

Communication de l'Académie d'agriculture de France

Section des Sciences de la vie

12 mai 2020

Covid-19 : des vaccins et des traitements issus des biotechnologies végétales sont à l'étude

Rédacteurs :

- *Dominique Job (biologiste végétal, directeur de recherche émérite au CNRS, membre de l'Académie d'agriculture de France)*
- *Hubert Laude (virologue, directeur de recherche honoraire à l'INRAE, membre de l'Académie d'agriculture de France et de l'Académie vétérinaire de France)*
- *Georges Pelletier (agronome et généticien des plantes, membre de l'Académie des sciences et de l'Académie d'agriculture de France)*
- *Agnès Ricroch (généticienne, spécialiste des biotechnologies végétales, enseignante-chercheuse à AgroParisTech et à l'université Paris-Saclay, professeur adjoint à la Pennsylvania State University (États-Unis), membre de l'Académie d'agriculture de France)*

Correspondance : *job.dominique@gmail.com, hubert.laude@numericable.fr, georges.pelletier@inrae.fr, agnes.ricroch@agroparistech.fr*

Résumé. L'univers végétal pour neutraliser la Covid-19

L'intensité de la pandémie de Covid-19 causée par le SARS-CoV-2 et la rapidité de sa diffusion exigent de ne négliger aucune piste, notamment en tirant partie des atouts indéniables qu'apportent les biotechnologies végétales. C'est pourquoi l'Académie d'agriculture de France souhaite encourager l'usage des plantes pour développer de nouveaux programmes de recherche en biotechnologie. Dans une note récente des membres de cette Académie attirent l'attention sur des travaux actuels dans ce domaine.

C'est ainsi qu'en avril 2020, deux sociétés biopharmaceutiques, Kentucky BioProcessing (Owensboro, Etats-Unis) et Medicago (Québec, Canada) ont fait état de leurs travaux sur l'expression de protéines recombinantes, qui pourraient déboucher sur des vaccins potentiels contre la Covid-19. Ces sociétés utilisent la plante *Nicotiana benthamiana*, une espèce indigène d'Australie, modèle en biotechnologie pour sa croissance rapide et sa capacité naturelle à exprimer des séquences de gènes d'autres espèces, caractéristiques la rendant bien adaptée à la production de produits biopharmaceutiques. D'autres travaux de biotechnologie végétale sont également menés dans des laboratoires publics et privés, en Chine, Espagne, Etats-Unis, France, Grande-Bretagne et Mexique.

Summary. The plant world to neutralize Covid-19

The intensity of the Covid-19 pandemic caused by SARS-CoV-2 and the speed at which it spread require that no avenue be overlooked, particularly by taking advantage of the undeniable benefits of plant biotechnology. This is why the French Academy of Agriculture wishes to encourage the use of plants to develop new biotechnology research programs. In a recent note, members of this Academy draw attention to current work in this field.

In April 2020, two biopharmaceutical companies, Kentucky BioProcessing (Owensboro, United States) and Medicago (Quebec, Canada) reported on their work on the expression of recombinant proteins, which could lead to potential vaccines against Covid-19. These companies are using the *Nicotiana benthamiana* plant, a species native to Australia, a model in biotechnology for its rapid growth and natural ability to express gene sequences from other species, characteristics that make it well suited to the production of biopharmaceuticals. Other plant biotechnology work is also being carried out in public and private laboratories in China, France, Mexico, Spain, the United States, and the United Kingdom.

La pandémie de Covid-19 causée par le SARS-CoV-2 a provoqué une crise sans précédent, qui affecte lourdement la santé humaine ainsi que l'économie mondiale. Aucun traitement ou vaccin spécifique au SARS-CoV-2 n'est actuellement disponible en raison de la nouveauté de ce virus. Par conséquent, il est urgent de développer rapidement des vaccins et des traitements efficaces contre ce nouveau fléau. Or, dans cette course contre la montre, il s'avère que les biotechnologies végétales peuvent apporter des solutions thérapeutiques sûres au plan sanitaire et rapides à mettre en œuvre.

Des plantes pourvoyeuses de vaccins

Dès la fin des années 1980, les plantes ont attiré l'attention des chercheurs en vue de produire des protéines d'intérêt, des antigènes et des vaccins. Les végétaux chlorophylliens ont, en effet, un avantage important sur les mammifères : ils ne nécessitent aucune source de carbone externe, car ils sont alimentés par la photosynthèse.

