

TM Biothérapies

Février 2024

Programme de l'après-midi

1. Présentations
2. Planing général du TM
3. Aperçu programme de la semaine
4. Quelques notions de biologie dont vous aurez besoin
5. Pause
6. Introduction aux biothérapies

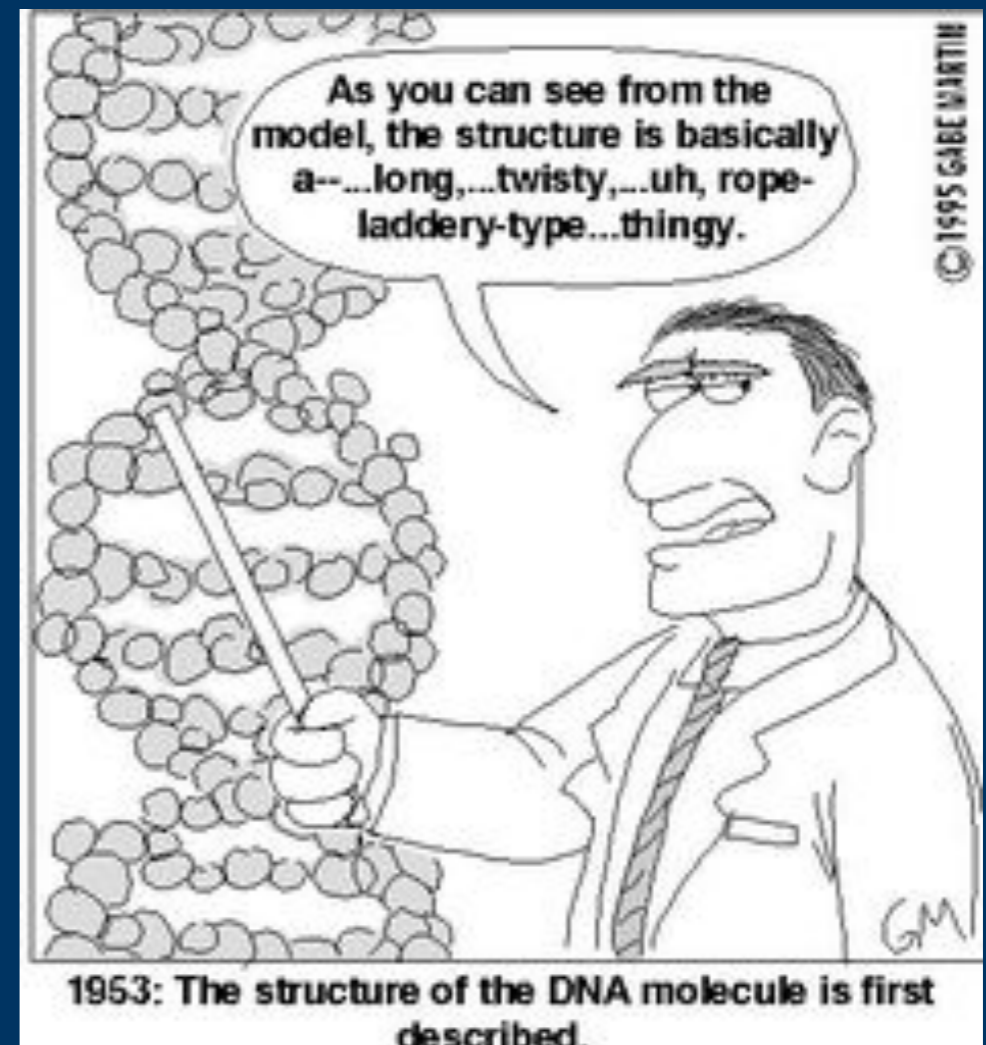
Programme de le la semaine

Semaine de lancement TM Biothérapies 2024			
Vendredi 02/02	lundi 05/02	Mardi 06/02	Mercredi 07/02
	RDV 9H30 G208	RDV devant la gare de Nyon (escaliers) à 8h40	RDV 9H00 G208
Cours selon horaire jusqu'à 12h.	Introduction: Administratif Methodologie Rech. bibliographique	Visite Cytiva (Signy) 9h15-11h40	Elaboration de la problématique discussion avec les répondants
	Pause	Pause	Pause
Rendez-vous (RDV) à 13h30 en G208	RDV Devant la gare de Nyon (escaliers) à 12h30	Rendez-vous (RDV) à 13h30 en G208	RDV Devant la gare de Nyon (escaliers) à 12h30
13h30-16h30 Présentation, répondants/élèves/sujet Introduction aux biothérapies	13h30-16h30 Visite Agora (CHUV) Drse Dutoit	Libre / Recherche biblio / Elaboration de la problématique	14h00- ~16h30 Visite Hopital Ophtalmique Dr. Viet Tran
	Retour: 17h15 gare de Nyon		Retour: 17h15 gare de Nyon

TM Biothérapies

Quelques bases de biologie

ADN: Rappel (?)



ADN

- Que signifie ADN?

Acide désoxyribonucléique

- A quoi sert cette molécule?

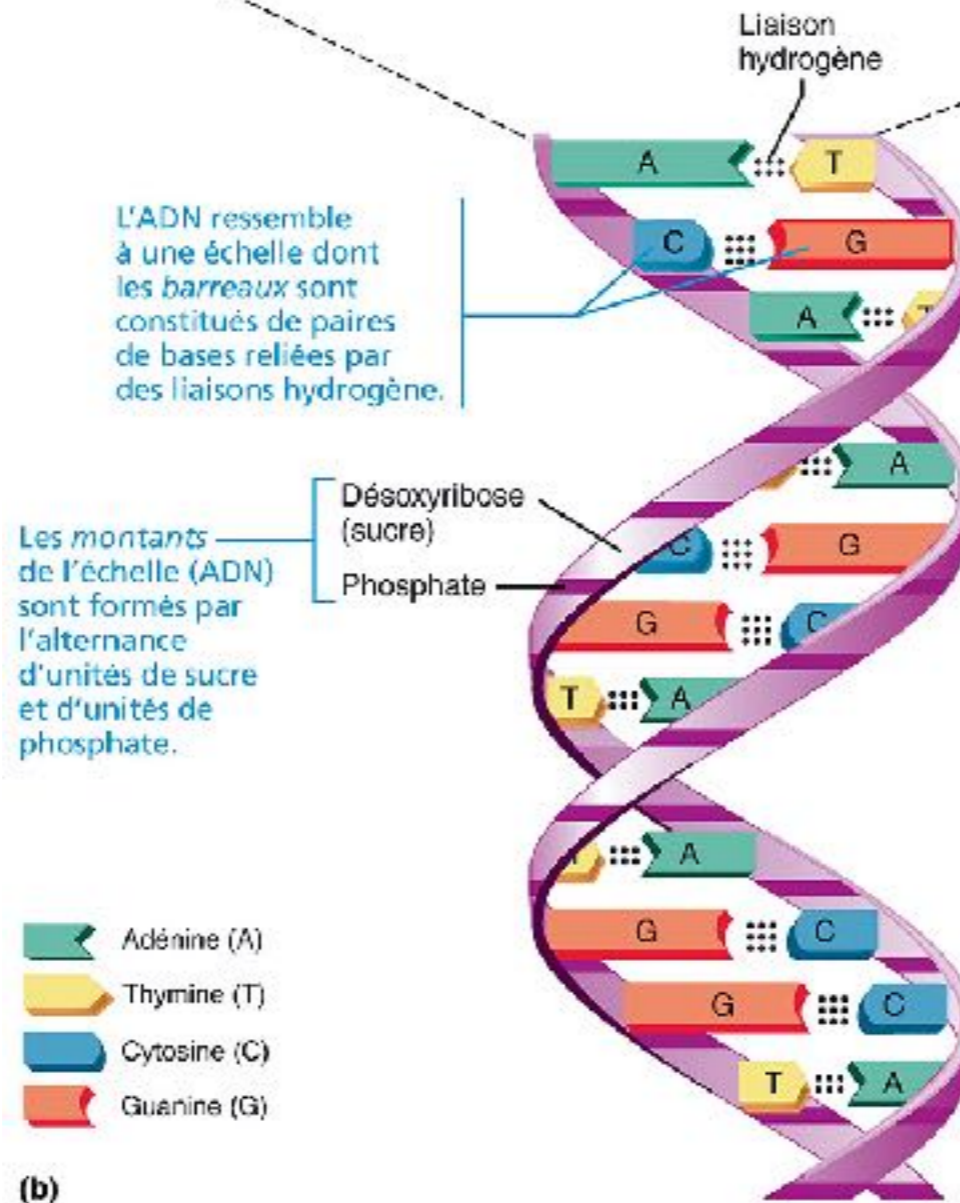
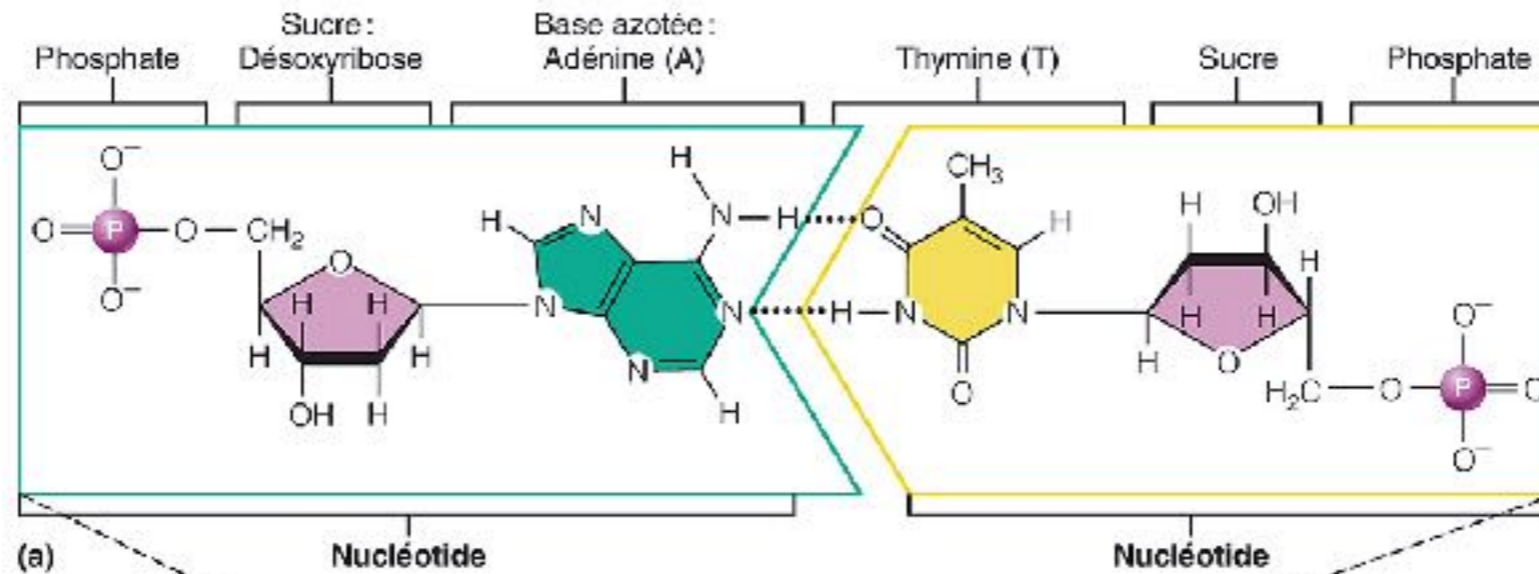
L'ADN est le matériel héréditaire de tous les organismes vivants se transmettant au fil des générations. Il fournit les directives pour pratiquement toutes les fonctions d'un organisme via la synthèse des protéines ou sous forme d'ARN fonctionnels.

- Où la trouve-t-on?

On le trouve dans le noyau de presque toutes les cellules de tous les organismes vivants (!) ainsi que dans les mitochondries et les chloroplastes

- De quoi est-elle constituée?

ADN



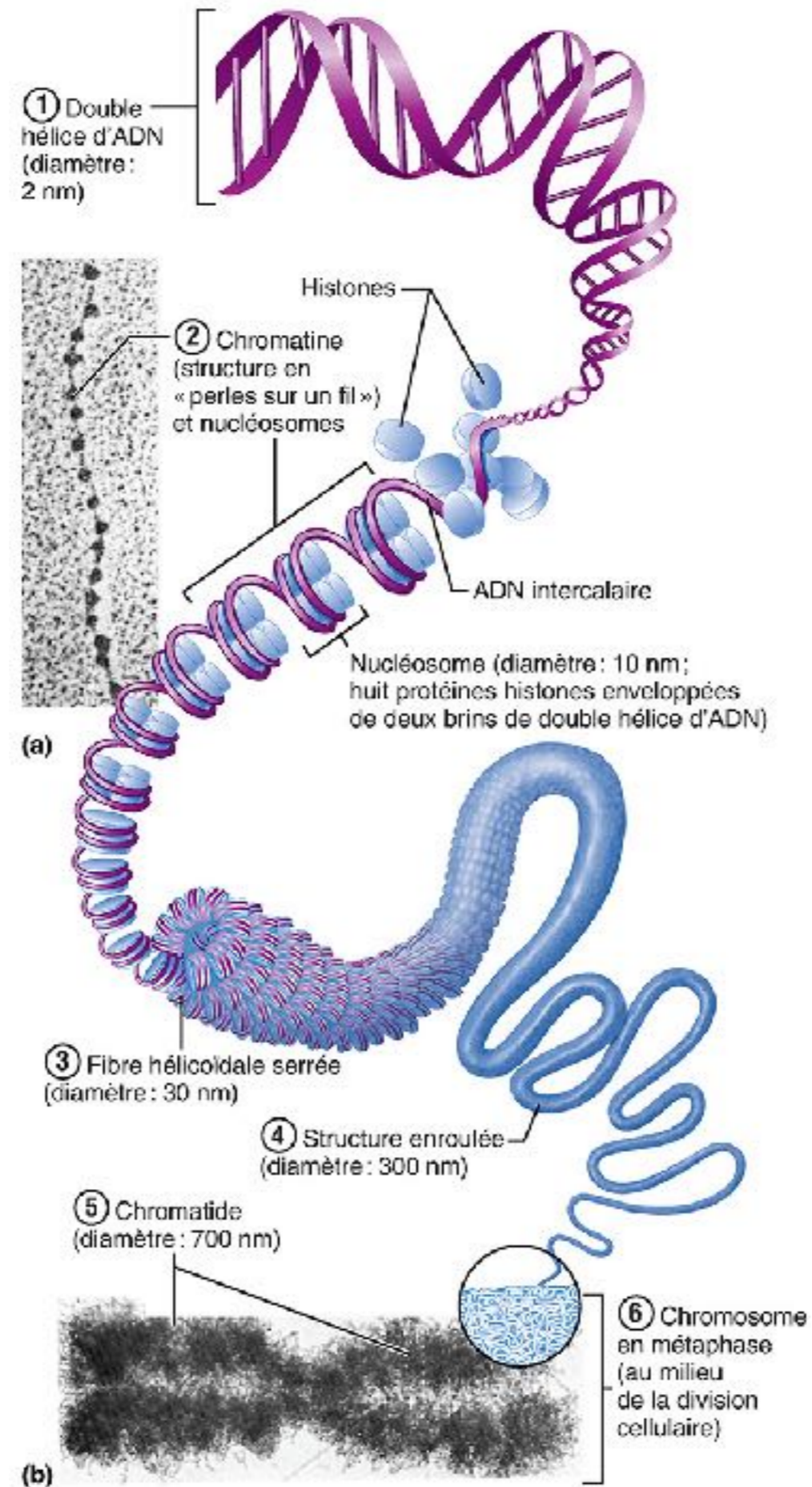
- Adénine (A)
- Thymin (T)
- Cytosine (C)
- Guanine (G)

(b)

