



ACADÉMIE NATIONALE DE PHARMACIE

SANTÉ PUBLIQUE - MÉDICAMENT - PRODUITS DE SANTÉ - BIOLOGIE - SANTÉ ET ENVIRONNEMENT

Fondée le 3 août 1803 sous le nom de Société de Pharmacie de Paris

Reconnue d'utilité publique le 5 octobre 1877

VEILLE SCIENTIFIQUE

LETTRE n° 19

éditée sous l'égide de la *Commission Prospective scientifique et Programmation*

Ce document résulte d'une veille prospective de l'Académie nationale de Pharmacie réalisée périodiquement dans le domaine de la santé et de l'innovation thérapeutique ainsi que dans le domaine de l'environnement/santé. Elle cherche également à mettre en relief les start-up ou Biotechs impliquées dans ces mêmes domaines.

Pour faciliter la lecture, les informations sont signalées par des lettres : F pour recherche fondamentale ; P pour recherche préclinique ; C pour recherche clinique.

SOMMAIRE

Des généralités sur l'innovation ou des mesures pour l'innovation	2
Institut européen de l'innovation et de la technologie	2
Des priorités scientifiques et technologiques pour une stratégie nationale de recherche	2
Innovations scientifiques et thérapeutiques	3
1. Le rôle du cuivre dans certains cancers (F)	3
2. Anticorps thérapeutiques porteurs de glycosylations ciblées (F)	3
3. Grace à la chimie bioorthogonale, un meilleur suivi de biomolécules <i>in vivo</i> (F)	3
4. Effets cancérigènes du sildénafil ou viagra (F)	4
5. La ténascine-C prévient la transmission post-natale du VIH (C)	4
6. La FDA approuve le vorapaxar ou Zontivity® Merck (C)	5
7. Le resveratrol : efficace ou non ? (F)	5
8. La thérapie génique à la rescousse de la maladie d'Alzheimer (F)	6
9. Une nouvelle arme contre le mélanome métastatique (P)	7
10. Le ciblage d'un microARN dans l'insuffisance cardiaque (F)	7
Santé et Environnement	8
11. Une nouvelle source de bisphénols biosourcés pour des applications en chimie des polymères	8
Biotechs dans le domaine de la santé	8
TxCell	8
STALLERGENES	9

DES GÉNÉRALITÉS SUR L'INNOVATION OU DES MESURES POUR L'INNOVATION

• Institut européen de l'innovation et de la technologie

L'Institut européen de l'innovation et de la technologie (European institute of innovation and technology, E.I.T.) est une nouvelle initiative communautaire qui a pour but de promouvoir les liens entre formation, recherche et innovation. Créé en 2008, l'E.I.T. a pour objectifs de renforcer la capacité d'innovation de l'Union et de générer les entrepreneurs de demain. Ce dispositif repose sur la mise en place de communautés de la connaissance et de l'innovation ou KICs (Knowledge and innovation communities) pour créer des passerelles entre la recherche, l'éducation et le marché.

Communautés de la connaissance (KICs)

Les KICs sont des partenariats autonomes (entité légale) entre les universités, les instituts de recherche, les entreprises et autres acteurs du processus de l'innovation.

Les KICs sont orientés marché : ils ne financent pas la recherche mais l'accélération de la mise sur le marché et la création de valeur dans l'utilisation des résultats de la recherche. Les communautés travaillent sur le long terme (7 ans minimum) avec un fort degré d'implication des acteurs (l'E.I.T. ne finance que 25 % des activités des KICs).

Les activités des KICs : création de start-up, échange d'étudiants, développement de master/doctorats européens, développement de l'esprit d'entrepreneuriat, développement de nouveaux produits, services ou procédés, incubation de nouvelles idées business... Les KICs fonctionnent grâce à plusieurs nœuds de colocation entre : business, éducation et recherche.

Parmi les KICs devant voir le jour d'ici 2020 : *Santé et vieillissement actif* (date limite le 10 sept 2014).

NB : le 28 mars 2014 a eu lieu une journée nationale d'information sur l'E.I.T. et les KICs

Sources : 1. Newsletter avril 2014 Cellule mutualisée Europe-Recherche

2. <http://www.enseignementsup-recherche.gouv.fr/cid55940/l-institut-europeen-de-l-innovation-et-de-la-technologie-e.i.t.html>

• Stratégie nationale de recherche

Benoît HAMON, ministre de l'Éducation nationale, de l'Enseignement supérieur et de la Recherche, a ouvert le colloque « *Des priorités scientifiques et technologiques pour une stratégie nationale de recherche* », qui s'est tenu les 9 et 10 avril 2014. Ce colloque a réuni plus de 300 participants, notamment des membres de la communauté scientifique et universitaire. Il marque une étape essentielle de la construction de la stratégie nationale de recherche (S.N.R.) qui sera finalisée à l'été 2014.

