

ANALYSE

Chercheur et entrepreneur?

Le transfert de technologie exige-t-il que le chercheur descende dans l'arène de l'économie? Des scientifiques de l'Inra n'en sont pas persuadés.

Les instituts de recherche français ont tous leur structure de transfert de technologie, où se pose, pour les scientifiques, le problème de la création d'entreprise. L'Inra, pas plus que l'Inserm ou le CNRS, ne déroge à la règle, et a créé une structure spécifique : Inra Transfert. L'organisme faisait jeudi dernier un bilan d'activité. Bien entendu, la notion de transfert est pratiquée depuis longtemps dans la « maison Inra », plus de 20 entreprises issues de l'institut ayant vu le jour. « Nous nous sommes organisés par thème, et non par lieu », précise Gérard Jacquin, directeur de l'innovation. L'activité liée à l'industrie a doublé en dix ans, et 873 contrats ont été conclus (dont 65 européens) en 2002. Une des difficultés rencontrées par l'Inra est sa dispersion sur 21 lieux au sein du territoire. Aussi a-t-on créé le corps d'« adjoint partenariat » (pourquoi adjoint, d'ailleurs?), qui fait le tri des projets et sert

SUITE PAGE 2

ACTUALITÉS

Nîmes possède son bio-incubateur

L'incubateur BiotechNîmes, situé au centre universitaire des Carmes, vient d'ouvrir. Pour faire prospérer les projets et les biotech de la région, il s'agit de créer un environnement avec le moins de contraintes possible, en apportant ce qui est nécessaire au développement de la société. A Nîmes, deux entreprises ont choisi d'être hébergées au sein du nouvel organisme: Selectbiotics (voir « Biotech Info » n°193) et ProMi ITE. La Senim, société d'équipement de Nîmes métropole, a conçu BiotechNîmes, et Nîmes-Rhône-Cévennes le gère. Le Centre européen d'entreprise et d'innovation de Nîmes suit les porteurs de projets, et le centre universitaire soutient les réseaux. De nombreux événements ont été portés par BiotechNîmes, tels le Carrefour des biotechnologies à Nantes et les Rencontres méditerranéennes de biotechnologie.

Un partenariat de 100 millions de dollars entre Merck et GenPath

L'américain GenPath (Cambridge, Massachusetts), spécialiste du traitement du cancer, entame une alliance de plusieurs années avec son compatriote Merck (Whitehouse Station, New Jersey). Selon l'accord, la biotech va utiliser ses modèles de cancer pour identifier les gènes essentiels au maintien des tumeurs, avec à la clé le développement de petites molécules. La société se fondera sur d'autres modèles de tumeurs pour sélectionner les médicaments candidats. Les modèles sont aussi destinés au développement. Merck sera responsable de la recherche, des essais cliniques et de la commercialisation des produits résultants. GenPath recevra un paiement initial et des fonds annuels pour la recherche. Le total du financement représenterait plus de 100 millions de dollars. Ce partenariat fait suite, pour la biotech, à un deuxième tour de table de 42,7 millions de dollars.

SOMMAIRE

SOCIÉTÉ ÉMERGENTE

PhotoBioSystems développe des photosensibilisants

PAGE 3

STRATÉGIE

Les biotechnologies et l'ingénierie de la santé convergent

PAGES 4 ET 5

TECHNOLOGIE

Vers l'application des nanobiotechnologies

PAGE 6

EN BREF

Nîmes possède son bio-incubateur

PAGE 1

Allergan et ExonHit criblent ensemble une cible validée

PAGE 2

Des protéines inédites créées par ordinateur

PAGE 7

Bourse et Ils bougent

PAGE 5

Internet, Rendez-vous, Étude

PAGE 8

Eli Lilly achète Applied Molecular

Le groupe américain Eli Lilly va acheter le californien Applied Molecular (San Diego) pour la bagatelle de 400 millions de dollars, dont 80 % en actions et 20 % en espèces. Les actionnaires d'Applied Molecular recevront 18 dollars par action. L'opération devrait être close au premier trimestre 2004. La société achetée devrait garder son nom, mais deviendrait une filiale à 100 % de Lilly et intégrerait la recherche du laboratoire pharmaceutique. Les deux entreprises ont déjà conclu deux partenariats sur trois anticorps, une protéine et un facteur de croissance, mais le montant des accords n'a pas été divulgué. La biotech dispose pour sa part de trois produits en développement préclinique: des anticorps monoclonaux humanisés pour l'arthrite rhumatoïde, un anticorps pour le traitement du lymphome non hodgkinien et un dernier destiné à l'overdose par cocaïne. Vendredi, l'action de la société de biotechnologie a progressé de 51 %. Dans le même temps, le Cialis, produit de Lilly-Icos contre le dysfonctionnement érectile, a été approuvé par la FDA.

Bayer (Leverkusen, Allemagne) cède la licence d'une petite molécule, la DG031, à deCode (Reykjavik, Islande), pour le traitement de l'infarctus du myocarde. Le produit est déjà en phase II des essais cliniques.

Angiotech (Vancouver, Canada) est en passe d'acquiescer STS Biopolymers (Henrietta, New York, Etats-Unis), pour 23 millions de dollars. Les deux entreprises développent des revêtements pour des dispositifs médicaux. L'affaire devrait être définitivement conclue en décembre.

Artemis Pharmaceuticals (Zurich, Suisse) et Bayer (Leverkusen, Allemagne) ont signé un accord sur la génétique de la souris. Artemis mettra au point, sur sa plate-forme Artemice, des souris génétiquement modifiées (notamment humanisées) pour Bayer. Ces animaux seront des modèles intéressants pour des tests de toxicité. Une façon optimale de contribuer à la sélection de produits candidats pour développer des médicaments.