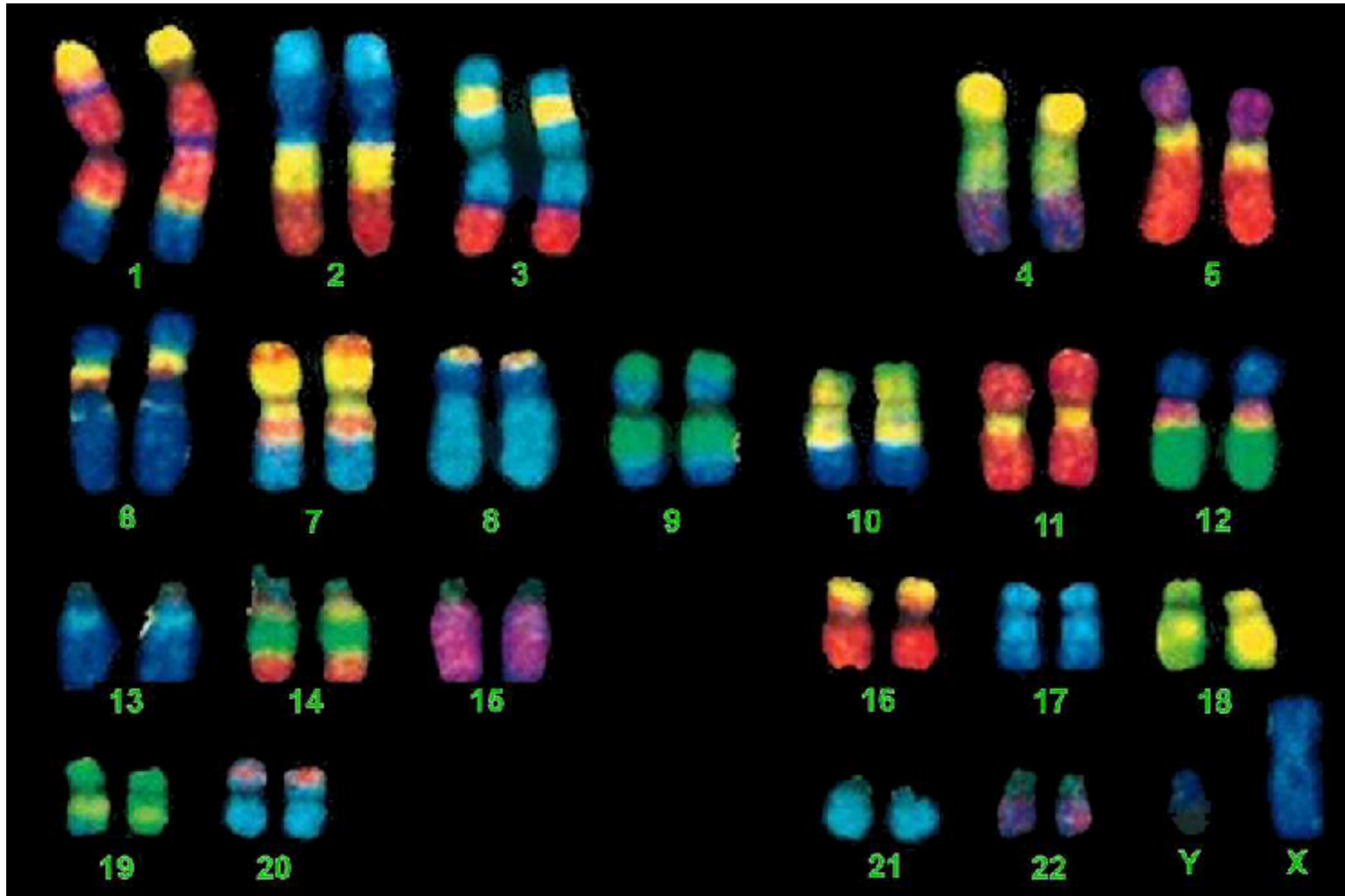
Figure 2.25 Structure de l'ADN.

(a) Deux nucléotides, les unités structurales de l'ADN. Les nucléotides sont réunis par des liaisons hydrogène (en pointillés) entre leurs bases complémentaires. (b) L'ADN est une double hélice – un double polymère de nucléotides enroulé.

ADN

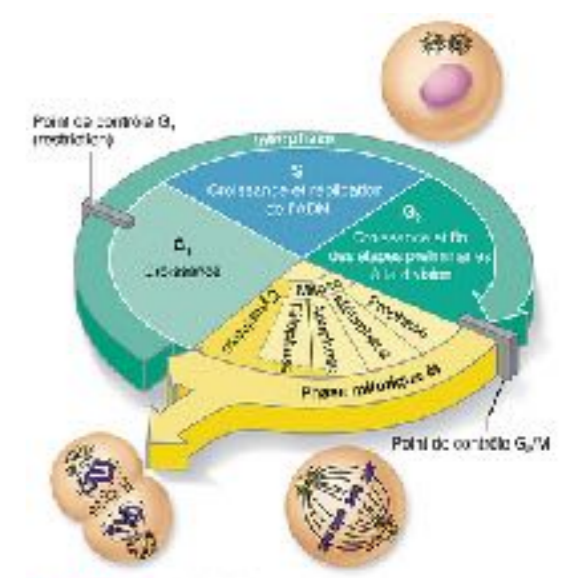


ADN

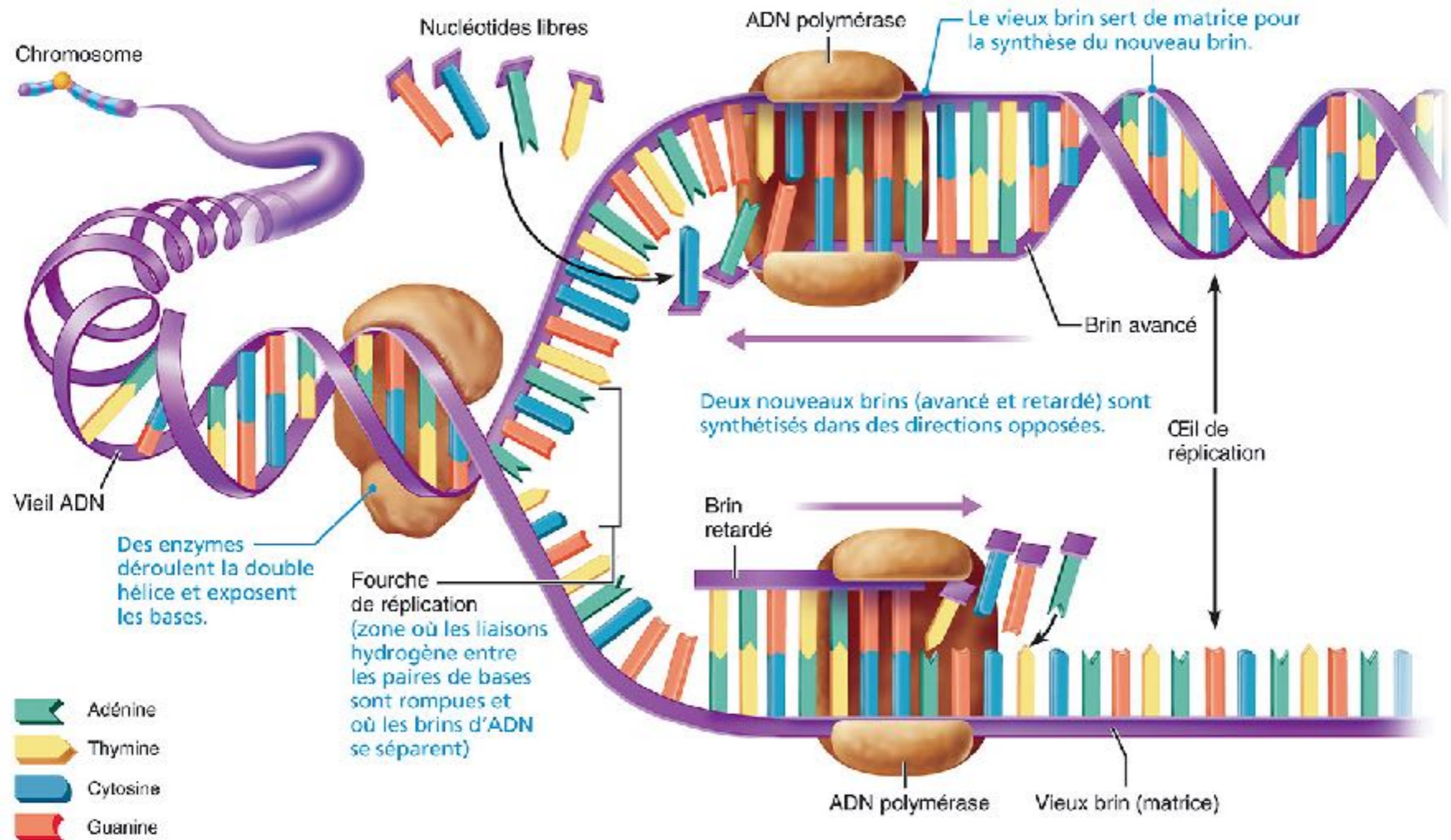


Division cellulaire

- Une division cellulaire est une copie identique d'une cellule
- La plupart du temps, les cellules ne sont pas en division et « vivent leur vie de cellule »
- Cependant, en cas de croissance ou de réparation de tissus, certaines cellules d'un organisme vont se diviser.
- Une cellule deviendra alors deux cellules grâce à un processus nommé **mitose**
- L'ADN de la cellule en division doit alors être copié afin que les deux cellules filles possèdent le même patrimoine génétique



Réplication de l'ADN



Réplication de l'ADN

- Cette réplication à l'identique est également effectuée lors la formation des gamètes, i.e spermatozoïdes et ovocytes.
- les gamètes sont des cellules ne possédant que la moitié du patrimoine génétique du parent (23 chromosomes) afin que la fusion de l'ovocyte et du spermatozoïde aboutisse à la formation d'un embryon possédant 46 chromosomes.

Suivons une paire de chromosomes homologues au cours de l'interphase et de la méiose.

Interphase



Réplication des chromosomes



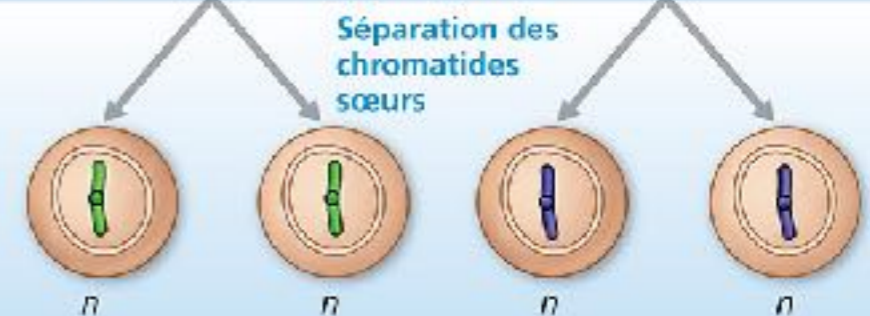
La méiose commence avec une cellule mère diploïde dont les chromosomes sont répliqués.

Méiose I



Cellules haploïdes avec chromosomes répliqués

Méiose II

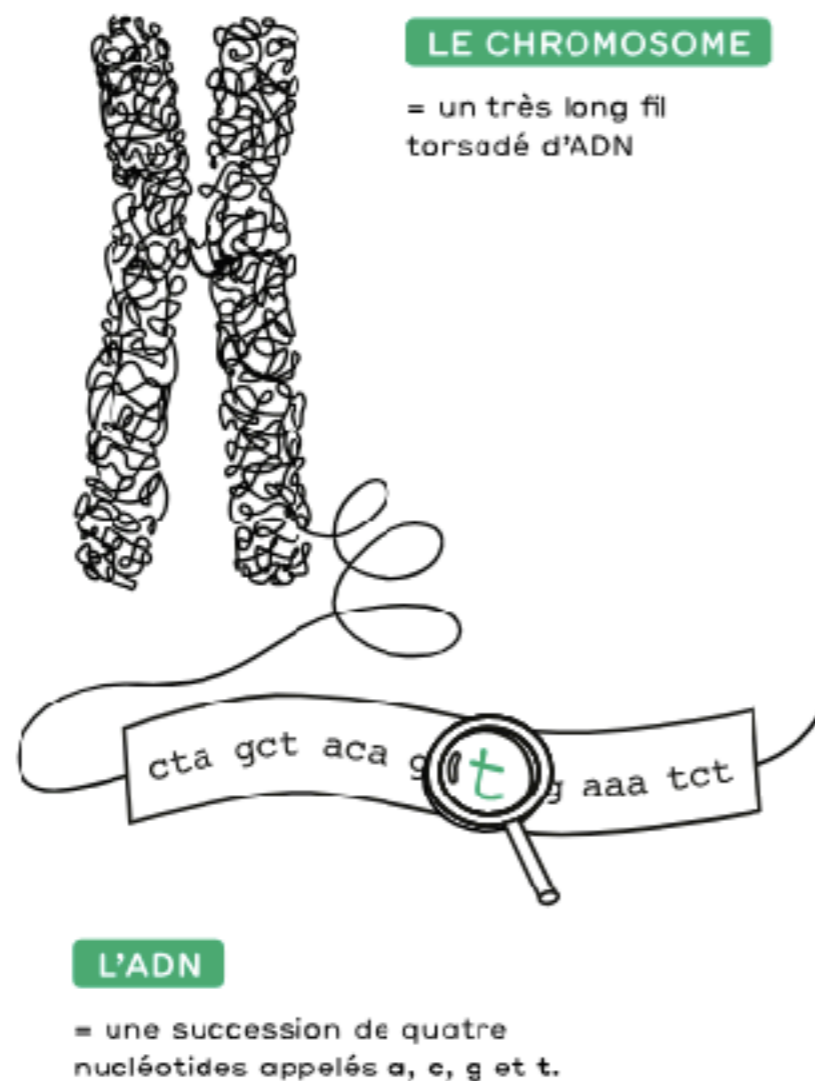


Cellules haploïdes avec chromosomes non répliqués

Figure 27.2 Résumé de la méiose. Par souci de simplicité, tous les chromosomes illustrés sont condensés.

Mutations

- Une mutation est un changement qui survient dans une séquence d'ADN.
- Elle apparaît la plupart du temps à cause d'erreurs de l'ADN polymérase lors de la réplication de l'ADN.



Mutations

- L'apparition des mutations est un phénomène très fréquent chez tous les organismes et fait partie intégrante de l'évolution des espèces.
- Des mutations peuvent apparaître spontanément au cours de la vie et de la division des cellules. On estime qu'il se produit quelques dizaines de mutations à chaque division cellulaire, au moment de la réplication de l'ADN.
- L'ADN peut également être modifié suite à des lésions induites par l'environnement, comme les rayons UV, le tabac, l'amiante ou certains virus par exemple.

Mutations

Différents types de changements au niveau de l'ADN peuvent survenir:

- **substitution d'un nucléotide** (mutation ponctuelle). Exemple: acagtg -> acagag;
- **suppression** de nucléotide(s) ou **ajout** de nucléotide(s). Exemple: acagtg -> aca**ac**gtg;
- **réarrangements chromosomiques** ou «variations du nombre de copies (VNC)».

Dans ce cas, des séquences ADN de différentes longueurs peuvent être retrouvées en nombre de copies variables sur le même chromosome ou sur un chromosome différent.

Mutations

Héritables ou non?