Ces travaux de biotechnologie végétale ont notamment suscité l'espoir de fabriquer des vaccins contre la rougeole, le choléra, la fièvre aphteuse et les hépatites B, C et E. Des vaccins potentiels ont ainsi été produits dans des plantes comme la banane, le tabac, la pomme de terre, la tomate etc. (Johnson, 1996 ; Sahai *et al.* 2013 ; Giddings *et al.* 2000 ; Capel *et al.*, 2020 ; Gunasekaran & Gothandam, 2020 ; Rosales-Mendoza *et al.* 2020 ; Shanmugaraj *et al.* 2020).

Très récemment, deux sociétés biopharmaceutiques **Kentucky BioProcessing (KBP** ; basée à Owensboro, Kentucky, Etats-Unis) et **Medicago** (basée à Québec, Canada) ont fait état de leurs travaux sur le développement chez *Nicotiana benthamiana*, une plante modèle pour l'expression de protéines recombinantes (voir encadré 1), de vaccins potentiels contre le SARS-CoV-2.

ENCADRE 1

Nicotiana benthamiana, une espèce australienne utilisée comme « espèce modèle »

Nicotiana benthamiana est une plante indigène d'Australie, appartenant à la famille des Solanacées (tomate, pomme de terre, aubergine, tabac...) et utilisée comme espèce modèle en biotechnologie végétale. *Nicotiana benthamiana* présente en effet un certain nombre de caractéristiques, telles qu'une croissance rapide et une capacité naturelle à exprimer des séquences de gènes d'autres espèces qui la rendent particulièrement bien adaptée à la production de produits biopharmaceutiques (Bally et al. 2018).

En Espagne, le Centre national espagnol de Biotechnologie (CNB), l'Institute for Plant Molecular and Cell Biology (IBMCP) et le Centro de Edafología y Biología Aplicada del Segura (CEBAS), associés aux chercheurs de **Vytrus biotech** (une entreprise de biotechnologie basée à Terrassa, Espagne) sont en train de travailler sur le développement de technologies chez *Nicotiana benthamiana* mais également chez la laitue et qui seraient adaptables chez les levures¹.

Pour ce faire, les chercheurs de KBP ont cloné certains gènes du SARS-CoV-2 en utilisant des copies ADN de l'ARN génomique codant les protéines structurales du virus. Ces protéines induisent une réponse immunitaire protectrice via la production d'anticorps spécifiques. Ces copies ADN ont ensuite été introduites dans des cellules de plantes de *Nicotiana benthamiana* selon une méthode de biologie végétale nommée « agroinfiltration » aboutissant à l'expression transitoire d'un ou plusieurs gènes d'intérêt.

Cette méthode est nommée ainsi, car elle recourt à l'introduction de la bactérie *Agrobacterium tumefaciens* de manière mécanique dans les tissus d'une plante hôte qui conduit, sans transgénèse, à l'expression des copies d'ADN dans les cellules des feuilles. Cela permet de réduire le temps de développement de plusieurs mois à quelques semaines. KBP estime ainsi pouvoir produire entre 1 et 3 millions de doses de vaccin chaque semaine dès le mois de juin 2020. Cette société travaille étroitement, sans but lucratif, avec la FDA (U.S. Food and Drug Administration), le BARDA (U.S. Biomedical Advanced Research and Development Authority), et le Département de la Santé (Department of Health and Social Care) du Royaume-Uni². Actuellement, un essai préclinique est en cours.

De son côté, la société canadienne **Medicago** a, elle aussi, initié un programme de recherche pour développer un vaccin potentiel contre le SARS-Cov-2³. La stratégie utilisée repose sur l'obtention de particules pseudo-virales (PPV) qui constituent une voie privilégiée pour le développement de vaccins. En effet, ces structures particulières, dont l'organisation

¹ Vytrus Biotech (Espagne). Mai 2020 : <https://www.vytrus.com/>

² British American Tobacco (BAT) travaille sur un vaccin pour Covid-19 via une filiale américaine de biotechnologie Kentucky BioProcessing (KBP). UK et USA. Mai 2020

https://www.bat.com/group/sites/UK__9D9KCY.nsf/vwPagesWebLive/DOBN8QNL
COVID-19 Vaccine Development Using New, Fast-Growing Tobacco Plant Technology. April 22, 2020
<http://www.isaaa.org/kc/cropbiotechupdate/article/default.asp?ID=18081>

