

EDITO

## L'Europe à la rescousse des OGM

**La Commission européenne va essayer d'obliger l'Autriche, la Hongrie, la France et la Grèce à lever les interdictions sur les OGM.**

On ne va pas tarder à entendre la colère de Greenpeace et des anti-OGM de tous poils. La Commission européenne n'a pas peur de se mettre à dos l'opinion publique en cherchant à imposer la culture des OGM, malgré les inquiétudes, notamment pour la biodiversité.

Le lundi 2 mars en effet, la Commission, à l'occasion d'une réunion des ministres européens de l'Environnement, va tenter de contraindre l'Autriche et la Hongrie à lever l'interdiction de cultiver le maïs OGM de Monsanto, le MON 810. L'exécutif européen souhaite ensuite s'attaquer aux interdictions de la France et de la Grèce. Cette politique se fait à l'initiative du président José Manuel Barroso. Mais la Commission va-t-elle faire les gros yeux sur le sujet à quelques mois des élections européennes? Tout porte à croire que dans ce contexte l'exécutif européen va être prudent.

À l'ordre du jour aussi le renouvellement de l'autorisation accordée en 1998 pour la culture et l'importation du produit MON 810. C'est l'Autorité européenne pour la sécurité des aliments (Efsa) qui examine la question. Elle a d'ailleurs [Suite p.2](#)

SOMMAIRE

<b>SOCIÉTÉ ÉMERGENTE</b>	Page 3
Pherecydes Pharma, une autre stratégie contre les bactéries	
<b>FINANCEMENT</b>	Pages 4-5
Les aides publiques, pas facile de s'y retrouver	
<b>TECHNOLOGIE</b>	Page 6
Améliorer la stabilité des protéines	
<b>EN BREF</b>	
ExonHit contre Alzheimer	Page 1
Bonne année pour Innate Pharma	Page 2
Des iPS sans vecteur viral	Page 7
<b>BOURSE ET ILS BOUGENT</b>	Page 5
INTERNET, RENDEZ-VOUS, ÉTUDE	Page 8

ACTUALITÉS

## ExonHit contre Alzheimer

ExonHit Therapeutics (Paris) avance dans son produit contre Alzheimer. La molécule EHT 0202 entre en phase IIa et le recrutement est finalisé. « Notre produit fait appel à la voie alfa-sécrétase, alors que les médicaments actuels sont uniquement symptomatiques et n'empêchent pas la maladie de progresser, explique Loïc Maurel, président du directoire. Notre mode d'action bloque la formation des plaques amyloïdes et pourrait même les faire régresser. Après cette étape, nous allons trouver un partenaire industriel. Nous sommes prêts, d'autant que les pharmas sont intéressées par ce mécanisme novateur et nous avons rencontré 15 à 20 d'entre elles ». Quant au test sanguin de la maladie, développé par ExonHit, les mois qui viennent vont finaliser la signature et l'essai pourrait être commercialisé dans la deuxième partie de 2009. Le premier marché est constitué des essais cliniques (30 à 40 millions d'euros) mais à l'échelle plus importante du diagnostic clinique, la société cherche un partenaire. HG

## NicOx vers l'AMM du Naproxinod

« Nous sommes prêts à devenir une société biopharmaceutique rentable », déclare Michele Garufi, P-DG du Niçois NicOx. Les trois phases III, dans les arthroses du genou et de la hanche ont été concluantes. Le produit n'augmente pas la tension artérielle par rapport au placebo, faisant mieux que les médicaments de référence actuels. Pour ce produit, NicOx cherche un partenaire commercial mais a aussi décidé d'avoir sa propre structure dans ce domaine. Elle souhaite d'ailleurs la rendre compétitive en achetant des produits en stade avancé de développement. La société va déposer une demande d'AMM à la FDA. Durant 2008, NicOX a signé deux accords, avec DSM pour la production du principe actif, et avec Capsugel pour la fabrication de gélules. Au 31 décembre 2008, NicOx dispose d'une trésorerie de 104,7 millions d'euros, contre 172,8 millions d'euros au 31 décembre 2007. Mais il n'y a pas que des bonnes nouvelles : le produit développé avec Topigen contre la bronchite chronique obstructive n'a pas donné de résultats différenciés en phase II. Les deux sociétés cherchent de nouvelles applications. De même pour le produit co-développé avec Pfizer contre le glaucome, même s'il semble être meilleur que le Xalatan. HG

## Hybrigenics dans un projet européen

Hybrigenics (Paris) participe au projet européen Masterswitch sur l'interaction des protéines. Dans ce cadre, la société va mettre en oeuvre son expertise dans ce domaine pour les maladies inflammatoires chroniques. Son rôle sera de développer un dosage à haut débit, puis de cribler sa chimiothèque de 100 000 composés à forte diversité chimique et sa collection d'environ 2 000 substances naturelles. Le but est d'identifier des petites molécules capables d'inhiber une interaction spécifique entre deux protéines qui revêtent une grande pertinence thérapeutique dans l'inflammation. La société va recevoir 400 000 euros pour les deux premières années du projet, qui dure 5 ans. HG

BioAlliance Pharma met fin à l'accord de licence avec Spebio, société commune avec Spepharm. La joint venture commercialisait en Europe hors France le Loramyc, comprimé muco-adhésif contre la candidose oropharyngée chez les patients immunodéprimés. BioAlliance reprend en direct les ventes.