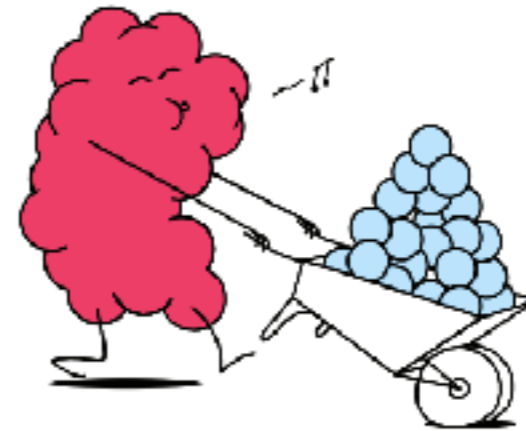
La plupart des mutations (notamment celles retrouvées dans les cellules cancéreuses) sont somatiques, c'est-à-dire qu'elles ne se retrouvent pas dans les cellules germinales (ovules, spermatozoïdes).

De telles mutations ne sont donc pas héritables.

Par contre, si une mutation se retrouve dans des cellules germinales, elle est transmise à la descendance. Environ 10% des cancers sont héritables.

ADN et protéines

- L'ADN fournit les directives pour pratiquement toutes les fonctions d'un organisme.
- Cela s'effectue via la synthèse des protéines ou sous forme d'ARN fonctionnels.
- Qu'est-ce qu'une protéine déjà?



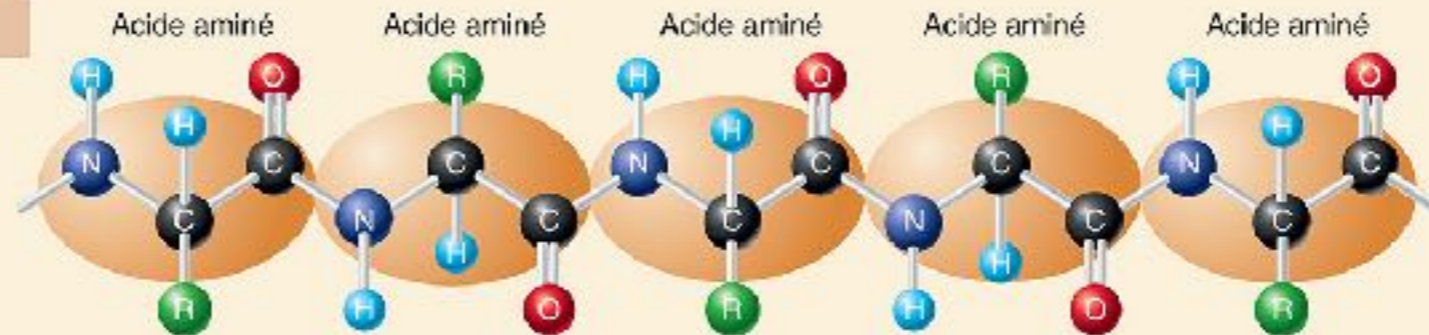
Les acides aminés

	Apolaire	Polaire non chargé	Chargé
Non aromatique	<p>Alanine (Ala)</p> <chem>CC(N)C(=O)[O-]</chem> <p>Valine (Val)</p> <chem>CC(C)C(N)C(=O)[O-]</chem> <p>Isoleucine (Ile)</p> <chem>CC(C)C(C)C(N)C(=O)[O-]</chem> <p>Glycine (Gly)</p> <chem>NCC(=O)[O-]</chem> <p>Leucine (Leu)</p> <chem>CC(C)C(C)C(N)C(=O)[O-]</chem>	<p>Sérine (Ser)</p> <chem>OC(C)C(N)C(=O)[O-]</chem> <p>Thréonine (Thr)</p> <chem>CC(O)C(N)C(=O)[O-]</chem> <p>Asparagine (Asn)</p> <chem>NC(=O)CC(N)C(=O)[O-]</chem> <p>Glutamine (Gln)</p> <chem>NC(=O)CCC(N)C(=O)[O-]</chem>	<p>Acide glutamique (Glu)</p> <chem>CCC(N)C(=O)[O-]</chem> <p>Arginine (Arg)</p> <chem>CCCNC(N)=NCC(N)C(=O)[O-]</chem> <p>Acide aspartique (Asp)</p> <chem>CC(N)C(=O)[O-]</chem> <p>Lysine (Lys)</p> <chem>CCCC(N)C(N)C(=O)[O-]</chem>
Aromatique	<p>Phénylalanine (Phe)</p> <chem>c1ccc(cc1)CC(N)C(=O)[O-]</chem> <p>Tryptophane (Trp)</p> <chem>c1ccc2c(c1)c(c[nH]2)CC(N)C(=O)[O-]</chem>	<p>Tyrosine (Tyr)</p> <chem>c1ccc(cc1)C(O)CC(N)C(=O)[O-]</chem>	<p>Histidine (His)</p> <chem>C1=CN=C(N1)CC(N)C(=O)[O-]</chem>

Fonction spéciale	<p>Proline (Pro)</p> <chem>C1CCNC1C(=O)[O-]</chem>	<p>Méthionine (Met)</p> <chem>CSCC(C)C(N)C(=O)[O-]</chem>	<p>Cystéine (Cys)</p> <chem>SCC(N)C(=O)[O-]</chem>
-------------------	---	--	---

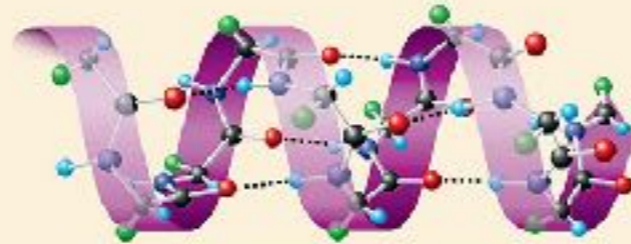
(a) Structure primaire

La séquence d'acides aminés forme une chaîne polypeptidique.

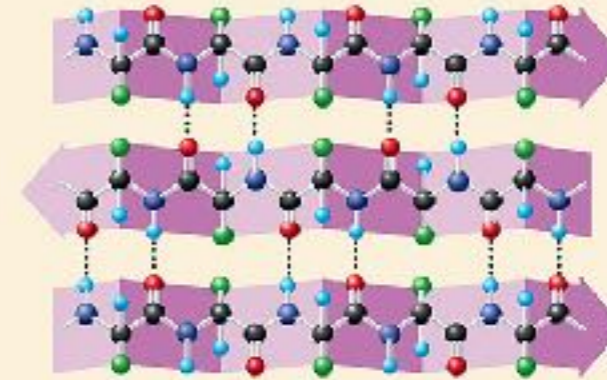


(b) Structure secondaire

La chaîne primaire forme des spirales (hélices α) et des rubans (feuilletés plissés β).



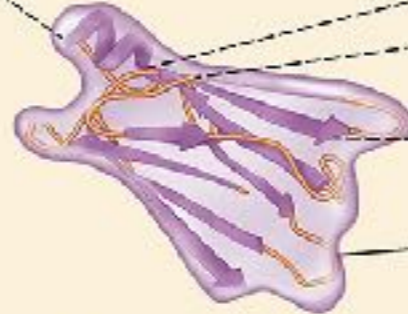
Hélice α : La chaîne primaire s'enroule sur elle-même en formant une spirale qui sera stabilisée par des liaisons hydrogène.



Feuillet plissé β : La chaîne primaire se plie en zigzag et forme un ruban en accordéon. Les feuilletés adjacents sont maintenus ensemble par des liaisons hydrogène.

(c) Structure tertiaire

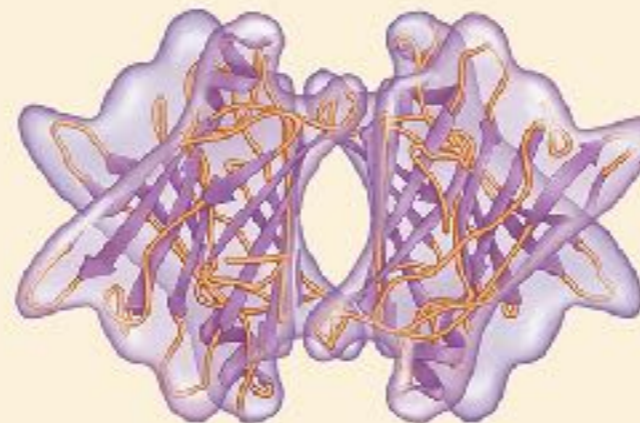
Se superpose à la structure secondaire. Les régions hélicoïdales α et plissées β se replient et forment une molécule globulaire compacte maintenue par des liaisons intramoléculaires.



Structure tertiaire de la transthyréline, une protéine qui transporte dans le sang l'hormone thyroïdienne thyroxine et le liquide céphalorachidien.

(d) Structure quaternaire

Deux chaînes polypeptidiques ou plus, chacune possédant sa propre structure tertiaire, se combinent et forment une protéine fonctionnelle.



Structure quaternaire d'une molécule de transthyréline fonctionnelle. Quatre sous-unités de transthyréline identiques se joignent pour former une protéine complexe.

Figure 2.22 Niveaux d'organisation structurale des protéines.

Protéines

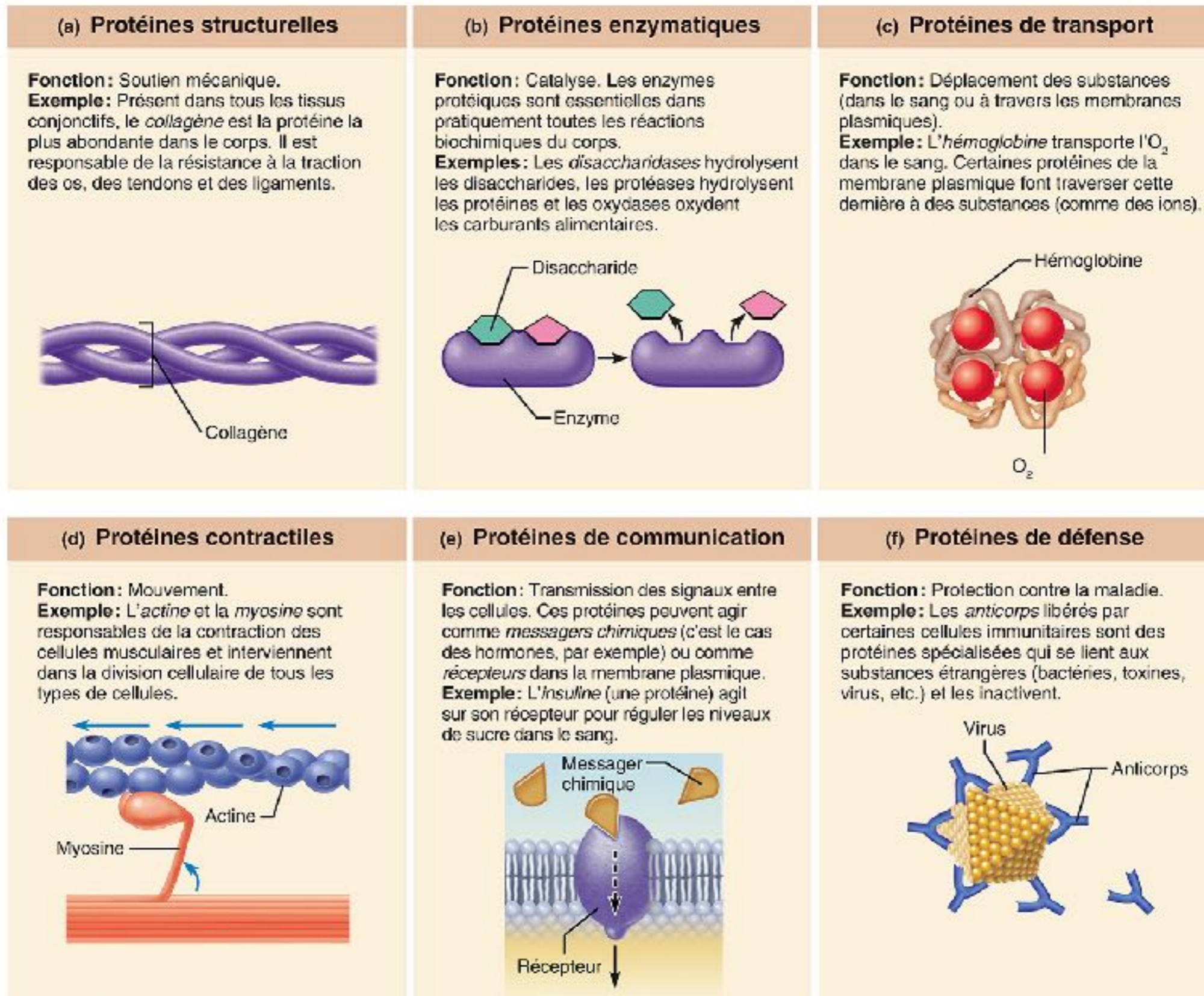


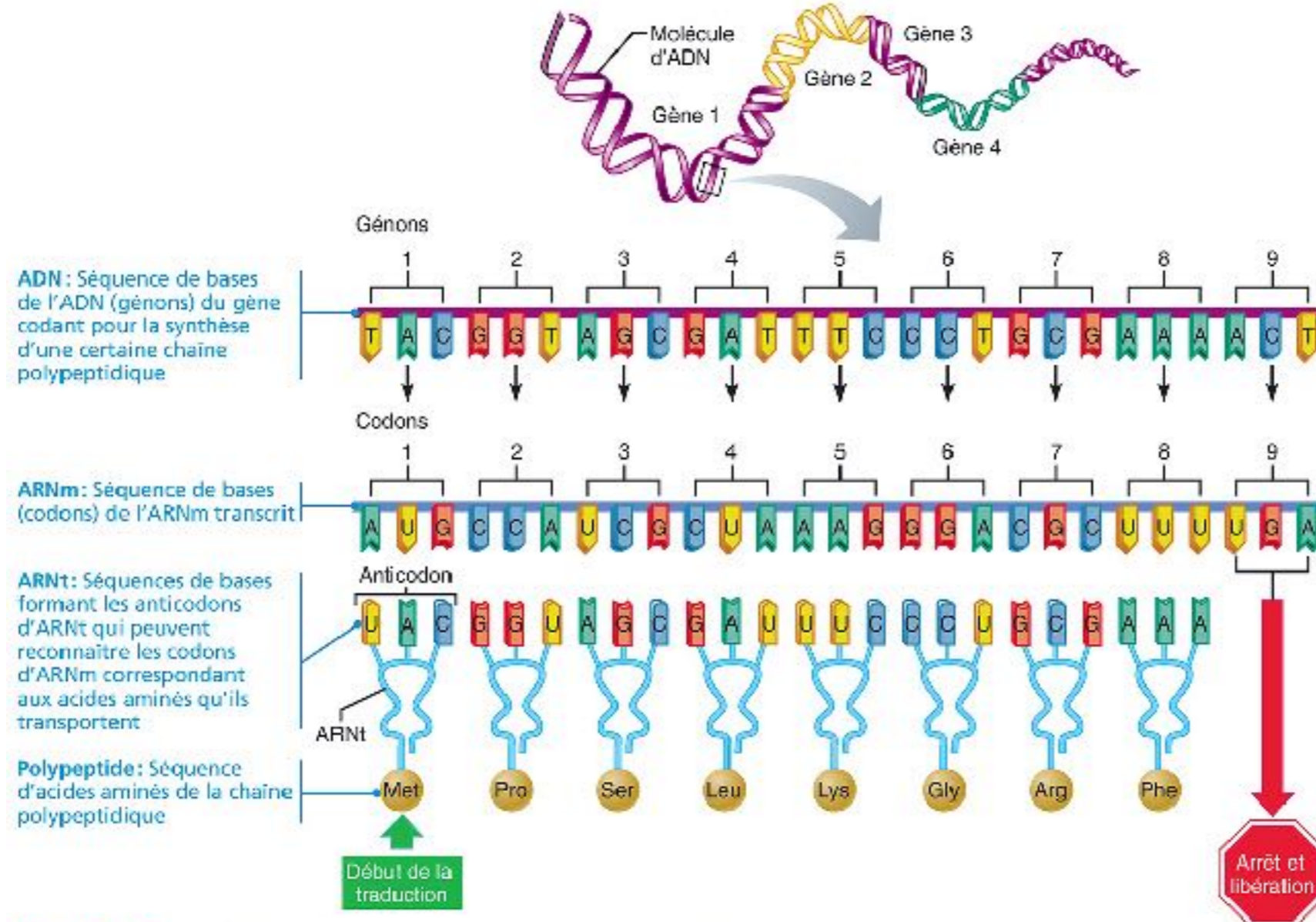
Figure 2.20 Fonctions des protéines: quelques exemples.