³ Medicago announces production of a viable vaccine candidate for COVID-19 (Canada & USA). Mai 2020 :
https://media.medicago.com/webfolder_download/cdd5b616fa32c817ec7d1023f4c75231/medicago-covid-19-press-release-final-en/3c26d750813c907f2af077cdc20f7a7049a7155b/medicago-covid-19-press-release-final-en.pdf; <https://www.medicago.com/fr/programmes-covid-19/>;
<https://www.pmi.com/media-center/news/medicago-develops-a-plant-based-vaccine-for-coronavirus>

ressemble à celle d'un virion, sont reconnues plus efficacement par le système immunitaire (Figure 1). Exemptes de matériel génétique viral, ces PPVs sont non infectieuses. L'entreprise vise une production en masse à même de faire face à la pandémie de Covid-19 dans un délai d'un mois après notification par les autorités sanitaires. Ce candidat vaccin est actuellement en cours d'essais précliniques. Medicago procèdera ensuite, avec les agences de santé compétentes, aux essais d'innocuité et d'efficacité chez l'homme d'ici à l'été (juillet/août 2020), avec l'objectif d'avoir terminé les essais cliniques avant la fin de l'année 2021. De plus, grâce à sa plateforme végétale, cette société espère pouvoir bientôt produire des anticorps humanisés qui permettront de traiter par injection les patients déjà atteints.

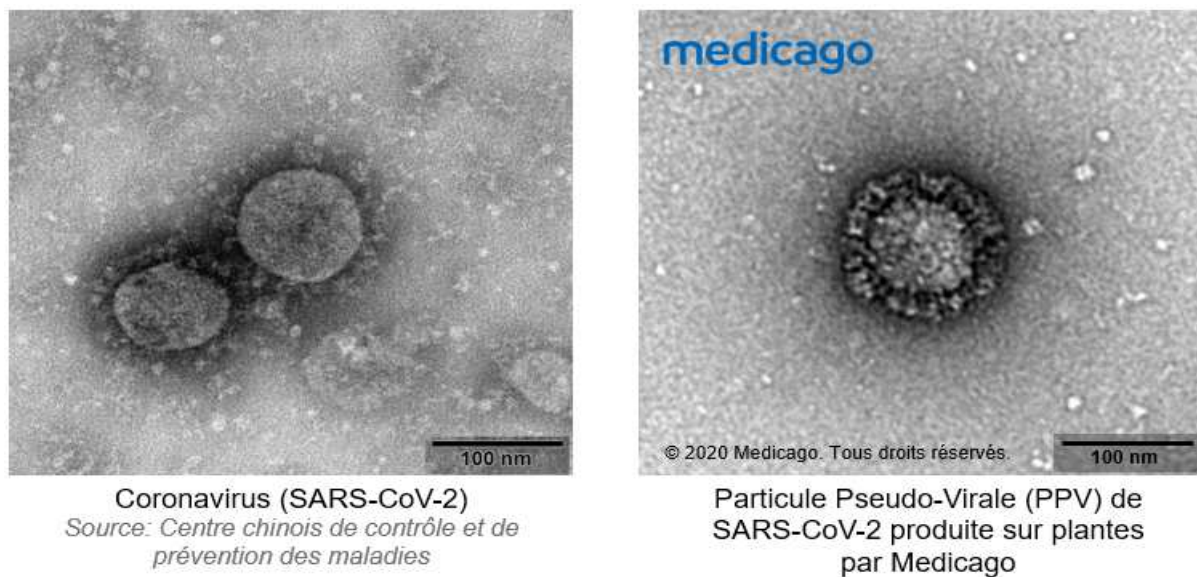


Figure 1 : Clichés en microscopie électronique illustrant les similarités en taille et structure de la PPV de coronavirus SARS-CoV-2 produite sur plantes par Medicago (à droite) avec le virus original SARS-CoV-2 (à gauche). Source : <https://www.medicago.com/fr/portefeuille/>

Autre projet d'envergure : aux États-Unis et en Chine, les entreprises **iBio Inc.** (basée à Newark) et **Beijing CC-Pharming Ltd** (basée à Pékin) collaborent dans le but de développer un vaccin contre le SARS-CoV-2 ⁴. Pour ce faire, elles utilisent la technologie *FastPharming System™* d'iBio Inc. ⁵ pour produire des anticorps contre les virus Ebola et de la dengue, ainsi que des candidats vaccins contre les virus de la fièvre jaune, du papillome humain, de la grippe saisonnière et de la grippe aviaire. Les tests cliniques ont débuté fin mars 2020 au Texas A&M University System (TAMUS) aux États-Unis.

