

De la cible génétique au médicament : le point de vue d'un entrepreneur de biotechnologie

Donny Strosberg

Président-directeur général d'Hybrigenics SA

J'ai travaillé dans la recherche académique, je travaille maintenant en tant qu'industriel depuis bientôt 11 ans, toujours en collaboration avec la société Hybrigenics SA, et j'ai toujours estimé qu'il y avait là une interaction tout à fait fructueuse entre l'industrie pharmaceutique, le monde académique que je représentais et maintenant celui de la société de biotechnologie que j'ai créée. La société s'appelle Hybrigenics, par référence au gène ; nous sommes actifs dans le domaine de la protéomique fonctionnelle. Nous sommes spécialisés dans une partie de l'exploitation du génome, précisément l'identification de toutes les interactions entre toutes les protéines.

Pour illustrer le rapport avec le thème de cette conférence, je rappellerai quelques notions qui sont connues, mais dont on ne parle pas assez :

- 90 % de tous les médicaments utilisés aujourd'hui le sont par 10 % de la population mondiale,
- une très large proportion de tous les médicaments est utilisée dans la dernière année de la vie,
- le développement d'un médicament coûte aujourd'hui plusieurs centaines de millions d'euros,
- malgré tous les progrès technologiques, le processus de développement des médicaments reste assez inefficace.

Ce sont là des faits objectifs, que vous pourrez lire dans de nombreux ouvrages, qui confirment que l'industrie pharmaceutique, si elle est certainement une de celles qui a le plus brillamment réussi son adaptation au monde moderne, est confrontée toutefois à des problèmes socio-économiques extrêmement difficiles à résoudre.

Ce que je souhaiterais vous présenter aujourd'hui, comme hypothèse optimiste, est que l'utilisation des informations provenant du séquençage du génome va permettre une extraordinaire économie d'échelle, un développement de médicaments plus prudent, une exploration beaucoup plus précoce des effets secondaires, une production plus économique et soucieuse de l'environnement et également un marketing moins onéreux, ce qui permettra de développer à moindre coût plus de médicaments fondés sur les informations génomiques. À titre d'exemple, je citerai le

marketing d'un médicament : il représente aujourd'hui jusqu'à 30 % des frais de commercialisation. Or si vous prenez l'exemple de la sclérose en plaques ou du sida, les nouveaux médicaments semblent se vendre par eux-mêmes, y compris parfois par le réseau Internet, sur lequel les patients eux-mêmes recueillent et diffusent des informations. Il y a place pour des économies substantielles.

Je pense que l'information génomique va nous permettre de déterminer des cibles mieux validées avant de nous lancer dans le développement, extrêmement coûteux jusqu'à présent, du médicament : on peut donc s'attendre à une réduction des coûts de développement du médicament, et non pas à une augmentation, comme cela a été dit et redit par plusieurs groupes. C'est pour vous montrer comment cela peut se réaliser que je vais vous parler d'Hybrigenics.

La première chose établie est que, jusqu'à récemment, toute l'industrie pharmaceutique travaillait pratiquement sur les mêmes 500 cibles, pour aboutir à un nombre de développements de nouvelles entités thérapeutiques relativement modeste ; l'industrie génomique a eu la prétention de multiplier au moins par cinq le nombre de cibles thérapeutiques mises à la disposition de l'industrie pharmaceutique. Très rapidement, les coûts d'analyse de ces cibles ont multiplié par cinq le coût des travaux à réaliser par l'industrie pharmaceutique. Ce que la société Hybrigenics souhaite faire, c'est précisément non pas augmenter le nombre de cibles thérapeutiques, mais le réduire de manière drastique, de façon à ce que les dépenses consacrées à ces cibles soient beaucoup mieux concentrées et focalisées. Si chaque entreprise de biotechnologies peut faire la même chose, nous allons assister à un développement à la fois beaucoup plus concentré et s'adressant sur des maladies beaucoup plus nombreuses que nous ne le faisons aujourd'hui.

Quelle est la façon de procéder d'Hybrigenics ?