Quelques phrases clés :

- Soutenir et défendre la recherche fondamentale est un préalable, qui doit échapper à toute tentative de planification.
- Il est non moins légitime que la recherche publique, en plus de son soutien à la recherche non programmable, contribue à répondre aux besoins, aux attentes, aux inquiétudes des citoyens.
- Il faut s'assurer de la collaboration entre recherche publique et recherche privée.
- "La recherche doit être une priorité pour la France."

La préparation d'une Stratégie nationale de la recherche doit s'inscrire dans cette construction collective, commune, collaborative.

Source : <http://www.enseignementsup-recherche.gouv.fr/cid78783/s.n.r.-ouverture-du-colloque-de-restitution-des-ateliers.html#importance>

1. Rôle du cuivre dans certains cancers

Dans une grande variété de cancers dont les mélanomes, divers cancers de la thyroïde et des leucémies la seule mutation d'une valine en acide glutamique au sein de la protéine kinase BRAF, active un signal biologique qui déclenche une croissance tumorale. Au cours de ce processus, la première étape repose sur la phosphorylation d'une protéine dénommée MK1. Celle-ci requiert du cuivre pour propager le signal d'activation du cancer. En bloquant l'accès au fer pour MK1 chez la souris, soit grâce à des chélateurs du fer soit en mutant la protéine MK1, de sorte qu'elle ne puisse plus se lier à ce même fer, ces chercheurs ont montré que la croissance tumorale était bloquée. Il se trouve qu'il existe déjà sur le marché des chélateurs du cuivre bon marché comme le tétrathiomolybdate ou encore la D-penicillamine ou la trientine, pour traiter une maladie d'origine génétique, la maladie de WILSON. Ceux-ci pourraient trouver une utilité dans ce type de processus. C'est pourquoi un essai devrait démarrer avec la trientine pour traiter les cancers impliquant une mutation de BRAF.

Rappel : le vémurafenib développé par le laboratoire Roche a obtenu une AMM en 2013, sous le nom de Zelboraf[®] pour traiter les mélanomes impliquant une mutation de BRAF-600.

Source : Copper is required for oncogenic BRAF signalling and tumorigenesis;
Brady D.-C. *et al.*; *Nature* 2014; 509: 492-6 [doi: 10.1038/nature13180]

2. Anticorps thérapeutiques porteurs de glycosylations ciblées

Éléments centraux de nombreux protocoles médicaux récents, les anticorps posent encore des problèmes de production. Ces grosses molécules complexes sont aujourd'hui produites par de coûteuses cultures cellulaires, aboutissant à des mélanges de glycoformes. Or, contrairement aux cellules de mammifères, les végétaux autorisent, après glyco-ingénierie, de réaliser des glycosylations à l'extrémité N-terminale d'un peptide. L'ajout ciblé de résidus oligosaccharides permet ainsi une production plus homogène d'anticorps. C'est ce que démontrent des recherches menés à l'Université des ressources naturelles et des sciences de la vie de Vienne, en Autriche, en faisant produire l'immunoglobuline M PAT-SM6 (SM6) - un anticorps humain naturel qui attaque les cellules tumorales - par des feuilles de *Nicotiana benthamiana*, une espèce de tabac indigène d'Australie. Cette plante est particulièrement utilisée pour des études fondamentales comme celles des interactions moléculaires plantes-microbes, protéine-protéine...

En 2006, la même équipe autrichienne avait transfecté des plants de tabac avec un vecteur viral pour synthétiser en grandes quantités des immunoglobulines G (IgG) humaines fonctionnelles. Pour leurs derniers travaux, les chercheurs ont produit des SM6 sous forme de pentamères et d'hexamères, tels qu'ils circulent naturellement dans le sérum humain. Leur glycosylation est aussi parfaitement comparable à celle des IgM plasmatiques. Ces anticorps sont donc parfaitement fonctionnels, présentant les mêmes qualités biochimiques et biophysiques que leurs homologues issus de cultures cellulaires. Grâce au contrôle des modifications post-traductionnelles, les chercheurs espèrent aussi que leur mode de production *in planta* permettra d'élucider la fonction de ces résidus oligosaccharides, qui reste encore obscure pour les IgM.

