

FICHE PROJET EUROPEEN

ACRONYME : OPTIMALG

NOM COMPLET DU PROJET	OptimALG for Optimized microalgae genetically engineered for the production of new therapeutical antibodies		
NUMERO DE CONVENTION	20 ^E 08034		
DATE DE DEBUT	04/01/2021		
DATE DE FIN	30/06/2022		
COORDINATEURS	MOLLET Jean-Claude		
• Etablissement(s)	• Laboratoire(s)	• Responsable(s)	• Partenaire(s)
URN	GLYCOME V	BARDOR Muriel	E-ZYVEC
CONTACT	jean-claude.mollet@univ-rouen.fr		
SITE INTERNET DU LABORATOIRE ET PROJET			

DESCRIPTION DU PROJET

RESUME	Projet soutien collaboratif d'innovation sur l'optimisation de la production d'anticorps anti-cancéreux chez les microalgues : OptimALG for Optimized microalgae genetically engineered for the production of new therapeutical antibodies. Les biomédicaments sont des molécules complexes d'origine biologique utilisées en santé humaine. Parmi ceux-ci, les anticorps monoclonaux (mAbs) représentent le cheval de bataille de l'industrie pharmaceutique car ils sont utilisés pour traiter des cancers, des maladies infectieuses et auto-immunes. Ce marché est en pleine croissance. Les mAbs sont actuellement produits majoritairement à partir de cellules de mammifères comme les cellules CHO (Chinese Hamster Ovary) (Walsh, 2018). Ceci est dû à la forte capacité de croissance de ces cellules, leur capacité à sécréter dans leur milieu de culture des protéines en quantités significatives. Cependant, ces systèmes présentent des écueils comme un coût très élevé de production, des risques de contaminations par des virus ou prions, une grande hétérogénéité de production (Elvin et al., 2013). En raison de ces limitations, il existe un intérêt croissant pour développer des systèmes d'expression alternatifs pour la production de mAbs. Dans ce contexte, les plantes ont émergé. Cependant, la production de mAbs à partir de plantes nécessite la mise en place d'une technologie de production entièrement nouvelle nécessitant des serres et des savoir-faire non maîtrisés actuellement par l'industrie pharmaceutique. En revanche, les microalgues sont des microorganismes unicellulaires photosynthétiques qui présentent les mêmes avantages que les plantes tout en se cultivant dans des bioréacteurs comme les cellules CHO. Les milieux de culture utilisés sont bien meilleur marché (0,002 USD par litre) que ceux utilisés pour les cellules CHO, en particulier pour les microalgues photosynthétiques pour lesquelles la lumière du soleil entraîne la production de biomasse (Rosales-Mendoza et al., 2020). L'Université de Rouen Normandie via les travaux de recherche du laboratoire Glyco-MEV sous la direction du Professeur Muriel BARDOR a démontré qu'il était possible d'utiliser la microalgue <i>P. tricornutum</i> pour produire un anticorps
--------	--

