Eli-Lilly commercialisait la première insuline humaine obtenue par génie génétique. Depuis, la proportion des médicaments produits par ces méthodes n'a cessé d'augmenter : leur chiffre d'affaires a triplé entre 1990 et 1995, dépassant 60 milliards de francs ; il devrait à nouveau tripler d'ici l'an 2000. À long terme, le chiffre d'affaires de ces produits sera égal au quart du marché pharmaceutique mondial. En 1996, 32 médicaments produits par génie génétique ont été mis sur le marché mondial.

Certaines petites entreprises qui utilisent les techniques de biologie moléculaire les plus récentes sont particulièrement actives : on estime qu'en l'an 2002 près de 200 substances issues de ces entreprises seront en phase finale d'essais cliniques. Les grands groupes pharmaceutiques auront tout

intérêt à coopérer avec de petites entreprises innovantes et à sous-traiter de plus en plus de travaux de recherche et de développement aux petites et moyennes entreprises de génie génétique.

En 1996, leur nombre a augmenté de 60 pour cent en Europe, pour atteindre 716. Simultanément, l'industrie pharmaceutique poursuit sa restructuration : fusions et absorptions de sociétés augmentent la concentration.

La production des protéines

Le génie génétique se développe depuis la découverte des enzymes de restriction, au début des années 1970. Ces ciseaux moléculaires coupent l'ADN en des séquences spécifiques, de sorte que l'on peut ensuite assembler divers fragments et construire de nouvelles combinaisons. Le premier ADN recombiné a été produit en 1973.

Le langage des gènes étant universel, on peut introduire du matériel génétique étranger dans des cellules ou dans des bactéries, ces dernières synthétisant alors la protéine codée par le gène inséré, comme s'il s'agissait d'un de leurs propres gènes (à condition que le gène introduit dispose des éléments de contrôle appropriés).

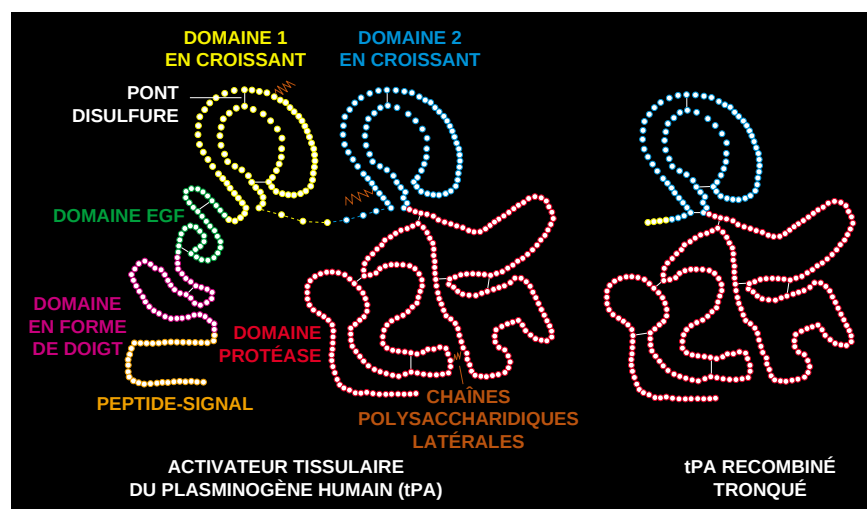
On favorise alors la multiplication des bactéries modifiées dans des fermenteurs où règnent des conditions optimales de culture. Quand la température, l'apport en oxygène et en éléments nutritifs sont appropriés, chaque cellule se divise toutes les 20 minutes, donnant un milliard de cellules en une demi-journée. Les bactéries peuvent contenir jusqu'à la moitié de leur propre poids en protéine étrangère.