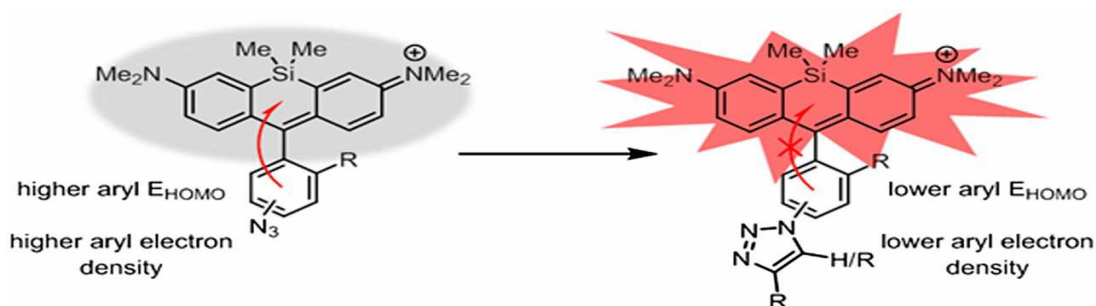
Source : Expression and glycoengineering of functionally active heteromultimeric IgM in plants;
Loos A. *et al.*; *Proc. Natl Acad Sci* 2014; 111: 6263-8 [doi: 10.1073/pnas.1320544111]

3. Grace à la chimie bioorthogonale, un meilleur suivi de biomolécules *in vivo*

Les réactions bioorthogonales sont des réactions qui peuvent être produites dans les cellules mais qui n'interfèrent pas avec les processus physiologiques. Celles-ci ont rendus possible depuis quelques années, la mesure et la visualisation des biomolécules dans les cellules et dans les organismes. Toutefois cette technologie est parfois difficile à mettre en œuvre. Des chercheurs de Berkeley sous la direction de Carolyn BERTOZZI ont mis au point une nouvelle réaction qui permet de surmonter cette difficulté.

Pour cela ils ont utilisé un nouveau réactif fluorogénique dont la fluorescence est exacerbée après avoir réagi avec une biomolécule qui est localisée au sein de la cellule vivante. La réaction elle-même est basée sur la click

chemistry : réaction d'un azide fluorogénique sur une double liaison (ici un cyclooctine lié à la biomolécule) pour conduire à un triazène, sans aucun catalyseur. Le niveau de fluorescence est augmenté d'un facteur 50 après la conjugaison.



Source : Imaging bacterial peptidoglycan with near-infrared fluorogenic azide probes; Shiegh P. *et al.*; *Proc Natl Acad Sci* 2014; 111 (15): 5456-61 [doi: 10.1073/pnas.1322727111]

4. Effets cancérigènes du sildénafil ou viagra

Une étude récente a montré que les risques de cancer de la peau, dont le mélanome, était en augmentation chez les consommateurs réguliers de viagra. Selon les chercheurs de l'Université Brown de l'État de Rhode Island (USA), le médicament prescrit pour soigner la dysfonction érectile, affecterait le même mécanisme génétique qui permet au cancer de la peau de devenir plus agressif.

Cette étude a porté sur l'analyse des dossiers médicaux d'environ 26 000 Américains âgés de 65 ans en moyenne. Dans ce groupe, seuls 6 % des hommes prenaient du viagra. Mais l'étude montre que parmi ce pourcentage d'utilisateurs de sildénafil, le risque de mélanome était clairement augmenté (HR : 1,92 ; 95 % CI : 1,14-3,22). Selon l'étude publiée dans le *Jama*, il suffirait d'en prendre même une seule fois, pour doubler le risque. En revanche, la consommation de sildénafil ne semble pas avoir d'effet sur le développement de carcinomes basocellulaires, qui sont les cancers de la peau les moins graves.

Estimant que cette étude est insuffisante pour modifier les recommandations cliniques, les auteurs soulignent que des investigations complémentaires sont nécessaires.

Source: Sildenafil Use and Increased Risk of Incident Melanoma in US Men: A Prospective Cohort Study; Li W.-Q. *et al.*; *JAMA Intern Med* 2014 [doi: 10.1001/jamainternmed.2014.594]

5. La tenascine-C prévient la transmission post natale du VIH-1

Des chercheurs viennent de montrer qu'une protéine qui existe à l'état naturel dans le lait maternel, la tenascine-C (TNC), est susceptible de neutraliser le virus de l'immunodéficience humaine (VIH-1), protégeant ainsi les nouveau-nés de la contamination virale. Pour identifier les facteurs anti-VIH présents dans le lait maternel, ces chercheurs ont criblé des échantillons de lait maternel de femmes non-infectées par le VIH-1, vis-à-vis de différentes souches de VIH. C'est ainsi qu'ils ont mis en évidence que la tenascine-C, un complexe glycoprotéique de 6 chaînes polypeptidiques qui se lie à la fibronectine et au syndécan, très présent lors du développement fœtal, avait cette propriété.

