

# Plantes médicinales

## Plantes à traire?

**Dr Sissi Miguel**

Ingénieur-Docteur

Département Recherche et Développement

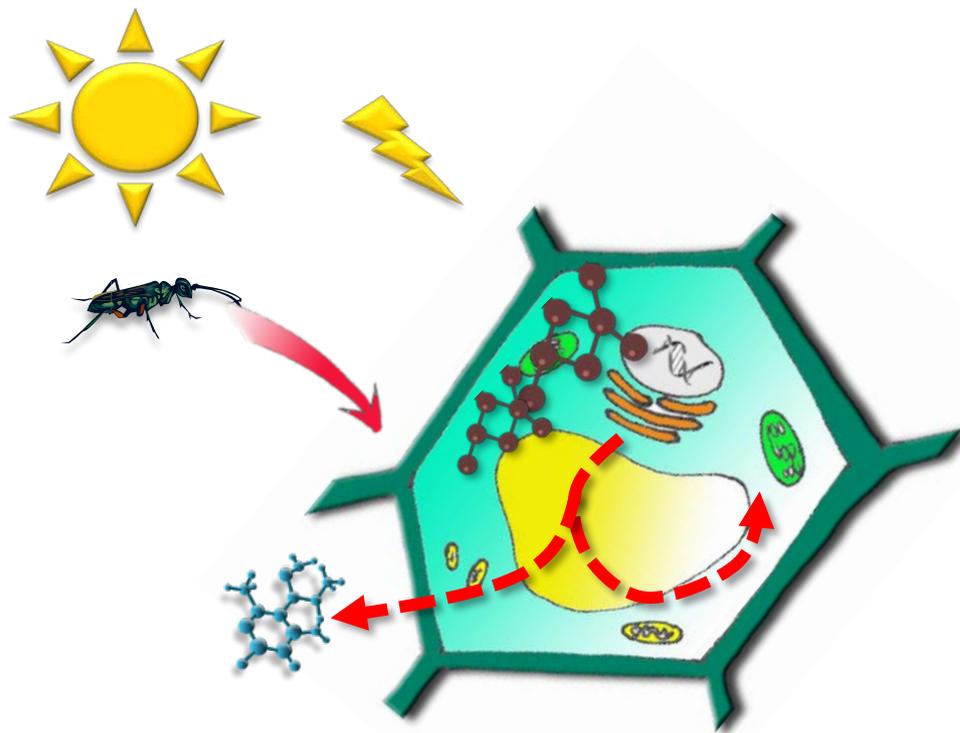
Plant Advanced Technologies PAT

*sissi.miguel@plantadvanced.com*



# Métabolisme secondaire des végétaux

Métabolisme primaire = métabolisme de base



## Polyphénols

- Flavonoïdes
- Stilbènes

## Terpènes

- Composés à HE
- Caroténoïdes

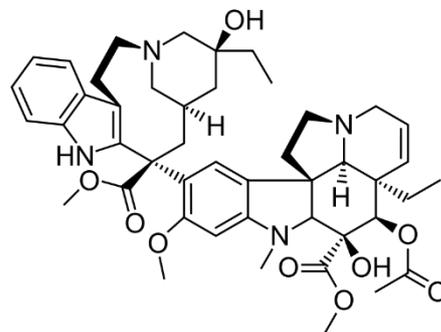
## Alcaloïdes

- Indoliques
- Tropaniques

Métabolisme secondaire = métabolisme de l'adaptation  
Réponse/tolérance aux stress biotiques ou abiotiques

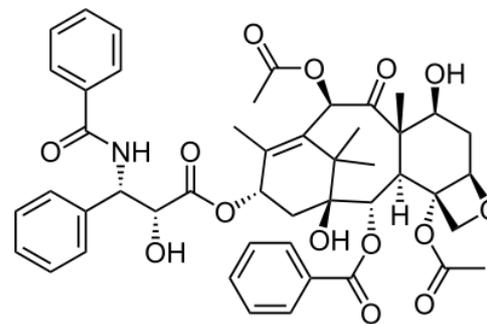
# Les plantes comme source de médicaments

