

Diversité végétale et Industrie Pharmaceutique

17èmes journées Techniques
des Jardins Botaniques de France et des Pays Francophones
Toulouse, 20-24 juin 2011



Pierre Fabre

Bruno DAVID
Institut de recherche Pierre FABRE
Pôle Actifs Végétaux, Oncopôle
Toulouse, FRANCE

Utilisation des végétaux

Médicaments de prescription (AMM)
Médicaments OTC (*Over The Counter*) (AMM)
Phytomédicaments
Aromathérapie
Homéopathie
Alicaments, compléments alimentaires
Spécialités cosmétiques

~200 000 espèces



260 000 espèces



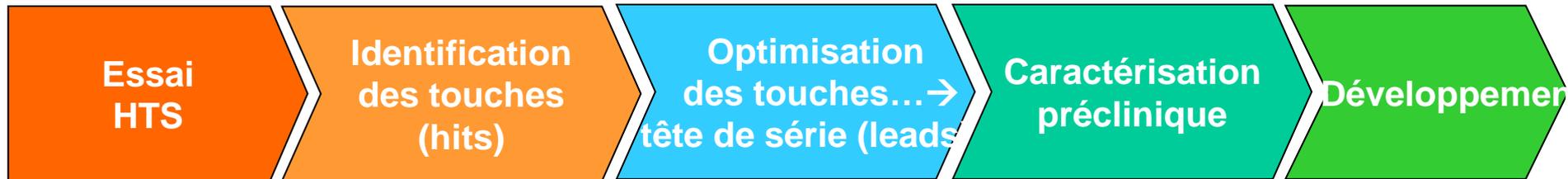
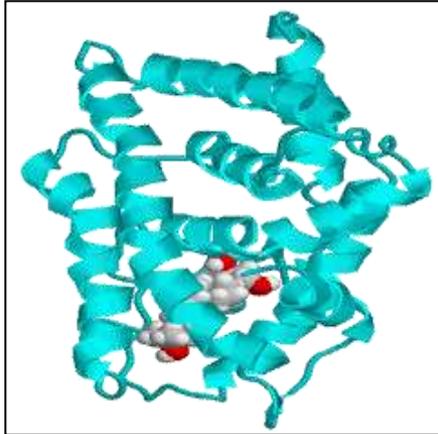
> 1,5 10⁶ espèces



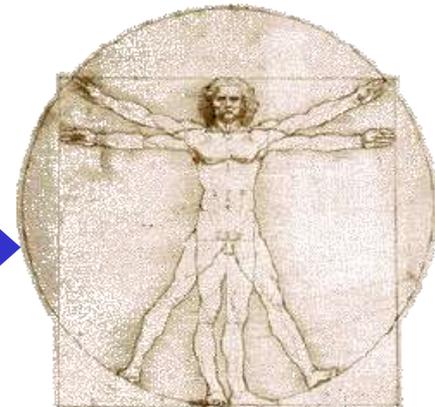
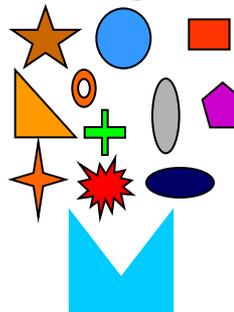
> 3 10⁶ espèces



R & D de nouvelles entités moléculaires



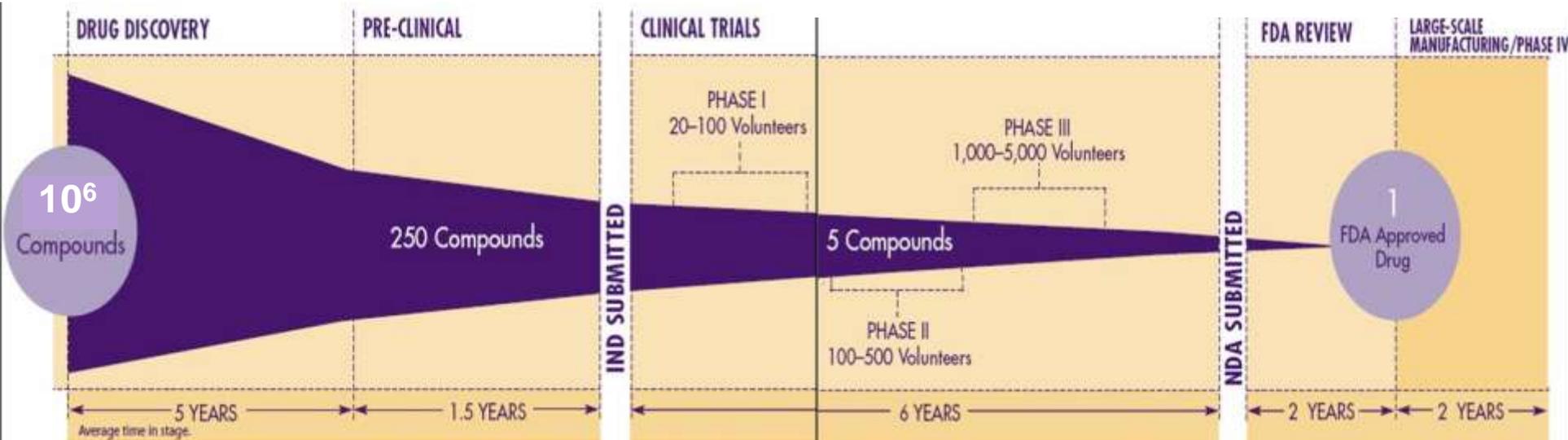
HTS : High Throughput Screening = Criblage à Haut Débit