Pendant des années, les chercheurs ont accumulés de nombreuses données concernant les manières de contracter le VIH-1 mais également d'y résister. Ainsi, ils ont pu estimer que seuls 10 % ou 20 % des enfants allaités par leur mère peuvent être contaminés par le virus. Les tests réalisés suite à cette découverte surprenante démontrent que le virus du Sida est naturellement présent en petite quantité dans le lait maternel. Les enfants y sont donc surexposés les premiers mois de leurs vies et parviennent à développer d'eux-mêmes les anticorps appropriés.

La protéine TNC est connue depuis longtemps, comme jouant un rôle important au cours du développement fœtal et dans des processus de réparation tissulaire.

La neutralisation du VIH-1 par la tenascine se ferait en se liant au site de liaison du co-récepteur de la chimiokine avec l'enveloppe du VIH-1.

Selon les chercheurs, cette protéine pourrait également être utilisée dans la lutte contre le VIH, bien qu'on ne sache pas encore quels en seront les effets. La tenascine-C est efficace pour les nourrissons en ce qu'elle

participe à la création de leurs défenses naturelles, mais pourrait se révéler moins performantes sur des sujets adultes.

Source : Tenascin-C is an innate broad-spectrum, HIV-1-neutralizing protein in breast milk; Fouda G.-G. *et al.*; *Proc Natl Acad Sci* 2013; 110 (45):18220-5 [doi: 10.1073/pnas.1307336110]

6. La FDA approuve le vorapaxar ou Zontivity® de Merck

Cet antagoniste de la thrombine au niveau des plaquettes, qui bloque un récepteur appelé PAR-1, est désormais indiqué dans la réduction des incidents cardiovasculaires thrombotiques chez les patients ayant des antécédents cardiaques et chez les patients souffrant de signes d'artérite des membres inférieurs.

Le feu vert de la FDA est notamment basé sur des essais cliniques menés sur 26 449 patients, essai selon lequel le vorapaxar a montré sa supériorité dans la réduction des crises cardiaques par rapport à un traitement à base d'aspirine et de clopidogrel seul¹. Toutefois les conclusions de cet essai soulignent que le vorapaxar ne réduit pas le risque de mort cardiovasculaire, d'infections du myocarde, ou encore d'AVC.

Selon une autre étude, l'étude TRACER, réalisée^{2,3} auprès de 12 944 patients atteints de syndrome coronaire aigu sans sus-décalage du segment T (angor instable ou infarctus du myocarde sans onde Q), le vorapaxar a fait preuve d'efficacité.

Le produit est disponible en comprimé dosé à 2,5 mg (une prise par jour). Sa délivrance est accompagnée d'un guide en cas de saignements considérant le risque hémorragique élevé.

Sources :

1. Vorapaxar in patients with peripheral artery disease: results from TRA2{degrees}P-TIMI 50; Bonaca M.-P. *et al.*; *Circulation* 2013; 127 (14): 1522-9 1529e1-6 [doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.112.000679]
2. Vorapaxar, a platelet thrombin-receptor antagonist, in medically managed patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome: results from the TRACER trial; Held C. *et al.*; *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care* 2014 Mar 13 [Epub ahead of print]
3. Association of aspirin dose and vorapaxar safety and efficacy in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome (from the TRACER Trial); Mahaffey K.-W. *et al.*; *Am J Cardiol.* 2014; 113 (6): 936-44 [doi: 10.1016/j.amjcard.2013.11.052]

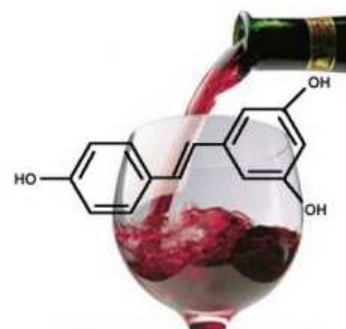
7. Le resvératrol : efficace ou non ?

