

La production de métabolites secondaires (spécialisés) végétaux pour la pharmacie requière-t-elle des méthodes modernes d'amélioration des plantes?

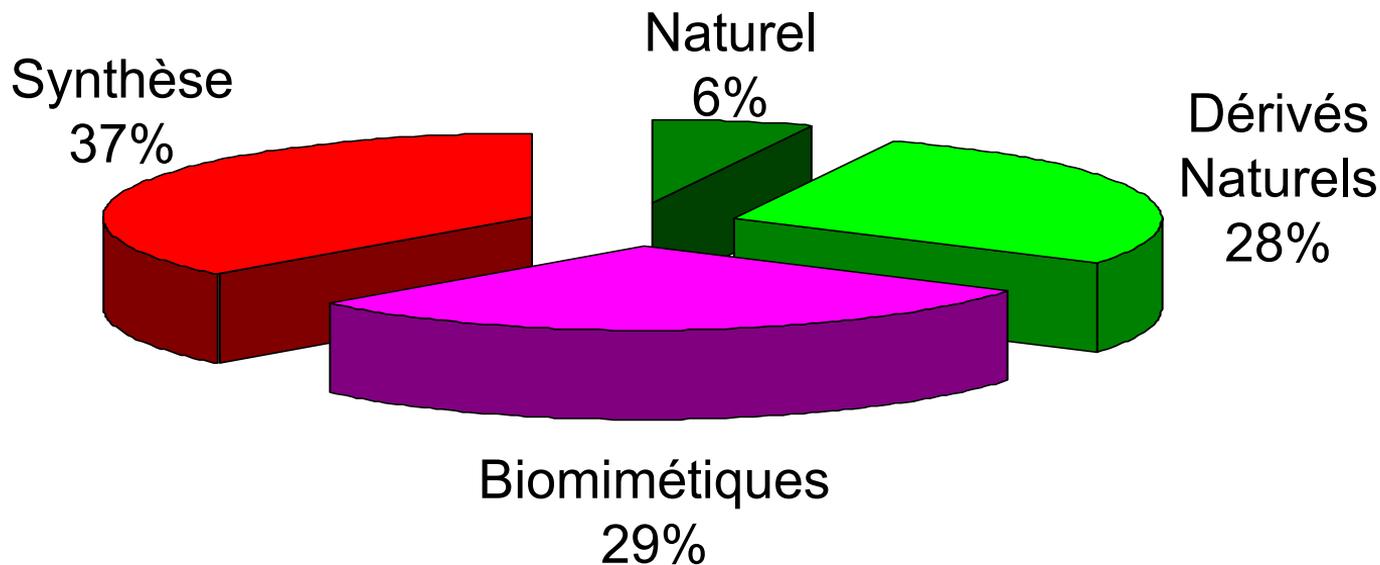


Vincent Pétiard (Polyplants)
&
Benoît Saint Pierre
(Université François Rabelais – TOURS)

AAF le 03/04/2024

Origine des médicaments

Nouveaux médicaments (USA ; 1981-2006)

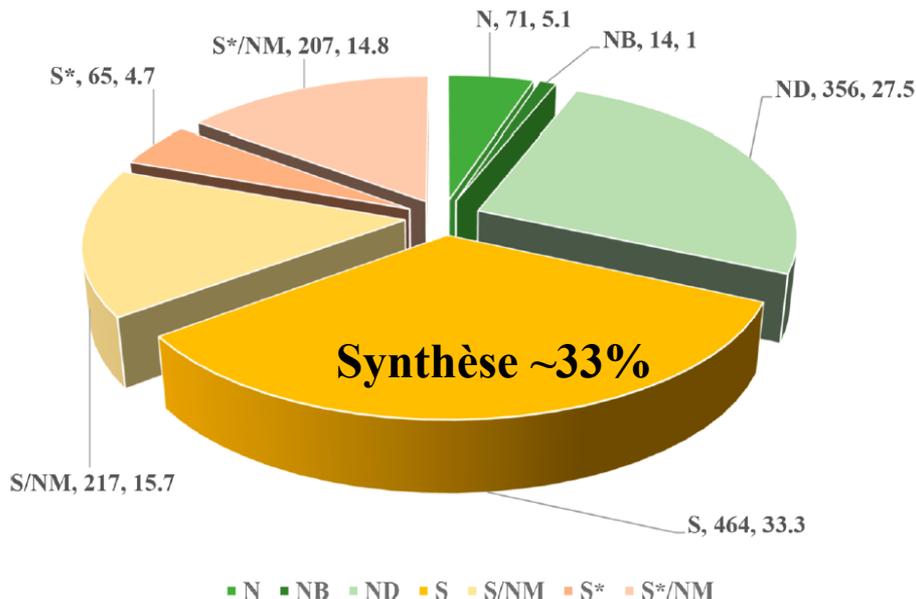


Newman et Cragg (2007) J. Nat. Prod., 70, 461 -477

Origine des médicaments

origine des nouveaux médicaments (USA ; 1981-2019)