Tower Investments noue un accord avec l'investisseur Steven Burril pour fournir un milliard de dollars dans le but de faire venir des start-up dans le parc de Pine Island, dans le Minnesota.

Le Belge Ablynx annonce pour 2008 un accroissement du CA de 69 % à 16,8 millions d'euros et 113,6 millions de trésorerie. La société avait commencé en mai une phase Ib pour le produit ALX-0081, antithrombotique. L'objectif primaire a été atteint. Ablynx s'est lancé en décembre dans une phase I pour le même produit, mais à délivrance sous cutanée, le ALX-0681. Ablynx est spécialisé dans les Nanobodies.

L'Américain Oragenics, coté sur Nyse Alternext sous le nom de ONI BioPharma inc. annonce que ses actions seront négociées sur NYSE Alternext Paris, à partir du 26 février 2009, sous la dénomination Oragenics.

Le Suisse Santhera a dépensé 31,5 millions de francs suisses dans la R&D en 2008, soit une progression de 35 %. La trésorerie atteint 75 millions de francs suisses. La société a lancé au Canada Catena contre l'ataxie de Friedreich. L'EMEA attend de plus amples études en vue de l'homologation en Europe.

Précision : dans notre dernier édito, c'est Albert Ollivier (et non Bernard) qui est responsable du pôle Innovation Finance.

## ACTUALITÉS

### Bonne année pour Innate Pharma

La société marseillaise Innate Pharma, spécialisée dans l'immunité innée, a vu ses dépenses de recherche se stabiliser à 23,9 millions d'euros. Les produits opérationnels s'élèvent à 12,9 millions d'euros, contre 14,3 millions en 2007. La trésorerie se montait en fin d'année à 33,8 millions d'euros, conférant une bonne visibilité financière jusqu'en 2011. Le crédit impôt recherches se monte à 10,4 millions d'euros en fin d'année, dont 6 millions ont été remboursés en février 2009. La société a acquis auprès de Novo Nordisk les droits exclusifs de IPH 2101, anticorps actuellement en phase I dans le cancer et qui commencera la phase II en 2009. L'accord fructueux de cinq ans avec Novo Nordisk prend fin en mars 2009, mais la licence sur deux programmes d'anticorps monoclonaux continue. Deux autres anticorps monoclonaux propriétaires sont encore en phase de validation préclinique, dont IPH 4201, anticorps cytotoxique développé dans le cancer du pancréas. HG

### Morphosys, c'est du solide

Morphosys (Munich) avance dans ses programmes de développement. La société est en partenariat avec Galapagos pour des anticorps thérapeutiques faisant appel à de nouvelles cibles et commence un programme de développement avec Novartis. Parmi les produits propres, MOR103 vient de terminer la phase I. Le pipeline en partenariat comprend 55 programmes (50 fin 2007). Un premier produit est entré en phase II en 2008. Les jalons se sont montés à 9,9 millions d'euros pour 2008 (12,1 en 2007). La société a réalisé un chiffre d'affaires de 71,6 millions d'euros (62 millions en 2007). Les anticorps de recherche sont devenus rentables en 2008. Le résultat net atteint 13,2 millions d'euros contre 11,5 millions en 2007. Enfin la trésorerie était de 137,9 millions d'euros fin 2008 (106,9 millions en 2007). La société a sorti une nouvelle bibliothèque d'anticorps, HuCAL Platinum, qui est trois fois plus grande que la version précédente, HuCAL Gold. La technologie permet d'obtenir des anticorps avec une meilleure affinité et des taux d'expression améliorés. HG

EDITO (suite de la page 1)

### L'EUROPE À LA RESCOURS DES OGM

demandé à Monsanto des informations complémentaires sur l'impact environnemental. L'Organisation mondiale du commerce (OMC) pourrait bien porter plainte contre l'Union européenne si certains pays ne revoient pas leur politique. Car dans ce domaine, les membres de l'Union ne présentent vraiment pas de front uni !

#### UN SCRUTIN DÉCISIF

Pour M. Barroso, « notre décision se fonde sur les avis de l'Efsa, qui assure que les OGM ne font courir aucun risque pour la santé humaine ». Les ministres de l'Environnement vont d'abord voter ce lundi pour ou contre les interdictions en Autriche et en Hongrie. L'affaire est un sujet très sensible. La décision doit être prise à la majorité qualifiée, chaque pays ayant un nombre de voix proportionnel à sa population ; et il s'agit de réunir 255 des 345 suffrages.

Selon les rumeurs, tout va se jouer à quelques voix près. Quatre pays sont pour la levée de l'interdiction, soit la Grande-Bretagne, la Suède, la Finlande

et les Pays-Bas. Ils représentent 59 voix. Dix-neuf pays doivent voter contre, et ils totalisent quand même 214 voix. Tout va se passer avec les pays qui n'ont pas encore pris de décision, l'Allemagne, la Belgique, l'Estonie et l'Espagne. Mais si la majorité qualifiée n'est pas atteinte, la Commission a le droit de faire lever les clauses autrichienne et hongroise. Cependant, selon un expert, il sera difficile de justifier une décision contre une majorité de pays !