Synthèse des protéines

Qu'est-ce qu'un gène

Un gène est un segment d'ADN de longueur variable codant pour *une* protéine

Le gène contient une séquence de nucleotides qui correspond à une recette pour fabriquer une protéine.



La synthèse protéine

En très bref...

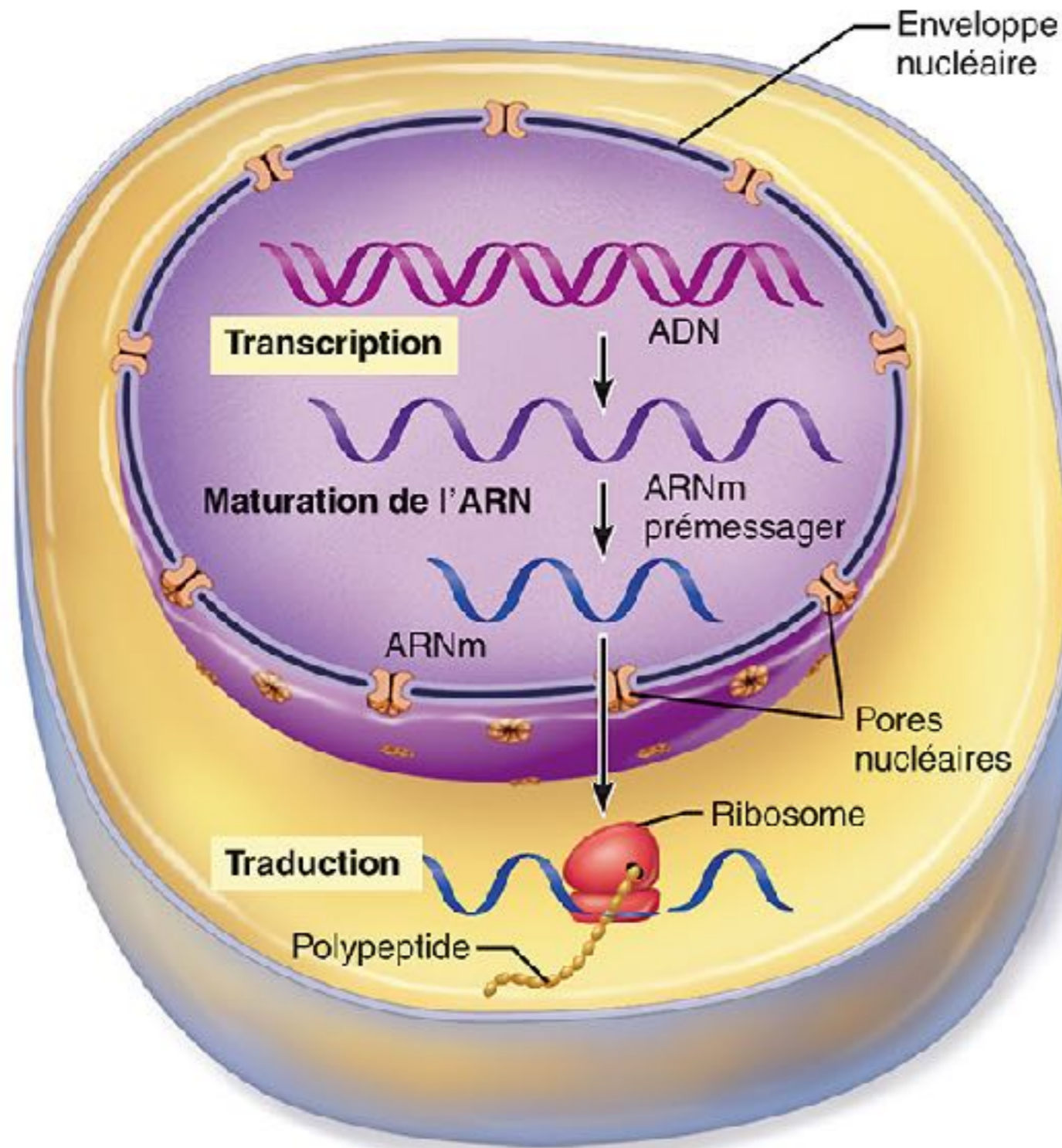
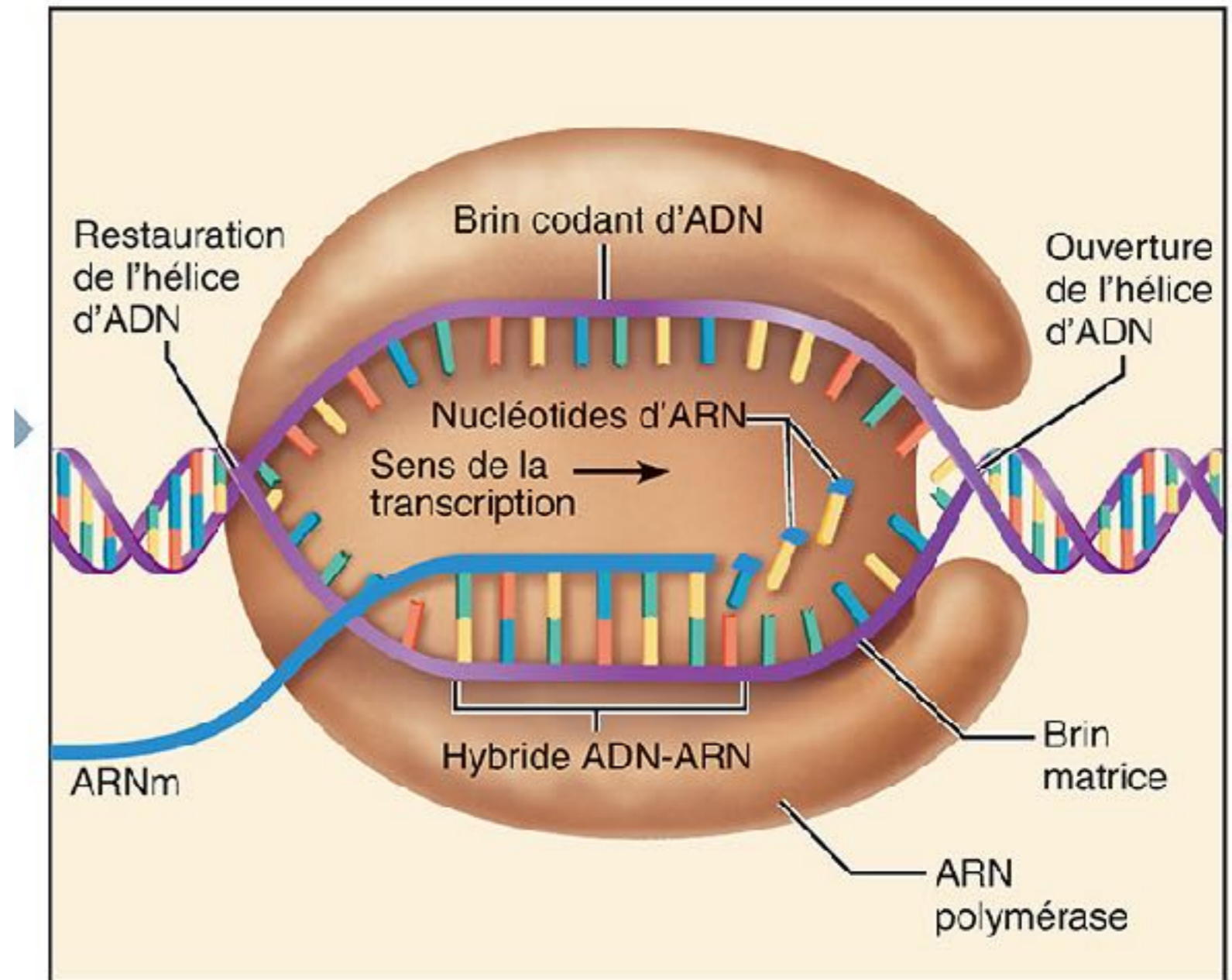
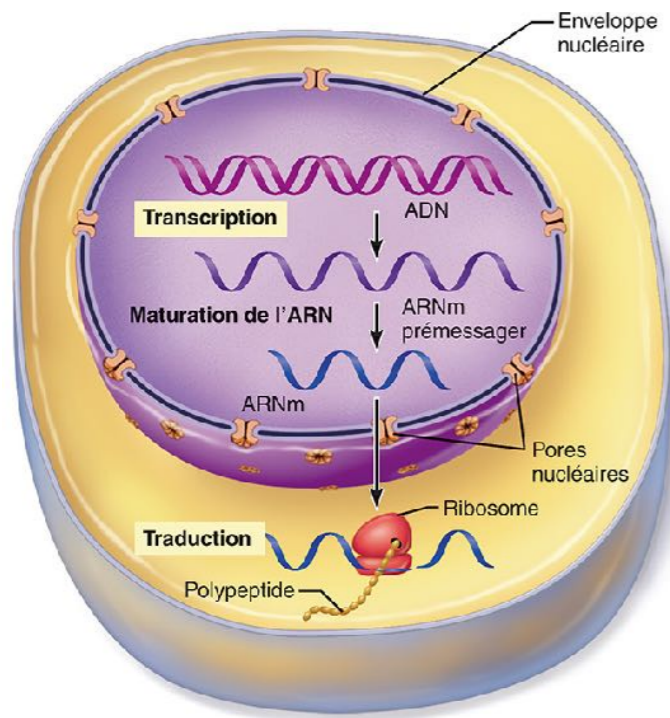


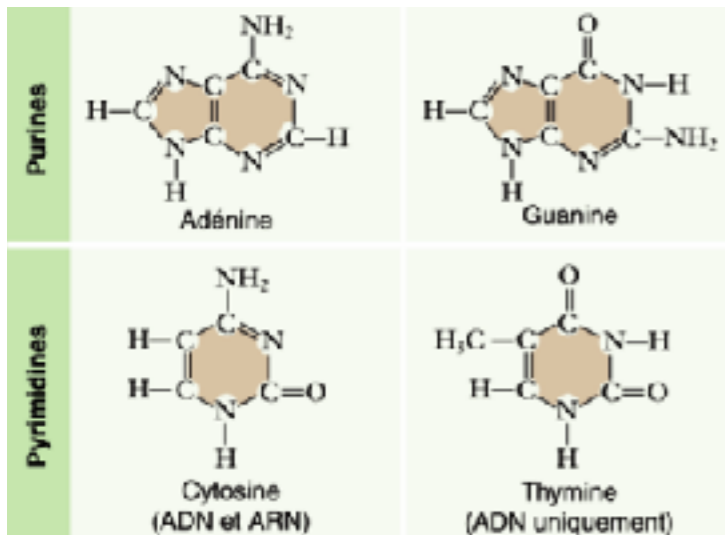
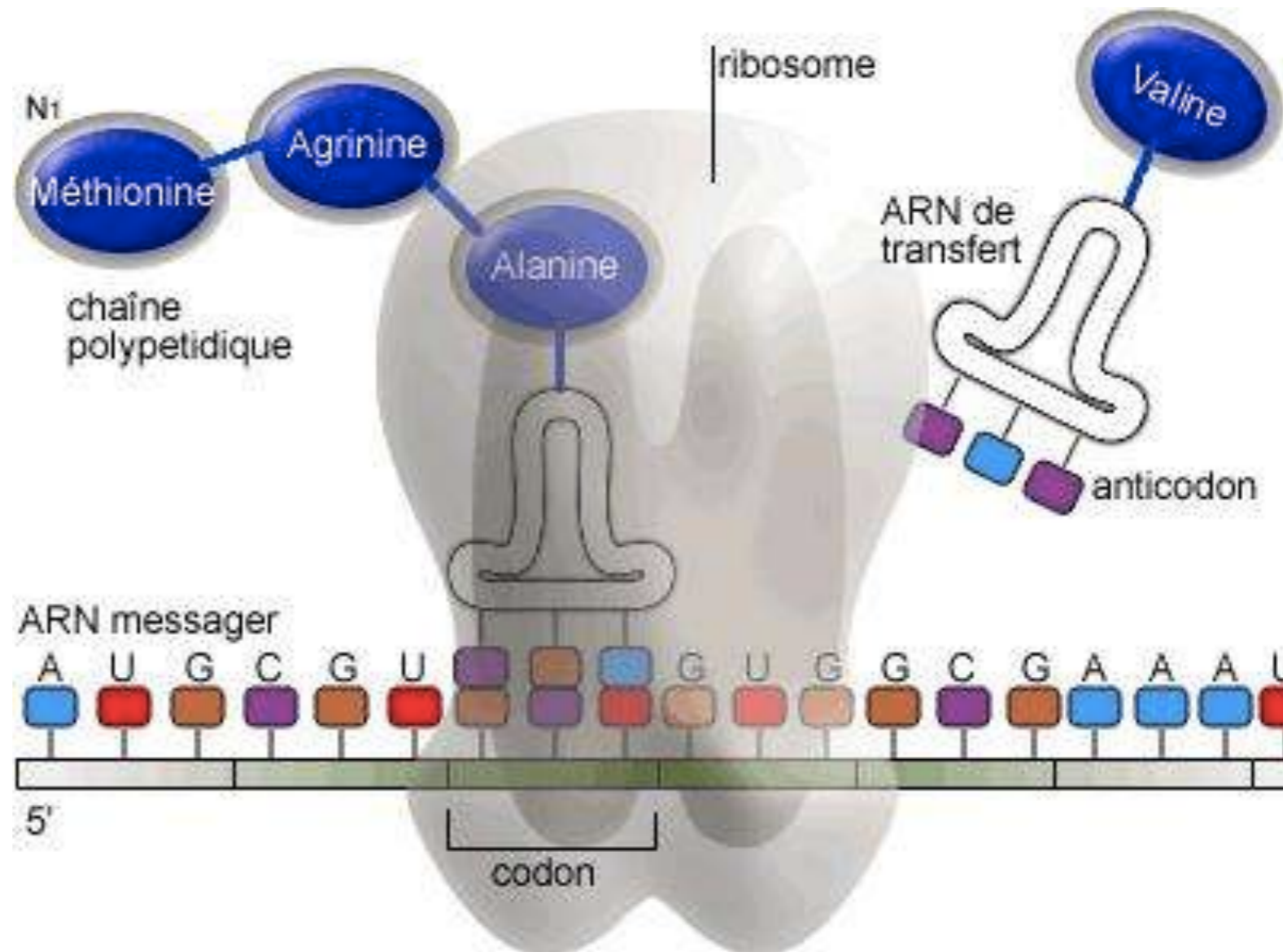
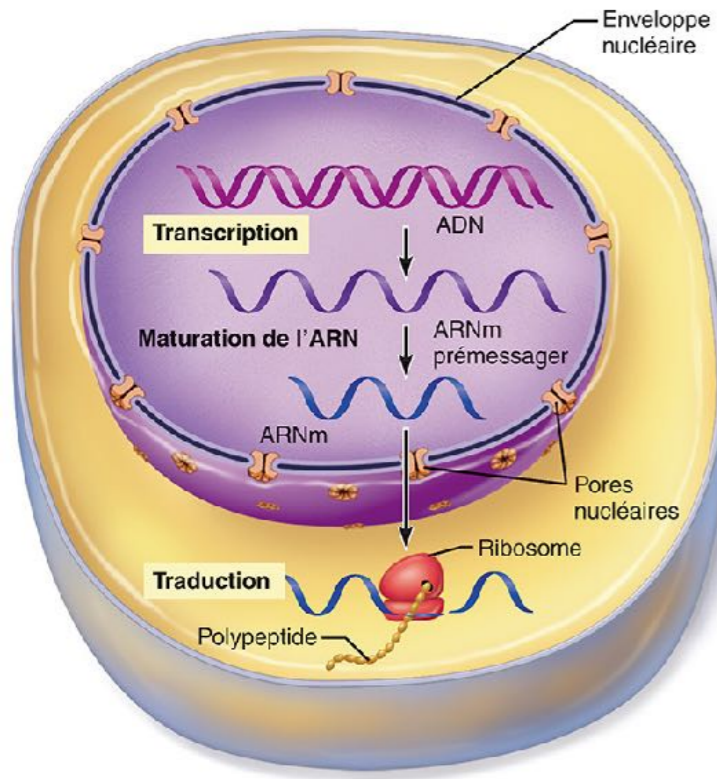
Figure 3.30 Flux de l'information durant la synthèse des protéines. L'information passe du gène d'ADN à l'ARNm durant la transcription, et de l'ARNm au polypeptide durant la traduction. (Remarquez que l'ARNm est d'abord synthétisé sous forme d'ARN pré-messager, qui est ensuite modifié par des enzymes, puis quitte le noyau.)