⁴ iBio and CC-Pharming Initiate Joint Development of Coronavirus Vaccine (USA & Chine). Mai 2020 : <https://www.globenewswire.com/news-release/2020/02/03/1979068/0/en/iBio-and-CC-Pharming-Initiate-Joint-Development-of-Coronavirus-Vaccine.html> ;

<https://www.ibioinc.com/news/ibio-and-cc-pharming-initiate-joint-development-of-coronavirus-vaccine> ;

https://www.ibioinc.com/news/ibio-announces-advancement-of-covid-19-vaccine-program?fbclid=IwAR2Em2M7zg6615MHZ24snacGC6ybvBDxf5GVe-sogt_x8gO1PnRFUitDR44

⁵ La technologie *FastPharming™* d'iBio Inc. raccourcit les délais vers la clinique et peut conduire un programme de la séquence de gènes à la production de protéines en trois semaines.

<https://www.ibioinc.com/technology/fastpharming>

Par ailleurs, des chercheurs mexicains travaillent actuellement à l'élaboration d'un vaccin contre le SARS-CoV-2 à partir d'une plante comestible (*edible vaccine*), de tomates génétiquement modifiées⁶ (Rosales-Mendoza *et al.*, 2020).

Enfin, l'Union européenne vient également de se lancer dans la bataille contre le SARS-CoV-2 en finançant le projet **Newcotiana H2020**⁷ (voir encadré 2).

ENCADRE 2

Newcotiana H2020 : le renfort de l'Union européenne

Ce projet se propose de progresser dans l'adaptation de nouvelles technologies de sélection de haute précision telles que l'édition des génomes (CRISPR-Cas9) et de les appliquer à la transformation du génome de *Nicotiana benthamiana* et d'autres espèces apparentées. Il s'inscrit plus largement dans un ambitieux projet européen, lancé en février 2018 pour 4-5 ans et doté d'un budget de 7,2 millions d'euros impliquant des entreprises et des centres de recherche de six pays européens (Allemagne, Autriche, Belgique, Espagne, Italie, Royaume-Uni) ainsi que l'Université technologique du Queensland en Australie, tous coordonnés par l'Institut mixte de biologie moléculaire et cellulaire des plantes de Valence (IBMP-CSIC) en Espagne. Récemment, *Newcotiana* a rendu publique la séquence du génome de *Nicotiana benthamiana*, et les chercheurs impliqués déclarent vouloir faire de même pour les résultats du programme de recherche qui seront mis à la disposition de tous les laboratoires travaillant à la recherche de solutions dans la course contre la pandémie.

Des virus végétaux utilisés contre le SARS-CoV-2

Les virus infectant les plantes pourraient aussi servir de plateformes stables et efficaces pour le vaccin contre le SARS-CoV-2. C'est ainsi que le virus mosaïque de la papaye (papMV) et un autre virus infectant les légumineuses sont à l'étude dans les laboratoires des universités de **Laval à Québec**⁸ (Canada) et de **San Diego en Californie** (USA)⁹. L'idée des équipes de recherche est similaire : transformer ces virus, inoffensifs chez l'homme et extrêmement stables même à haute température, en leur ajoutant une partie d'un antigène du SARS-CoV-2 afin de déclencher une réponse vaccinale. Ne nécessitant pas de réfrigération pour leur conservation, ces vaccins pourraient être proposés partout dans le monde. L'université de Laval a pour l'heure effectué des premiers tests concluants sur la souche H1N1 du virus de la grippe. Les antigènes seraient, dans leur cas, produits *in vitro* et des essais précliniques sont attendus pour l'automne 2020.