Toutefois, de nombreuses protéines humaines ne sont actives qu'après avoir subi des modifications que les bactéries ne réalisent pas. La machinerie biochimique qui assure la maturation des protéines (la mise en forme qui les rend efficaces) diffère entre les bactéries et les cellules humaines. Ainsi, certaines glycoprotéines ne sont correctement produites que dans des cellules animales ou humaines en culture. Pour obtenir l'érythropoïétine, par exemple (voir l'encadré pages 76 et 77), on doit cultiver des cellules d'ovaires de hamster chinois. Les lignées de cellules utilisées sont stables, cultivées pendant des décennies (en

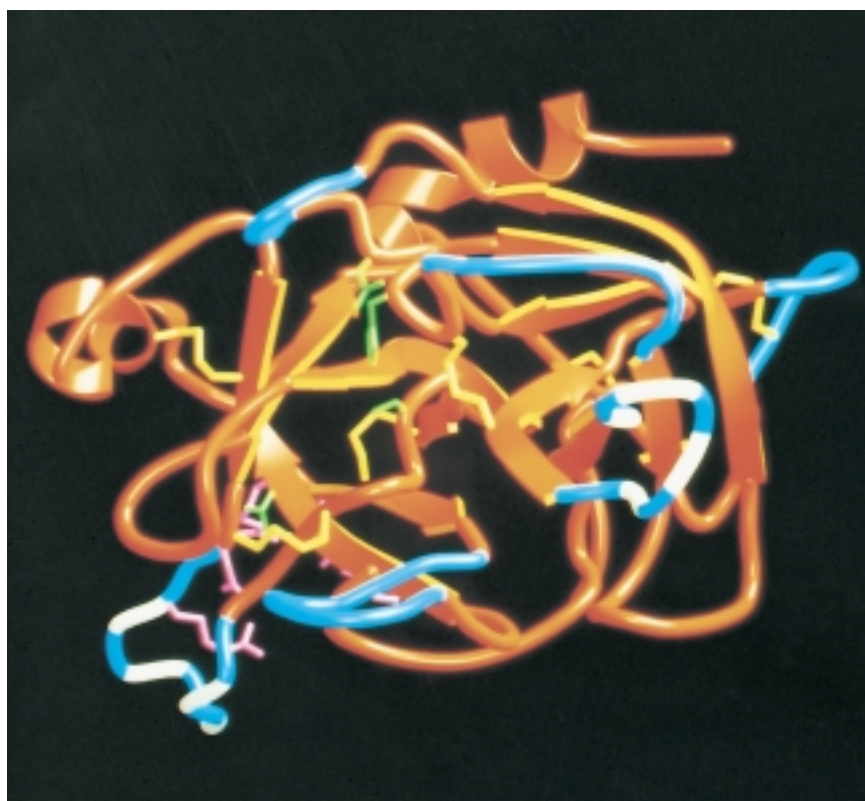
raison de mutations, elles se divisent indéfiniment).

Les cellules en suspension sont cultivées dans des cuves en acier inoxydable de plus de 1 000 litres. Le procédé ressemble au brassage de la bière, où

l'on cultive des levures de bière en présence d'une solution de sucre de malt. Toutefois, les cellules de hamster exigent beaucoup de substances nutritives : des acides aminés, des sucres, des vitamines et diverses hormones de



Tim Harris/Spektrum der Wissenschaft



Wolfgang Bode et Martin Renatus

1. LE tPA RECOMBINÉ (ci-dessus et en haut à droite) est une protéine thérapeutique produite par génie génétique. Elle est utilisée pour la dissolution des caillots sanguins après un infarctus du myocarde. Elle est issue de l'activateur tissulaire du plasminogène humain (tPA) (en haut, à gauche). Cette molécule contient des domaines inutiles, voire indésirables. La souche bactérienne utilisée pour la production du tPA recombiné tronqué ne contient qu'un seul gène *tPA*, où les séquences d'ADN correspondant à ces domaines inutiles ont été supprimées. La protéine étant synthétisée par des bactéries, elle est dépourvue des chaînes polysaccharidiques latérales qui lui sont normalement ajoutées après sa synthèse ; ici, cette absence est plutôt favorable. Sur le modèle informatique, les acides aminés conférant l'activité catalytique sont en vert et ceux qui forment des ponts disulfure en jaune.