La transcription



Hybride ADN-ARN : À chaque instant, il y a de 16 à 18 paires de bases d'ADN exposées et le dernier segment d'ARNm synthétisé est encore amarré à l'ADN par une liaison hydrogène, formant un court hybride ADN-ARN.

La traduction



Le code génétique

		DEUXIÈME BASE								
		U	C	A	G					
PREMIÈRE BASE	U	UUU	UCU UCC UCA UCG	UAU	UGU UGC UGA Arrêt UGG Trp	U				
		UUC		Ser		UAC	Cys	C		
		UUA				Leu		UAA Arrêt	UGA Arrêt	A
		UUG						UAG Arrêt	UGG Trp	G
	C	CUU	CCU CCC CCA CCG	CAU	CGU CGC CGA CGG	U				
		CUC		Pro		CAC	Arg	C		
		CUA				Leu		CAA	Gln	A
		CUG						CAG		G
	A	AUU	ACU ACC ACA ACG	AAU	AGU AGC AGA AGG	U				
		AUC		Thr		AAC	Ser	C		
		AUA				Ile		AAA	Arg	A
		AUG Met ou départ						AAG		G
G	GUU	GCU GCC GCA GCG	GAU	GGU GGC GGA GGG	U					
	GUC		Ala		GAC	Gly	C			
	GUA				Val		GAA	Glu	A	
	GUG						GAG		G	

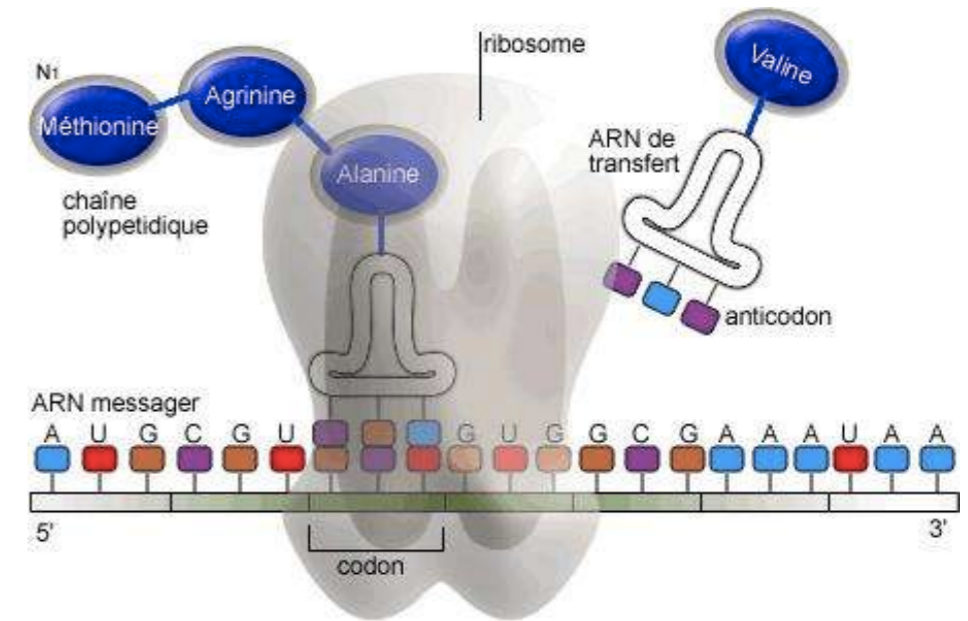


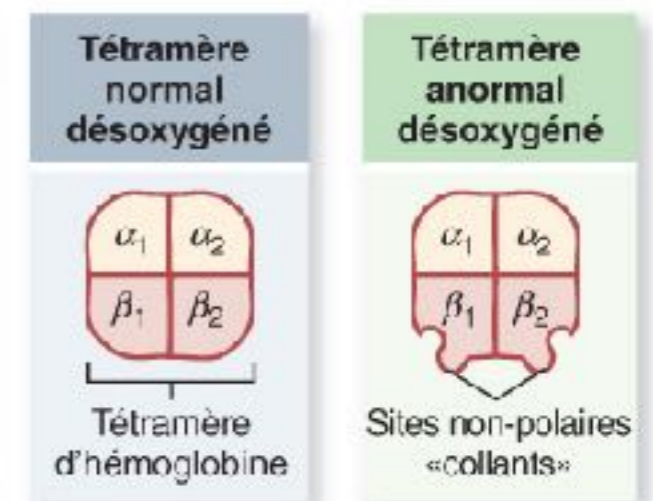
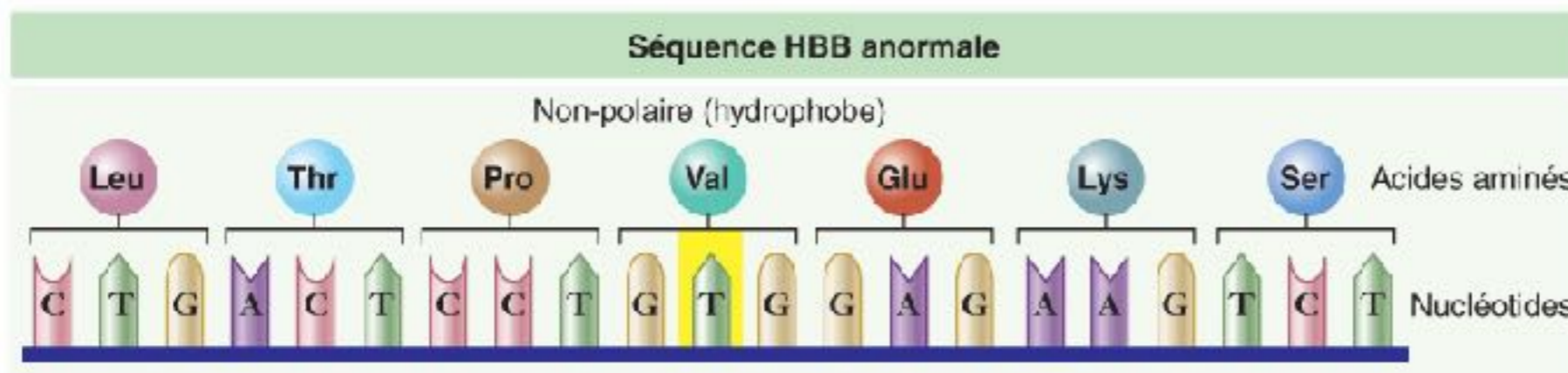
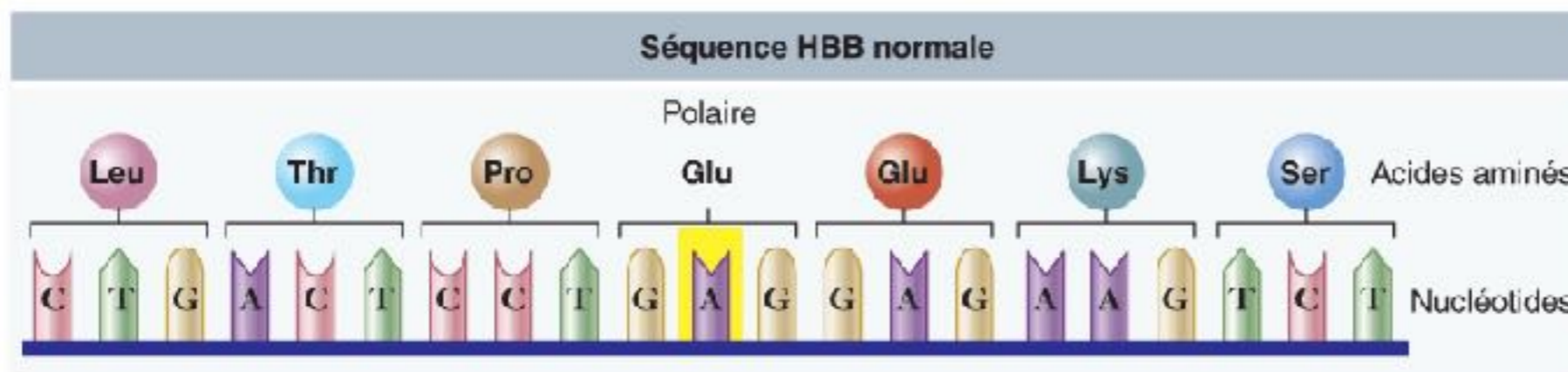
Figure 3.32 Code génétique. Chaque groupe de trois bases azotées de l'ARNm (codon) code pour l'un des acides aminés, qu'on a représentés ici par des abréviations de trois lettres (voir la liste ci-dessous). Habituellement, c'est le codon AUG codant pour la méthionine qui est le signal de départ de la synthèse des protéines. Le mot « arrêt » indique les codons qui marquent la fin de la synthèse des protéines.

Abréviation	Acide aminé	Abréviation	Acide aminé
Ala	Alanine	Leu	Leucine
Arg	Arginine	Lys	Lysine
Asn	Asparagine	Met	Méthionine
Asp	Acide aspartique	Phe	Phénylalanine
Cys	Cystéine	Pro	Proline
Gln	Glutamine	Ser	Sérine
Glu	Acide glutamique	Thr	Thréonine
Gly	Glycine	Trp	Tryptophane
His	Histidine	Tyr	Tyrosine
Ile	Isoleucine		



Protéines et mutations

- Ainsi une mutation dans la séquence d'un gène va induire une modification de la séquence de la protéine correspondante.
- Cette modification va alors rendre, la plupart du temps, la protéine non-fonctionnelle et donc induire une pathologie.
- Ex. De la drépanocytose



Les tétramères désoxygénés forment de longues chaînes. Cela déforme l'érythrocyte qui prend une forme en croissant.

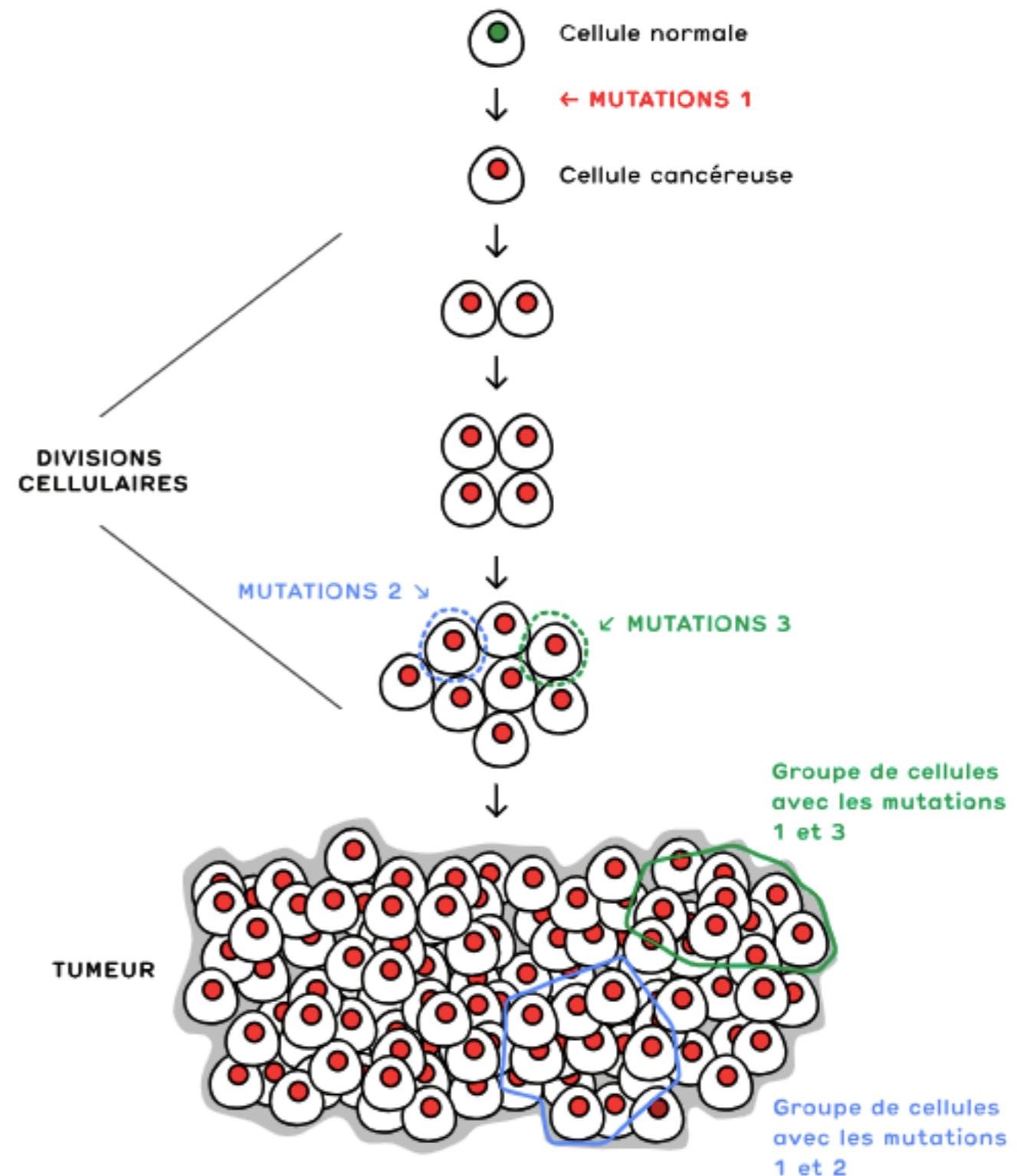
Les cancers

Le cancer

- Le cancer est une maladie dont la caractéristique principale est une prolifération anormale de cellules dans une région de notre organisme: un poumon, le foie, un sein, le colon, le cerveau...
- L'amas constitué par ces cellules est appelé tumeur
- Il existe de très nombreux types de cancers.
- Chaque cancer est unique et bien que deux personnes puissent, par exemple, être atteintes d'un cancer du foie, les cellules composant leurs tumeurs ne sont pas identiques, en particulier au niveau moléculaire.
- Les nouvelles générations de traitement contre le cancer vont tenir compte et utiliser ces spécificités moléculaires pour mieux les détruire.

Le cancer

- Une tumeur est composée de milliards de cellules cancéreuses.
- Ces dernières dérivent toutes d'une première cellule devenue cancéreuse suite à une accumulation de mutations dans son ADN. Cette cellule se divise dès lors sans cesse.
- A chaque division, une cellule peut acquérir de nouvelles mutations. Les cellules d'une tumeur ne seront donc pas toutes identiques.



Le cancer

- La prolifération cellulaire anarchique à l'origine d'un cancer est due à des mutations dans les gènes codant pour des protéines régulatrices du cycle cellulaire.