*Catharanthus roseus*



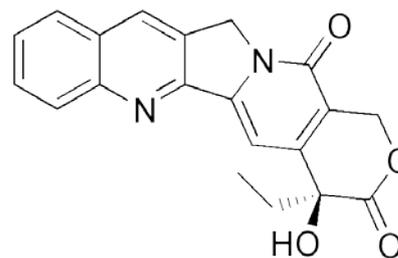
Vinblastine

*Taxus baccata*



Taxol

*Camptotheca acuminata*



Camptothécine

# Quelle ressource végétale pour répondre aux besoins en ingrédients actifs végétaux ?



- ❖ **Des plantes facilement disponibles**

  - Biodiversité végétale concentrée dans les zones équatoriales

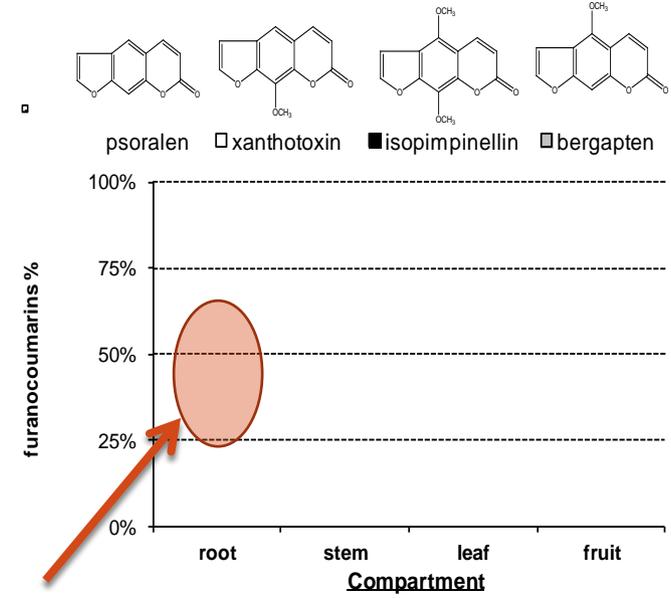
- ❖ **Une matière végétale fortement titrée en principes actifs**

- ❖ **Moyens de production actuels:**

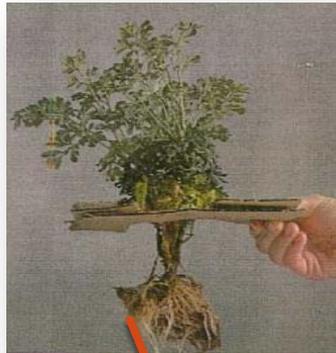
  - Extraction à partir de biomasse/plantes entières
  - Synthèse chimique
  - Technologie des bioréacteurs de cellules végétales

# Observations de laboratoire (LAE)

*Ruta graveolens*



## Cultures hydroponiques



*Ruta graveolens*



*Taxus baccata*



*Datura innoxia*

Plantes de 6 mois :  
3.8 mg (+/- 1.7 mg) de furanocoumarines  
Exsudé par les racines en 24h

Plants de 3 ans :  
0.20 mg (+/- 0.16 mg) de paclitaxel  
Exsudé par les racines en 24h

Plantes de 2 mois :  
0.7 mg (+/- 0.17 mg) d'alkaloïdes tropaniques  
Exsudé par les racines en 24h

## Après perméabilisation

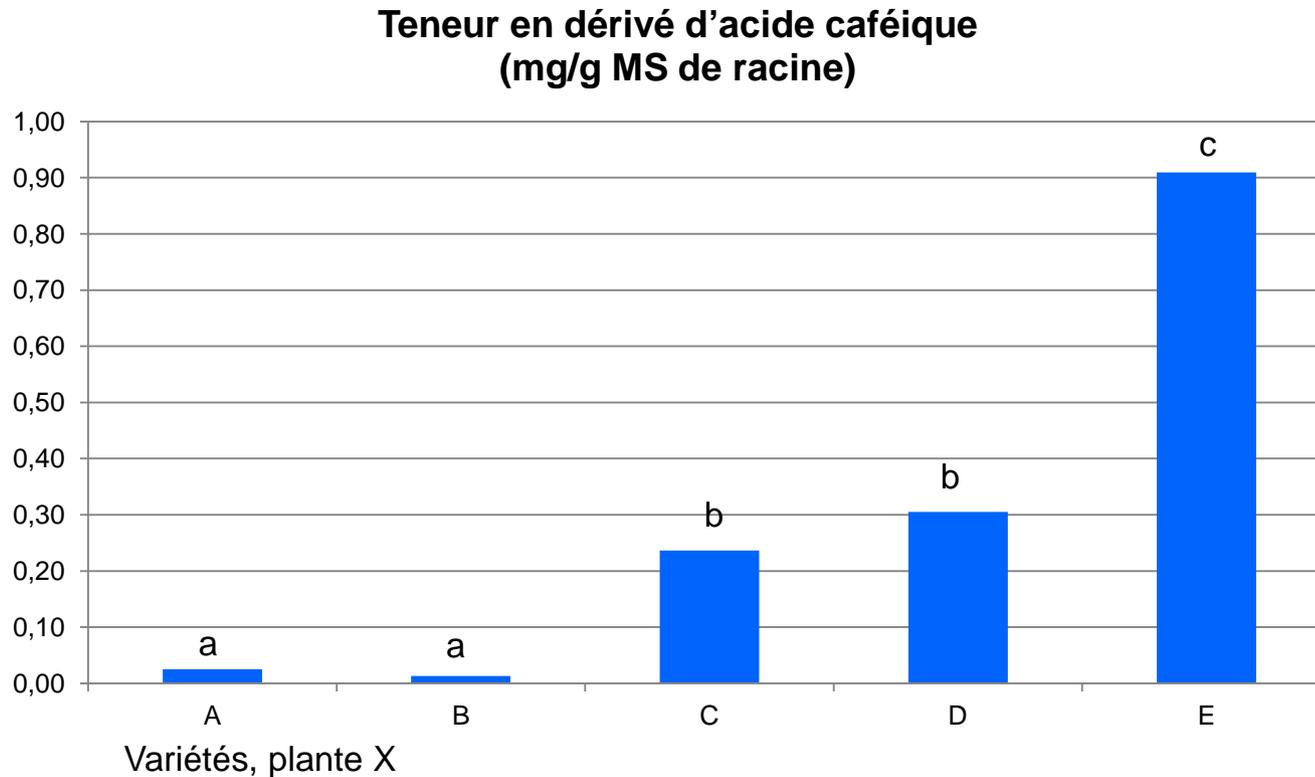
4.5 mg (+/- 1.2 mg) de furanocoumarines  
Exsudé par les racines en 24h