De multiples effets bénéfiques pour la santé (anti-inflammatoire, anticancéreux et de longévité) ont été attribués au resvératrol. Toutefois, ces effets ne reflètent pas ce qui se passe chez l'Homme, dans des conditions de consommation raisonnable. Ils sont surtout le fait d'extrapolation à partir de test *in vitro*, d'études sur de petits organismes ou encore d'essais impliquant des doses supra physiologiques chez l'Homme.

Ce n'était qu'une question de temps avant que les chercheurs ne se décident à regarder de plus près, si des doses physiologiques de resvératrol sont réellement associées à des effets bénéfiques sur la santé. En réalité, si retard il y a, c'est que ces études restent difficiles car ce composé est immédiatement métabolisé après absorption puis excrété. Néanmoins les métabolites du resvératrol, peuvent aujourd'hui être recherchés dans l'urine humaine grâce à la spectrométrie de masse.

Contre :

Une équipe de chercheurs sous la direction de Richard D. SEMBA, professeur d'ophtalmologie à l'université de médecine Johns HOPKINS a analysé des échantillons d'urine de 24 h chez 783 personnes de plus de 65 ans pour doser les métabolites en question. Après avoir tenu compte de facteurs tel l'âge, le sexe, les chercheurs ont trouvé que les personnes présentant le plus fort taux de ces métabolites n'étaient en rien différentes vis-à-vis de la mort par rapport à celles n'ayant pas ces métabolites. Ces mêmes chercheurs ont ajouté que leur intention était bien d'aller au-delà des études antérieures qui débouchaient sur des données cliniques contestables et un manque de données sur le manque de toxicité de supplémentation de resvératrol particulièrement chez les personnes âgées et ce, durant un laps de temps assez long. Les personnes âgées étaient choisies en raison de comorbidités liées à leur médication multiple.



Ainsi le resvératrol n'aurait que peu d'influence sur l'état de santé et la mortalité. Précisons que la population testée, était constituée de gens vivant en Toscane où l'usage de supplément alimentaire n'est pas pratique courante et la consommation de vin est la norme.

Si les résultats négatifs de l'étude du Pr SEMBA venaient à être confirmés, il ne faudrait pas pour autant renier les vertus du vin rouge, du chocolat noir et des baies. De nombreuses études confirment, en effet, que leur consommation (à des doses modérées pour le vin rouge) réduit effectivement les risques inflammatoires et a des effets protecteurs sur le cœur.

"Ces effets bénéfiques [proviennent vraisemblablement] d'autres polyphénols ou substances trouvées dans le vin et ces aliments", juge le Pr SEMBA. "Il s'agit d'aliments complexes et tout ce que nous pouvons dire, avec les résultats de notre étude, c'est que ces bienfaits ne proviennent sans doute pas du resvératrol", souligne-t-il.

Source : Resveratrol Levels and All-Cause Mortality in Older Community-Dwelling Adults; Semba R.-D. *et al.*; *JAMA Internal Medicine* 2014 Published online May 12, 2014 [doi:10.1001/jamainternmed.2014.1582]

Pour :

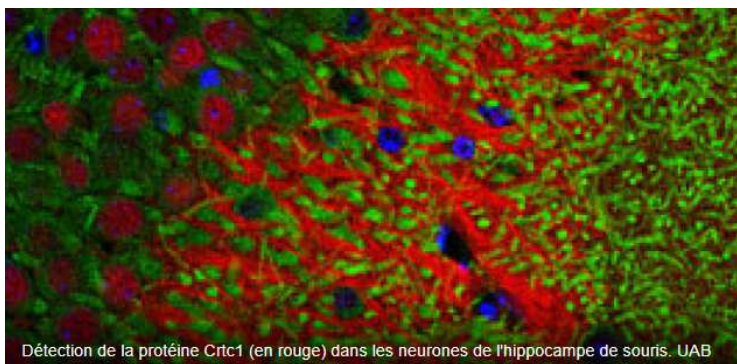
Une autre étude chez la souris, menée cette fois-ci par une équipe de Leicester au Royaume uni rapporte l'effet bénéfique du resvératrol sur certains cancers. Ces auteurs ont mis en évidence le fait que le resvératrol se forme à partir de son dérivé sulfaté dans les organismes vivants. Celui-ci est alors capable de ralentir la croissance tumorale par autophagie et blocage de la division cellulaire.

On savait depuis longtemps que le resvératrol, une fois administré, est rapidement métabolisé en dérivé sulfate et en glucuronide, peu biodisponibles, de sorte que les concentrations plasmatiques aussi bien chez l'Homme que chez l'animal, sont très faibles. Restait un fait intrigant : comment le resvératrol pouvait-il avoir des effets chez un modèle animal ? Cette étude semble apporter une réponse mais selon les auteurs il faudrait mettre au point un dérivé du resvératrol non métabolisable ou tout au moins métabolisable de façon plus lente.