Nous comparons souvent une cellule vivante au métro parisien : dans cette cellule, il existe de nombreuses stations de métro, que nous appelons les gènes et leurs protéines. L'industrie génomique nous a fourni des informations sur ces gènes (leur séquence, leur nom, éventuellement les endroits où ils sont activés) ; cependant, ce que l'industrie génomique n'a pas fait jusqu'à présent, c'est de vous montrer les relations qui existent entre les différents gènes : elle ne vous a pas dit comment vous pouviez vous déplacer d'un endroit à l'autre dans la ville de Paris. C'est ce que nous faisons : nous étudions les interactions entre les différentes protéines – les différentes stations de métro – et nous reconstituons ainsi les voies métaboliques existant dans les cellules ; nous montrons notamment que certaines protéines sont à la croisée de deux ou trois itinéraires et que si l'on agit avec un médicament sur une protéine donnée, située à ce carrefour, on affecte deux voies métaboliques à la fois, ce qui peut produire ce que l'on appelle des effets secondaires. En précisant davantage ces interactions et croisées des chemins, nous allons réduire drastiquement les effets secondaires, ce qui va bien entendu réduire le coût du développement des

médicaments, puisque des organismes tels que la Food and Drug Administration aux États-Unis seront plus rapidement convaincus qu'effectivement, le médicament cible une protéine bien déterminée et ne va pas entraîner d'effets secondaires sur plusieurs voies métaboliques différentes.

Comment cela se produit-il ? Comment travaillons-nous ?

Le développement d'un médicament passe par différentes phases de recherche et développement, avant d'aller vers celle de la clinique :

- l'identification des cibles, par la génomique et la protéomique,
- la validation des cibles, ce que nous appelons la protéomique fonctionnelle,
- le développement de cribles à haut débit pour déterminer les molécules chimiques qui vont se lier sur ces cibles validées,
- l'optimisation des meilleurs composés (*lead optimisation*),
- l'analyse de modèles animaux,
- les essais cliniques.

Nous nous situons sur les deux premiers créneaux, pour lesquels nous avons développé des procédures à très haut débit, justement pour profiter du séquençage des génomes. Nous avons développé des techniques qui permettent d'analyser des milliers de protéines et des millions d'interactions de protéines entre elles à la fois, pour :

- très rapidement identifier des cibles potentielles,
- ensuite, par des méthodes bio-informatiques, trier celles qui peuvent être intéressantes de celles qui sont déjà brevetées et travaillées par d'autres ou qui sont communes aux micro-organismes pathogènes et à l'homme,
- pour aboutir à des travaux cellulaires où les cibles seront validées et analysées pour développer les cribles à haut débit et enfin l'optimisation des composants.

Vous remarquez aussitôt qu'il y a un problème d'échelle, problème que l'industrie pharmaceutique a identifié dès l'origine. Jusqu'à présent des laboratoires académiques ou pharmaceutiques travaillaient sur une ou quelques cibles qui occupaient tout leur temps : les méthodes que nous avons développées s'adressent au contraire à un grand nombre de protéines :

- nous traitons dans un premier temps de 1 500 à 2 500 protéines,
- nous identifions de 30 000 à 60 000 cibles potentielles, qui sont des protéines interagissant avec ces premières 1 500 à 2 500 protéines,
- par des méthodes de tri bio-informatique, mais également par des technologies biochimiques, nous sélectionnons parmi ces cibles potentielles 2 000 à 4 000 cibles prévalidées,
- enfin, nous obtenons 50 à 100 cibles tout à fait validées, prêtes à servir pour cribler des banques chimiques et pour ensuite utiliser les produits les plus actifs dans des essais animaux.

Il s'agit là d'une économie d'échelle considérable, puisque nous partons d'un nombre de protéines considérable. Le génome humain comprend 30 000 à

40 000 gènes et le nombre des protéines qu'ils codent est probablement cinq ou dix fois plus élevé, soit 150 000 à 300 000. En travaillant sur 30 000 à 60 000 protéines par an, nous avons encore du temps pour parfaire nos technologies... Au terme du processus que j'ai décrit, nous obtenons des cibles validées qui devront être expérimentées sur des modèles animaux et ensuite passer à la phase clinique.

Qu'en est-il des réalisations pratiques ?

Même une microsociété comme Hybrigenics, employant 66 personnes, créée avec l'aide de l'Institut Pasteur, interagissant avec de nombreux instituts, laboratoires de recherche dans le monde, peut créer ce que l'on appelle un *pipeline*, cet ensemble de projets et de produits qui pourront éventuellement être dirigés vers la clinique.

Nous nous sommes concentrés sur trois domaines :

- celui des maladies virales, notamment l'hépatite C et l'infection par le VIH,
- l'inflammation et le cancer,
- l'obésité.

Dans chacun de ces domaines, nous avons validé des cibles et nous comptons entrer dans une phase d'essais animaux. En ce qui concerne l'hépatite C, pour laquelle nous sommes les plus avancés grâce à une collaboration avec une société israélienne, XTL, nous allons le faire dans les 12 mois qui viennent ; pour l'obésité, l'inflammation et le cancer, cela prendra un peu plus de temps.

