

Nouvelles approches pour la fabrication de produits biothérapeutiques visant à rétablir le microbiote intestinal

Grand Challenges Explorations Session 22
Septembre 2018

NOTRE OPPORTUNITÉ

Des études récentes ont montré que les conséquences cliniques de la malnutrition infantile sont associées à des dysfonctionnements intestinaux et à une altération du microbiote intestinal (diversité réduite).ⁱ De plus, les traitements de réhabilitation nutritionnelle existants ne restaurent pas complètement ni durablement une croissance saine et ne contrebalancent ni le dysfonctionnement intestinal ni les altérations du microbiote intestinal associées à un retard de croissance.ⁱⁱ Ces observations suggèrent que de nouvelles stratégies thérapeutiques peuvent devoir comprendre l'administration ou la présentation de micro-organismes intestinaux vivants – des produits biothérapeutiques vivantsⁱⁱⁱ – qui exercent des fonctions métaboliques vitales et apportent croissance et résilience au tube digestif et à l'organisme entier.

La fermentation de souches probiotiques commerciales individuelles comme *Lactobacillus* spp. ou *Bifidobacterium* spp. est fréquemment réalisée à grande échelle et à un coût relativement faible. Toutefois, lorsqu'il s'agit de rétablir la diversité microbienne propre à un microbiome intestinal robuste, un consortium composé d'un nombre beaucoup plus élevé de souches commensales difficiles à cultiver doit probablement être administré. Actuellement, ces micro-organismes intestinaux sont fabriqués un par un avant d'être mélangés pour former un produit biothérapeutique vivant : le processus est complexe, coûteux et non évolutif. Bon nombre de ces organismes sont des anaérobies stricts caractérisés par des besoins en nutriments complexes, voire inconnus, et une croissance médiocre ou variable. Ils exigent souvent des composants coûteux pour leur milieu de culture, ce qui correspond à une part substantielle du coût de fabrication, et l'inclusion de produits d'origine animale dans le milieu de culture peut poser problème en termes d'approbation réglementaire et d'acceptabilité culturelle. En outre, la fabrication doit se faire dans des établissements utilisant de bonnes pratiques de fabrication (BPF), ce qui augmente considérablement les coûts de l'utilisation de cuves de fermentation pour lots de grande taille et d'enceintes stériles pour manipulations en anaérobiose. Afin de pouvoir obtenir des marchandises à un coût assez bas pour permettre des applications à la santé mondiale, d'importantes réductions des coûts de fabrication, probablement de plusieurs ordres de grandeur, sont nécessaires.

LE DÉFI

De nouvelles approches pourraient réduire considérablement les coûts de fabrication des traitements biologiques visant à rétablir l'équilibre du microbiote. La biologie offre l'espoir d'une solution à plus faible coût : le tube digestif des êtres humains et des animaux peut être considéré comme un « bioréacteur » vivant capable d'absorber de la nourriture et de produire des microbiotes de grande complexité. Dans d'autres domaines, tels que la fabrication de vaccins et de produits biologiques, de nouveaux systèmes intégrés et portables ont permis de réduire le coût des marchandises de façon substantielle. Dans le secteur agroalimentaire, des consortiums microbiens sont fréquemment fabriqués à grande échelle au sein de produits fermentés comme le yaourt et le kombucha. Dans le traitement des eaux usées, les réacteurs à lit de boues peuvent héberger de façon stable un degré élevé de diversité

microbienne. Des stratégies de fabrication entièrement nouvelles qui prennent en compte la biologie et l'écologie sous-jacentes des communautés microbiennes intestinales pourraient entraîner des avancées substantielles dans le domaine.

Ce que nous recherchons :

Cet appel à propositions cherche des stratégies fondamentalement nouvelles pour la fabrication de traitements biologiques visant à rétablir l'équilibre du microbiote afin d'atteindre l'efficacité productive et la réduction des coûts nécessaires à des applications à la santé mondiale. Nous sommes particulièrement ouverts à la proposition de concepts à haut risque, non éprouvés, qui pourraient donner lieu à des systèmes novateurs. Nous encourageons également les approches pouvant être mises en œuvre dans les pays à revenu faible et intermédiaire (PRFI) et les candidats travaillant actuellement dans de tels pays.