En revanche, s'il y a une majorité qualifiée contre la levée, ce sera un camouflet pour M. Barroso, qui est candidat à un nouveau mandat. La présidence tchèque marche sur des œufs. Ainsi, elle suggère que l'Union n'a rien à craindre de l'OMC, puisque l'importation de l'OGM est autorisée. Greenpeace a beau jeu de faire valoir l'opinion de nombreux citoyens. « Le système de décision est vicié », s'inquiète l'organisme. Quant aux industriels des semences, ils estiment que l'UE a trop tardé et que les agriculteurs doivent pouvoir faire leur choix. ■ HÉLÈNE GUYOT MASSARI

# Pherecydes Pharma, une autre stratégie contre les bactéries

Vers la fin de la bataille millénaire du canon et du blindage entre les agents infectieux résistants et les réponses médicales.

Les maladies infectieuses représentent un danger permanent et évolutif : pathogènes émergents, bactéries multi-résistantes, ou éventuellement manipulées à des fins d'agression biologique. Mais on ne connaît pas a priori l'agent infectieux ni ses caractéristiques biologiques pour rechercher une réponse rapide. Or les stocks d'antibiotiques ou de vaccins des États ne pourront servir que dans le cas d'attaques avec des germes déjà connus et sensibles, ce qui ne prend pas en compte les moyens dont disposent les réseaux terroristes.

Les bactériophages naturels sont une fausse bonne idée car les bactéries et les phages coexistent et co-évoluent depuis plus de 4 milliards d'années en mutant. À chaque mutation des bactéries sous la pression de sélection, il faut entre 6 et 12 mois pour trouver le produit adéquat. Or la rapidité de la réponse est critique pour circonscrire un foyer d'infection.

Le projet Pherecydes-Pharma (du nom du philosophe grec contemporain de Thalès) est né en 2005 de la recherche de biologie intégrative prédictive de Bio-Modeling Systems (Paris). Pherecydes est un spin-off de BM Systems créé en décembre 2006 avec l'aide et le financement de deux fonds gérés par ACE management (Financière de Brienne, et le FCPR sécurité).

## SPÉCIALISTE DE LA BIOSÉCURITÉ

À partir des deux brevets (Tape, AB-Accus) apportés par Bm Systems, les équipes des deux sociétés sont parvenues, en moins de deux ans, à produire par génie génétique une bibliothèque massive de bactériophages variants qui diffèrent uniquement par leur système de ciblage. Cette approche innovante, protégée par les deux brevets et un troisième en cours de rédaction, permet pour la première fois de construire de vastes banques de bactériophages variants où le phage est l'outil de détection (différenciant les bactéries vivantes des bactéries mortes), de destruction et de thérapie rapide et bon marché.

La bactérie est l'outil de production à faible coût pouvant répondre avec un coût et un délai inégalés aux problèmes de résistance aux antibiotiques.

La recherche de Pherecydes est reconnue puisque la société a été sélectionnée comme intervenant pour des congrès en 2008 et 2009, comme à la conférence d'Atlanta (États-Unis) sur les technologies de biodétection les 23-25 juin 2008 et à la conférence internationale scientifique d'Edimbourg (Écosse) du 26-29 juillet de la même année. Pherecydes est invitée à présenter ses technologies à la conférence Nanotech 2009 qui se tiendra en mai à Houston dans une session nanobiotech. présidée par le MIT et l'université d'Auburn (Alabama).

La société, qui s'est implantée sur le parc technologique Biocitech (Romainville) en novembre 2008 et qui est membre du pôle Medicen et d'Adebiotech., est dans la phase de finalisation de sa technologie. Elle se prépare à passer à la vitesse supérieure et est à la recherche de son nouveau directeur général pour assurer son développement industriel et commercial et commencer des collaborations au niveau mondial.

Dans un contexte marqué par l'accroissement des risques liés aux bactéries multi-résistantes et au bioterrorisme, Pherecydes a l'ambition de devenir la première société française dédiée à la biosécurité et la biodéfense. Son marché principal sera les applications civiles de lutte contre les agents infectieux (bactéries, virus, toxines). ■

### FICHE D'IDENTITÉ

**LIEU** : Parc Biocitech, Romainville

**CRÉATION** : décembre 2006

**FINANCEMENT** : capital-risque

**EFFECTIF** : 2-3

**SPÉCIALITÉ** : banques de phages contre les bactéries

**CONTACT** : 01 41 50 62 04  
manuel.gea@bmsystems.net  
www.pherecydes-pharma.com

### EN BREF

Eli Lilly et Daiichi Sankyo viennent de voir leur produit Prasugrel un anti-thrombotique concurrent du Plavix, homologué en Europe. L'EMA autorise le composé pour les patients porteurs de stents dans les artères situées près du cœur. Le produit prend le nom d'Efient en Europe.

Addex (Genève) affiche un CA de 26,9 millions de francs suisses contre 0,6 million en 2007, en raison de l'accord avec Merck & Co sur la schizophrénie. Les dépenses de R&D sont passées à 44,2 millions (27,4 en 2007). La trésorerie atteint en fin d'année 119,5 millions. L'effectif a crû de 71 %.

Genzyme (Massachusetts) prévoit d'acheter des produits contre les maladies chroniques en 2009, pour un montant de 600 millions de dollars. L'Américain entend rechercher des médicaments de médecine personnalisée. Genzyme est le leader mondial des thérapies contre les maladies génétiques rares.

OctoPlus (Pays-Bas) vient de lever 6 millions d'euros dans un placement privé avec des investisseurs, historiques et nouveaux. La société travaille sur la délivrance de médicaments, notamment pour diminuer les effets secondaires.