Criblage à Haut Débit (HTS)



R & D dans Industrie Pharma



Long ~ 12 années

Cher ~ 1 milliard \$

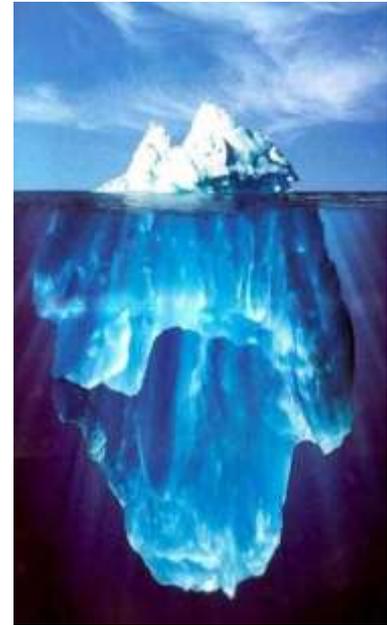
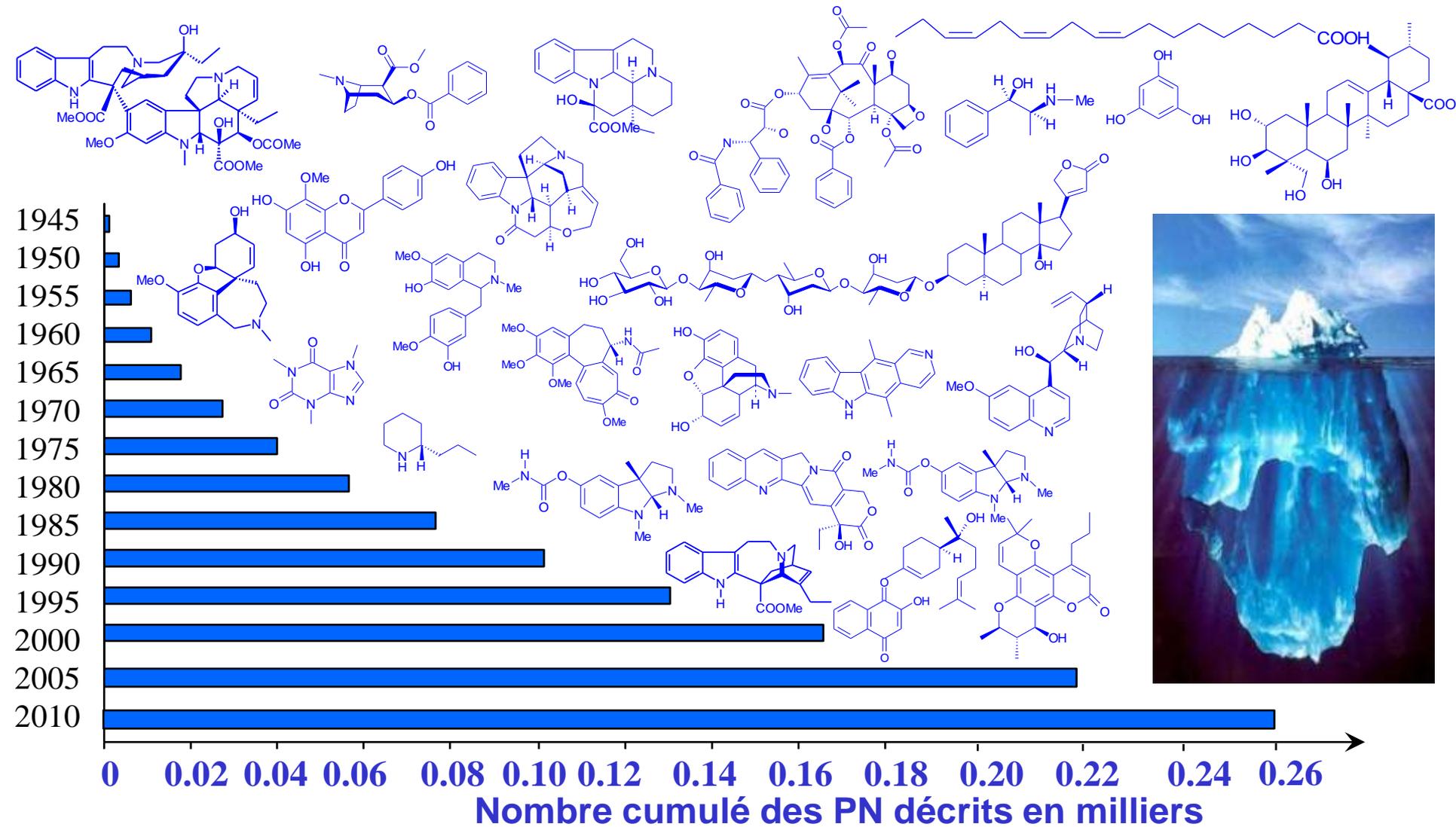
Solutions:

Criblage robotisé

Chimie combinatoire

Génomome humain → Nouvelles cibles

Produits Naturels végétaux décrits



Avantages des Produits Naturels (1)

Très grand nombre en théorie

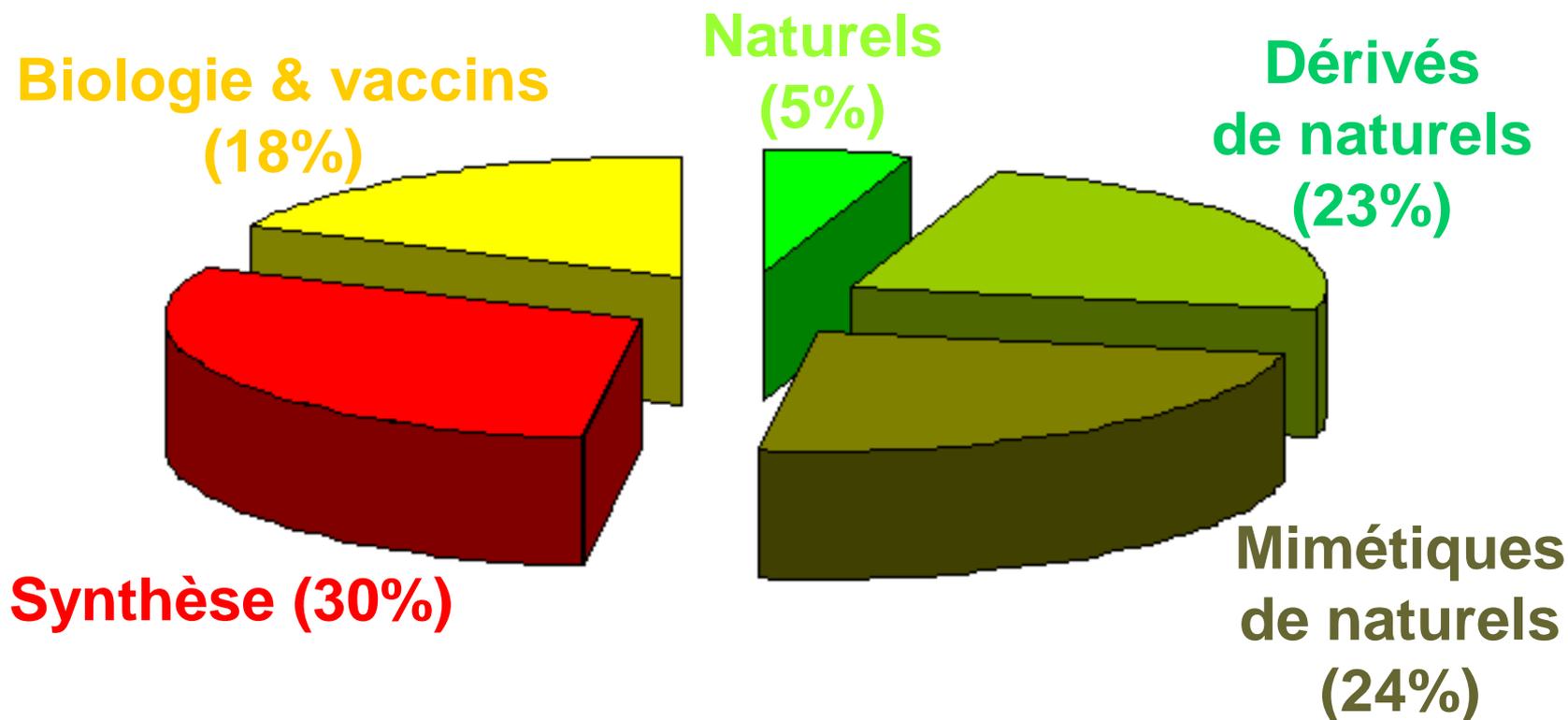
Très grande diversité chimique

Preuve du concept

Les produits naturels viennent du vivant et sont formatés pour jouer un rôle biologique