**Synthèse
imitation de
produit
naturel
~33%**



**Naturels et dérivés
hémisynthétique
~33%**

ble 1. Codes Used in Analyses

code	brief definition/year
B	biological macromolecule, 1997
N	unaltered natural product, 1997
NB	botanical drug (defined mixture), 2012
ND	natural product derivative, 1997
S	synthetic drug, 1997
S*	synthetic drug (NP pharmacophore), 1997
V	vaccine, 2003
/NM	mimic of natural product, 2003

Figure 5. All small-molecule approved drugs 01JAN81 to 30SEP19; $n = 1394$.

Plants as a sources of drugs

World Health Organization's List of Essential Medicines (2015)

Irinotecan : dérivé de camptothécine

Etoposide : dérivé de podophyllotoxine

Plant sourcing

other origin

Antineoplastic (Cytotoxic and adjuvant medicines)

- All-trans retinoic acid
- Allopurinol
- Asparaginase
- Bendamustine
- Bleomycin
- Calcium folinate
- Capecitabine
- Carboplatin
- Chlorambucil
- Cisplatin
- Cyclophosphamide
- Cytarabine

- Dacarbazine
- Dactinomycin
- Daunorubicin
- Docetaxel
- Etoposide
- Fludarabine
- Fluorouracil
- Filgrastim
- Gemcitabine
- Hydroxycarbamide
- Ifosfamide

- Imatinib
- Irinotecan
- Mercaptopurine
- Mesna
- Methotrexate
- Oxaliplatin
- Paclitaxel
- Procarbazine
- Rituximab
- Thioguanine
- Trastuzumab

- Vinblastine
- Vincristine
- Vinorelbine

Approvisionnement des principes actifs d'origine végétale

- Contrairement aux produits cosmétiques ou aux ingrédients pour l'agro-alimentaire l'origine naturelle n'apporte aucune valeur ajoutée en thérapeutique,
- L'utilisation en thérapeutique de principes actifs d'origine végétale requiert une parfaite reproductibilité du produit purifié (absence d'impuretés)
- La modification des méthodes de production/extraction du principe actif peut requérir une révision partielle du dossier d'AMM
- L'Industrie pharmaceutique cherche à contrôler en usine ses procédés de production

Approvisionnement des principes actifs d'origine végétale

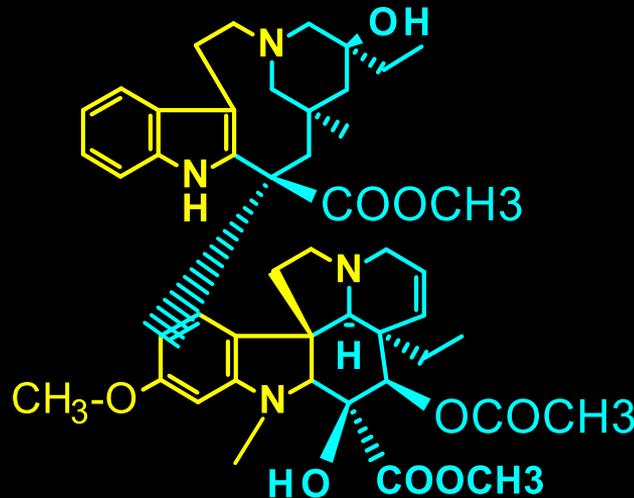
- Synthèse organique: **Vincamine**
- Extraction/purification de l'espèce d'origine: **Vinblastine et Vincristine**
- Recherche d'autres espèces productrices: **Morphine et dérivés**
- Hémisynthèse à partir de précurseurs de la même espèce: **Vinorelbine et Taxotère**
- Hémisynthèse à partir de précurseurs naturels abondants dans d'autres espèces : **Vincamine**
- Culture de cellules végétales en bioréacteurs: **Taxol**
- Production par des microorganismes génétiquement modifiés: **Artémisine**

Plants as a sources of natural products

Anticancer (anti-mitosis, tubulin)



**Madagascar
Periwinkle**



Vinblastine

- Hodgkin diseases
- Lymphoma
- Kaposi's sarcomea
- Leucemia
- Myeloma

Chimiotherapy

Sourcing of plant natural products

1 ton of dried leaves :
5,0 g vinblastine
0,5 g vincristine

○ Cost: 1000 – 4000€ /g



○ Natural population:
Madagascar

100 kg vinblastine →
50 000 tons of dry leaf

○ Plantations: USA, India,
Philippine, Madagascar,
Australia...