2.1 mg (+/- 1.0 mg) de paclitaxel  
Exsudé par les racines en 24h

5.0 mg (+/- 1.5 mg) d'alkaloïdes tropaniques  
Exsudé par les racines en 24h

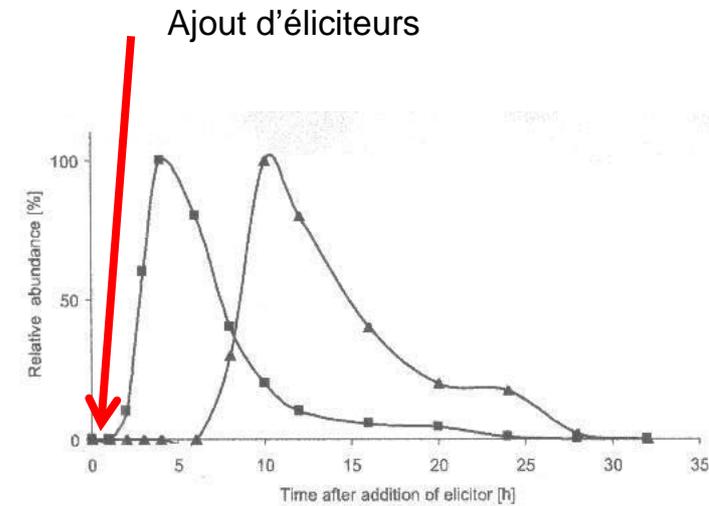
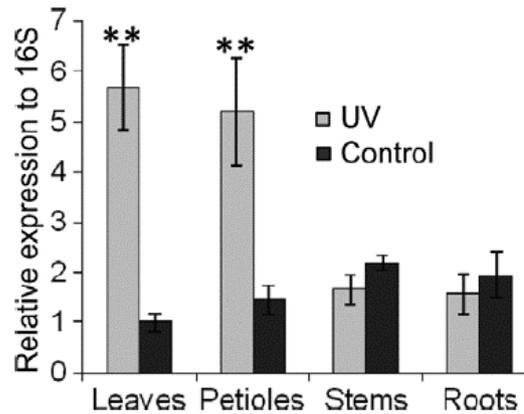
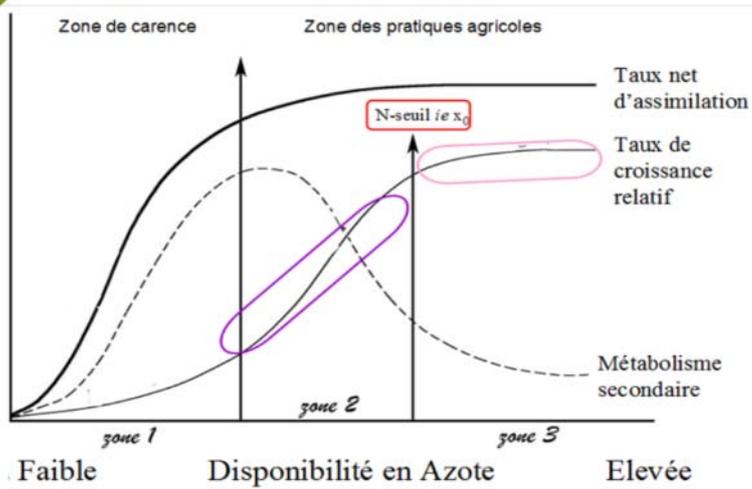
## ► Composante Génétique