Avantages des Produits Naturels (2)

Nouvelles entités moléculaires 1981-2006



01/1981- 06/2006 = 1184 nouvelles entités moléculaires

Produits Naturels: inconvénients

Recherche longue et coût peu prévisible

Problèmes spécifiques:

- Interférences biologiques, quoi cribler?...
- Fractionnement bioguidé
- Variabilité du matériel biologique
- Re-collecte, production en grosse qté pas facile
- Produits Naturels ou dérivés?

Synthèse ou hémisynthèse difficile...

Pas facile à breveter, droits associés aux PN

**Instabilité juridique et absence règles du jeu
claires**

Problème des mélanges

- La comparaison de l'activité de composés purs est facile (IC_{50} / IC_{50} de molécules de référence)
- La comparaison de mélanges est problématique

ex: Etude pharmacologique d'extraits purifiés

abondance 10%, IC_{50} 100 μ M

abondance 1%, IC_{50} 10 μ M

abondance 0.1%, IC_{50} 1 μ M

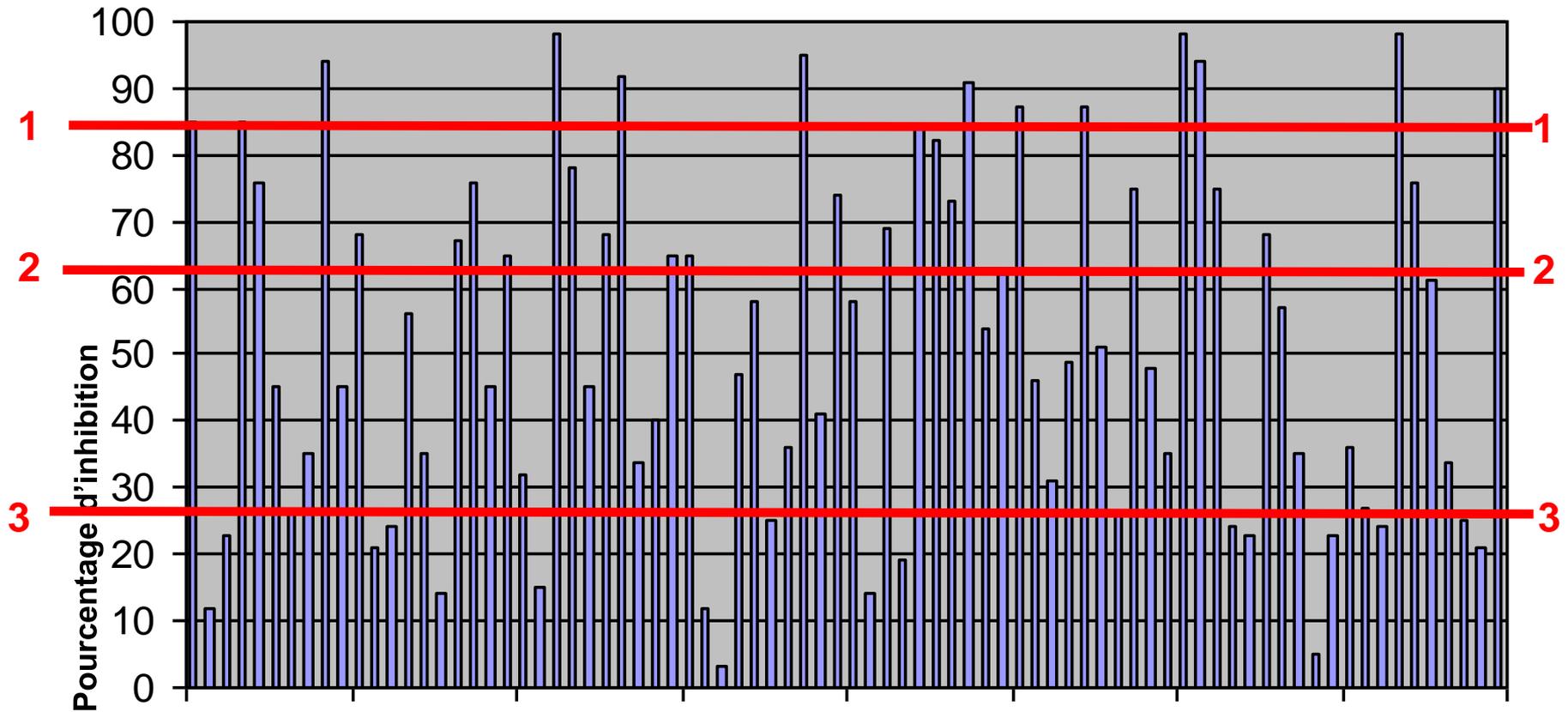
abondance 0.01%, IC_{50} 100 nM

A lots of frogs kissed...