Source : Sulfate Metabolites Provide an Intracellular Pool for Resveratrol Generation and Induce Autophagy with Senescence; Patel K.-R. *et al.*; *Sci Transl Med* 2013; 5 (205): p 205ra133 [doi: 10.1126/scitranslmed.3005870]

8. La thérapie génique à la rescousse de la maladie d'Alzheimer

Des chercheurs espagnols auraient réussi à rétablir et à consolider durablement la mémoire de souris modèles, de la maladie d'Alzheimer, grâce à la thérapie génique. Pour parvenir à ce résultat, les chercheurs ont injecté dans l'hippocampe, une région du cerveau qui joue un rôle essentiel dans le procédé de la mémoire, un gène qui entraîne la production d'une protéine normalement bloquée chez les patients atteints de la maladie d'Alzheimer. Cette protéine, appelée Crtc1 pour *CREB regulated transcription coactivator-1*, donne naissance à des signaux eux-mêmes nécessaires à l'activation de gènes impliqués dans la consolidation de la mémoire à long terme.



L'identification de la protéine Crtc1 a été faite en comparant l'expression des gènes dans l'hippocampe chez une population de souris saines et chez des souris transgéniques qui avaient développé la maladie d'Alzheimer. Ils ont notamment observé que le groupe de gènes impliqués dans la consolidation de la mémoire coïncidait avec les gènes qui régulent Crtc1. L'altération de ce groupe de gènes pourrait donc causer la perte de mémoire dans les stades initiaux de la maladie d'Alzheimer. Cette protéine contrôle également les gènes liés au métabolisme du glucose ainsi qu'à celui du cancer. Bien sûr il reste à transposer ceci chez l'Homme.

Sources : Crtc1 activates a transcriptional program deregulated at early Alzheimer's disease-related stages; Parra-Damas A. *et al.*; *J Neurosci* 2014; 34 (17): 5776-87 [doi: 10.1523/JNEUROSCI.5288-13.2014]
Photo extraite de Science et Avenir Santé

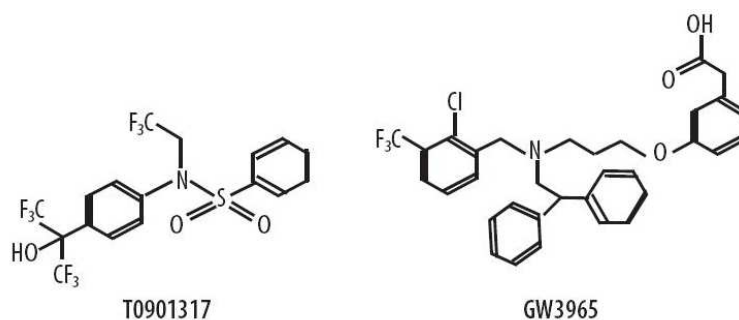
9. Une nouvelle arme contre le mélanome métastatique ?

Le mélanome métastatique reste une forme de cancer très agressive, le taux de survie étant généralement inférieur à 10% au bout d'une dizaine d'années.

Une étude récente, conduite chez la souris, a montré que des activateurs d'un récepteur hépatique, le « Liver X receptor » ou LXR, est susceptible de bloquer la progression de ce cancer et ses métastases.

Cette stratégie de ciblage de récepteur hormonal nucléaire n'est pas sans rappeler le ciblage de tels récepteurs dans les cancers du sein et de la prostate. Après avoir identifié un dérèglement de ce récepteur dans des lignées provenant de patients atteints de mélanomes, les auteurs ont traité ces lignées par des agonistes du LXR que sont les composés T0901317 et GW3965. Ceux-ci bloquent l'expansion du mélanome et le recrutement de cellules endothéliales. Même résultats chez la souris xénogreffée, après une administration orale de ces agonistes, le second composé étant particulièrement actif. Autre fait important : l'activation de ce récepteur diminue de façon significative les métastases pulmonaires et cérébrales chez la souris.

Pour mieux comprendre le mécanisme d'action des agonistes du LXR les auteurs se sont livrés à une étude transcriptomique des facteurs sécrétés en réponse à ces agonistes, et ont identifié comme facteur hyper régulé, l'apolipoprotéine E (APOE).