Variabilité intra-spécifique



## ► Composante Environnement

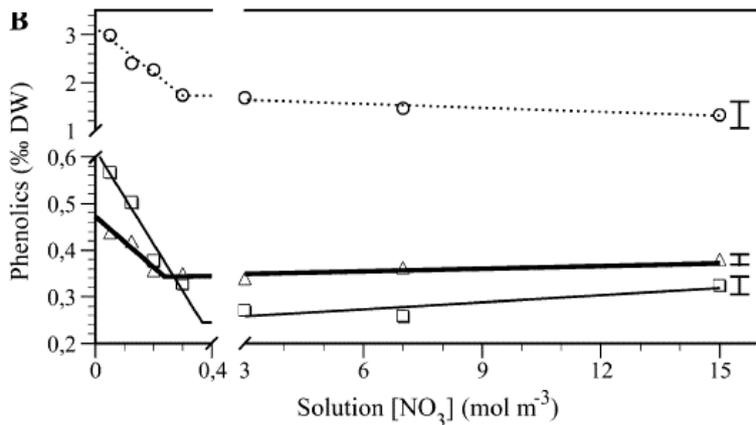
- Nutrition
- Facteurs abiotiques
- Facteurs biotiques



Suivi de l'expression de l'orf *c2'h*

Larbat *et al.*, JBC 2007

Vialart *et al.*, Plant J 2012



Le Bot *et al.*, J Exp Bot 2009

+ Société créée en 2005 à Nancy - France  
(essaimage de l'INPL-ENSAIA/INRA)

+ Cotée sur NYSE Euronext depuis juillet 2009

+ Récompensée : Concours du Ministère de la Recherche, tremplin  
Entreprise (Sénat-ESSEC), Lauréat 2006 Prix Pierre Potier « L'innovation  
en chimie au bénéfice de l'environnement »

+ Aujourd'hui composée de 25 personnes



## Objectifs:

- Développer des **plateformes végétales innovantes**
- Produire des molécules naturelles rares** à destination des marchés cosmétiques et pharmaceutique
- Préserver et valoriser les ressources végétales**