Les stratégies peuvent comprendre les idées suivantes, mais ne doivent certainement pas s'y limiter ni être contraintes par de telles idées :

- diverses conceptions de réacteurs, notamment les bioréacteurs multistades et/ou multiphasés à cuve agitée en continu à faible empreinte au sol ;
- conceptions de bioréacteurs jetables ou à faible investissement ;
- structuration spatiale ou immobilisation à échelles de longueur variables, gradients spatiaux, viscosité du milieu de culture (c.-à-d. état liquide ou solide) ;
- conditions de croissance bactérienne évoluant constamment et stratégies d'inoculation réduisant la variabilité inter-lots ;
- conditions de croissance diverses en termes de température, composition de gaz, mélange et taux de dilution ;
- composants du milieu de culture nouveaux et peu coûteux.

Les propositions devraient énoncer avec précision comment elles démontreront un processus prototypique fonctionnant à minima en laboratoire permettant la fabrication d'un microbiote intestinal sain divers, comme cela peut être attendu d'un produit biothérapeutique vivant, en particulier 1) la production d'au moins 10 souches distinctes dérivées d'intestins humains sains, 2) incluant au moins deux souches du phylum *Firmicutes* (dont au moins une est hautement sensible à l'oxygène), au moins deux souches du phylum *Bacteroidetes* et au moins deux souches du phylum *Actinobacteria*. Ces souches peuvent être obtenues de collections de micro-organismes existantes (ATCC ou DSMZ, par exemple) ou peuvent être des isolats nouveaux. Il est probable que la croissance de plusieurs souches simultanément soit exigée pour atteindre une efficacité productive, même si d'autres stratégies peuvent être recherchées.

En outre, les propositions devraient expliquer comment elles feraient face aux trois critères clés suivants :

- **Faible coût** : Comment la méthode permet-elle de réduire considérablement les coûts par rapport aux pratiques actuelles de fermentation par lots et de mélanges pour un prix cible final d'environ 0,10 USD par dose, chaque dose étant composée d'environ 10^9 bactéries ?

- **Extensibilité** : La méthode pourrait-elle être facilement étendue à l'avenir, par exemple à une échelle pilote de dizaines de milliers de doses de matériel de qualité clinique par semaine ? Est-il possible de répondre de manière préventive aux risques potentiels de l'extensibilité ? Comment la variabilité de production inter-lots et le risque de contamination sont-ils minimisés pour répondre aux normes de pureté, puissance et cohérence acceptables érigées par l'Agence américaine des produits alimentaires et médicamenteux (FDA)^{iv} et d'autres agences de réglementation des produits biothérapeutiques vivants ?
- **Universalité** : Comment la méthode peut-elle être facilement adaptée à la production de produits biothérapeutiques vivants représentant divers micro-organismes intestinaux associés à la santé et composés d'un nombre plus grand ou plus petit de souches que celles spécifiées ici ?

Ce que nous n'envisagerons pas de financer :

- la recherche de base sur la croissance microbienne ou la conception de réacteurs ne répondant pas aux critères définis ci-dessus ;
- les propositions qui ne sont axées que sur de nouvelles formulations de milieux de culture sans démonstration d'un prototype de processus de fabrication ;
- la recherche purement informatique ou basée sur une simulation, sans composante expérimentale ;
- les propositions qui n'abordent pas spécifiquement la croissance des micro-organismes intestinaux humains ;
- les propositions qui n'abordent que la croissance d'une bactérie probiotique classique (p. ex. *Lactobacillus* spp., *Bifidobacterium* spp.), ne s'intéressent qu'à une souche bactérienne unique, ou ne répondent pas aux exigences spécifiques détaillées ci-dessus ;
- les propositions axées sur la formulation et la préservation de micro-organismes, ce qui sort du cadre de cet appel à propositions ;
- les propositions axées sur une simple optimisation d'approches et techniques connues standard, sans ajout d'améliorations innovantes ;
- les propositions ne contenant pas de voie d'extension claire pour répondre aux besoins énoncés par la fondation.

Références utiles :

ⁱ <https://www.nature.com/articles/nature13421>

ⁱⁱ <http://science.sciencemag.org/content/352/6293/1533.long>

ⁱⁱⁱ <https://www.nature.com/articles/nmicrobiol201757>

^{iv} <https://www.fda.gov/downloads/Biologi%E2%80%A6/UCM292704.pdf>

*Les candidats sont encouragés à revoir le guide de la FDA (référence 4 ci-dessus) sur la chimie, la fabrication et les contrôles des produits biothérapeutiques vivants pour mieux comprendre les considérations réglementaires en la matière.