)-1

Problèmes des mélanges



R&D Pharma & Produits Naturels

1930-1980 Déclin des Produits naturels

1980-1995 Retour avec le HTS ↗

1995-2005 PNs ↘

CombiChem ↗

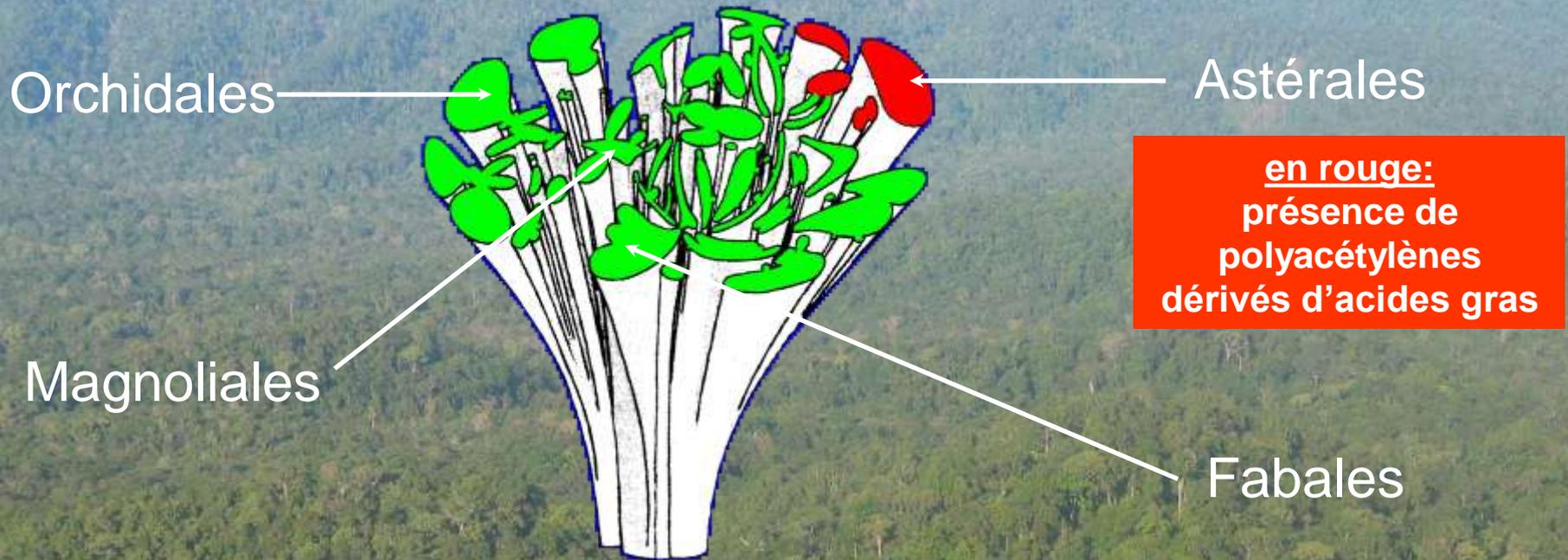
Biotechnologies ↗

Séquençage du génome humain ↗

2005- ~ Retour des PNs?

Importance de la systématique

La diversité botanique est source de diversité chimique



Corrélation entre position taxonomique et spécialisation chimique d'un végétal (Arbre de R. DAHLGREN)

Standardisation du stockage des échantillons végétaux

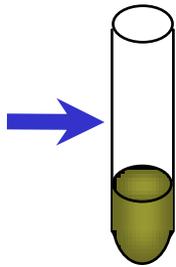
À Toulouse > 14,000 échantillons broyés !