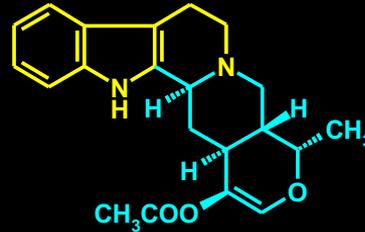
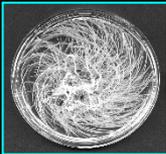


Vinca alkaloids : sourcing

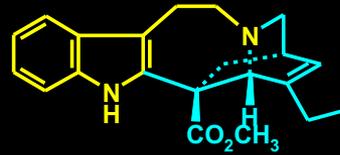
In vitro cell cultures
Catharanthus roseus



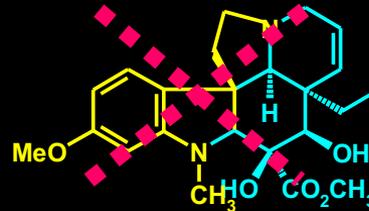
Hairy roots



ajmalicine

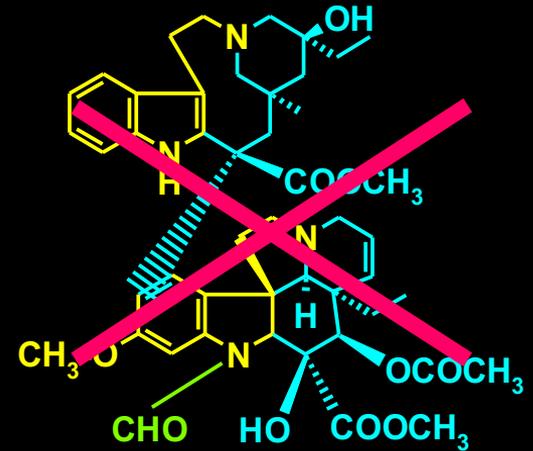


catharanthine



vindoline

~~Dimers~~



vinblastine

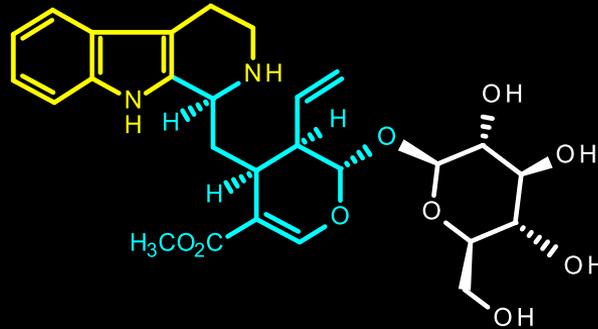
vincristine

Biosynthesis of *Vinca* alkaloids

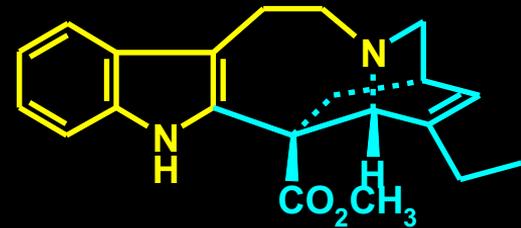
Monoterpene Indole Alkaloids



Vindoline



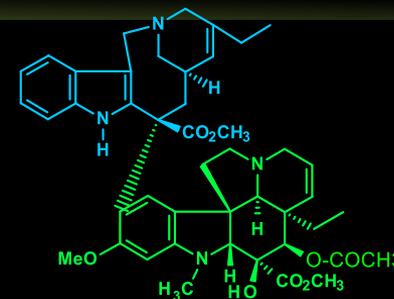
Strictosidine



Catharanthine

Vinca alkaloids : sourcing

Hemisynthesis



Vinorelbine (1979)

Hemisynthesis
of analogues

Dr Pierre Potier
(CNRS-ICSN Gif-sur-Yvette)

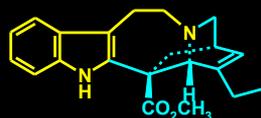


~300 ppm



Vindoline

~250 ppm



Catharanthine

Amélioration du *Catharanthus roseus*

- Déséquilibre de concentration entre les deux précurseurs importants vindoline et catharanthine
- Excès d'ajmalicine alcaloïde non utilisé
- Sélection massale dans des populations créées par croisement par Tézier (Groupe Vilmorin)



- Populations enrichies en catharanthine

Kina (*Cinchona* spp.)