	monoclonal dirigé contre le virus de l'hépatite B glycosylé et fonctionnel (Vanier et al., 2015 ; Vanier et al., 2018). Cette preuve de concept est actuellement en cours d'élargissement. En effet, dans le cadre du projet H2020 - PharmaFactory (2017-2022, https://pharmafactory.org/), nous produisons de façon recombinante dans <i>P. tricornutum</i> des anticorps bispécifiques anti-HIV d'intérêt pour la société espagnole Albajuna Therapeutics (https://www.irsicaixa.es/en/albajunatherapeutics-sl). De plus, dans le cadre du projet de maturation AlgaTHERA financé par Normandie Valorisation, le laboratoire Glyco-MEV produit actuellement dans <i>P. tricornutum</i> des mAbs anti-cancéreux, l'objectif étant à l'échéance de septembre 2021 de créer une start-up capable de produire à partir de <i>P. tricornutum</i> des mAbs à intérêt thérapeutique. Normandie Valorisation finance actuellement le porteur du projet de start up, Mme Christine Oden qui est en charge de la préfiguration de l'entreprise. Afin de maximiser les chances de réussite de ce projet d'entreprise, il nous faut augmenter le rendement de production des mAbs anti-cancéreux. En effet, même si <i>P. tricornutum</i> est capable de produire des mAbs fonctionnels, le rendement de production reste faible et non compétitif par rapport aux cultures de cellules de mammifères. De plus, pour certaines applications thérapeutiques, il sera nécessaire de modifier et d'humaniser les processus de glycosylation de la microalgue. Ces 2 problématiques ont été identifiées dès l'automne 2019. En tant que coordinateur, le laboratoire Glyco-MEV avait donc déposé en octobre 2019 (phase 1) et en Mai 2020 (Phase 2) un projet ANR PRCE intitulé MAGENTA (cf. document scientifique fourni).
OBJECTIFS	Comme mentionné, il est actuellement possible de produire des mAbs dans la microalgue <i>P. tricornutum</i> mais le rendement de production est faible. De telles productions ont été réalisées en utilisant le promoteur inductible Nitrate Réductase (NR). Dans le projet OptimALG, nous prévoyons de travailler sur la sécrétion et le rendement de production des mAbs recombinants produits dans <i>P. tricornutum</i>. Cela se fera par la production de 2 anticorps anti-cancéreux : 1- Herceptin (TrastuzumAb, mAb qui est prescrit pour les cancers du sein métastatiques ou non sureprimant le récepteur Her2 et dans les cancers gastriques métastatiques 2- RituximAb (Rituxan et MabTHERA) qui est prescrit pour soigner les leucémies lymphoïdes chroniques, les lymphomes non hodgkiniens et les polyarthrites rhumatoïdes. A eux deux, ces mAbs représentaient en 2018 un marché de 15,8 Milliards de dollars américains (Lu et al., 2020). Leurs brevets ont expiré en 2018 et 2017, respectivement. A l'issue du projet OptimALG, si le rendement de production est accru comme escompté, nous espérons être en mesure de proposer un système de production alternatif qui permet de produire ces anticorps à moindre coût et en réduisant l'empreinte carbone en accord avec les attentes sociétales et les enjeux et priorités nationales du Grand Défi « Biomédicaments » (https://www.gouvernement.fr/grand-defi-biomedicaments-ameliorer-les-rendements-etmaitriser-les-couts-de-production).
IMPACTS ATTENDUS ET FINALITE	D'un point de vue économique, les résultats novateurs obtenus à l'issue de ce projet seront au bénéfice du territoire normand puisque ces résultats seront utilisés par la start-up AlgaTHERA, start-up actuellement en maturation et préfiguration financée par Normandie Valorisation. La création de cette start-up sur le territoire normand est envisagée en septembre 2021. Les résultats obtenus seront aussi importants pour la société e-Zyvec, partenaire de ce projet puisqu'ils permettront au travers de ce partenariat public-privé d'asseoir le

	positionnement de la société comme un acteur important et incontournable dans le secteur de la bio production et de l'industrie pharmaceutique. Enfin, ce projet permettra de former de nouvelles ressources humaines dans le secteur de la bio production en région Normandie, secteur pourvoyeur d'emploi dans les mois et années à venir. En effet, la volonté nationale de localiser ou relocaliser les usines de production des biomédicaments et du vaccin anti-COVID sur le territoire régional et national aboutira nécessairement à la création de nouveaux emplois. D'un point de vue sociétale, l'obtention des résultats obtenus au travers de ce projet permettra également de faire avancer le développement de la bioéconomie car l'utilisation des microalgues pour la production des biomédicaments devraient réduire l'empreinte carbone globale tout en réduisant les coûts de production de ces biomédicaments. Ceci devrait faciliter l'accès de ces biomédicaments à tous répondant ainsi à l'enjeu national du grand défi biomédicament et à certains objectifs de développement durable fixés par l'ONU (objectifs Bien-être et Santé et consommation et production durables). D'un point de vue scientifique, après validation par Normandie Valorisation, les résultats obtenus seront brevetés si possible puis valorisés en termes de publications scientifiques, de communications scientifiques dans des événements nationaux et internationaux.
RESULTATS	
MODALITES DE FINANCEMENT	BUDGET TOTAL : 135 830,28 €
Niveau de soutien FEDER / FSE / FAEDER	67 915,14 €
Niveau de soutien Région	67 915,14 €
Nombres de personnes travaillant sur le projet	2 techniciens et 1 ingénieur
L'Europe s'engage en Normandie avec le Fonds Européen de Développement Régional	