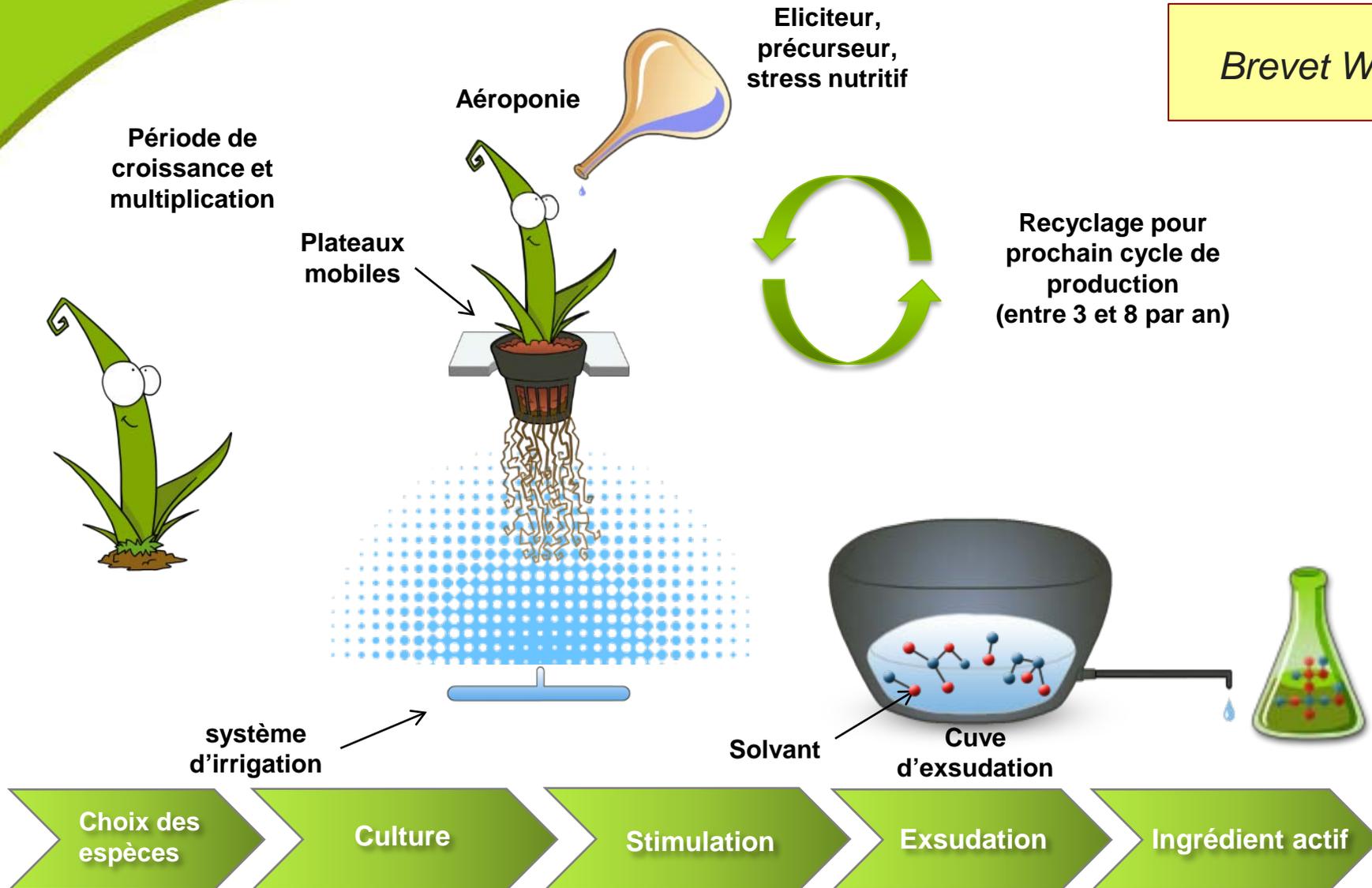


# PAT plantes à traire<sup>®</sup>

Un nouveau procédé de production d'actifs naturels  
à partir de végétaux

# PAT Plantes à traire<sup>®</sup>: une nouvelle technologie pour produire des actifs de plantes par exsudation racinaire.

*Brevet WO0133942*



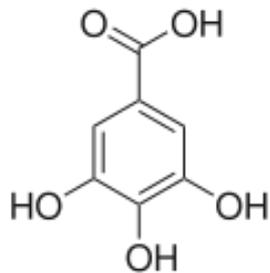
- + Procédé écologique : **préservation des plantes** et production durable
- + Accès à des composés à **haute valeur ajoutée** issus de **plantes rares** ou difficiles à cultiver (>200 espèces)
- + Accès à des **profils phyto-chimiques uniques** - meilleure pureté
- + Racine : partie la **plus riche** de la plante et la moins étudiée
- + **Haut rendement** par la stimulation
- + Echelle de production **facile et rapide** à adapter
- + **Sécurité** d'approvisionnement



→ Une opportunité pour produire ou revisiter des « hits » issus de végétaux

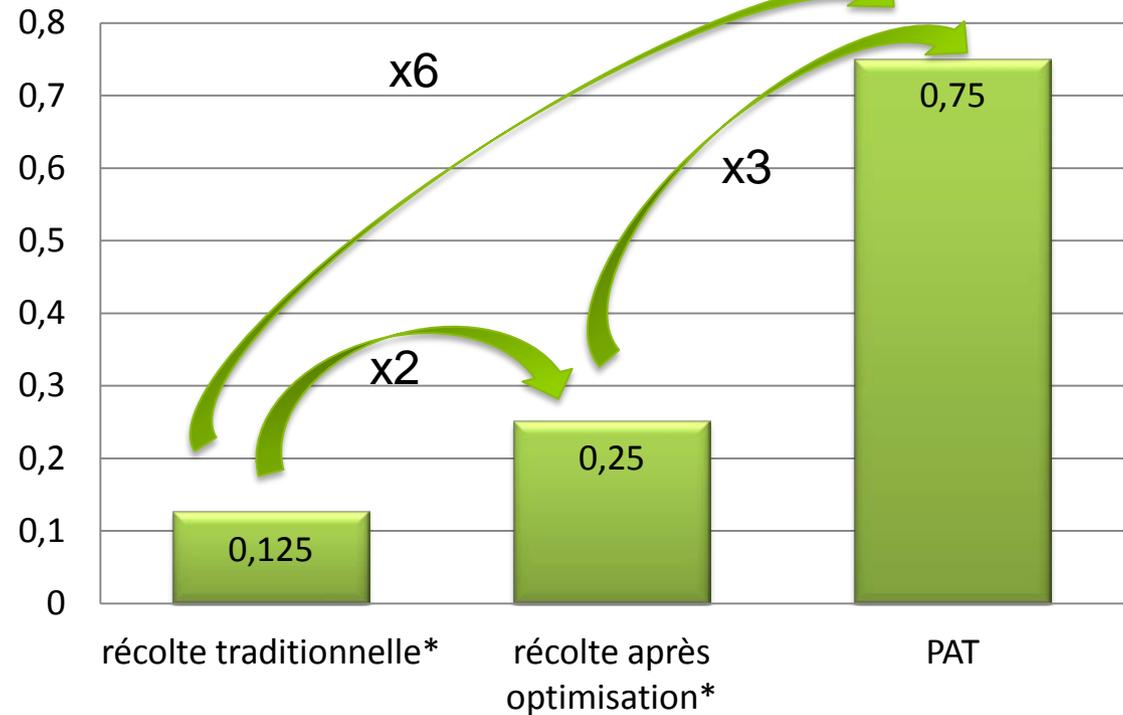
Processus de production : 4000m<sup>2</sup> de serre instrumentée incluant le **management de la qualité** selon ISO9001