Genome Therapeutics (Massachusetts, Etats-Unis) a acheté son compatriote Genesoft (Californie), pour la somme de 79,8 millions de dollars. Les deux entreprises travaillent dans le domaine des antibiotiques. Le Factive de Genesoft a été approuvé par la FDA au printemps.

Le britannique Sciona (Havant) vient d'acheter une licence non exclusive à l'américain Genaisance pour la technologie HAP, basée sur les marqueurs génétiques haplotypes. Genaisance va aussi soutenir la recherche de Sciona en pharmacogénomique et génotypage. Dans le partenariat, Genaisance a obtenu 30% des parts de Sciona et des redevances.

Allergan et ExonHit criblent ensemble une cible validée

ExonHit Therapeutics (Paris) et Allergan (Irvine, Californie, Etats-Unis), qui avaient signé un accord de partenariat en décembre 2002, vont commencer leur premier criblage à haut débit sur une cible qu'ils ont identifiée ensemble. Les domaines thérapeutiques visés étaient au départ les maladies neurodégénératives, la douleur et l'ophtalmologie. C'est en moins de dix mois, un record, que le français a identifié cette cible originale dans un chemin de signalisation inconnu. La société développe des produits thérapeutiques et diagnostiques à partir de l'analyse systématique des altérations qui affectent l'épissage alternatif de l'ARN messager. La cible a été identifiée par l'application de la technologie propriétaire Datas et est maintenant soumise au criblage systématique d'un grand nombre de structures chimiques. ExonHit prévoit de fournir une ou deux autres cibles validées dans les cinq prochains mois. Actuellement, la société dispose d'un produit en phase II pour le traitement de la maladie de Charcot et d'une autre molécule en phase I dans le cadre de la rétinite pigmentaire.

Des nanotubes à grande échelle

Les nanotubes de carbone, utilisés comme matériaux hyper-résistants et dans le domaine des biotechnologies, étaient jusqu'à présent fabriqués en laboratoire. Le passage à la production industrielle est enfin arrivé, avec la création d'une usine qui fournira jusqu'à 10 000 tonnes par an. Atofina et l'Institut national polytechnique (INP) de Toulouse ont inauguré la première installation industrielle en Europe sur le parc d'activités de Baso Cambo. Cette unité, qui doit produire plus d'un kilogramme de nanotubes en deux heures, est l'aboutissement de plusieurs années de recherche. En 1999, le gramme de nanotubes revenait à 150 000 euros ; il est maintenant passé à 150 euros, et le coût pourrait descendre à 50 euros le kilo d'ici sept ans. L'INP avait déposé un brevet dès juin 2001 et obtenu une aide de l'Anvar. La mise au point de procédés réellement industriels est le fruit de la collaboration entre les laboratoires de l'A7, l'Ecole de génie chimique de Toulouse et les équipes d'Atofina.

ANALYSE SUITE (SUITE DE LA PAGE 1)

Chercheur et entrepreneur?

de lien, « huile » les relations, maintient un réseau de contacts et facilite la découverte de partenaires pour les équipes de recherche. Mais au moment crucial du passage d'un projet à l'entreprise, quelle attitude le chercheur à l'origine de la technologie doit-il adopter? Le gouvernement et l'Anvar l'encouragent souvent à créer son entreprise, même si à l'occasion des phases de financement, les capitaux-risqueurs l'écartent du management, provisoirement ou non, allant jusqu'à embaucher des P-DG intérimaires. Dans le cadre d'une spin-off de l'Inra, BioProtein (Paris), le chercheur Louis-Marie Houdebine (directeur de recherche à Jouy-en-Josas), a lancé le « process » de transgénèse des lapins pour créer des protéines recombinantes. Il pense que faire du chercheur un entrepreneur est une absurdité. « L'intérêt du chercheur, c'est l'inconnu ; celui de

l'entrepreneur, le connu », explique-t-il. Pour lui, « le chercheur n'est pas fait pour créer une entreprise, même s'il peut pratiquer le conseil, voire prendre des décisions. La séparation des tâches est un gage de succès ». Et puis, autre clin d'œil, Louis-Marie Houdebine insiste sur le fait que le chercheur a du mal à garder un secret, ce qui pose un problème pour la propriété intellectuelle, d'autant que les publications sont sa récompense et accompagnent sa carrière. Mais il ne s'agit nullement de ne pas « se mouiller ». « Il faut accepter de servir de caution, notamment auprès des investisseurs. Néanmoins, il serait grave de modifier le sens de la motivation des chercheurs du secteur public. » Et si rester soi-même, le chercheur un chercheur, et l'entrepreneur un entrepreneur, représentait la vraie sagesse et était un gage d'efficacité? ■

HÉLÈNE GUYOT

PhotoBioSystems développe des photosensibilisants

La petite société, incubée par l'Atlanpole de Nantes, se spécialise dans la photochimiothérapie.

A 29 ans, Ludovic Bourré vient de fonder la première société pharmaceutique française spécialisée dans le développement et la commercialisation de médicaments utilisés en photochimiothérapie anticancéreuse. Son ancien directeur de recherches, le professeur Thierry Patrice, du laboratoire universitaire de photobiologie du CHU de Nantes, est un des fondateurs de PhotoBioSystems Pharmaceutical (PBS Pharma). « Les investissements en photochimiothérapie, thérapeutique innovante en cancérologie, sont aujourd'hui massifs. PBS Pharma, qui développe de nouveaux photosensibilisants, est en bonne place sur le marché. C'est pour cette raison que j'aide Ludovic dans cette entreprise », précise Thierry Patrice. Le chercheur ne cache pas son souhait de rejoindre la société lorsqu'elle sera en mesure de le rémunérer.