Indonesian Heritage Commodity

 Pusat Penelitian Teh dan Kina
(*Indonesia Research Institute for Tea and Cinchona*)

February, 2024



Origin *Cinchona sp*



Mostly from Peru and Bolivia



Quichua Tribe's phrase *Quina-quina* (bark of Barks) → the origin of term "Cinchona"



Why Cinchona is Important??....



producing alkaloids that are beneficial to humans

4 main alkaloids:

Quinine, Quinidine,
Cinchonine, Cinchonidine



*Cinchona
succirubra*

- Good root system,
- Low quinine content,
- Higher cinchonine and cinchonidine content



*Cinchona
ledgeriana*

- High quinine content,
- Weak root system.

The Cinchona Plant Selection

descendants of MRG produced :
clones W3, Cin 1, Letter B, K 63, 236, P 26
were recommended and widely spread across Indonesian plantations

The Period from 1930 to World War II

The Malabar Seed Garden was established

- Consisting of clones Letter B and Letter G,
- descendants of MRG clones superior clones such as Cib 5, GA 22, and the KP series (especially KP 105) were developed

The Period from World War II to 1970

In 1962, obtaining plants from seeds of superior clones Cib 5, GA 22, KP 105 as parents
In 1971, obtaining the QRC series of clones



Challenges Cinchona Research and Innovation

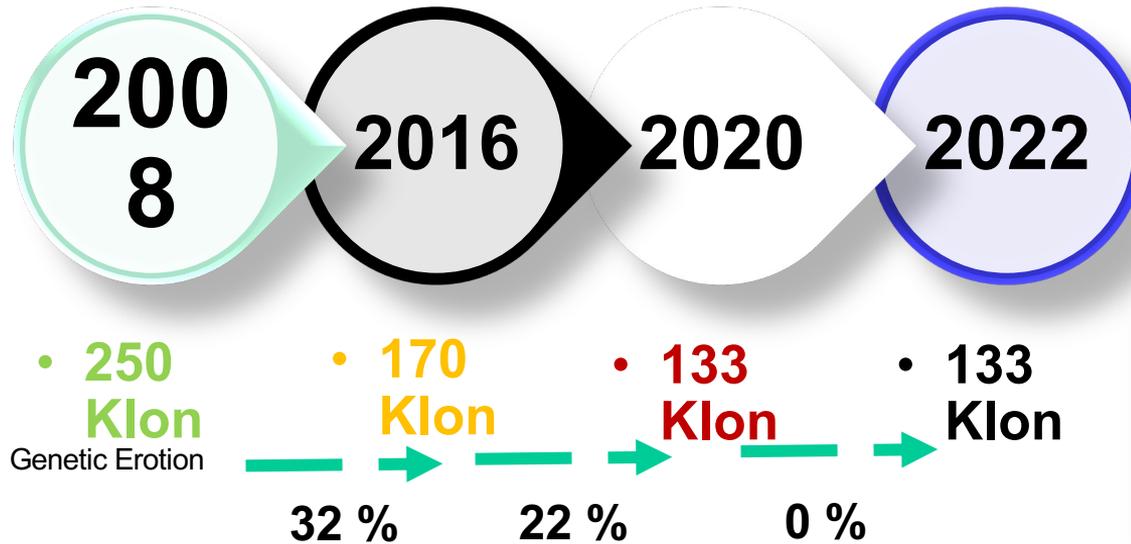
- **Conservation: Safeguarding the world's only cinchona germplasm**
- **Cinchona Planting Material:** Superior cinchona clones

BUT

Despite the demand for food and beverages of natural extracts of Cinchona bark



Recent Cinchona Germplasm Status



CONCLUSIONS

- Les plantes restent une source de découverte de nouveaux principes actifs pour la pharmacie,
- L'industrie utilise des voies alternatives pour la production des principes actifs et ne s'engage que rarement dans l'amélioration génétique de l'espèce cible,
- La diversité génétique de certaines espèces est à risque
- **L'amélioration génétique pourrait permettre un élargissement de la diversité chimique**
- Le transfert des voies de biosynthèse dans des microorganismes est une voie d'avenir pour une production contrôlée des principes actifs