Avec les programmes de biomarqueurs BMGFT01/02 et BMGFT03, Genfit (Lille) confirme son engagement dans le théragnostic, notamment dans les maladies métaboliques et neurodégénératives. BMGFT01, le plus avancé, est dédié à la détection précoce de l'athérosclérose ; il permet d'étudier la formation de la plaque d'athérome et de suivre son évolution de manière non invasive. Le BMGFT03 vise la maladie d'Alzheimer.

# Les aides publiques, pas facile de s'y retrouver

La dernière « Matinale de Paris Développement » le 24 février a tenté de clarifier les systèmes d'aide aux entreprises innovantes. L'amphi de la Bourse était plein.

**A** lors bien sûr, il y a Oséo. Mais de 800 millions d'euros en 2008, son budget est passé à 500 millions cette année. Héritage de la défunte All, le programme d'aide à l'innovation stratégie industrielle (ISI), réservé aux entreprises de moins de 5 000 salariés, voit quant à elle son enveloppe chuter à 160 millions d'euros, contre 273 millions auparavant. De même, le budget d'aide à l'innovation des PME tombe à 340 millions d'euros, après un pic à 460 millions en 2008. C'est même moins qu'en 2007 (360 millions). Et le crédit impôt recherche (3,8 milliards d'euros attendus, en forte hausse) ne comblera pas la différence. Les avances remboursables (80 % des crédits accordés par Oséo aux PME) doivent en être déduites.

Philippe Bayeux, directeur adjoint d'Oséo Paris, rappelle les trois métiers de la structure : soutenir l'innovation ; garantir les financements bancaires et financer les investissements et le cycle d'exploitation. Il est vrai qu'en ce moment, Oséo est devenu une banque pour les PME en mal de trésorerie, jouant ainsi moins son rôle côté Innovation. L'activité de garantie des prêts est passée en effet à plein régime après septembre. Mais attention, précise Philippe Bayeux, « notre action n'est pas en concurrence avec l'offre privée ».

## LE PARCOURS DU COMBATTANT

« Le porteur du projet a des étapes à franchir et nous l'aidons à savoir se mettre au bon endroit, continue-t-il. Que ce soit au niveau de la formulation, de l'étude de faisabilité, du développement, du lancement et du cycle de vie, nous l'accompagnons. En fait notre rôle est aussi de faire baisser le risque. » Quelles sont les causes d'échec ? « En premier lieu, une mauvaise appréciation du marché dans 50 % des cas ; les problèmes avec les partenaires pour 20 % et les dépassements de budget », répond Philippe Bayeux.

Les aides peuvent être destinées à la personne pour valider le projet de création. Les dépenses éligibles sont notamment le conseil. Les subventions peuvent atteindre des

**Côté crédit impôt recherche, la donne a changé : maintenant il fonctionne en volume et il n'y a plus de part en accroissement.**

## CENTRE FRANCILIEN DE L'INNOVATION

Le Centre Francilien de l'Innovation (CFI) a été créé fin 2008. Cette association loi de 1901 est soutenue financièrement à 80 % par le Conseil Régional, et par l'Etat et Oséo à hauteur de 20 %. La structure absorbe les Critt (Centres régionaux d'innovation et de transfert de technologie) et les réseaux de diffusion technologique.

Elle a pour mission d'inciter, promouvoir et soutenir les projets d'innovation, qu'ils soient portés par des PMI, des laboratoires académiques ou des personnes physiques. Le centre permettrait selon Sabine Enjalbert, directrice générale, de simplifier le soutien public à l'innovation technologique en Ile-de-France, et de le rendre plus lisible.

Le CFI comprend pas moins de 50 personnes qui sont au service des sociétés et des laboratoires, dont 35 conseillers technologiques. Le CFI propose son expertise pour des diagnostics de projets : il aide l'entreprise à identifier les acteurs dont elle a besoin. Ces mises en relation peuvent concerner des études, la propriété intellectuelle et la formation, et bien sûr les financeurs. Le centre devrait donner un soutien particulier aux éco-innovations. Espérons que la structure simplifiera vraiment la situation.

taux de 50 à 70 %, soit en moyenne 20 000 euros et jusqu'à 45 000 euros, pour les lauréats « Émergence » du concours de création d'entreprises innovantes. Mais surtout, le système des avances remboursables est très pratiqué : celles-ci représentent un apport de trésorerie pour lancer un projet. Et l'avance n'est remboursée qu'en cas de succès.

Il existe également des aides spécifiques aux Régions. Les Aides régionales à l'innovation et au transfert de technologie (ARITT) sont ainsi destinées aux PME porteuses d'un projet d'innovation. Pour l'étude de faisabilité, la subvention peut couvrir jusqu'à 75 % du total avec un plafond à 15 000 euros HT. Pour la partie réalisation le taux est le même et le plafond est fixé à 70 000 euros. L'initiative Pm'up est propre à l'Ile-de-France et s'adresse aux PME de moins de 250 salariés, relevant d'une filière prioritaire ; et les sciences du vivant en sont une. Deux cents sociétés seront sélectionnées et l'appel d'offres va être lancé en mars 2009, avec la limite de fin avril pour le dépôt des dossiers.