Un brevet tout récent

Le projet de Ludovic Bourré, lauréat 2003 du concours national d'aide à la création d'entreprises de technologies innovantes, a reçu une subvention de 100 000 euros du ministère de la Recherche. Le jeune biologiste a aussi décroché, durant un an, une bourse de la communauté urbaine de Nantes pour monter sa société. PhotoBioSystems détient des brevets sur une famille de molécules photosensibilisantes, les SIM (chlorines). Ces brevets, acquis dans un premier temps par l'université de Nantes, à partir des résultats de recherche obtenus par Ludovic Bourré et Thierry Patrice, ont été transférés à la société, moyennant des redevances sur les bénéfices à venir. Les études in vitro et in vivo ont montré que ces molécules non toxiques, administrées de façon systémique ou topique, sont retenues préférentiellement par les tissus tumoraux et les vaisseaux. Après absorption lumineuse à une longueur d'ondes adaptée, ces SIM deviennent toxiques et entraînent la mort des tissus. PhotoBioSystems a choisi de se concentrer

sur trois indications en cancérologie – les petits cancers ORL, le glioblastome, l'œsophage de Barrett – ainsi que sur la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA). « Nous avons choisi ces indications, car elles ne disposent pas de traitement efficace aujourd'hui », précise Ludovic Bourré. Deux photosensibilisants utilisés en photochimiothérapie anticancéreuse, le Photofrin (Axcan Pharma) et le Foscan (Scotia), sont commercialisés. D'autres médicaments de photochimiothérapie, comme Visudyne (Novartis) indiqué dans la DMLA, ou Metvix (Photocure) pour les kératoses actiniques, sont disponibles, des composés étant en cours de développement. « Par rapport à Foscan, de loin le photosensibilisant le plus actif que j'aie eu à tester avec les SIM, les produits de PhotoBioSystems présentent deux avantages : une pharmacocinétique beaucoup plus courte et, surtout, un brevet tout récent, alors que le brevet de Foscan date de 1989 », souligne Thierry Patrice. Les fondateurs pensent commercialiser leur médicament d'ici cinq ans. « Le Levulan, le photosensibilisant de Schering, a été développé en quatre ans. Nous savons synthétiser cette molécule et la produire de façon industrielle ; il ne reste que le stade clinique », précise Ludovic Bourré. Des contacts ont été pris avec plusieurs industriels intéressés par un partenariat avec le petit laboratoire pharmaceutique. ■ JOËLLE MARASCHIN

FICHE D'IDENTITÉ

LIEU : Bouguenais (44)

SPÉCIALITÉ : photosensibilisants anticancéreux

CRÉATION : 25 septembre 2003

FINANCEMENT : subventions du ministère de la Recherche et de la communauté urbaine de Nantes

EFFECTIF : aucun salarié, six fondateurs

CONTACT : Ludovic Bourré

Tél. : 06 80 12 85 03

Email : l.bourre@photobiosystems.com

Site internet : www.photobiosystems.com

L'Institut européen de chimie et biologie de Bordeaux-I, créé en 1998, entre enfin dans ses propres locaux. (Les laboratoires étaient auparavant dispersés dans la région.) Le bâtiment a été inauguré le 24 novembre et a coûté 22,25 millions d'euros. L'institut rassemble 120 chercheurs.

L'Université de Washington va investir 300 millions de dollars dans la recherche en biotechnologie. Il s'agit de transférer la recherche dans le génome humain en thérapies innovantes. La somme comprend une dotation de 130 millions de dollars de l'Institut national du génome humain.

Encore des mouvements de fonds : le californien Saegis lève 30 millions de dollars dans un deuxième tour de table ; l'anglais Lorantis (Cambridge), 41,8 millions de dollars pour son troisième tour. L'américain Progenics (New York), de son côté, vient de réunir 52,8 millions de dollars ; et Keryx (même ville), 15 millions de dollars.

Le suisse Serono va investir dans une unité de fabrication de Rebif (un interféron pour la sclérose en plaques) en Israël. D'après Interpharm, filiale locale de Serono, l'usine serait la plus grande dans le pays pour les biotechnologies, et l'investissement atteindrait 200 millions de dollars.

Le Parlement européen soutient le financement de la recherche sur les cellules souches, par 300 voix contre 210 et 19 abstentions (voir « Biotech Info » n° 201). Le texte comprend des conditions éthiques très sévères. Tous les amendements pour empêcher le financement ou encadrer davantage le texte ont été rejetés.

Les biotechnologies et l'ingénierie de la santé convergent

Les biotechnologies vont faire appel de plus en plus au métissage médecins-ingénieurs. Sans jamais perdre de vue que c'est le patient qui doit rester au centre du processus. Une stratégie annoncée il y a huit ans, et menée depuis par Centrale-Santé.