Encore une fois, nous ne sommes pas seuls et je pense qu'aujourd'hui, une société, quelle que soit sa taille, ne peut plus travailler seule. Nous avons très vite compris qu'il fallait absolument établir des relations avec d'autres entreprises :

- l'aide et les conseils de l'Institut Pasteur se sont avérés très précieux, surtout dans le domaine des maladies infectieuses,
- nous avons établi une convention très large avec l'Institut Curie dans le domaine des cancers,
- l'Institut Servier est bien sûr notre allié dans le domaine pharmaceutique,
- nous travaillons avec différentes sociétés de biotechnologies : Lynx en Californie pour l'obésité, XTL en Israël pour l'hépatite C et Oxford Glyco-Sciences dans le domaine du cancer et du système nerveux central.

Comment cela fonctionne-t-il en pratique ?

Les laboratoires académiques, les instituts de recherche, les sociétés de biotechnologies ou les sociétés pharmaceutiques identifient des gènes ou des protéines dont ils aimeraient connaître la fonction et le rôle dans les maladies. Nous travaillons sur ces protéines, ces molécules :

- nous les faisons s'exprimer soit dans la levure soit dans la bactérie *Escherichia coli*,
- nous les analysons dans ces microorganismes pour leurs interactions avec des protéines produites par des cellules spécifiques (adipocytes, cellules cancéreuses),
- nous identifions les partenaires d'interaction,

- nous analysons quelles sont les parties des protéines responsables de ces interactions,
- nous essayons de bloquer ces interactions par de petites molécules ou des peptides,
- nous retournons vers la cellule du mammifère d'origine pour observer l'effet sur le phénotype.

L'exemple que je vais vous présenter est tiré de nos travaux sur *Helicobacter pylori*, bactérie responsable de l'ulcère de l'estomac. Il met en jeu le couple typique entre deux protéines : la protéine appât et la protéine proie.

Comme nous avons pu identifier systématiquement les domaines d'interaction, nous les « injectons » dans la bactérie pour voir si nous pouvons perturber le phénotype cellulaire. *Helicobacter pylori* se meut dans l'estomac du patient grâce à de nombreux flagelles ; lorsqu'on injecte dans cette bactérie le domaine d'interaction correspondant, on bloque la synthèse de la majorité de ses flagelles et la bactérie devient incapable de nager dans l'estomac : son pouvoir pathogène en est grandement réduit.

Nous travaillons maintenant sur bien d'autres cellules que *H. pylori*. En particulier, nous nous intéressons à l'adipocyte, cellule responsable de l'accumulation des graisses dans l'organisme ; il s'agit d'une cellule que nous avons immortalisée lorsque nous étions encore au CNRS et sur laquelle d'ailleurs nous avons travaillé avec l'Institut Servier. Nous avons extrait de cette cellule tous les ADN complémentaires des ARN messagers exprimés (soit près de 30 000). Nous en avons préparé une banque de fragments, dans laquelle nous avons exploré les interactions avec 34 protéines partenaires différentes. Nous avons ainsi identifié 8 700 interactions possibles et en avons étudié 1 250 de plus près. Parmi les partenaires de ces interactions, on dénombre 15 enzymes de phosphorylation (kinases), 25 récepteurs, 13 protéases, 10 oncogènes, typiquement ce que l'industrie pharmaceutique appellera des cibles « médicamentables » (*druggable*), c'est-à-dire sur lesquelles on peut développer des médicaments. De surcroît, nous avons trouvé 700 ADN complémentaires qui avaient été séquencés grâce au programme de séquençage du génome, mais pour lesquels aucune fonction n'était connue, ce qui représente bien entendu une formidable source de futurs savoirs pour nos travaux.

Ces travaux ont été effectués en collaboration avec une société californienne : je vous laisse imaginer la difficulté du travail en commun, avec les 9 heures de décalage horaire ! Chacun a fait son travail sur ses cellules et sur ses protéines. Au bout du compte, nous avons identifié une nouvelle voie métabolique, responsable de la différenciation du pré-adipocyte en adipocyte, l'idée étant bien sûr, à terme, d'attaquer le domaine de l'obésité et celui du diabète, domaines extrêmement importants à traiter et pour lesquels vous savez qu'aujourd'hui on cherche encore assez vainement des médicaments (en particulier pour l'obésité).