Côté Crédit Impôt Recherche (CIR), qui s'adresse aux entreprises ayant des activités en R&D, la donne a chan-

gé : maintenant, il fonctionne en volume et il n'y a plus de part en accroissement. Le taux appliqué sera de 30 % dans la limite de 100 millions d'euros puis de 5 % sans plafond. Les entreprises qui déclarent la première fois auront un taux de 50 % la première année et de 40 % pour la deuxième. Le CIR devrait représenter 3,8 milliards d'euros en 2009. On peut dire qu'il y a eu transfert des budgets Oséo sur le CIR. Exceptionnellement, les créances constatées pour 2005, 2006, 2007 et 2008 sont remboursées immédiatement.

Quant au statut de Jeune Entreprise Innovante, il est accordé aux PME indépendantes et nouvelles de moins de huit ans ayant au moins 15 % de dépenses en R&D. Exonérations d'impôts et des charges patronales pour les chercheurs et juristes en sont les principaux avantages. Autre dispositif, l'Agence nationale de la Recherche donne des subventions sur la base des coûts complets pour des projets mettant en jeu des académiques et des entreprises. Là encore, le système fonctionne par appel d'offres.

Tous ces dispositifs (et il y en a d'autres) paraissent inextricables pour les très petites entreprises. Certaines même préfèrent à tort s'en passer. Mais le plus souvent, il est recommandé de faire appel à des spécialistes, conseils notamment, pour parvenir à constituer son dossier. Encore faut-il choisir des cabinets sérieux et abordables... ■ HÉLÈNE GUYOT MASSARI

#### LE DICTIONNAIRE DU MANAGEMENT DE L'INNOVATION

Le management de l'innovation recouvre l'ensemble des actions conduites et des choix effectués par une entreprise pour favoriser l'émergence, décider du lancement et mener à bien ses projets d'innovation. Il s'inscrit, de plus en plus, dans des réseaux d'innovation, par le biais de projets coopératifs conduits avec l'aide des pouvoirs publics.

Le dictionnaire du management de l'innovation (Vuibert), outil de référence en langue française prenant en compte les dernières avancées de la recherche, s'adresse aux responsables de la R&D et de l'innovation dans les entreprises, aux responsables marketing, aux directeurs de portefeuilles de projets d'innovation, aux chefs de projets d'innovation, aux chercheurs en management, aux enseignants, formateurs et étudiants, et aux membres des institutions publiques, des associations, des sociétés de conseil et des sociétés d'investissement, spécialisés dans l'innovation.

## BOURSE

### ↓ MAP PHARMA

La phase III du produit de MAP Pharma en inhalation contre l'asthme chez l'enfant a échoué. Du coup, l'action de MAP Pharma (États-Unis) a perdu le 24 février plus de 40 % à 1,9 cent. L'étude faite sur 360 enfants n'a pas montré de différence significative entre une dose unitaire de budesonide et un placebo. La thérapie expérimentale ne réduit pas les symptômes de l'asthme, que ce soit le jour ou la nuit.

La société, et son partenaire AstraZeneca pour ce produit, vont analyser l'ensemble des données pour déterminer les prochaines étapes et faire avancer le programme. Le produit est une version en inhalateur du stéroïde budesonide.

AstraZeneca avait fait un paiement initial de 40 millions d'euros en décembre dernier. En cas de succès commercial, MAP pourrait recevoir jusqu'à 825 millions de dollars. HG

### ↓ NOVARTIS

Novartis a perdu du terrain le 25 février après avoir averti que les effets de change, et particulièrement du dollar fort, auraient des conséquences négatives sur son résultat au premier trimestre. Le titre a en effet reculé de 2,04 % à 46,04 francs suisses. Le groupe pharmaceutique suisse a expliqué à l'occasion de son assemblée générale du 24 février que ses résultats net et opérationnel subiraient un impact négatif à hauteur de 8 à 10 % en raison d'effets de change défavorables.

Selon les analystes, il s'agit presque d'un avertissement sur bénéfice pour le premier trimestre. Le président Daniel Vasella a commenté : « Le secteur de l'industrie pharmaceutique n'est pas immunisé contre la crise économique. » HG

## ILS BOUGENT

### CEMAGREF

Roger Genet est nommé directeur général du Cemagref; il succède à Pascal Viné.

### DBV TECHNOLOGIES

Peter Barton Hutt rejoint le comité de direction en tant que directeur non exécutif. DBV (Paris) est spécialisé dans le diagnostic épicutané non invasif et les immunothérapies contre les allergies.

Plus la fécondité d'une femme persiste dans le temps, moins elle risque de déclarer une maladie de Parkinson. Constat d'une étude qui sera présentée au congrès de la société américaine de neurologie en avril prochain et qui révèle par ailleurs qu'à l'inverse, quatre grossesses menées à terme ou plus élèvent le risque de 20%.

Une équipe de l'université de Keio, au Japon, serait parvenue à traiter des souris atteintes de lésions de la moelle épinière par une greffe de cellules souches nerveuses produites à partir de cellules iPS humaines. Quatre semaines après la transplantation, les souris auraient partiellement recouvré leurs fonctions motrices.

Une équipe européenne de chercheurs, dirigée par le service de recherche en agriculture et alimentation du gouvernement d'Aragon (Espagne), a réussi à cloner une chèvre de la sous-espèce *Capra pyrenaica pyrenaica*, officiellement éteinte depuis le 6 janvier 2000.