L'industrialisation du secteur des biotechnologies représente une des missions majeures de Centrale-Santé. Et si, en effet, les sociétés de biotech étaient des entreprises comme les autres, où l'industrialisation devient la condition nécessaire de survie ? Centrale-Santé, issue de l'Association des anciens élèves de l'Ecole centrale Paris (19 000 membres), replace la santé et la sécurité de l'individu au centre du débat technologique. Le métissage des formations est une des clés de Centrale-Santé, qui ne compte que 30 % d'anciens de l'Ecole. Les professionnels de la santé représentent 60 % des effectifs ; les ingénieurs apportent leur compréhension de l'ingénierie et du monde industriel et les médecins leur pratique et leur compréhension du fonctionnement de ce milieu diversifié. Le lien entre ces deux mondes a priori distincts peut aider à former des entreprises de biotechnologie responsables et viables sur le long terme, qui échappent en partie au discours économique pour le replacer sur le plan médical opérationnel, « car il ne faudrait pas que les biotechnologies se coupent de leurs bases naturelles : les médecins », indique Manuel Géa, président de Centrale-Santé.

Une stratégie de réseaux

Tout commence, bien sûr, en amont, avec la formation. Plus de 30 heures, dans le cursus, consacrées à la sensibilisation aux enjeux de la santé et du potentiel des biotechnologies. Les cours ont lieu à l'Ecole centrale, dès la première année d'études. La dernière année, sept options intègrent une formation à la bio-

ARRIVÉE DE LA BIOLOGIE INTÉGRATIVE

Après la transgénèse, la génomique, la protéomique, l'évolution des biotechnologies va maintenant vers la biologie intégrative. « Car les systèmes vivants sont constitués de vastes réseaux d'interactions, qui donnent naissance, par synergie, à des mécanismes fonctionnels. Et l'ensemble devient plus complexe que la simple

somme des éléments de départ. Les conséquences d'un élément génique donné sur la physiologie d'une cellule dépendent de la façon dont l'élément s'intègre dans les couches de réseaux interactifs et synergiques », explique François Iris, vice-président de Centrale-Santé, cofondateur du Laboratoire d'ingénierie, biotechnologies et santé

(LIBS) de l'Ecole centrale de Paris. Face à une crise sans précédent, l'industrie pharmaceutique et les biotechnologies ont besoin, pour leur survie, d'optimiser le développement des médicaments et d'exploiter de façon efficace la masse d'informations, aussi complexes que le vivant, à leur disposition : leur productivité est en jeu.

technologie pour permettre aux élèves d'appliquer les sciences de l'ingénieur à ce secteur. La biologie intégrative fait déjà l'objet d'une sensibilisation poussée dans deux options. Par ailleurs, pour la première fois, un groupe de travail spécifique « biologie intégrative » a été créé au sein d'Ecrin, en partenariat avec l'Ecole. Au programme des formations diplômantes, trois masters spécialisés de l'Ecole – l'ingénierie des données de la recherche médicale et de la biotechnologie ; la gestion des risques et de la sécurité des établissements et réseaux de santé ; l'ingénierie de l'information et des connaissances des organisations de santé – complètent le master MTS (management et technologie de la santé). Ce dernier forme, en partenariat avec l'AFMHA (Association nationale pour la formation continue des médecins des hôpitaux publics en administration et gestion), des médecins qui vont prendre les commandes des nouvelles organisations de santé. Enfin, L'Ecole va ouvrir, à la fin de l'année, un dixième laboratoire, spécifique des biotechnologies et de l'ingénierie de la santé : le LIBS (Laboratoire d'ingénierie, biotechnologies et santé), qui fonctionnera en réseau avec les autres laboratoires de l'Ecole et des structures externes. C'est dire si Centrale a pris à bras le corps tout ce qui tourne autour de la santé et des activités transversales, faisant converger plusieurs thèmes vers l'ingénierie. La stratégie poursuivie est de se positionner comme complément des cursus classiques des biologistes et des médecins, afin d'enrichir l'offre dans un domaine toujours demandeur de cadres de haut niveau. Ce projet concerne aussi l'hôpital et les établissements de santé en général. Le plan hôpital 2007, annoncé, le 20 novembre 2002, par le ministre de la Santé, Jean-François Mattei, se destine ainsi « aux établisse-

« Il faut sortir les biotech de la seule dialectique recherche-capitiaux-risqueurs et les recentrer sur le terrain des applications médicales, leur base naturelle... »

ments hospitaliers publics et privés au service de la santé des patients et de l'excellence de la médecine française». A l'initiative de Centrale-Santé, un projet de création d'une journée spéciale de l'ingénierie de la santé a été lancé, avec comme mots d'ordre la pluridisciplinarité, l'optimisation de réseaux ouverts et la formation. Métissage et alliances sont les leitmotivs de l'organisation, et c'est toujours dans l'esprit d'ouvrir et de contribuer à l'industrialisation nécessaire des biotechnologies de santé que Centrale-Santé organise son congrès « Profession : bio-entrepreneur », les 16 et 17 mars 2004.

