
**PRODUCTION D'AGENTS THERAPEUTIQUES
PAR GENIE GENETIQUE**

**Exemple de l'hormone de croissance
et de son facteur de libération**

***THERAPEUTIC AGENTS PRODUCED
BY GENETIC ENGINEERING***

***The example of growth hormone
and its releasing factor***

Symposium « Quo Vadis ? » - SANOFI

Sous la présidence de / *General Chairman*
R. GUILLEMIN

Editeurs / *Editors*

**A. Joyeaux
G. Leygue
M. Morre
R. Roncucci
P.H. Schmelck**

sanofi – MEDSi – Gower

Sommaire

Contents

OPENING REMARKS / INTRODUCTION 11

R. Guillemin (San Diego, USA)

SESSION I

GÉNIE GÉNÉTIQUE ET NOUVEAUX SYSTÈMES D'OBTENTION D'AGENTS THÉRAPEUTIQUES

GENETIC ENGINEERING AND NEW METHODS FOR OBTAINING THERAPEUTIC AGENTS

1. Expression dans différents systèmes cellulaires

Expression in different host cells

Présidents / *Chairmen* : P. Chambon (Strasbourg, France)

F. Gannon (Galway, Ireland)

P. Chambon (Strasbourg, France) 17

Regulation of gene expression in eukaryotes : negative and positive regulation
Régulation de l'expression des gènes chez les eucaryotes : régulation négative et positive

M.L. Michel, P. Tiollais (Paris, France) 23

Synthesis of hepatitis B surface antigen particles containing the pre-S region expression product

Synthèse de l'antigène de surface du virus de l'hépatite B contenant le produit d'expression de la région pré-S

A. Danchin (Paris, France) 37

Hierarchy of metabolic controls in bacteria

Contrôles métaboliques hiérarchisés chez les bactéries

F. Gannon (Galway, Ireland) 45

The choice of host organisms for industrial genetic engineering use

Choix des organismes hôtes à usage industriel en génie génétique

M. van Montagu, J. Leemans (Gent, Belgium)	59
Plant genetic engineering : present techniques and prospects	
<i>Génie génétique des cellules végétales : techniques actuelles et perspectives</i>	

C.P. Hollenberg, R. Roggenkamp, G. Reipen, M. Bielefeld (Düsseldorf, FRG) ..	65
Synthesis and secretion of foreign gene products in the yeast <i>Saccharomyces cerevisiae</i>	
<i>Synthèse et sécrétion de composés issus de gènes étrangers dans la levure Saccharomyces cerevisiae</i>	

2. Fermentation et production

Fermentation and production

Présidents / Chairmen : P. Chambon (Strasbourg, France)
F. Gannon (Galway, Ireland)

J.A. Roels (Delft, The Netherlands)	81
The development of fermentation and recovery processes	
<i>Développement des procédés de fermentation et de récupération</i>	

A.L. van Wezel, C.A.M. van der Velden - de Groot (Bilthoven, The Netherlands)	95
Production of active substances by animal cells	
<i>Production des principes actifs par des cellules animales</i>	

SESSION II

ASPECTS ÉTHIQUES, TECHNIQUES ET RÉGLEMENTAIRES DES PRODUITS ISSUS DU GÉNIE GÉNÉTIQUE

ETHICAL, ANALYTICAL AND REGULATORY ASPECTS OF RECOMBINANT DNA PRODUCTS

1. Aspects éthiques liés aux principes actifs produits par les biotechnologies

Ethical aspects associated with active substances produced by biotechnological means

Présidents / Chairmen : J. Dangoumau (Paris, France)
J.C. Petricciani (Bethesda, USA)

F. Gros (Paris, France)	105
Aspects éthiques et scientifiques des manipulations génétiques	
<i>Ethical and scientific aspects of genetic manipulations</i>	

2. Critères d'identification et de pureté

Criteria of identification and assessment of purity

Présidents / *Chairmen* : J. Dangoumau (Paris, France)

J.C. Petricciani (Bethesda, USA)

- W.F. Bennett** (San Francisco, USA) 111
Criteria for identification and assessment of purity of proteins produced by recombinant DNA
Critères d'identification et de pureté des protéines produites par des cellules recombinées
- T.A. Bewley** (San Francisco, USA) 113
Circular dichroism and absorption spectroscopy as criteria of identity between closely related proteins
Dichroïsme circulaire et spectroscopie d'absorption, critères d'identité entre protéines de structures très voisines
- L. Fryklund, B. Skoog, J. Friberg, J. Brandt, K. Fhølenhag** (Stockholm, Sweden) 131
Methionyl human growth hormone : characteristics and analytical criteria for human pharmaceuticals
La met-hGH : caractéristiques et critères analytiques en pharmacologie humaine
- B.H. Frank, R.E. Chance** (Indianapolis, USA) 137
The preparation and characterization of human insulin of recombinant DNA origin
Préparation et caractérisation de l'insuline humaine d'origine recombinée
- P. Ferrara** (Toulouse-Labège, France) 147
hGH : production by genetic engineering of a hormone identical to the natural 22 K hormone
hGH : obtention par génie génétique d'une hormone identique à l'hormone extractive 22 K