Acide gallique et dérivés

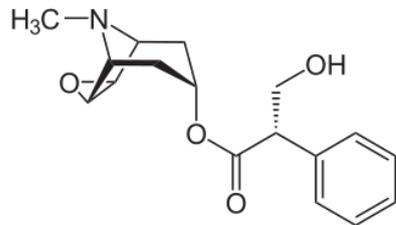
Rendement en polyphénols (g/m<sup>2</sup>/an)



par élicitation

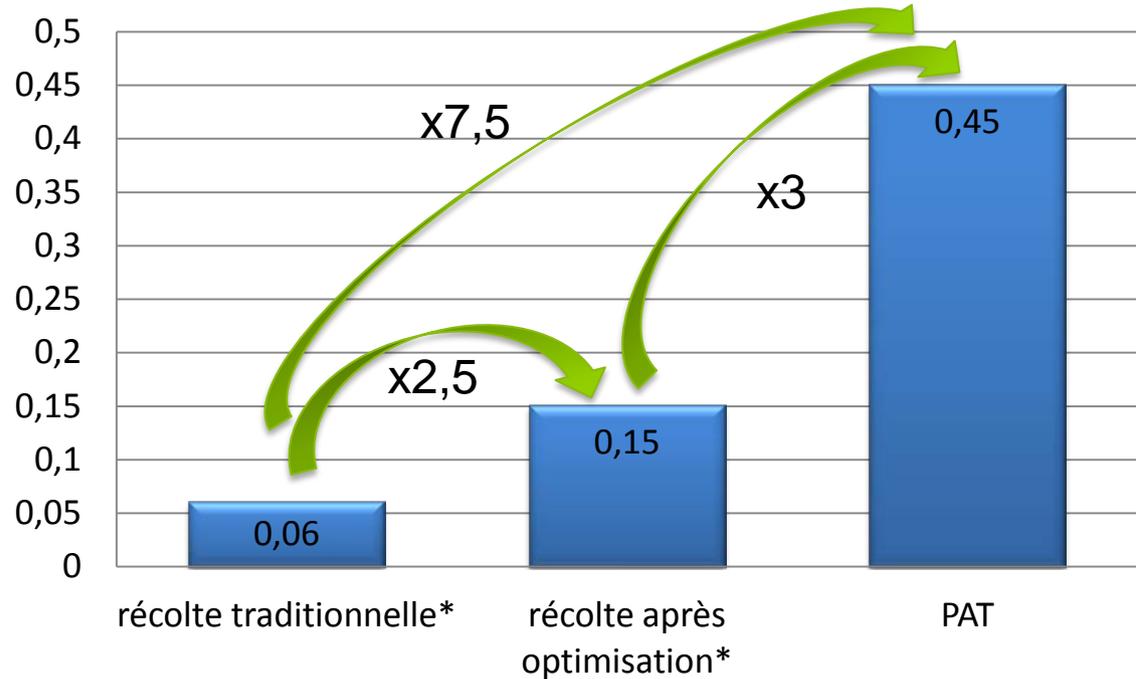
→ Dans ces conditions de rendement  
1000m<sup>2</sup> de production = 6000 m<sup>2</sup> en champ !

## *Datura innoxia*



Scopolamine et apparentés

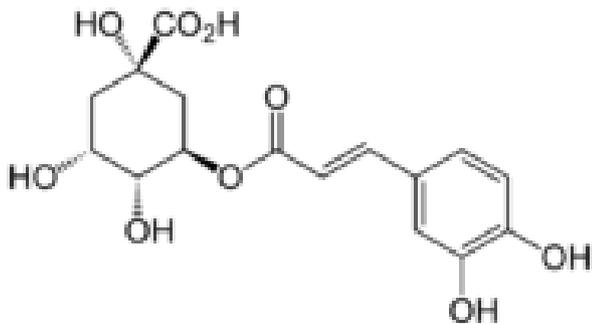
### Rendement en alcaloïdes (g/m<sup>2</sup>/an)