Des montages financiers novateurs

Comme pour les deux éditions précédentes, l'événement se tiendra Porte Maillot, pendant le Medec, reliant ainsi le monde des médecins, des industriels du médicament et des biotech. Selon Manuel Géa, « il faut en effet sortir les biotechnologies de la seule dialectique recherche-capitiaux-risqueurs, et les recentrer sur le terrain des applications médicales et de leur intégration dans la chaîne de développement du médicament, où elle doivent tenir leurs engagements de résultats sous peine de disparition brutale ». Dans ce contexte de crise, il en va de même pour les industriels du médicament, qui bien que croulant sous des « leads » non validés, n'ont jamais autant manqué de candidats pour remplacer leurs « blockbusters » en fin de brevet. En outre, le parcours du combattant se complique pour les entrepreneurs : l'accent sera mis, lors du congrès, sur l'importance de l'aspect réglementaire et de l'utilisation de la propriété intellectuelle, souvent difficiles à décrypter. Pour la première fois, les poids lourds de l'informatique et de l'imagerie médicale seront présents dans un colloque sur les biotech. Les technologies qui existent déjà seront abordées : nanotechnologies, protéomique différentielle complexe, biologie intégrative, etc. Dans ce cadre de l'investissement, des montages novateurs, issus des travaux du pôle ingénierie des financements de Centrale-Santé (Antoine Fillet), sur le financement et le partage du risque entre « big pharma » et biotech, seront analysés pour la première fois. Parfois, les biotech ont besoin de petits nids, les incubateurs, pour mieux se lancer. Paris Biotech, Alsace BioValley, Centrale Paris et Biocitech-Aventis, la cité de la biotechnologie au Canada, évoqueront leurs facilités d'accueil. La Suisse et le Japon seront les pays invités. ■ HÉLÈNE GUYOT.

POUR EN SAVOIR PLUS

www.centrale-sante.net
www.bionorth.ca
www.bio-entrepreneur.net
www.ecrin.fr

▣ ZELTIA

L'EMA (The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products) a de nouveau refusé l'enregistrement du Yondelis, le produit phare de l'espagnol Pharma Mar. La société avait fait appel de la décision du 24 juillet dernier, par laquelle l'EMA avait refusé une première fois l'enregistrement du produit pour le traitement des sarcomes. L'espagnol n'aura donc pas eu gain de cause. L'action de Zeltia, maison mère de Pharma Mar, a de nouveau chuté de 7,7 %, jeudi, à 5,7 euros. Cependant, des tests sur ce composé se poursuivent dans le domaine du cancer de l'ovaire, indication pour laquelle l'espagnol a obtenu récemment le statut de médicament orphelin.

▣ NPS PHARMA

L'américain a gagné 8,8 % sur le Nasdaq, jeudi, à 29 dollars. La société, basée à Salt Lake City (Utah), a annoncé que ses dernières études menées sur le rat montraient que son traitement de l'ostéoporose, le Preos, n'induisait pas de risque de cancer des os lorsqu'il est administré à sa dose optimale, contrairement à ce qui a pu être observé chez certains produits concurrents. Par ailleurs, les résultats préliminaires des phases III confirmeraient l'efficacité du médicament. Toutes ces bonnes nouvelles ont séduit le marché, d'autant plus que NPS Pharma a confirmé son intention de soumettre son produit à la FDA pour enregistrement au début de 2004 !

ILS BOUGENT

■ ANTISOMA

La société londonienne de biopharmacie vient de nommer NICK ADAMS au poste de directeur du développement commercial, lui offrant ainsi un siège au comité exécutif d'Antisoma Research. Il succède à BART WUURMAN, qui va occuper la fonction de P-DG au sein de De Novo Pharmaceuticals.

■ GASTROTECH PHARMA

La société danoise spécialisée dans les applications médicales d'hormones gastro-intestinales a nommé CLAES POST au poste de P-DG. Aujourd'hui professeur en neuropharmacologie, il a été précédemment vice-président des divisions recherche et développement d'AstraZeneca et de Pharmacia.

L'anglais Cyclacel (Dundee) annonce avoir développé une série d'inhibiteurs spécifiques de la kinase Plk1 (Human Polo-Like Kinase 1), une enzyme responsable de la division cellulaire, qui joue un rôle central dans le développement de cancers. Ces inhibiteurs montrent in vitro des effets antitumoraux sur plusieurs lignées.

L'allemand Xantos Bio-médecine (Munich) aurait construit la plus vaste collection d'ADNc humains. Elle comporte 35 000 clones entiers, contenus dans des vecteurs d'expression, et représente 24 000 gènes distincts. La société a déjà constitué une sous-banque liée à l'obésité ou au diabète.

Atteindre les parasites qui se nichent à l'intérieur des cellules représente un véritable défi. Des chercheurs américains, écossais et anglais ont découvert que la conjugaison d'un motif de 8 arginines aux inhibiteurs facilitait le transport à travers les multiples structures membranaires. (« PNAS » on line, 17 novembre)

Les canaux calciques de type T jouent un rôle essentiel dans la relaxation normale des artères coronaires. Ils pourraient être des cibles intéressantes pour traiter certaines maladies cardiovasculaires. (« Science », 21 novembre)

Les molécules d'ADN peuvent servir de matrice pour l'assemblage orienté de nanotubes de carbone et la réalisation de transistors fonctionnels; c'est ce que montre une équipe israélienne dans « Science » (21 novembre). Pour ce faire, les chercheurs ont fonctionnalisé des nanotubes avec de la streptavidine et généré des sites biotinylés sur l'ADN.

Vers l'application des nanobiotechnologies

Devenue un acteur incontournable dans le domaine, l'Université hébraïque de Jérusalem, à travers son vice-président de la R&D, évoque les dernières avancées technologiques de ses équipes.

« Les premières applications concrètes issues des nanobiotechnologies émergeront d'ici quatre à cinq ans », estime le Pr Hervé Bercovier, vice-président du département recherche et développement de l'Université hébraïque de Jérusalem (UJH, Israël). Cet établissement est devenu un acteur incontournable dans le domaine des nanotechnologies. Son engagement va d'ailleurs se traduire par un plan d'investissement en infrastructure de 40 millions d'euros pour les cinq années à venir.