3. Approche industrielle, aspects techniques et réglementaires

Industrial approach, technical and regulatory aspects

Présidents / *Chairmen* : J. Dangoumau (Paris, France)

J.C. Petricciani (Bethesda, USA)

- M. Slater** (Geneva, Switzerland) 159
Regulatory considerations in the production and development of medicines produced by genetic engineering
Production et développement d'agents thérapeutiques produits par génie génétique : aspects réglementaires
- A.J. Beale** (Beckenham, UK) 167
The use of abnormal cells for biological products
L'utilisation de cellules anormales pour la production de composés biologiques

C.F. Hoyng (San Francisco, USA)	179
Tissue plasminogen activator produced by CHO cells : laboratory, clinical and regulatory aspects	
<i>Activateur du plasminogène tissulaire produit par la cellule CHO : recherche, aspects cliniques et réglementaires</i>	

4. Point de vue des organismes d'enregistrement

Point of view of Health Authorities

Présidents / *Chairmen* : J.L. Gueriguian (Rockville, USA)
M. Legrain (Paris, France)

R. Netter (Paris, France)	191
Position du Laboratoire National de la Santé en France sur les agents thérapeutiques obtenus par génie génétique	
<i>Position of the National French Health Laboratory regarding therapeutic agents produced by genetic engineering</i>	
F. Sauer (Brussels, Belgium)	197
Biotechnology and rules governing pharmaceuticals in the European Community	
<i>Biotechnologie et réglementation pharmaceutique dans la Communauté Européenne</i>	
J.C. Petricciani (Bethesda, USA)	209
The use of continuous cell lines in the manufacture of recombinant DNA products	
<i>Utilisation de lignées cellulaires continues pour la production de composés par génie génétique</i>	

SESSION III

LES HORMONES DE CROISSANCE ET LES FACTEURS DE LIBÉRATION CORRESPONDANTS

GROWTH HORMONE AND CORRESPONDING RELEASING FACTORS

1. Endocrinologie de la croissance

Growth endocrinology

Présidents / *Chairmen* : R. Guillemin (San Diego, USA)
J. Mirouze (Montpellier, France)

W.B. Wehrenberg, A. Baird, N. Ling, S.Y. Ying (San Diego, USA)	221
The effects of adrenal and gonadal steroids and thyroid hormones on the pituitary GH response to growth hormone-releasing factor	
<i>Effets des stéroïdes surrénaliens et gonadiques et des hormones thyroïdiennes sur la sécrétion de GH hypophysaire en réponse au GRF</i>	

U.J. Lewis (La Jolla, USA), G.F. Tutwiler (Princeton, USA), L.G. Frigeri , M. Sigel , A. Hayek (La Jolla, USA), ...	231
Multiple forms and fragments of growth hormone <i>Les différentes formes et fragments de l'hormone de croissance</i>	

2. GRF, aspects biologiques

GRF, biological aspects

Présidents / *Chairmen* : R. Guillemin (San Diego, USA)
M.J.M. Lewin (Paris, France)

C. Mougin (Besançon, France), P. Brazeau (Montréal, Canada), P. Kehrer , R.C. Gaillard (Geneva, Switzerland), R. Guillemin (San Diego, USA)	247
Cyclic adenosine 3',5'-monophosphate (cAMP) and calcium-calmodulin interrelation in the control of growth hormone release induced by somatocrinin <i>Interactions de l'adénosine monophosphate cyclique (AMPc) et du système calcium-calmoduline dans le contrôle de la sécrétion d'hormone de croissance induite par la somatocrinine (GRF)</i>	
F. Reyl-Desmars (Paris, France), A. Baird (San Diego, USA)	257
Stimulation par la somatocrinine (GRF) de l'activité adénylate cyclase dans les cellules antéhypophysaires de rat : interaction avec la somatostatine <i>Somatocrinin (GRF) stimulation of the adenylate cyclase system in rat anterior pituitary cells : interactions with somatostatin</i>	
F.N. Zeytin , F. Reyl-Desmars , N. Ling (San Diego, USA)	263
GRF : mechanism of action in pituitary and extrapituitary site(s) <i>GRF : mécanisme d'action dans l'hypophyse et dans le(s) site(s) extrahypophy- saire(s)</i>	
P. Böhlen (Zürich, Switzerland), F. Esch , N. Ling , W.B. Wehrenberg , F. Zeytin , A. Baird , R. Guillemin (San Diego, USA)	271
Molecular biology of GRF <i>Biologie moléculaire du GRF</i>	
B. Bloch (Besançon, France), N. Ling (San Diego, USA), P. Brazeau (Montréal, Canada), A. Baird , W.B. Wehrenberg , R. Guillemin (San Diego, USA)	291
Anatomical study of the hypothalamic neurons producing growth hormone-releasing factor (somatocrinin) <i>Etude anatomo-histologique des neurones hypothalamiques sécrétant le facteur de libération de l'hormone de croissance (somatocrinine)</i>	
N. Ling , A. Baird , W.B. Wehrenberg , T. Munegumi , N. Ueno (San Diego, USA)	309
Synthetic GRF analogs as competitive antagonists of GRF <i>Analogues de synthèse du GRF comme antagonistes compétitifs du GRF</i>	