Source : A new weapon against metastatic melanoma;
Kingwell K.; *Nat Rev Drug Discov* 2014; 13 (5): 334-5 [doi:10.1038/nrd4314]

10. Le ciblage d'un microARN dans l'insuffisance cardiaque

Les traitements de l'insuffisance cardiaque sont essentiellement d'ordre symptomatique et ne s'attaquent que rarement à la cause. La surexpression pathologique d'un microRNA, le miR-25 provoquerait un comportement calcique déséquilibré durant l'insuffisance et le ciblage de ce microRNA augmenterait le nombre de survivants chez le modèle animal.

La découverte des micro-RNA (miRNA) constitue l'une des avancées les plus importantes de cette dernière décennie dans le domaine de la biologie. Ces molécules d'environ 21 à 25 nucléotides forment une famille de petits ARN non codants régulant l'expression des gènes par appariement de manière base spécifique à leur cible. Le calcium joue un rôle prédominant dans la régulation du rythme cardiaque et il a été montré que la contractilité des cellules musculaires cardiaques était améliorée par amplification de l'expression de l'ATPase sarcoplasmique endoplasmique 2a ou SERCA2a. SERCA2a accélère une réabsorption de Ca²⁺ dans le réticulum sarcoplasmique durant la phase d'excitation-contraction. Inversement l'activité réduite de SERCA2a correspond à une insuffisance cardiaque. La thérapie génique boostant l'expression de SERCA2a a donné des résultats prometteurs sur des modèles animaux et lors de premiers essais cliniques.

L'expression du gène codant pour le SERCA2a est régulée par un petit ARN qui ressemble un peu à une clé qui irait se loger dans une serrure spéciale fermant la voie de l'expression du gène du transporteur de calcium. C'est en effectuant une analyse des ARN des patients présentant des pathologies cardiaques que ce petit bout d'ARN de rien du tout, le miR-25, a été découvert par une équipe de chercheurs en cardiologie du Mount Sinai Hospital, en collaboration avec l'Institut Sanford-Burnham et l'Université de San Diego.

Les machines automatiques de séquençage et les logiciels d'analyse ont permis de faire cette découverte inenvisageable cinq ans plus tôt. Le miR-25 est significativement surexprimé chez les patients souffrant d'insuffisance cardiaque et cela parmi les 875 autres mini ARN analysés. La modélisation informatique a fait le reste en imaginant un moyen pour bloquer ce petit bout d'ARN annihilant son activité indésirable qui conduit à

la diminution de l'expression du SERCA2a. Il s'agit d'un leurre de ce miR-25 que les généticiens appellent un anti-sens. Ce leurre appelé antagomiR se fixe au miR-25 et le divertit donc de son site de fixation naturel sur l'ADN codant pour le SERCA2a. Cette construction s'est révélée active en améliorant la fonction cardiaque et la survie des souris. Ces essais ont bien montré s'il le fallait encore que l'expression amoindrie du SERCA2a joue bien un rôle central dans l'insuffisance cardiaque.

L'autre approche déjà en cours d'évaluation clinique de phase II/III consiste à introduire des copies supplémentaires du gène codant pour le SERCA2a. Il s'agit d'une thérapie génique utilisant comme « seringue » au niveau cellulaire un virus modifié (adénovirus) dans lequel a été introduit le gène en question avec tous les signaux variés pour qu'il ne s'exprime que dans les cardiomyocytes mais surtout pas dans les autres cellules cardiaques constituant le « système nerveux » du cœur, les sinus dont il a été fait mention plus haut et leurs ramifications. Le traitement consiste à inoculer ce virus directement dans le cœur en perfusant la mixture dans les artères coronaires. Les résultats obtenus au cours des essais cliniques chez une quarantaine de patients souffrant de graves problèmes d'insuffisance cardiaque sont d'ores et déjà tout à fait encourageants. Le problème est que l'approche par thérapie génique est très coûteuse et requiert une logistique relativement lourde. La mise au point d'un médicament à partir d'antagomiR permettant de bloquer l'activité indésirable du miR-25 serait préférable. C'est sur ce dernier point que les travaux de cette équipe de biologistes se concentrent désormais. Tout ceci indique que miR-25 est un puissant suppresseur de l'expression de SERCA2a et qu'il pourrait ainsi faire l'objet de traitement thérapeutique dans l'insuffisance cardiaque.