La glycémie en temps réel

Dans le domaine du vivant, la « drug delivery » et les biocapteurs occupent une place majeure. « Sur les trois médicaments délivrés par des liposomes dans le monde, deux sont issus de l'UJH », précise le professeur. Aujourd'hui, les voies de recherche de l'université consistent à agir sur la composition en lipides et en adjuvants de nanoliposomes pour modifier leur circulation et leur spécificité. L'intérêt de greffer des polymères de polyéthylène glycol pour la libération d'un anticancéreux est à l'étude depuis quelques années. Depuis janvier dernier, les résultats se précisent. Plusieurs études ont montré que cette approche allongeait en effet le temps de circulation des particules et conduisait à une sélectivité évidente pour les tumeurs. En septembre, un article paru dans le « British Journal of Cancer » soulignait l'intérêt économique de ce mode de libération. Parallèlement aux liposomes, l'UJH travaille sur deux autres types de matériaux : les polysaccharides et les polymères. Courant 2002, des publications décrivaient l'utilisation prometteuse de nanosphères de polymères biodégradables pour inhiber la resténose chez des rats modèles (« Gene Therapy », décembre 2002). Très loin de la « drug delivery », le second secteur fort de l'UJH concerne les biocapteurs. En quelques années, un nombre important de brevets portant sur des

systèmes de détection de petites molécules a été déposé. Dernièrement, un outil s'appliquant à la fois au diagnostic et à la thérapie a été mis au point. L'idée exploitée n'est pas nouvelle. Elle consiste à rediriger les électrons produits par une enzyme redox vers des électrodes. Seulement, jusqu'à présent, le taux de transfert des électrons était toujours très inférieur aux performances naturelles de l'enzyme. Pour optimiser cette réaction, « l'astuce des chercheurs de l'UJH a consisté à modifier le cœur de l'enzyme, qui isolait les électrons créés, en y incorporant une nanoparticule d'or d'1,4 nanomètre. Reliée à l'électrode, celle-ci est chargée de capter les électrons », précise le vice-président. Cette modification a permis d'atteindre un taux de transfert à l'électrode inégalé : 5 000 par seconde, contre 700 pour l'enzyme normale. Appliqué à l'enzyme glucose oxydase (« Science », 21 mars 2003), « ce capteur pourrait être placé sous la peau pour évaluer en temps réel la glycémie de personnes diabétiques », observe Hervé Bercovier. Mais ce n'est pas tout. Le transfert étant optimisé, il devient possible de « collecter et de stocker les électrons pour faire fonctionner des micropompes d'insuline, voire un pacemaker ». L'UJH a déposé des brevets pour ces deux types d'applications. Tous deux sont en voie de commercialisation. Cet exemple illustre parfaitement la stratégie générale de l'UJH. Pour valoriser sa recherche, cette université a créé, voici quarante ans, une société privée, Yissum, chargée de gérer et de vendre sa propriété intellectuelle. Ses bénéfices, fondés sur près de 1 300 brevets, sont reversés aux chercheurs, aux laboratoires et à l'université. C'est ainsi que 25 % des brevets issus de l'UJH sont commercialisés. « L'existence de cette société et le principe de répartition des profits contribuent grandement au dynamisme de notre recherche », conclut le professeur. ■

STÉPHANIE COHEN

Des protéines inédites créées par ordinateur

Une protéine de structure tridimensionnelle encore jamais observée dans la nature a été conçue à l'aide de programmes informatiques. Les chercheurs de l'Université de Washington (Seattle) et du centre de recherche sur le cancer Fred Hutchinson (Seattle), qui ont réalisé cette grande première, ont procédé à l'inverse des démarches habituelles. Au lieu d'essayer de prédire la conformation d'une chaîne d'acides aminés donnée, ils sont partis du squelette tridimensionnel qu'ils souhaitaient obtenir et ont identifié, à l'aide du programme RosettaDesign, la séquence en acides aminés la plus basse en énergie libre correspondant à cette conformation. Cette séquence a ensuite été optimisée au cours d'un protocole itératif qui recherche, à chaque étape, l'énergie libre la plus basse du système séquence-structure. Finalement, les chercheurs ont synthétisé une protéine de 93 acides aminés, Top7, stable et dont la structure 3D correspond exactement aux prédictions informatiques. Selon les chercheurs, la possibilité de produire des protéines aux conformations inédites ouvre des perspectives importantes pour la médecine ou l'industrie. (« Science », 21 novembre)

Des microcanaux pour étudier le paludisme

Lorsqu'ils sont infectés par *Plasmodium falciparum*, les globules rouges perdent leur capacité à changer de forme et bloquent les capillaires, ce qui induit une réduction du flux sanguin et des dommages importants sur les organes. Pour étudier ce phénomène à l'échelle cellulaire, des chercheurs américains ont développé des microcanaux en élastomère simulant le réseau capillaire humain. Des flux chargés de globules rouges, infectés ou non, ont été pompés à travers les canaux hautement élastiques, de 2, 4, 6 ou 8 micromètres d'épaisseur. Selon l'état de différenciation du parasite, les cellules montraient une plus ou moins grande facilité à traverser les canaux. Selon les chercheurs, ce système peu onéreux, qui permet une observation simple et efficace du comportement des cellules sanguines, pourrait servir de plate-forme pour le criblage de drogues. (« PNAS » on line, semaine du 24 novembre ou du 1^{er} décembre)