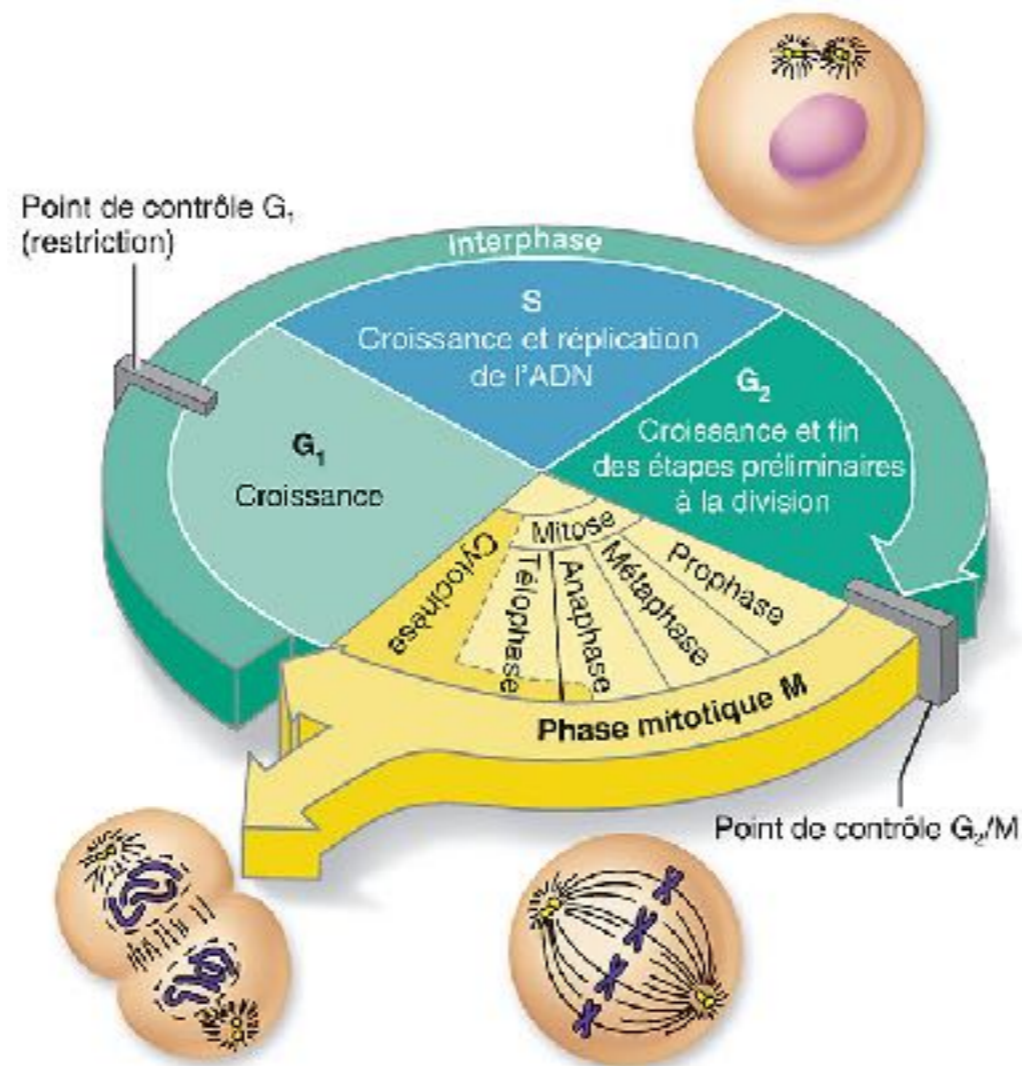


Figure 3.28 Cycle cellulaire. Il existe d'importants points de contrôle tout au long de l'interphase où la mitose peut être interrompue ; ce schéma en indique deux.

Le système immunitaire

Systeme immunitaire

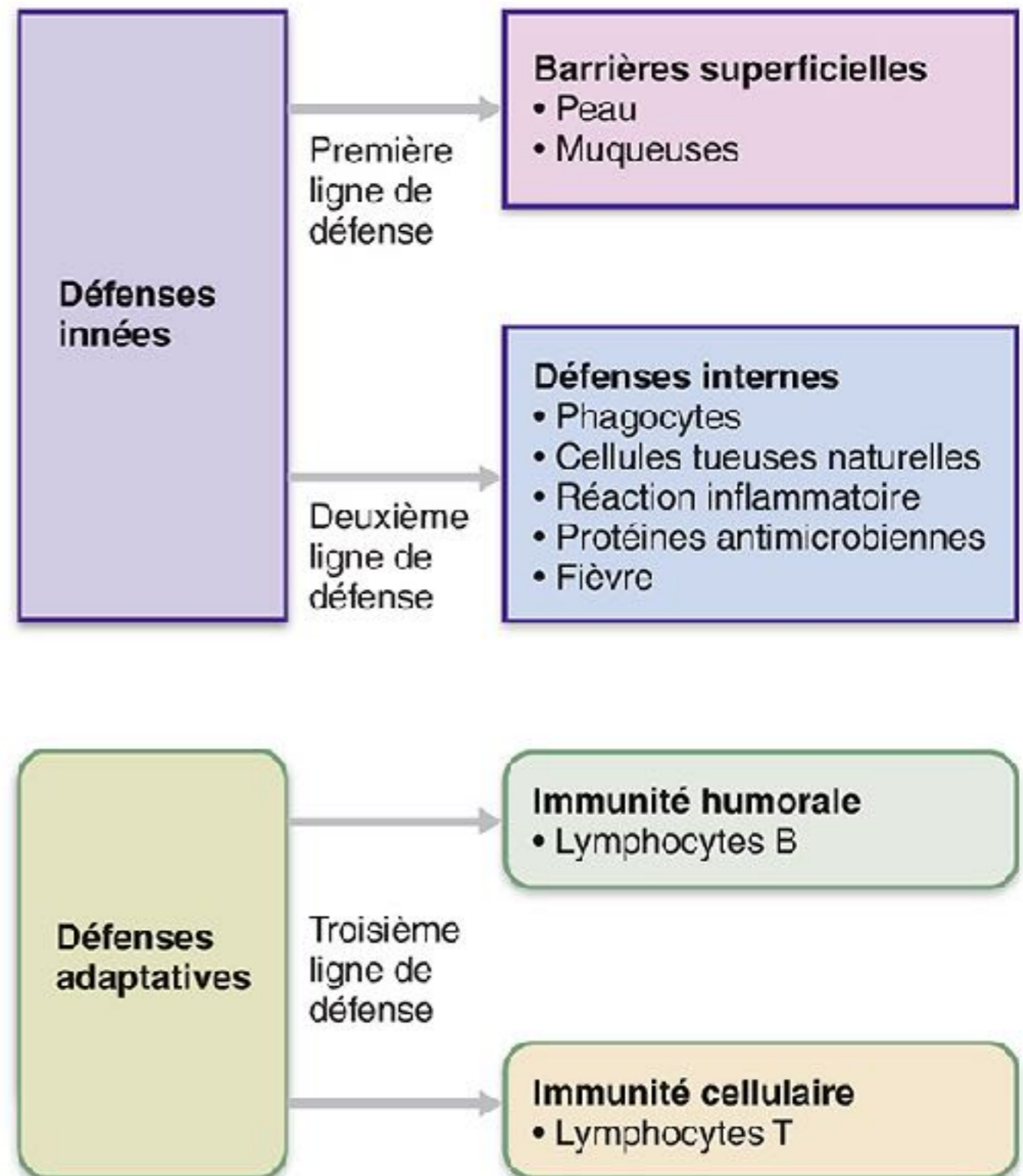
Trois lignes de defense

1ère ligne: physico-chimique

2ème ligne: Immunité innée
—> **défense non spécifique**
mise en place en quelques minutes

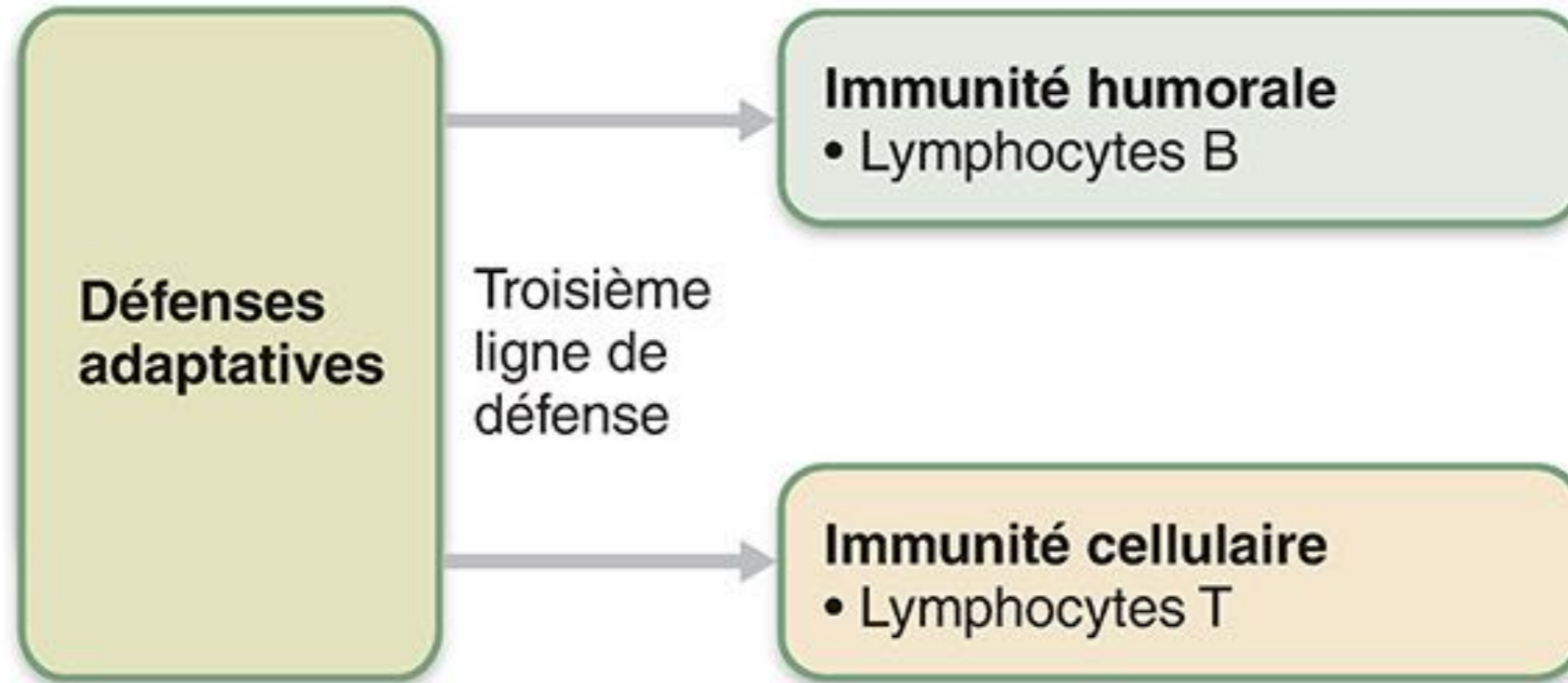
3ème ligne: Immunité adaptative (ou acquise)
—> **défense spécifique**

!! Les défenses innées et adaptatives travaillent toujours en étroite collaboration !!



Immunité adaptative

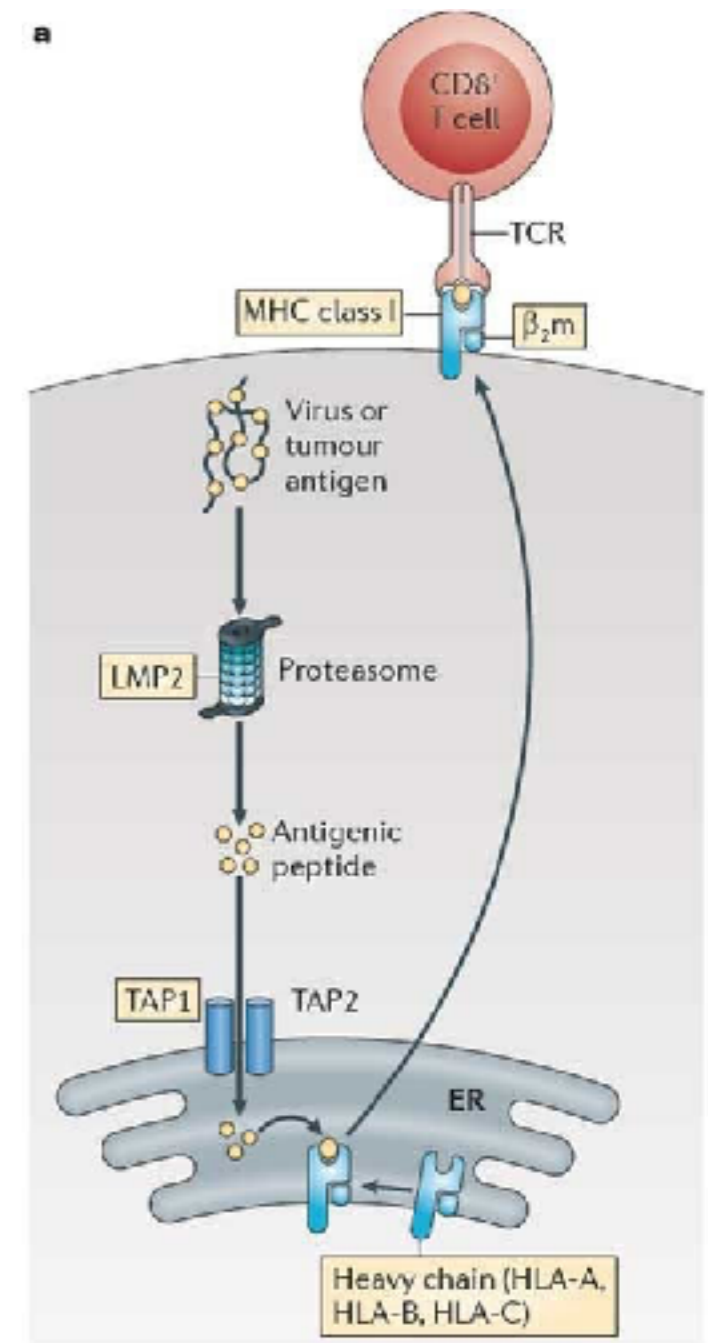
(Immunité spécifique ou immunité acquise)