Source : Inhibition of miR-25 improves cardiac contractility in the failing heart;
Wahlquist C. *et al.*; *Nature* 2014; 508 (7497): 531-5 [doi: 10.1038/nature13073]

SANTÉ & ENVIRONNEMENT

11. Une nouvelle classe de bisphénols biosourcés pour des applications en chimie des polymères

La méthodologie développée par les chercheurs de l'INRA et d'AgroParisTech utilise spécifiquement des « matières premières » d'origine végétale avec (1) des molécules plate-forme issues de la conversion des polysaccharides pariétaux, (2) de l'acide férulique provenant de la lignocellulose et (3) du glycérol. Les deux premières étapes de la synthèse sont des transformations couramment utilisées dans l'industrie avec un impact environnemental limité. La troisième étape est une condensation bio-catalysée qui fait intervenir une lipase commerciale. Elle ne nécessite ni le recours à des réactions de protection/dé-protection chimique, ni l'emploi de solvants. La méthode est très flexible puisqu'elle permet de condenser un dérivé de l'acide férulique à différentes molécules (polyols, polyamines...) pour produire une gamme élargie de molécules aux propriétés modulables. Les nouvelles molécules bisphénoliques obtenues présentent une excellente stabilité thermique jusqu'à la température de 250 °C. Elles peuvent être utilisées comme anti-oxydant/anti-radicalaire et/ou comme plastifiant biosourcés et ne présentent pas d'activité de nature à perturber le fonctionnement endocrinien.

Du fait de leurs propriétés, ces nouveaux bisphénols pourraient être employés en tant que molécules de substitution au bisphénol A pour la fabrication d'emballages alimentaires. Ils pourraient aussi être utilisés comme monomères pour synthétiser de nouveaux polyesters, polyuréthanes... ou après fonctionnalisation comme monomères pour la synthèse de polyamides, polyoléfinés. L'éventail des molécules et des applications potentielles est très large.

Source : <http://www.agroparistech.fr/+Une-nouvelle-classe-de-bisphenols+.html>

BIOTECH DANS LE DOMAINE DE LA SANTÉ

- **TxCeIl**

Issue de l'Inserm, basée sur la technopole de Sofia Antipolis, TxCell est une biotech spécialisée en immunothérapie cellulaire. Sa plateforme Astria utilise les propriétés anti-inflammatoires de certains lymphocytes pour développer des traitements contre les maladies auto-immunes. Les médicaments sont produits à façon, à partir d'un prélèvement sanguin du patient.

Ainsi TxCell développe des immunothérapies cellulaires personnalisées innovantes utilisant des lymphocytes T régulateurs spécifiques d'antigène (Ag-Tregs), pour le traitement des maladies inflammatoires et auto-immunes chroniques et sévères.

TxCell a achevé avec succès un essai clinique de phase I/II avec Ovasave[®], son candidat médicament le plus avancé, chez des patients atteints de la maladie de Crohn et réfractaires à tous les traitements existants. La prochaine étape de ce programme sera la réalisation d'un essai clinique international de phase IIb pour confirmer les résultats positifs de l'étude de phase I/II.

Le second candidat médicament de TxCell, Col-Treg, est en développement pour le traitement de l'uvéite auto-immune, une maladie rare qui dispose actuellement d'options thérapeutiques très limitées. La prochaine étape de ce programme sera la réalisation d'un essai clinique de phase I/II qui visera à apporter la preuve de concept clinique.

Source : <http://www.france-biotech.org/txcell-lance-le-developpement-de-col-treg-contre-une-maladie-rare-luveite-auto-immune/>

- ***STALLERGENES***

Depuis 50 ans, Stallergenes est spécialisé dans le traitement des allergies respiratoires sévères, telles que la rhino-conjonctivite, la rhinite, mais également l'asthme allergique.

Stallergenes a obtenu le 1^{er} avril 2014 le feu vert de l'agence américaine du médicament pour Oralair[®], son comprimé d'immunothérapie indiqué dans le traitement de la rhinite allergique, avec ou sans conjonctivite, induite par les pollens de graminées. Oralair[®] est le premier comprimé d'immunothérapie sublinguale approuvé par la FDA. Déjà autorisé dans 31 pays, il se dissout sous la langue pour traiter l'allergie aux pollens de graminées.

Toutefois, selon la HAS, compte tenu de son efficacité modeste sur les manifestations cliniques de l'allergie, Oralair[®], comme Grazax, apporte un progrès thérapeutique mineur dans la prise en charge de la rhinite et de la conjonctivite allergiques déclenchées par les pollens de graminées, ayant une réponse insuffisante aux antihistaminiques et/ou aux corticoïdes, quelle que soit leur forme d'administration.

Sources : www.stallergenes.com & l'Usine nouvelle n° 3372 du 9 avril 2014
http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1250035/en/oralair

* *
*