Dans la maladie d'Alzheimer, le peptide amyloïde bêta exercerait ses effets neurotoxiques en formant des canaux par lesquels le calcium pénètre massivement dans les neurones. Des chercheurs de Bethesda ont réussi à concevoir des agents qui bloquent sélectivement ces canaux et inhibent ainsi la neurotoxicité du peptide amyloïde bêta. («PNAS» 5 février)

Des chercheurs de l'université du Massachusetts viennent d'identifier une nouvelle mutation intervenant dans environ 5% des formes héréditaires de sclérose latérale amyotrophique. Cette mutation concerne le gène FUS/TLS situé sur le chromosome 16. («Science», 27 février)

## Améliorer la stabilité des protéines

Les protéines représentent une alternative prometteuse aux produits chimiques synthétiques, notamment dans le médicament. Mais hors de l'atmosphère confinée de la paillasse, elles changent rapidement de structure, causant des dégâts irréversibles pour leur fonctionnalité et leur sécurité.

**T**rouver des techniques pour améliorer la stabilité des protéines, beaucoup de scientifiques travaillent sur la question. George Makhatadze, professeur au Rensselaer Polytechnic Institute (New-York) vient de publier dans l'édition online de PNAS un article sur une stratégie ciblée pour accroître la stabilité thermodynamique de presque toutes les protéines, tout en préservant leur fonctionnalité. Du coup, les protéines obtenues par cette technique de conception résistent à des températures de 10°C plus élevées que la normale.

Les chercheurs ont fait appel à des ordinateurs très puissants pour créer des versions nouvelles et améliorées de deux enzymes humaines. Les deux enzymes étudiées diffèrent beaucoup en taille et en fonction, et toutes les deux ont montré des augmentations de stabilité sans perte de fonctionnalité. Ce qui conforte l'idée que la stabilité de bien d'autres protéines pourrait aussi être renforcée.

### LA STRUCTURE SURFACIQUE AU COEUR DES RECHERCHES

Du coup, les chercheurs regardent comment utiliser la technique pour améliorer la stabilité de protéines spécifiques, qui ont à la fois des applications dans l'industrie et la découverte de médicaments. Ils ont développé un modèle informatique qui change la structure des protéines et ont fait des essais de stabilité ensuite. Selon George Makhatadze, « il existe plusieurs voies possibles pour optimiser les protéines. De nombreux scientifiques cherchent à optimiser la molécule en changeant à optimiser la molécule en changeant d'un coup tous les types d'interactions physiques au sein du modèle informatique. Nous avons pris une autre voie : en effet, si nous sommes en mesure de comprendre une interaction, nous pouvons utiliser cette connaissance pour construire un algorithme puis faire la preuve expérimentale que

cette propriété existe dans la protéine réelle ». Les chercheurs se sont focalisés sur le paramètre de charge en surface de la protéine. La recherche sur l'importance de la structure surfacique est d'ailleurs un domaine qui se développe beaucoup. Dès 2006, un article dans le journal « Biochemistry » publié par le même professeur, montrait combien la structure de surface de la protéine influait sur la stabilité. La publication a été parmi les plus citées dans le journal pendant l'année.

### DES INDICES SUR L'ÉVOLUTION DES PROTÉINES

George Makhatadze pense aussi que cette recherche peut éclairer la connaissance sur l'évolution des protéines. Au-delà des applications industrielles, les scientifiques ont comparé les mutations qu'ils avaient opérées dans les protéines pour améliorer leurs performances, aux mutations naturelles de protéines dans les organismes à des stades éloignés d'évolution. Au lieu d'avoir une corrélation entre le nombre de mutations et la performance, comme on le voit dans la plupart des adaptations, on a pu montrer qu'une moindre fréquence de mutations conférerait une amélioration de la stabilité.

Pour le chercheur, « cette découverte laisse à penser que la stabilité des protéines n'est pas importante sur le plan de l'évolution. Il semble en fait que dès que la protéine est capable de fonctionner dans des conditions données et est stable à une température donnée, le reste n'est pas nécessaire ».

Cette recherche a été financée par la Fondation Nationale pour la Science. La structure d'une des protéines étudiées, l'acylphosphatase (AcPh), a été élucidée à l'Institut Rensselaer au moyen d'un équipement puissant de résonance magnétique nucléaire situé dans le Centre des études interdisciplinaires et biotechnologiques (CBIS). ■ HÉLENE GUYOT MASSARI

## Des iPS sans vecteur viral

Pour la première fois, deux équipes, l'une de l'université d'Édimbourg en Écosse et l'autre de l'université de Toronto au Canada, sont parvenues à induire la pluripotence dans des cellules humaines et des fibroblastes de souris sans utiliser de vecteur viral. Ils ont utilisé une séquence d'ADN capable de tourner autour de la cellule, le fameux transposon piggyBac et ont combiné cette approche en utilisant un seul vecteur pour délivrer les quatre facteurs utilisés pour produire des iPS dans un seul site sur un chromosome. Ils ont par la suite été capables de retirer les séquences génétiques de ces quatre facteurs en un seul fragment. Ces chercheurs démontrent par ailleurs que l'utilisation de ce transposon piggyBac permet de produire des cellules iPS dont on n'enlève que l'un ou plusieurs de ces facteurs. (« Nature », en ligne 1<sup>er</sup> mars) EG