**par ajout de précurseurs  
phenylalanine et ornithine**

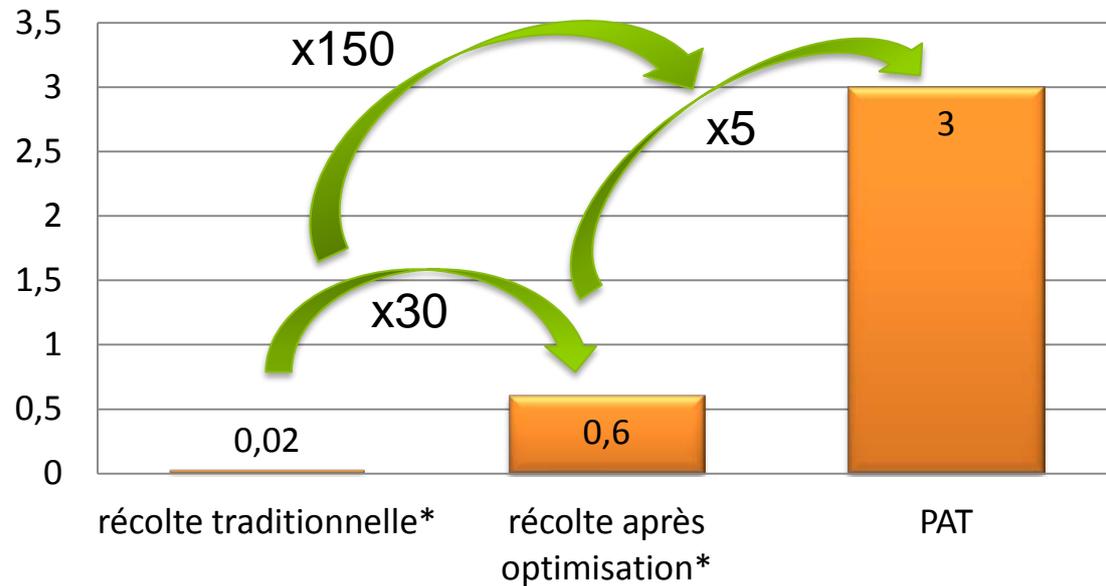
→ Dans ces conditions de rendement  
1000m<sup>2</sup> de production = 7500m<sup>2</sup> en champ !

# PAT plantes à traire<sup>®</sup>: Exemples de rendements



Acide chlorogénique et dérivés

## Rendement en dérivés d'acide caféique (g/m<sup>2</sup>/an)



**par optimisation  
du milieu nutritif**

→ Dans ces conditions de rendement :  
1000m<sup>2</sup> de production = 15 ha en champ !

2 axes de recherche en Ingénierie métabolique:

- ❖ Elucidation **des voies métaboliques** de molécules d'intérêt pour l'industrie des cosmétiques : **identification d'enzymes clefs** pour une surproduction des composés
- ❖ Elucidation **du processus de formation des senteurs** chez des plantes à parfum

1 axe de recherche en Chimie:

Développement de nouvelles molécules à partir des extraits PAT

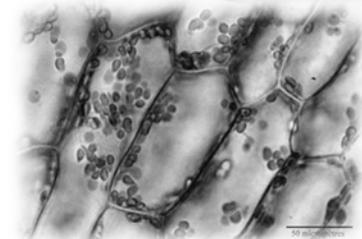
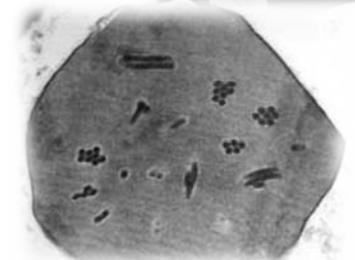
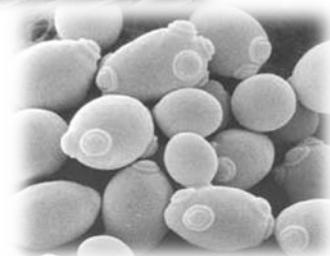
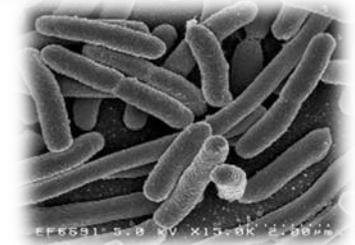
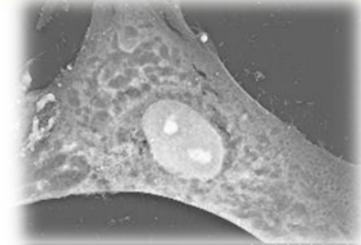


Développement de composés avec différentes activités:

- ❖ Composés **antioxydants**
- ❖ Composés **anti-âge**
- ❖ Composés **blanchisseur de la peau**
- ❖ Composés **antibactériens et antifongiques**
- ❖ Composés **anticancéreux**
- ❖ Composés **anti-inflammatoire**
- ❖ Composés **contre Alzheimer**

- ❖ **Protéines recombinantes** : Protéines produites par une cellule dont l'information génétique a été modifiée
  
- ❖ Domaines d'application : thérapie humaine, thérapie animale, industrie, recherche, ...  
Anticorps, vaccins, antigènes, hormones de croissance, enzymes,...