Soi et non-soi

Réaction des lymphocytes T

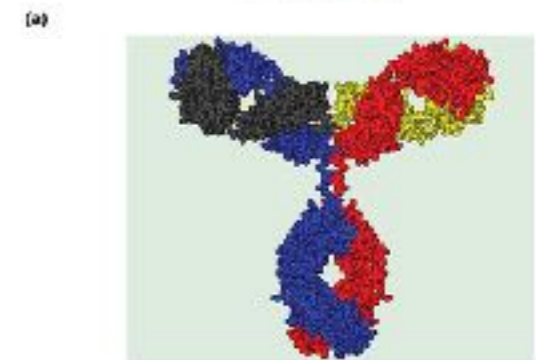
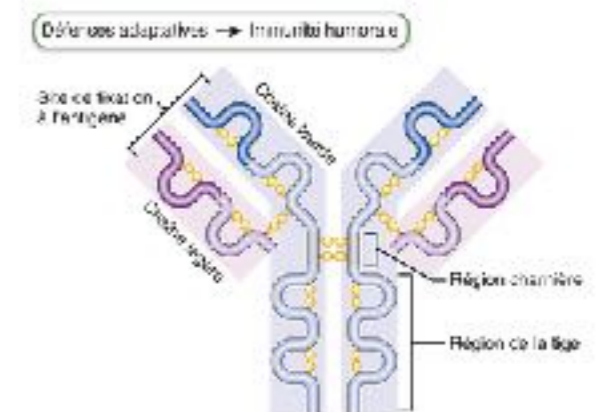
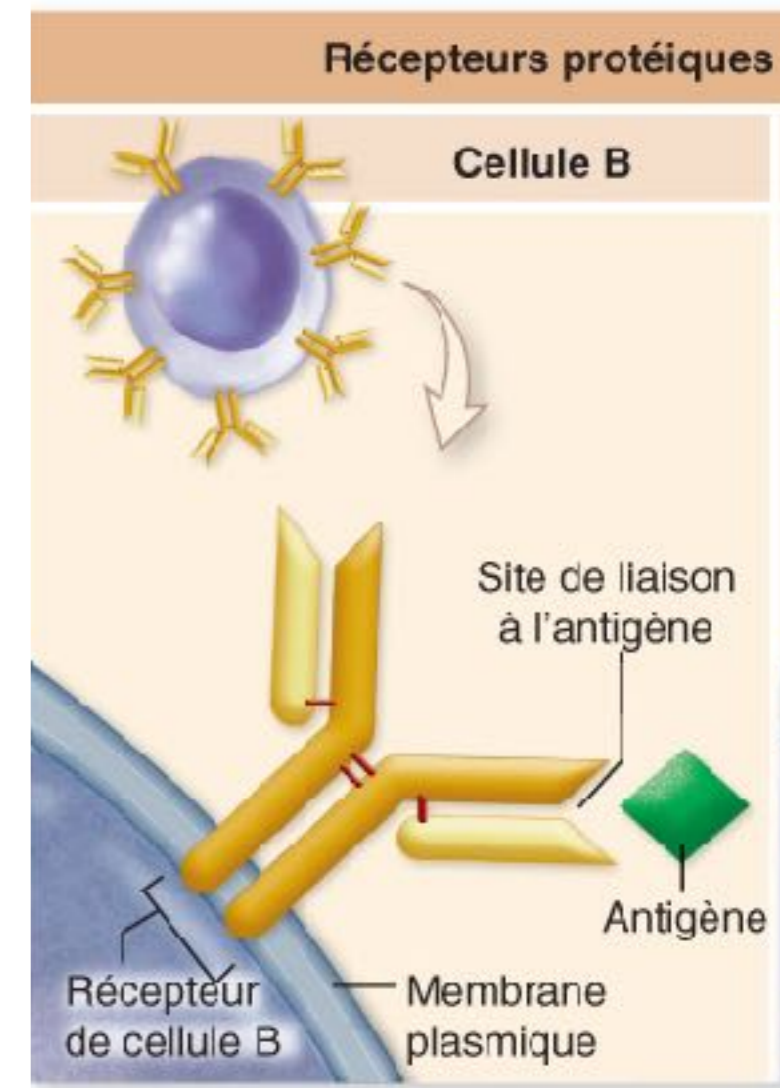
- Les cellules du système immunitaire patrouillent sans cesse dans l'organisme afin de détecter d'éventuels intrus
- Cette reconnaissance se fait, entre autre, via des échantillons de protéines que chaque cellule du corps exhibe sur son CMH-1 (Complexe majeur d'histocompatibilité), protéine portée sur sa membrane plasmique.
- Si les cellules du soi sont altérées (par ex. cellules cancéreuses) les protéines altérées exposées sur le CMH-1 seront détectées par les cellules du système immunitaire appelée lymphocytes T cytotoxiques.
- Si la cellule expose des protéines étrangères (d'un pathogène ayant infecté la cellule) sur son CMH-1, ces dernières vont également provoquer la reconnaissance et la destruction de la cellule par les lymphocytes Tc.



Soi et non-soi

Réaction des lymphocytes B

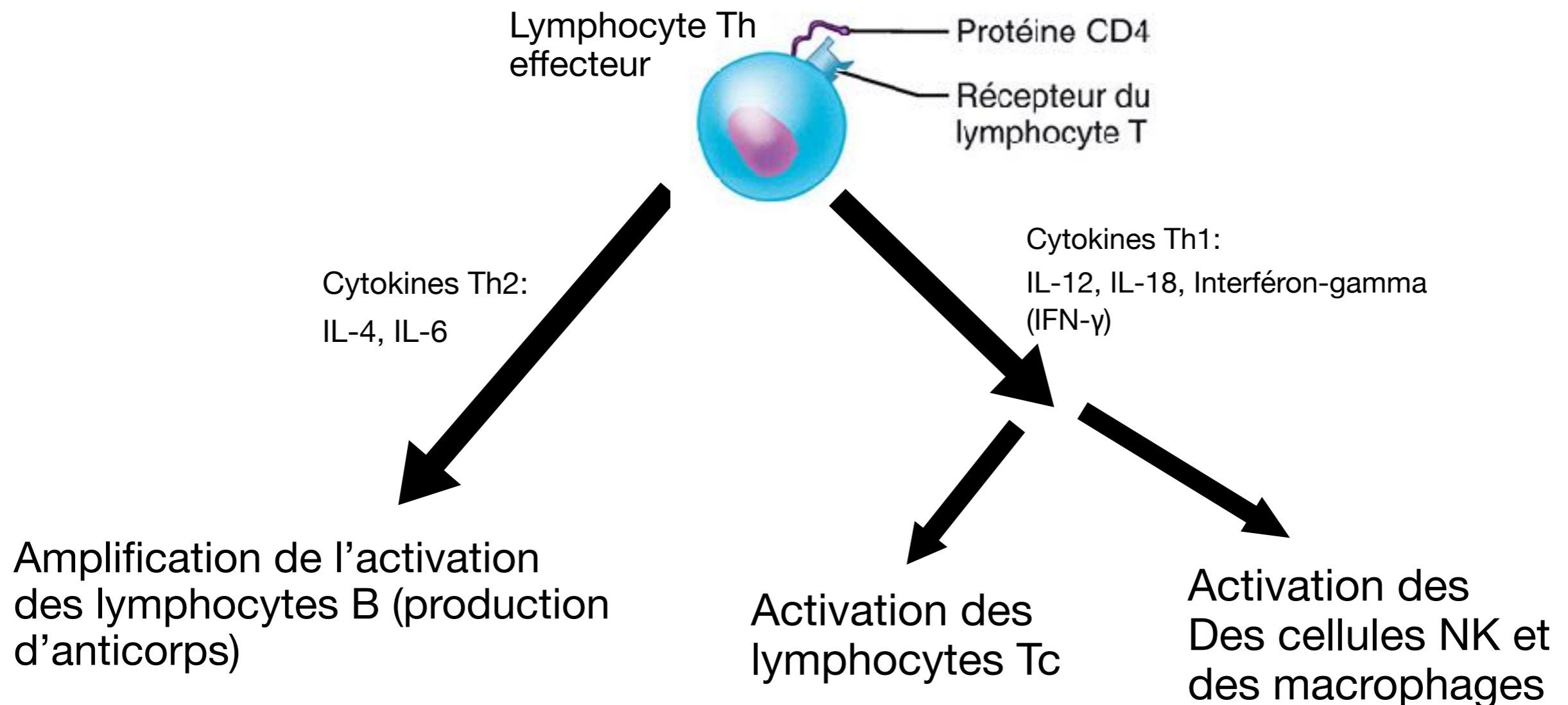
- Les lymphocytes B vont eux détecter les antigènes étrangers qui sont à l'**extérieur des cellules** (virus, bactérie ou toxine dans le sang, les tissus) grâce a des récépteurs spécifiques.
- Une fois activés, les lymphocytes B se transforment en plasmocytes et produisent des anticorps dirigés spécifiquement contre l'antigène détecté
- Les anticorps inactivent temporairement ces substances et les marquent pour faciliter leur destruction par les phagocytes et le système du complément



(b)

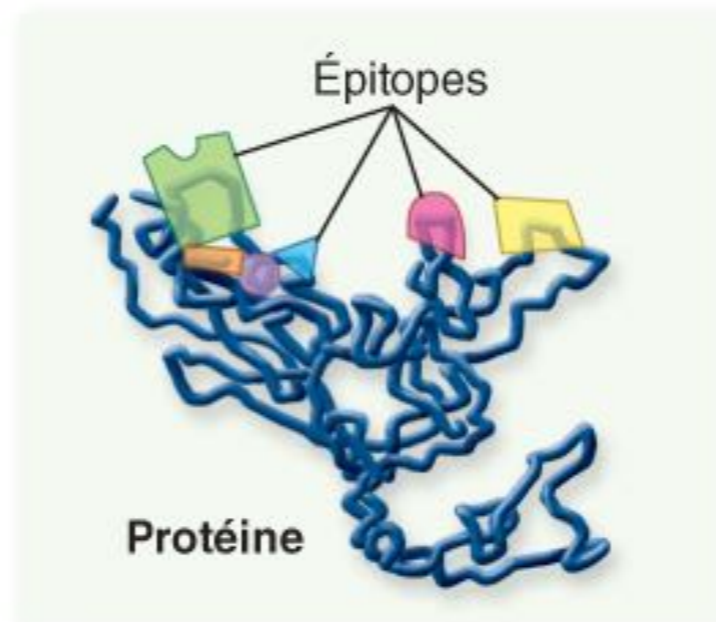
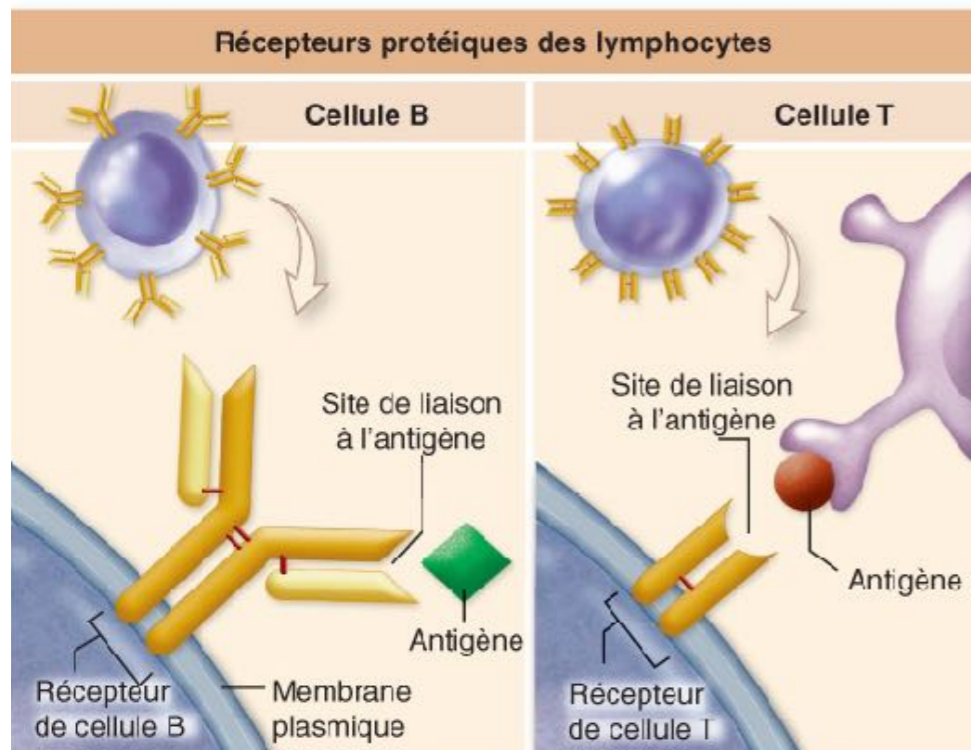
Activation par les lymphocytes T auxiliaires

- Un autre type de lymphocyte, les lymphocyte T auxiliaires, va intervenir dans l'activation des Lymphocytes T cytotoxiques et des Lymphocytes B.

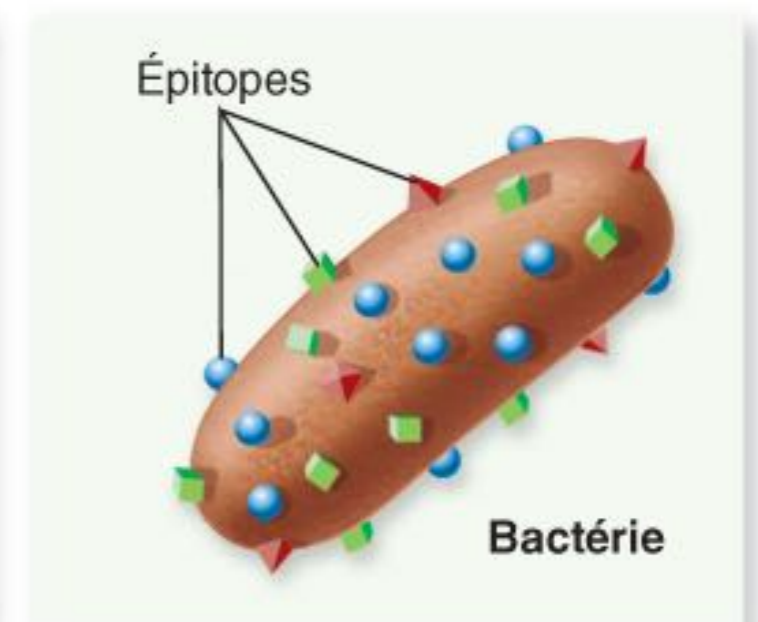


Spécificité de lymphocytes

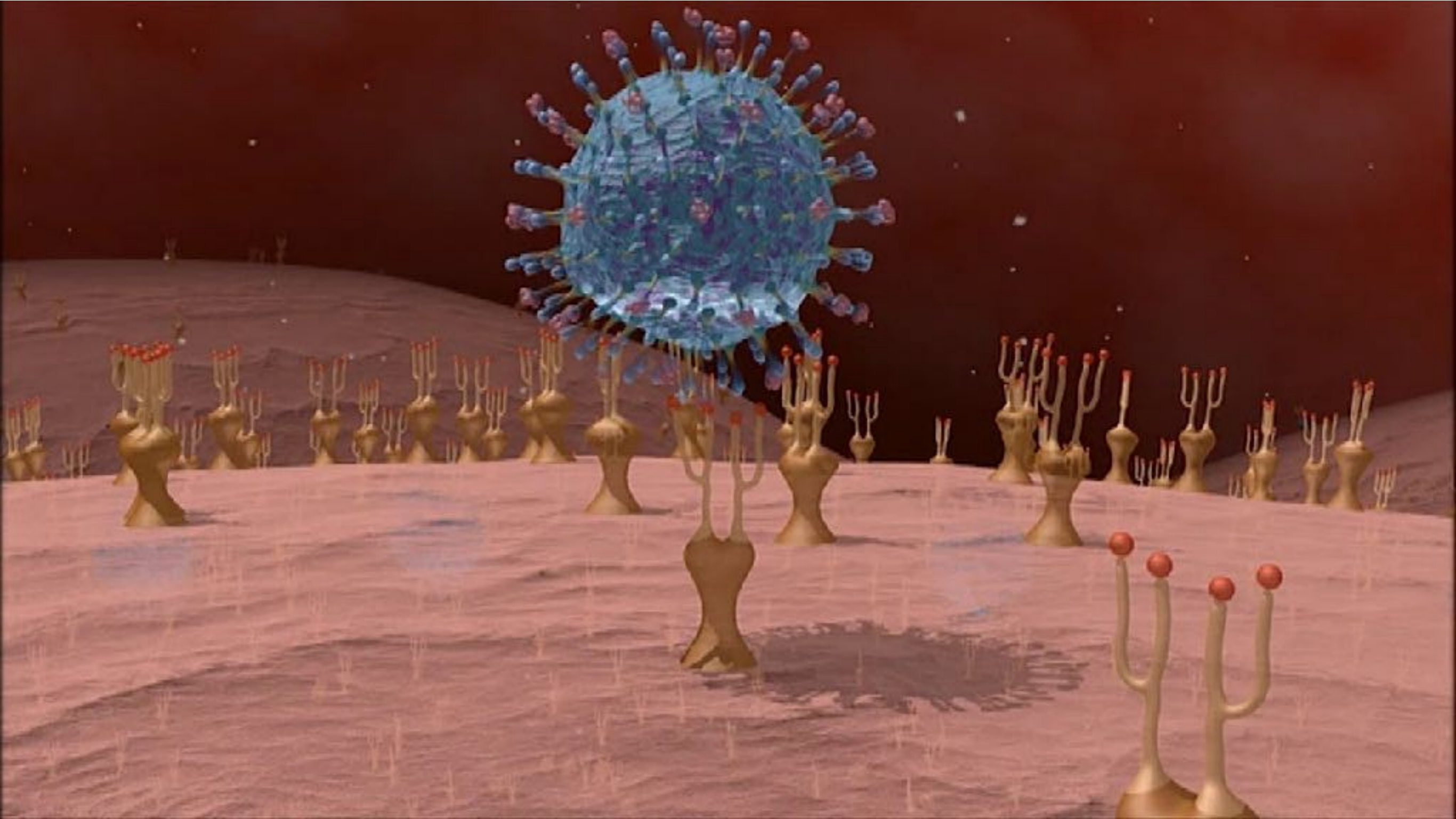
- Les récepteurs portés par les lymphocytes (TCR et BCR) sont spécifiques à un seul antigène. Un très grand nombre de lymphocytes portant des récepteurs tous différents sont stockés dans le corps.
- Lors de la rencontre avec un antigène, seuls les lymphocytes portant les récepteurs correspondants seront activés et multipliés.



a.



b.