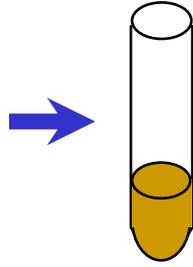
Principales étapes



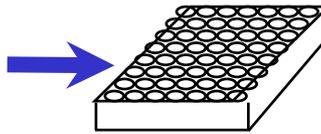
échantillon
botanique



extrait



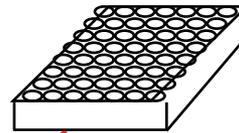
fraction
purifiée



plaques 96 puits



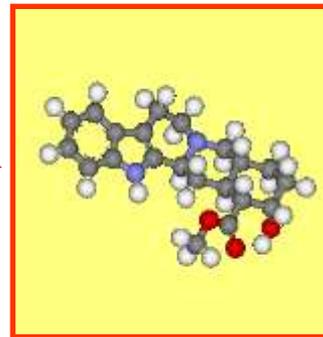
campagne de criblage



**déréplication ou
fractionnement bioguidé**



Si puits actif



Composé identifié actif

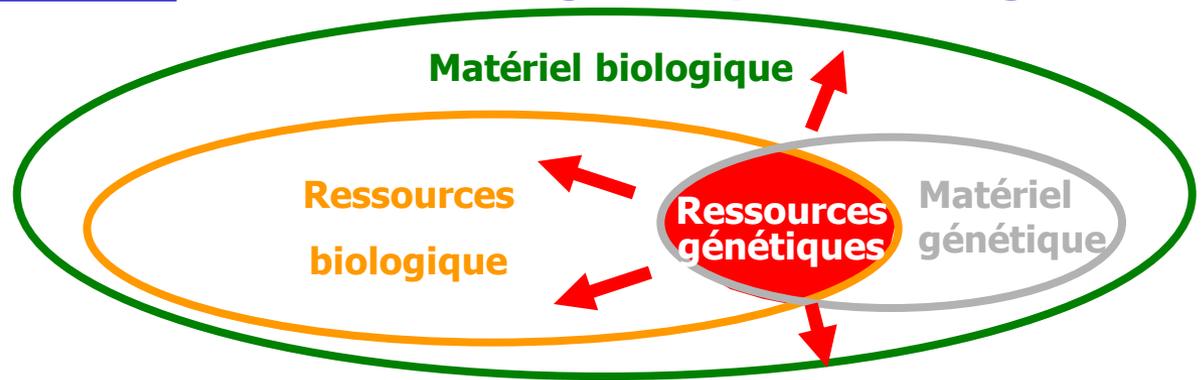
RMN 1 & 2-D SM



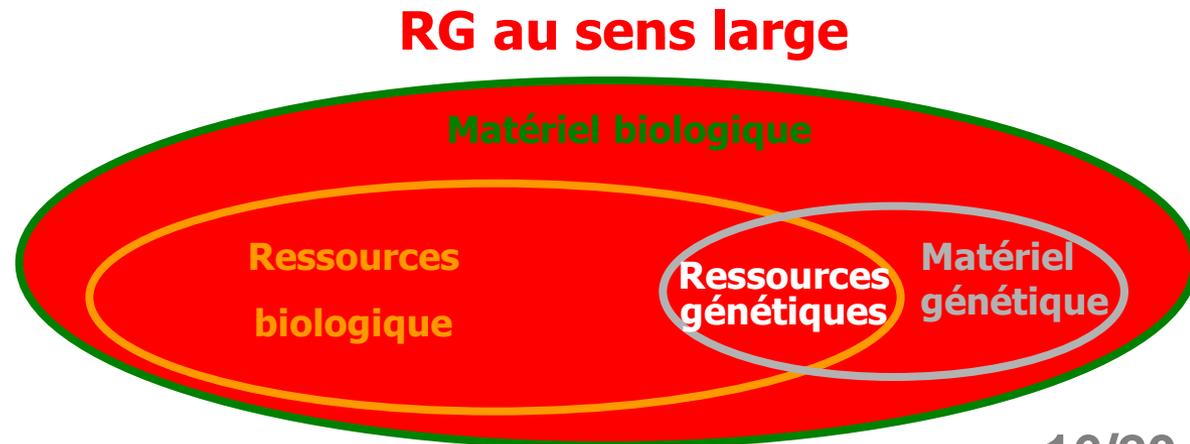
Réglementation accès biodiversité

1) Avant Application de la CBD : Pas de réglementation

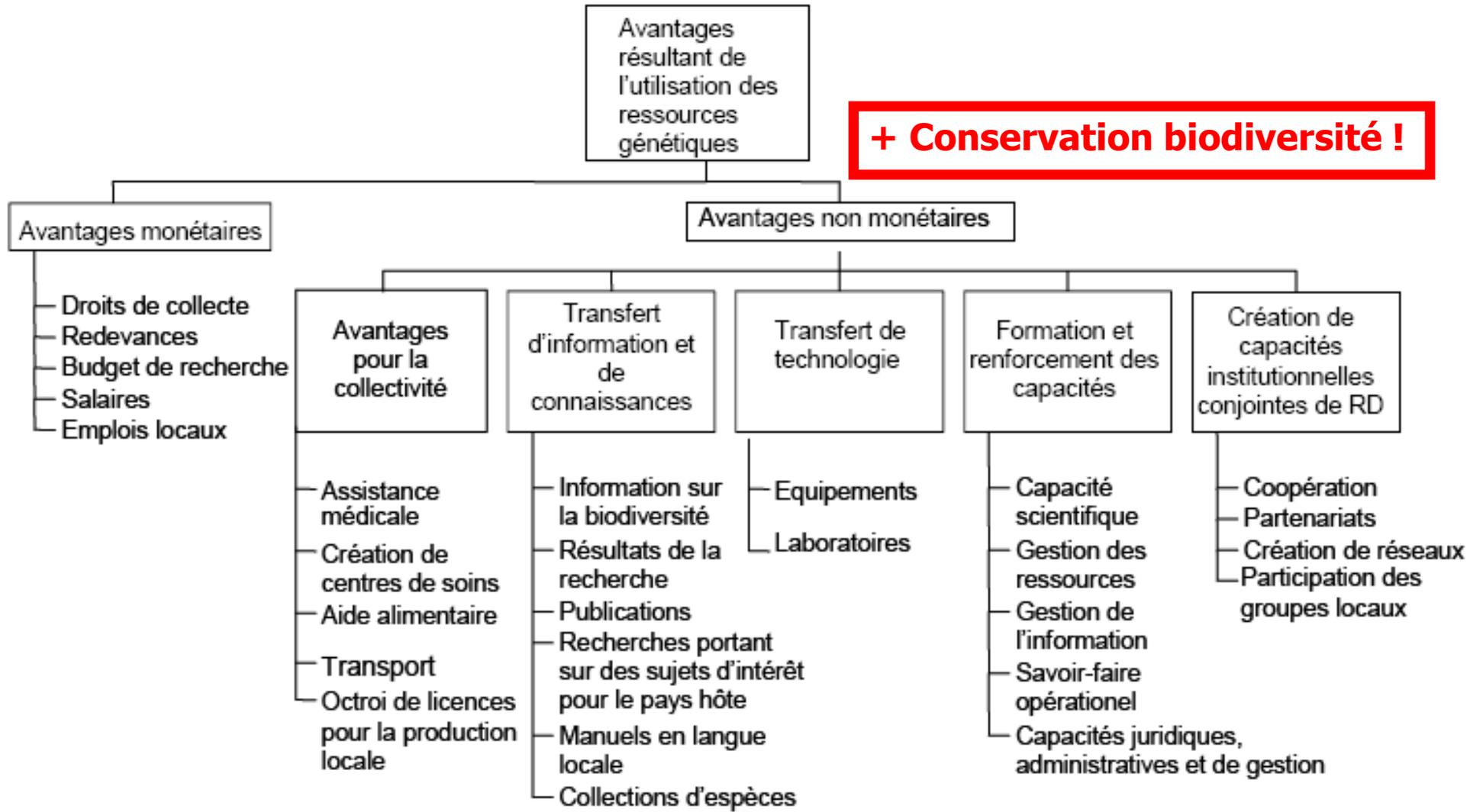
2) Après le 29 Décembre 1993 : Ressources génétiques + ? régulées