Lutte ciblée contre la résistance bactérienne

La formation de biofilms par des bactéries pathogènes telles que *Pseudomonas aeruginosa* est bien souvent à l'origine de résistances bactériennes. Cependant, la diffusion limitée des antibiotiques à travers le biofilm ne serait pas la seule cause de ces résistances. Une équipe américaine, incluant des chercheurs du célèbre Center for Biofilm Engineering (CBE, Bozeman, Montana), a développé une approche génétique simple pour identifier les molécules du biofilm impliquées dans la résistance. Les scientifiques ont recherché des mutants naturels de *P. aeruginosa* capables de former un biofilm mais sensibles aux antibiotiques. Ils ont alors découvert qu'une mutation dans un gène codant un glucane conférait cette particularité. Cette molécule s'avère en fait interagir spécifiquement avec l'antibiotique tobramycine et empêcher celui-ci d'atteindre les bactéries. Le recours à un composé capable de fixer ce glucane permettrait donc de rétablir la sensibilité des biofilms à l'antibiotique. Selon les chercheurs, cette stratégie devrait conduire à l'identification d'autres molécules impliquées dans la résistance de biofilms. (« Nature », 20 novembre)

L'ARNi pour produire des modèles animaux

Le « knock-out », la technique traditionnelle de suppression de gène, n'est pas toujours satisfaisante. Elle ne permet pas l'obtention de phénotype localisé et peut conduire à la létalité, comme c'est le cas avec le gène de la tyrosine hydroxylase (TH) impliquée dans la maladie de Parkinson. Voilà pourquoi des chercheurs texans suggèrent, dans « Nature Medicine » (on line, 23 novembre), que pour créer rapidement un modèle animal simulant une maladie, le recours à l'ARN interférence serait intéressant. Cette stratégie a été appliquée pour Parkinson. Via l'utilisation de vecteurs viraux adéno-associés, des ARNi ciblant l'ARN de la TH ont été injectés dans le mésencéphale de souris adultes. Cette inactivation localisée a provoqué des symptômes proches de ceux recherchés.

D'après des essais précliniques, l'inhibiteur BAY 43-9006, issu d'une collaboration entre Bayer Pharmaceuticals (West Haven, Connecticut, Etats-Unis) et son compatriote Onyx Pharmaceuticals (Richmond, Californie), agirait à la fois sur la prolifération cellulaire, en ciblant la kinase Raf, et sur l'angiogenèse en ciblant le VEGFR2.

La molécule antisens LY2181308, issue d'une collaboration entre Eli Lilly (Indianapolis, Californie, Etats-Unis) et son compatriote Isis Pharmaceuticals (Carlsbad, Californie), inhibe le développement de plusieurs types de tumeurs dans des modèles animaux. Ce médicament se lie à l'ARN de la survivine, une protéine exprimée dans plusieurs cancers.

L'institut américain Whitehead (Cambridge, Massachusetts) aurait développé un séquenceur à ADN sept fois plus rapide que les outils actuels. Celui-ci est constitué d'une plaque de verre sur laquelle sont gravés des microcanaux formant 384 lignes. Dans chacune d'elles, jusqu'à 850 bases peuvent être séquencées.

La famille des kinases Aurora, responsable de la régulation du cycle cellulaire, intéresse fortement AstraZeneca (Londres, Royaume-Uni). Ce dernier annonce avoir découvert des inhibiteurs spécifiques, actuellement en cours d'évaluation pour leurs propriétés antitumorales.

Le premier essai clinique d'un vaccin destiné à protéger contre le virus Ebola est lancé. Développé par le NIAID, l'un des NIH américains, et fabriqué par l'américain Vical (San Diego, Californie), ce vaccin à ADN se compose de gènes viraux modifiés. Une simple dose a permis de protéger des singes.

LES LIENS DE LA SEMAINE

www.agoranov.com /accueil_content.htm

Incubateur créé à la suite d'un appel d'offres lancé par le ministère de la Recherche et de la Technologie, Agoranov a pour but d'activer les processus de développement de jeunes entreprises, d'aider au lancement de projets viables et de créer des emplois. Soutenu par L'Ecole normale supérieure, les universités

Pierre et Marie Curie, Paris-VI, Paris-IX-Dauphine et les grandes écoles regroupées dans Paris Tech, il assure aux porteurs de projets et aux nouvelles entreprises expertise et fiabilité. Le site met en ligne une fiche projet et un contrat d'accord de confidentialité accessibles à tous, permettant aux chercheurs ou aux entrepreneurs de solliciter l'incubation de leur projet.

www.crealys.be/fr

Ce pôle scientifique belge ouvre ses domaines d'activité aux sciences du vivant, aux NTIC et au développement de la qualité. Ainsi, toute entreprise souhaitant conclure des collaborations, acquérir des compétences technologiques élevées ou s'implanter dans un environnement d'excellence optera pour Créalys. Considéré

comme terre d'accueil pour entreprises innovantes en création-développement, il permet l'accès aux techniques de pointe (notamment en agroalimentaire et en bio-industrie) et de bénéficier d'équipes qualifiées spécialisées en biotechnologie, agroalimentaire, santé et environnement. Il est aussi un support aux entreprises de par sa permanence d'informations et de conseils.