⁶ <https://allianceforscience.cornell.edu/blog/2020/05/gmo-tomato-as-edible-covid-vaccine-mexican-scientists-work-to-make-it-a-reality/>

⁷ European Union research project *Newcotiana*. Mai 2020 : <https://newcotiana.org/newcotiana-makes-plant-genome-public-to-help-fight-covid-19/@NewcotianaP>

⁸ Université de Laval (Québec). Mai 2020 : <https://nouvelles.ulaval.ca/recherche/un-vaccin-du-futur-contre-la-covid-19-85d397448d8ee6a198cdbe0bc520d73f?sourceOrganizationKey=ulaval>

⁹ University of California San Diego (UC San Diego, USA). Mai 2020: <https://ucsdnews.ucsd.edu/pressrelease/marrying-molecular-farming-and-advanced-manufacturing-to-develop-a-covid-19-vaccine>

Concernant le vaccin utilisant un virus des légumineuses, l'université de San Diego déclare que sa production se fera dans des plantes grâce aux techniques de **molecular pharming** qui permettront une production à grande échelle ; elle précise aussi collaborer avec l'équipe de nano-ingénierie de l'UC San Diego pour la fabrication de patchs à micro-aiguilles pour l'administration du vaccin.

De nouvelles approches en biotechnologies végétale pour produire des molécules d'intérêt thérapeutique

La société de biotechnologies végétales **PAT** (Plant Advanced Technologies ; Plantes à traire¹⁰) basée à Vandœuvre-lès-Nancy en France annonce le démarrage de tests préliminaires contre le virus SARS-CoV-2 pour deux de ses principes actifs en développement. Il s'agit de molécules excrétées par les plantes et qui présenteraient *in vitro* et *in vivo* une capacité à réguler l'inflammation générale ainsi qu'une capacité antivirale *in vitro* sur des virus respiratoires de type bronchiolite (RSV) et grippe (H1N1). En cas de résultats positifs sur le SARS-CoV-2, la société pourrait bénéficier d'un positionnement original de ses produits grâce à leur double action antivirale et anti-inflammatoire, recherchée dans le cas de la Covid-19.

Si de tels vaccins sont pour l'instant restés à l'état de vaccins potentiels, l'intensité de la pandémie actuelle et la rapidité de sa diffusion exigent de ne négliger aucune piste, notamment en tirant partie des atouts indéniables qu'apportent les biotechnologies végétales (Capel et al. 2020)). C'est pourquoi l'Académie d'agriculture de France souhaite encourager l'usage des plantes pour développer de nouveaux programmes de recherche en biotechnologie.

Références

- Bally J, Jung H, Mortimer C, Naim F, Philips JG, Hellens R, Bombarely A, Goodin MM, Waterhouse PM (2018) The rise and rise of *Nicotiana benthamiana*: a plant for all reasons. *Annual Review of Phytopathology* 56, 405–426
- Capell T, Twyman RM, Armario-Najera V, Ma JKC Schillberg S, Christou P (2020) Potential Applications of Plant Biotechnology against SARS-CoV-2. *Trends in Plant Science*, Month 2020, Vol. xx, No. xx <https://doi.org/10.1016/j.tplants.2020.04.009>
- Giddings G, Allison G, Brooks D, Carter A (2000) Transgenic plants as factories for biopharmaceuticals. *Nature Biotechnology*, 18, 1151-1155
- Gunasekaran B, Gothandam KM (2020) A review on edible vaccines and their prospects. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, 53, Article Number: e8749
- Johnson E (1996) Edible plant vaccines. *Nature Biotechnology*, 14, 1532–1533
- Rosales-Mendoza S, Marquez-Escobar VA, Gonzalez-Ortega O, Nieto-Gomez R, Arevalo-Villalobos JI (2020) What does plant-based vaccine technology offer to the fight against COVID-19? *Vaccines (Basel)*. 2020 Apr 14;8(2). pii: E183
- Sahai A, Shahzad A, Shahid M (2013) plant edible vaccines: a revolution in vaccination. *Recent Trends in Biotechnology and Therapeutic Applications of Medicinal Plants*, 225-252
- Shanmugaraj B, Malla A, Phoolcharoen W (2020) Emergence of novel Coronavirus 2019-nCoV: Need for rapid vaccine and biologics development. *Pathogens* 9, Article Number: 148

¹⁰ <https://www.plantadvanced.com>