## Une cause génétique à l'insuffisance ovarienne

L'insuffisance ovarienne concerne au moins 1 % de la population féminine. On suspecte le rôle de l'auto-immunité et de l'environnement dans la survenue de ce trouble, mais dans la majorité des cas, la cause est inconnue. Cette insuffisance peut se manifester par une absence pure et simple des ovaires, une absence de puberté, ou ultérieurement par une ménopause précoce. Anu Bashamboo et ses collègues de l'unité de Génétique du développement humain, à l'Institut Pasteur, ont identifié une cause génétique majeure dans certains cas d'insuffisance ovarienne. Les chercheurs ont étudié des familles touchées par des troubles du développement testiculaire. L'analyse a montré divers problèmes de développement et de fonction des ovaires chez certaines femmes. L'étude génétique a permis d'identifier chez celles-ci des mutations affectant le gène NR5A1, qui joue un rôle-clé dans le développement sexuel. En effet, il ne contrôle pas seulement la formation du testicule et de l'ovaire mais intervient aussi dans la régulation de la synthèse de certaines hormones sexuelles. L'équipe a également retrouvé la présence de mutations de ce gène dans des cas sporadiques, chez 2 individus sur 25 cas d'insuffisance ovarienne étudiés. (« NEJM », 26 février). EG

## Restaurer la sensibilité au tamoxifène

Un tiers des cancers du sein sont RE- (récepteurs aux estrogènes négatifs), une caractéristique associée entre autre à un mauvais pronostic parce que ces cancers ne répondent pas bien au traitement hormonal par tamoxifène. En effet, le récepteur RE est le point d'entrée du tamoxifène. En Suède, l'équipe de Caroline Ford de l'université de Malmö vient de développer une nouvelle approche pour restaurer l'expression de ces récepteurs dans les cellules de cancer du sein RE négatives. Les chercheurs ont mis au point un ligand de récepteur de surface cellulaire naturel qui dispose des mêmes propriétés que les récepteurs RE. Des études in vivo chez la souris ont démontré que cela permettait de restaurer l'efficacité du traitement à base de tamoxifène. (« PNAS » en ligne, 25 février) EG

## Mutations non codantes et développement

Les chercheurs de l'Inserm U781 viennent de démontrer pour la première fois le rôle des séquences non codantes très conservées entre espèces et très éloignées d'un gène du développement, SOX9, qu'elles contrôlent de manière anormale. Ce travail a été mené sur le locus de la maladie rare de la séquence de Pierre Robin, malformations de la mâchoire et du palais chez l'enfant. Le gène SOX9 était le principal candidat pour expliquer ce syndrome. Mais les scientifiques ont démontré que le gène SOX9 n'était pas altéré. Ils se sont alors intéressés aux séquences d'ADN non codantes très éloignées du gène SOX9 et ont mis au jour leur rôle de régulation sur ce gène. De la même façon, les chercheurs ont démontré l'existence d'altérations génomiques conduisant à une anomalie d'expression de ce gène, spécifique du tissu craniofacial. Il s'agit ici de l'un des premiers exemples de mutation de séquences régulatrices non codantes très conservées dans le génome humain, situées à grande distance du gène sur lequel elles agissent. (« Nature Genetics » en ligne, 22 février) EG

Le peptide amyloïde bêta, impliqué dans la maladie d'Alzheimer, serait capable de se lier à la protéine prion dans sa forme naturelle. Celui-ci agirait en effet comme une sorte de récepteur à la surface des neurones. (« Nature », 26 février)

L'anticorps humain CR6261 se lie à l'hémagglutinine, l'une des protéines de surface du virus de la grippe, à un endroit très conservé, c'est-à-dire qui est retrouvé presque à l'identique dans de nombreuses souches du virus grippal. Une découverte de bon augure pour les chercheurs qui espèrent mettre au point un vaccin plus universel contre la grippe. (« Science », 27 février)

Utiliser un anticorps monoclonal humain pour bloquer les récepteurs à l'interleukine 12 et 23 permet de réduire efficacement les symptômes de l'arthrite psoriasique et de diminuer les lésions cutanées. (« The Lancet », 21 février)

La lipocaline 2 est une petite protéine facilement détectable dans les urines. Sa détection pourrait permettre de dépister précocement les cancers du sein invasifs. En effet, cette protéine stimule la différenciation cellulaire dans les cancers du sein, un processus à l'origine de la perte d'adhérence, de la mobilité et de la prolifération des cellules tumorales. (« PNAS », 23 février)

Contrairement à ce que nous indiquions la semaine dernière, le garçon traité en Russie pour une ataxia telangiectasia et qui a développé par la suite des tumeurs au niveau de son cerveau et de sa moelle épinière avait reçu des injections de cellules souches fœtales et non embryonnaires.

LE LIEN DE LA SEMAINE

**www.cemagref.fr**

Organisme public de recherche finalisée, le Cemagref a pour mission de répondre à des questions concrètes de société dans le domaine de la gestion durable des eaux et des territoires en produisant des connaissances nouvelles et

des innovations techniques utiles aux gestionnaires, aux décideurs et aux entreprises. Parmi les neuf secteurs d'activité on peut citer la gestion de l'eau ; les procédés de l'eau et des déchets, les systèmes écologiques aquatiques et terrestres... HG

RENDEZ-VOUS

➤ **Du 8 au 11 mars,**

à Lyon, aura lieu Biovision.  
www.biovision.org/

➤ **Du 9 au 11 mars,**

à Lyon, se tiendra Biosquare.  
www.biosquare.com

➤ **Les 12 et 13 mars,**

est organisé le salon Bioentrepreneur à Paris.  
www.centrale-sante.net

➤ **Du 16 au 18 mars,**

BioEurope Spring aura lieu à Milan. www.ebdgroup.com.