- **Les cultures cellulaires animales** : 40% des protéines thérapeutiques
- **Les procaryotes** : 30% des protéines thérapeutiques
- **Les levures** : 18% des protéines thérapeutiques
- **Le système d'expression Baculovirus-Cellules d'insectes**
- **Les animaux transgéniques**
- **Les végétaux:**
  - > **1<sup>ère</sup> protéine recombinante** thérapeutique végétale approuvée : taliglucérase  $\alpha$
  - > Coûts d'extraction et de purification très élevés : **80% du coût de production**



**Quelle alternative pour ces problèmes d'extraction ?**



Plantes avec la capacité **de sécrétion des protéines** à l'extérieur des tissus végétaux



**LES PLANTES CARNIVORES**



# PAT Friday<sup>®</sup>

Un nouveau système d'expression  
pour la production de protéines recombinantes végétales

# PAT Friday<sup>®</sup>:

Procédé de production de protéines recombinantes par des plantes carnivores génétiquement modifiées

Application de la technologie PAT Friday<sup>®</sup> à deux genres de plantes carnivores

➔ du genre *Drosera*

➔ du genre *Nepenthes*

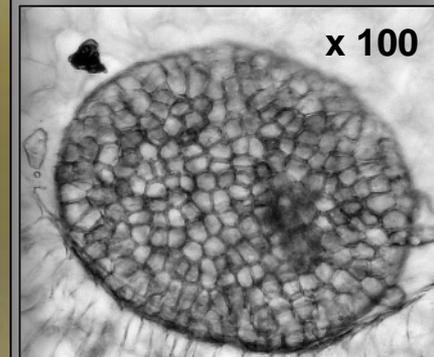
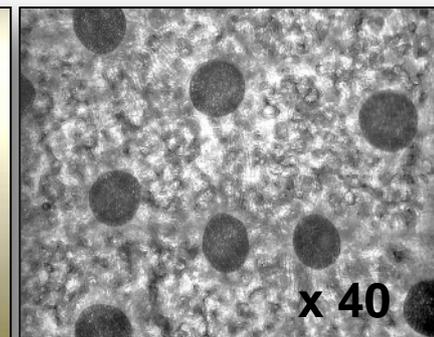
*Drosera capensis*



Poils glanduleux  
sécrétant un  
mucilage



*Nepenthes x ventrata*



▲  
Glandes sur la partie  
basse de l'urne  
sécrétant du liquide  
digestif

## ❖ Réduction du coût de production d'une protéine d'intérêt:

- Production des protéines à l'**extérieur de la biomasse végétale** dans le fluide digestif
- **Seulement une dizaine de protéines** présentes dans les sécrétions
- Etape d'**extraction éliminée** et étape de **purification facilitée**

## ❖ Production continue de protéines :

- Plante **non détruite, ni amoindrie** par les récoltes
- **Récoltes facilitées** : Organes sécréteurs facilement accessibles
- Plusieurs récoltes **successives** avant la sénescence des pièges
- **Fort renouvellement** des pièges

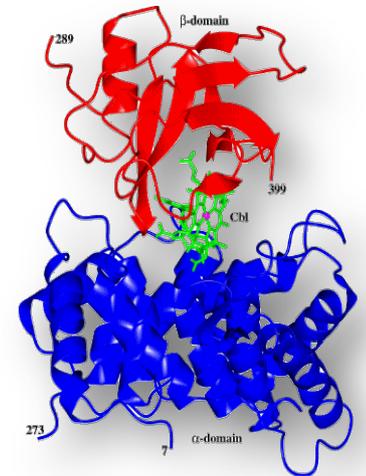
## ❖ Production en conditions stériles (dans la cas de *Nepenthes*)

## ❖ Inactivation facilitée et directe des protéases : alcalinisation et ajout d'inhibiteurs des protéases dans les sécrétions



Transformation génétique par des gènes codant:

- pour des **protéines marqueurs**: GFP et GUS
- pour des **protéines humaines**: facteur intrinsèque, interféron  $\gamma$ , anticorps
- pour des protéines en vue d'une **application médicale et/ou vétérinaire**: sérine protéases.



# Merci de votre attention

## Remerciements à tous nos collaborateurs

### R&D:

- Equipe “Plante A Traire”: Adeline Sabri, Léa Rangoni, Justinne Thomas
- Equipe “ Ingénierie métabolique”: Léonor Duriot, Dr. Carole Gavira
- Equipe “PAT Vendredi”: Dr. Sissi Miguel, Estelle Nisse, Cindy Michel
- Equipe Chimie: Dr. Damien Boeglian

### PRODUCTION:

Aline Reynault, Jean-Marc Lainé, Hubert Antoire, Gary Lainé

### DIRECTION:

Jean-Paul Fèvre, Prof. Frederic Bourgaud, Dr. Paul Hannewald, Benoit Mignard, Prof. Eric Gontier, Dr. Jean-François Ginglinger

### LAE:

Dr. Alain Hehn, Prof. Armand Guckert