RENDEZ-VOUS

• Le « 7th International Venture Capital Summit » investit Sophia-Antipolis, les 1^{er} et 2 décembre. A l'ordre du jour : présentation de start-up, technologies de pointe et sciences de la vie (ateliers), perspectives de sorties de fonds et capitaux-risqueurs (conférence). Contact : Novatours
Tél. : 04 93 06 70 40
Email : info@ivcs.org

• La « Monaco Investor's Week » ouvrira ses portes, du 1^{er} au 5 décembre, à Sophia-Antipolis et Monaco. Le Monte-Carlo Business Angels Forum, l'International Venture Capital Summit et l'International Leading Entrepreneur Award seront les grands thèmes de cette deuxième édition, à laquelle participera la Barclays Private Bank. Ce sera le passage obligé des professionnels européens de la finance, de l'investissement et de l'innovation. Contact : Monaco Investor's Week
Tél. : (+377) 97.98.50.58
Email : info@investorsweek.org
Site internet : www.investorsweek.org/evenements.php
?a=2002&m=12&j=5

• Cordia-Europabio aura lieu du 2 au 4 décembre à Vienne (Autriche). Science, industrie, convention d'affaires, exposition : tel est le programme. Sans oublier des recherches de partenariats entre les acteurs des biotech en Europe. Contact Reed Exhibitions
Tél. : +44 20 8910 7796
Site : www.cordiaconvention.com

• « Biodegradable Plastics 2003 Conference » se tiendra, les 3 et 4 décembre, à Francfort (Allemagne). L'environnement et l'écologie seront le cœur du débat autour des solutions actuelles et futures de développement de polymères biodégradables. Contact : EPN Conferences
Tél. : 00 44 20 75 05 60 44
Email : EPNconferences@emap.com
Site internet : www.bpevent.com

• La vingt et unième réunion scientifique de l'Association française d'études et de recherches sur l'obésité (Afero) se déroulera les 4 et 5 décembre à Paris. Contact : Afero
Email : afero@bhdc.jussieu.fr
Site internet : www.afero.asso.fr

ÉTUDE

Les Anglais vont marquer des essais

Le gouvernement britannique vient de rendre un rapport sur l'état des biotechnologies dans le pays. Selon ses conclusions, la Grande-Bretagne devrait mettre en place une organisation spécifique des essais cliniques, afin de coordonner ces opérations pour les nouveaux médicaments. Ces dispositions devraient à la fois bénéficier aux malades et aux sociétés de biotechnologie. Cette agence nationale des essais cliniques permettrait aux chercheurs d'utiliser les données du National Health Service pour accéder à la population des malades. Elle ne mènerait pas les essais cliniques, mais créerait un réseau sur le territoire. Cette stratégie vise à maintenir et à renforcer le rôle de leader du Royaume-Uni dans les biotechnologies européennes, et à les défendre face aux prédateurs américains, très agressifs aujourd'hui.

BIOTECH.INFO

Une publication de « L'Usine Nouvelle » - 12-14, rue Médéric 75815 Paris Cedex 17
Tél. : 01-56-79-41-00 - Fax : 01-56-79-45-60

Prix de l'abonnement 2003, France, 1 an (44 numéros) : 565 € TTC, 6 mois (22 numéros) : 298 € TTC (TVA 2,10 %). Étranger : nous consulter

Service abonnements : 41 30 - Fax : 41 34 - Petites annonces : Georges Marécaux : 41 57.

Rédaction : Hélène Guyot (rédactrice en chef) : 4548; Stéphanie Cohen : 3902

Groupe Industrie Services Info : Président : Philippe Clerget.

Dépôt légal 4^e trimestre 2003 - Éditeur : Groupe Industrie Services Info (principal actionnaire : Approvia GUN), S.A. au capital de 1 057 080 euros. Siège social : 12-14 rue Médéric 75017 Paris. 309 395 820 RCS Paris.

Directeur de la publication : Philippe Clerget. Imprimé par Duplprint, 2, rue Descartes 95330 Domont. Commission Paritaire des Publications et Agences de Presse : 0601 | 78859. N° ISSN : 1294-2537.

Toute reproduction intégrale ou partielle des pages publiées dans la présente publication est strictement interdite sans l'autorisation de l'éditeur, sauf dans les cas prévus par l'article L.1225 du code de la propriété intellectuelle. Il en est de même pour la traduction, l'adaptation et la reproduction sur tous les supports, y compris électroniques.



BIOTECH.INFO BULLETIN D'ABONNEMENT PROFESSIONNEL

à renvoyer à : **BIOTECH.INFO** - Service Diffusion • 12-14, rue Médéric - 75815 Paris Cedex 17

Je souhaite recevoir **BIOTECH.INFO**. Je m'abonne pour :

1 an : 44 numéros au prix de 565 € TTC*

6 mois : 22 numéros au prix de 298 € TTC*

Tarif spécial Recherche Publique - Universitaires

1 an : 44 numéros au prix de 335 € TTC*

Je joins le paiement correspondant par chèque à l'ordre de : _____ (Merci de m'envoyer une facture acquittée.)

Je préfère régler à réception de facture.

Souhaitez-vous recevoir, en plus, par e-mail ? oui non

*TVA 2,1%
Offre valable en France métropolitaine jusqu'au 31/12/03.
Pour l'étranger, nous appeler au 33 1 56 79 41 30.

SOCIÉTÉ _____

NOM _____

PRÉNOM _____

FONCTION _____

SERVICE _____

ADRESSE _____
(Précisez B.P. et Cedex s'il y a lieu)

CODE POSTAL _____ VILLE _____

E-MAIL _____

TÉL. () _____ FAX () _____

Les informations demandées ici sont indispensables au traitement de votre abonnement. Conformément à la loi « Informatique et Libertés » du 06/01/78, vous pouvez accéder aux informations vous concernant, les rectifier et vous opposer à leur transmission éventuelle en écrivant au Service Diffusion.

L'imputation des frais d'abonnement au budget de formation permanente de votre entreprise est possible sous réserve des conditions édictées par la circulaire 471 du 17/08/89 dont, sur demande, une copie peut être mise à votre disposition.