➤ **Le 31 mars,**

à La Baule se tiendra Gen2Bio 2009. www.gen2bio.org

➤ **Les 29 et 30 avril,**

à Paris, Investment in Innovation (In3) Medtech Insight, convention d'affaires sur les dispositifs médicaux : www.windhover.com/in3europe09

➤ **Du 18 au 21 mai,**

la convention internationale Bio se tiendra à Atlanta. www.bio.org

➤ **Du 3 au 5 juin,**

5<sup>ème</sup> édition du SERI, Salon européen de la recherche & de l'innovation, à Paris, porte de Versailles. http://seri.info

➤ **Les 14 et 15 septembre,**

à Zurich 9<sup>ème</sup> « Biotech in Europe investor forum » :  
sachs@sachsforum.com

➤ **Du 23 au 25 septembre,**

Eurobio 2009 sera à Lille.  
www.eurasante.com

➤ **Du 11 au 13 octobre,**

à Londres, Biopartnering Europe.  
www.techvision.com/bpe2

➤ **Du 4 au 6 novembre,**

les journées internationales de biologie, organisées par Reedexpo, auront lieu au CNIT à la Défense. www.jib-sdbio.fr

➤ **Du 4 au 6 novembre,**

se tiendra BioEurope, à Vienne (Autriche). www.ebdgroup.com

➤ **Biotech.Info est à Biotech.....**

É T U D E

**Diagnostic moléculaire, croissance rapide**

Le marché du diagnostic moléculaire croît fortement, selon l'étude de Datamonitor. La croissance annuelle prévue pour la période 2007-2013 est ainsi de 14%. L'étude identifie les tests clés ainsi que les acteurs du secteur. Le document apporte une classification claire, avec les principales technologies. Le marché global est analysé, ainsi que celui du diagnostic in vitro dont on donne aussi la progression, qui est moindre, 5% seulement, sur la même période. Le rôle du diagnostic moléculaire comme diagnostic compagnon (synergie entre une prescription ciblée et les tests de diagnostic moléculaire) est montré. Datamonitor identifie dans ce domaine pas moins de 12 tests qui scellent le mariage entre thérapie et diagnostic. Le rapport contient aussi une base de données comprenant 120 tests différents. Les principaux essais se trouvent dans les ères thérapeutiques des maladies infectieuses, de l'hématologie et de l'oncologie. On peut citer parmi les principaux acteurs Roche Diagnostics, Gen-Probe, Abbott Molecular et Myriad. L'étude met en lumière les différences de croissance au sein du marché du diagnostic moléculaire, ainsi que dans celui du diagnostic in vitro. L'émergence des tests compagnons va aussi influencer les médecins : ces derniers feront de plus en plus appel aux thérapies ciblées. Cependant, cette médecine personnalisée représente encore peu de choses par rapport aux thérapies de masse. Et il reste que pour l'instant, la progression du marché se situe essentiellement dans les pays développés. HG

**BIOTECH.INFO**

LA LETTRE DES BIOTECHNOLOGIES

Une publication de BiotechInfo Diffusion Sarl

Rédaction : 102 avenue Gaston Roussel 93230 Romainville

Tél. : + 33 9 66 13 11 05

+ 33 6 84 13 05 70

Rédactrice en chef : Hélène Guyot Massari - hguyot@biotechinfo.fr ou h.guyot@laposte.net

Secrétaire de rédaction : Nolwenn Le Jannic

Service abonnements et commercial : redaction@biotechinfo.fr

Prix de l'abonnement France 2009 : - 1 an (44 numéros) : 690€ TTC,

- 6 mois (22 numéros) : 390 € TTC (TVA 2,10 %). Etranger : nous consulter

**BiotechInfo Diffusion Sarl. Gérante : Hélène Guyot Massari**

Dépôt légal 1<sup>er</sup> trimestre 2008 - Editeur : BiotechInfo Diffusion Sarl (principale actionnaire : Hélène Guyot Massari). Siège social : Parc BIOCITECH 102 avenue Gaston Roussel 93230 Romainville. Sarl au capital de 20 000 euros. 484 115 191 RCS Paris.

Directrice de la publication : Hélène Guyot Massari. Imprimé par Stedi Media, 1, Bd Ney 75018 Paris. Commission Paritaire des Publications et Agences de Presse : 0611 178859.

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**

LA LETTRE DES BIOTECHNOLOGIES

BULLETIN D'ABONNEMENT PROFESSIONNEL

20BT

à renvoyer à : **BiotechInfo** - 12, rue de la Montagne Ste Geneviève 75005 PARIS

Je souhaite recevoir **Biotech.info** Je m'abonne pour :

**1 an** : 44 numéros au prix de 690 € TTC \*

**6 mois** : 22 numéros au prix de 390 € TTC\*

Tarif spécial Recherche Publique - Universitaire

**1 an** : 44 numéros au prix de 435 € TTC\*

**Je joins le paiement** correspondant par chèque à l'ordre de BiotechInfo diffusion

(Merci de m'envoyer une facture acquittée)

**Je préfère régler à réception de facture.**

\*TVA 2,1%

Offre valable en France métropolitaine jusqu'au 31/12/2009.

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 6/01/78, 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 17/08/1989 dont, sur demande, une copie peut être mise à votre disposition.