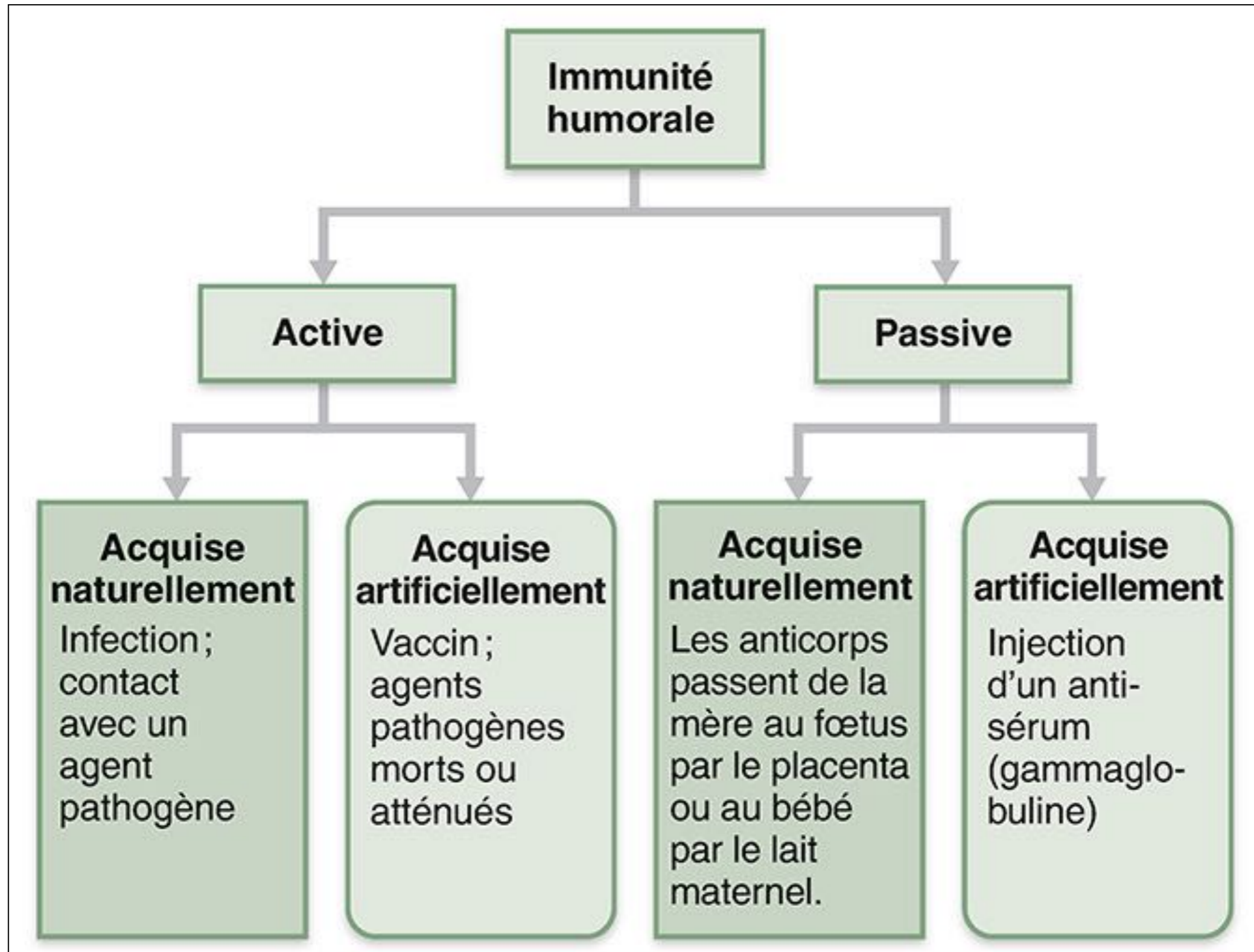


Les vaccins

Vaccins

- Seuls les lymphocytes correspondants à un antigène donné détecté dans l'organisme vont être activés.
- Suite à cette activation, ils vont fortement se multiplier (amplification clonale).
- Certains clones vont alors former des lymphocytes T ou B mémoire dont le rôle est de garder une trace de l'antigène afin de le reconnaître et le combattre plus rapidement lors d'un second contact.
- Le principe de la vaccination est basé sur la formation de ces lymphocytes mémoires en mettant en contact le corps avec 'l'antigène spécifique de la maladie.

Vaccins



Vaccins

La réaction primaire à l'antigène A se produit avec un certain retard.

La réaction secondaire à l'antigène A est plus rapide et intense; la réaction primaire à l'antigène B est semblable à celle de l'antigène A.

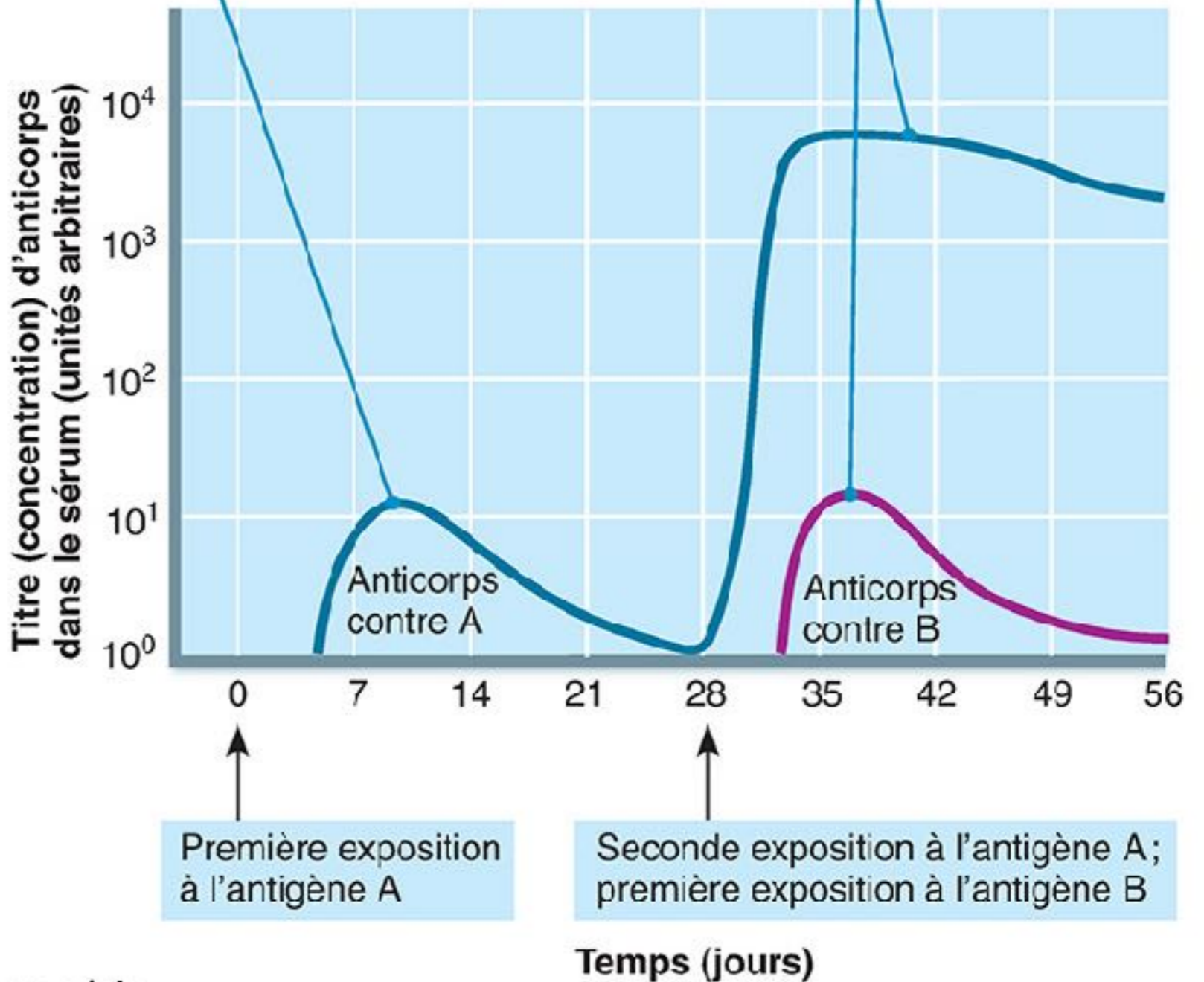


Figure 21.12 Réactions humorales primaire et secondaire. La réaction primaire à l'antigène A produit des cellules mémoires qui déclenchent une réaction secondaire plus intense à cet antigène. La réaction à l'antigène B est indépendante de la réaction à l'antigène A.

Vaccins

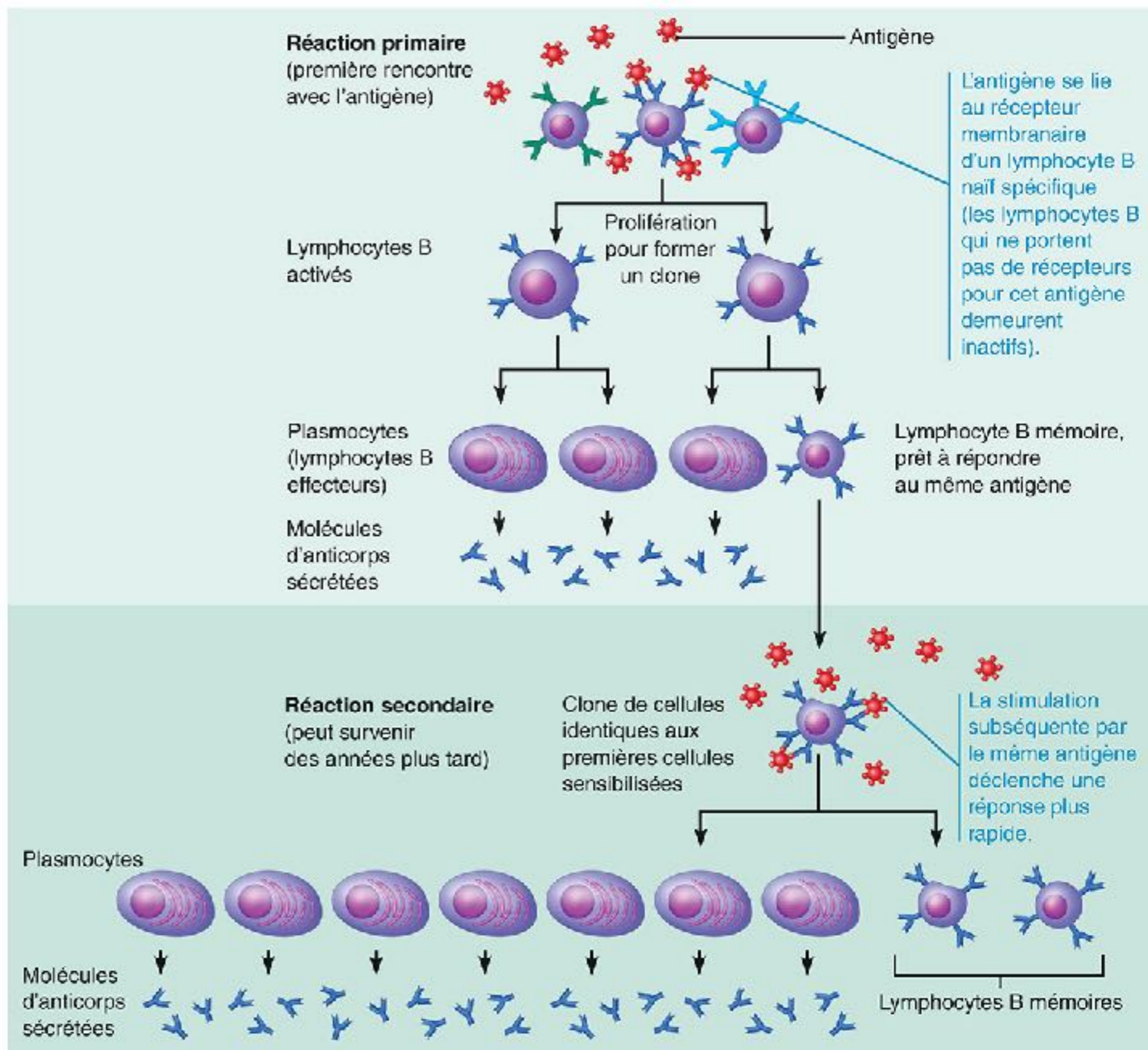


Figure 21.11 Sélection clonale d'un lymphocyte B.

Vaccins

<i>3 types de vaccins :</i>	<i>Obtenus par :</i>	<i>Avantages</i>	<i>Inconvénients</i>
Virus vivants atténués	Amplification et purification des virus dans des cellules. Mutation des virus par des techniques de génie génétique Les virus continuent de se multiplier dans l'hôte mais très lentement ; moins virulent	- Réponse immunitaire forte et durable : bonne activation et reconnaissance par les lymphocytes T et B - bonne production d'anticorps et de lymphocytes B mémoires	Ne peut pas être utilisé chez des personnes qui ont un système immunitaire affaibli (<u>jeunes enfants / personnes âgées / malades, personnes immunodéficientes</u>) - risque de muter à nouveau ou de recombinaison avec un autre virus, créant un nouveau virus pathogène.
Virus entier tué par chauffage	Amplification et purification des virus dans des cellules. Virus sont tués par haute température et sont injectés morts dans l'hôte.	- Bonne réponse immunitaire (les virus sont encore intacts et peuvent être reconnus facilement par les lymphocytes B) - assez bonne production d'anticorps et de lymphocytes B mémoires - pas de risque de mutations ou de recombinaison avec un autre virus.	Rappels périodiques sont parfois nécessaires pour renforcer la réponse immunitaire.
Protéines recombinantes du virus	Amplification et purification des virus dans des cellules. Seulement des parties (protéines du virus) sont injectées dans l'hôte.	Réponse immunitaire moyenne Les parties du virus injectées ne déclenchent pas toujours les signaux requis pour une réponse immunitaire optimale. - pas de risque de mutations ou de recombinaison avec un autre virus.	- Nécessite une injection avec des adjuvants (adjuvant vient de « <u>adjuvare</u> » en latin qui signifie aider) ex. émulsions d'huile / sels d'aluminium / <u>lipopolysaccharide</u> bactérien - Rappels périodiques sont parfois nécessaires pour renforcer la réponse immunitaire.