3) Suite Protocole Nagoya : Régulation accès matériel biologique

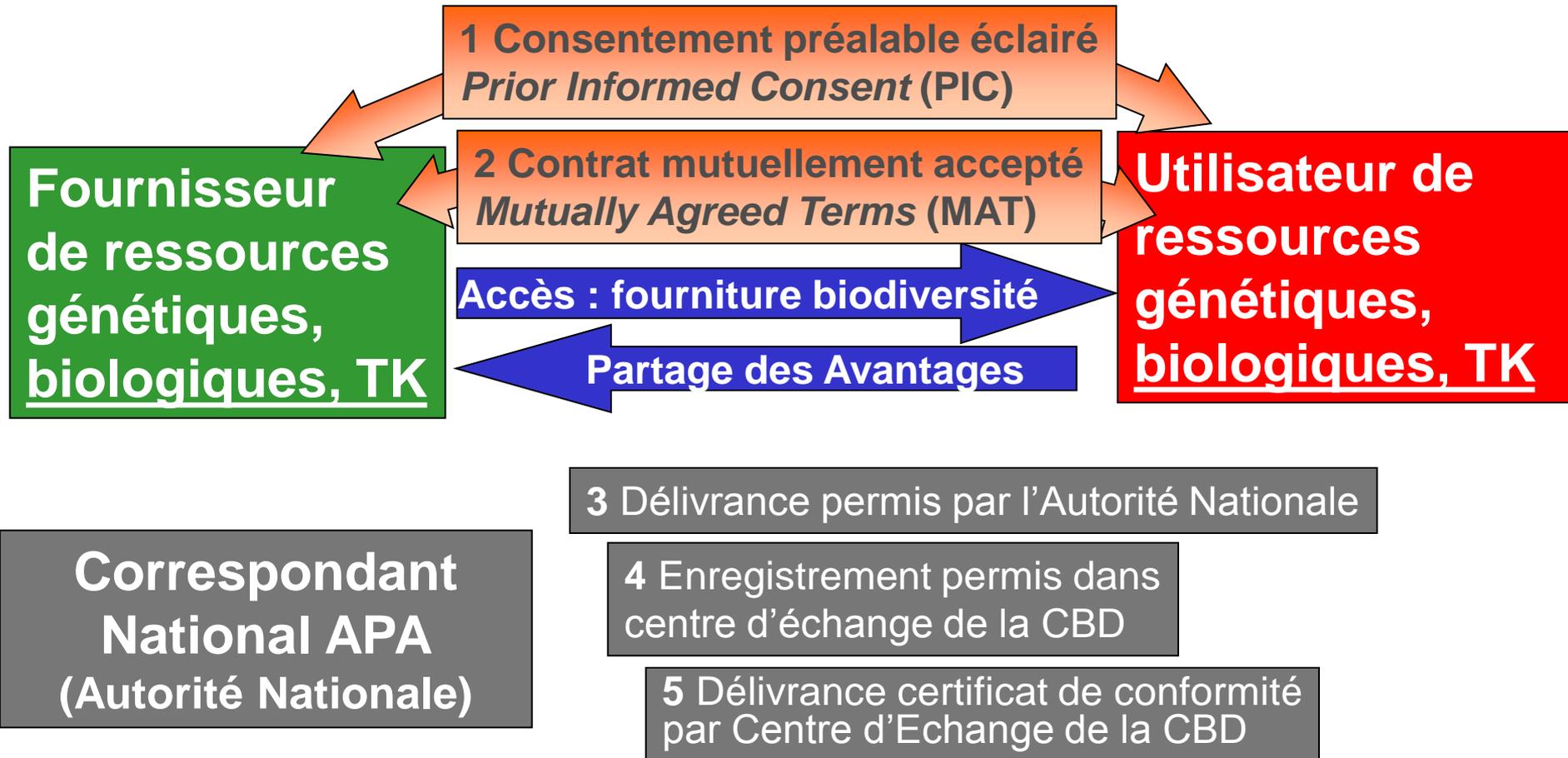


Exemples de partage des avantages



Accès : mode d'emploi

Point Focal National (NFP): Informe sur conditions d'accès aux ressources
Autorité Nationale Compétente (CNAs): Accorde l'accès aux ressources



Contrôles : Editeurs scientifiques, financement public recherche, bureaux brevets, autorités régulatrices marché ou du marketing...

Effets paradoxaux APA trop strict

• Sur recherche académique

- Accès très difficile → entrave la recherche académique
- Criminalisation des chercheurs
- Réduction des travaux de taxinomie et conservation

Biodiversity law has had some unintended effects

Moves to prevent unfair exploitation of resources could restrict conservation research.

Biodiversity law could stymie research

Tighter rules on accessing and developing genetic resources may be counterproductive for conservation.

Scientists who study the world's biodiversity are facing a dilemma: proposals to regulate access to the riches of ecological hotspots may hamper the research needed to monitor these areas.



Strike threat over jailed primatologist

Scientists in Brazil are considering strikes as a form of civil disobedience to protest over the imprisonment of a renowned primatologist. The case, they say, is a stark sign of a wider government crackdown on scientific work in tropical areas around the world.



Nature (2004), 429, 129
Nature (2007), 448, 634
Nature (2010), 463, 598
Science (2009), 323, 464-465

GLOBAL BIOLOGICAL RESOURCES

Could Access Requirements Stifle Your Research?

Sikina Jinnah¹ and Stefan Jungcun²

Scientists from developed and developing countries have expressed concerns about overly restrictive government-imposed requirements to gain access to biological resources needed for academic research (1-5).

While other non-governmental stakeholders such as indigenous groups and trade associations have been active participants in the ABS discussions, to date, academic scientists have been relatively silent. Participation does not

• Sur Industrie Pharma

Arrêt programmes de recherche sur produits naturels chez:
Abbot, BMS, MSD, Lilly, Pfizer, Sanofi, Wieth...

Take home messages...

La biodiversité végétale = réservoir de candidats médicaments pour l'industrie pharmaceutique mais il faut se dépêcher car les milieux naturels régressent très rapidement.

Pour réussir il faut :

Un accès sécurisé à la biodiversité (CBD, Nagoya)

Des cibles adaptées aux produits naturels

Préparer des dérivés très vite pour QSAR

Passer rapidement *in vivo* pour établir de la PI

Ce type de recherche devrait être un outil synergique de développement durable