

De la recherche fondamentale à la recherche appliquée

Inventivité, créativité, rentabilité
Le tiercé gagnant du Biopole de Charleroi.



Micheline Van Migro

Quand les chercheurs de haut niveau deviennent également d'habiles négociateurs commerciaux. Recherche de pointe et concrétisation commerciale de la recherche appliquée font d'Euroscreen, DNA Vision et Delphi Genetics trois des 5 spin-off de l'ULB impliquées dans la biotechnologie à Charleroi, des sociétés dynamiques et rentables. De la recherche – Institut de biologie et de médecine moléculaires, Institut d'immunologie médicale – à l'entreprise en passant par les facilitateurs économiques, le Biopole ULB Charleroi réunit aujourd'hui l'ensemble des acteurs.

L'incubateur biotech

BioVallée asbl est un centre de recherche et développement en biotechnologie. Ce centre a été créé à l'initiative de l'Université Libre de Bruxelles (ULB) en partenariat avec l'Université Mons-Hainaut et l'intercommunale Igretec. Sa mission principale consiste à faciliter la transposition des résultats de la recherche en produits et services innovants commercialisés par les entreprises de la zone. Elle est puissamment soutenue par les fonds structurels européens (FEDER et FSE) et par la Région wallonne qui, dans le cadre du Phasing out de l'objectif 1 Hainaut, l'ont dotée d'un budget global de €19 millions pour la période de 2001-2006. Dernière bonne nouvelle, le plan Marshall wallon adopté, début septembre donnera également la priorité aux investissements pharmacie-santé et de l'agro-alimentaire.

Pour en savoir plus: www.biovallee.be

Euroscreen

Quand Pierre Nokin devint co-fondateur d'Euroscreen en 1994, il avait déjà une expérience de 20 ans dans l'industrie pharmaceutique (Sanofi, UCB, Labaz) et

bio-médicale (DTI Medical). En plus de ses aptitudes en management et en recherche de marchés, Pierre Nokin possède un PhD en biochimie de l'Université Libre de Bruxelles. Il nous explique le parcours de la première spin-off de l'ULB.

Euroscreen, la rencontre d'un produit et d'un marché.



Euroscreen a été créée dans le but de valoriser l'expertise qui s'était développée dans les laboratoires de la faculté de médecine de l'ULB, dans le domaine des récepteurs cellulaires recombinants. Les protéines qui sont à la surface des cellules ont pour fonction d'assurer la communication entre l'intérieur de la cellule et le monde extérieur. Par ce rôle important de communication, elles sont aussi des cibles

pour de nombreux médicaments qui agissent sur ces récepteurs.

Avant de donner naissance à Euroscreen, l'équipe scientifique avait quelques années auparavant fait une percée scientifique dans le domaine du clonage et de l'expression de récepteurs humains. Lorsque ces travaux ont été publiés, ils ont suscité l'intérêt de plusieurs firmes

Pierre Nokin, Administrateur Délégué d'Euroscreen



pharmaceutiques, qui se sont tournées vers elle pour accéder à leurs découvertes. De là est née l'idée qu'au-delà du potentiel technologique, il y en avait un autre, commercial, que ces scientifiques ne voulaient pas développer par eux mêmes, mais bien à côté d'eux. "C'est à cette époque que j'ai été sollicité. Nous avons fait une première étude de marché dans des sociétés pharmaceutiques en Belgique, France, Hollande et en Angleterre afin de bien cerner l'intérêt des produits que nous voulions développer. Immédiatement, suite à ces contacts préliminaires, nous avons découvert nos premiers clients et conclu nos premiers contrats de partenariat", dit Mr Nokin.

Entre-temps, l'équipe de chercheurs avait développé des produits, qui présentaient un intérêt commercial. Ainsi, dès le départ, nous avons généré un petit chiffre d'affaires et contrairement à beaucoup de firmes de biotechnologie, nous n'avons pas été créé avec des quantités importantes de *bench capital*, mais avec un capital très modeste et avec un chiffre d'affaires qui s'est développé au cours des années. Euroscreen a vu le jour grâce à la rencontre d'un produit et d'un marché que nous avons su exploiter.

Euroscreen a grandi gentiment, en ayant cette activité commerciale et en poursuivant la recherche sur l'identification de nouveaux récepteurs de futures cibles de médicaments innovants. Pour cela, nous avons maintenu une collaboration étroite avec l'équipe universitaire de l'ULB. Nous avons déposé des brevets sur ces nouvelles cibles et, depuis 1 an ou 2, nous commençons à retirer les fruits de cette politique: nous avons un portefeuille de brevets sur une douzaine de cibles différentes que nous offrons en licence aux sociétés pharmaceutiques qui développent des médicaments agissant sur celles-ci. S'il n'y a pas encore eu de commercialisation, certains produits utilisant ces cibles sont en phase III de la recherche clinique. Notamment, un médicament utilisé pour le sida pourrait être sur le marché d'ici 3 à 4 ans.

Une des caractéristiques d'Euroscreen est d'avoir ce modèle balancé entre la recherche

à long terme et le développement, la production de produits et de services, qui génèrent des revenus pour les besoins à court terme de notre activité.

Comme toute spin-off, nous avons démarré dans un coin de l'université et avons émigré ensuite dans un petit bâtiment sur le site du campus Erasme à Bruxelles. La croissance d'Euroscreen nous a permis d'engager plus de collaborateurs. En 2002, nous avons émigré ici, dans un nouveau bâtiment de 4.500m² de la Biovallée de Gosselies. C'est ici que nous produisons l'essentiel de nos activités, tout en gardant notre petit bâtiment à Bruxelles. Cette antenne bruxelloise nous permet de travailler en étroite interaction avec des chercheurs de l'hôpital ou de la faculté de médecine. Nous avons actuellement 80 collaborateurs répartis sur les 2 sites.



Objectifs

S'impliquer dans le *drug discovery* et continuer notre croissance.

Partenariat gagnant recherche fondamentale et appliquée.

Euroscreen demain

Depuis 2 ans nous avons décidé de nous impliquer dès les premières phases de découverte de médicaments (*drug discovery*), c'est à dire en développant et en maîtrisant toutes les technologies de screening de médicaments pour lesquels nous avons l'équipement, le personnel,

les technologies biotechnologiques. Nous avons décidé de chercher des molécules interagissant avec ces cibles dans l'optique de vendre ces programmes de recherche au niveau de ce que l'on appelle le candidat médicament avant l'entrée en phase clinique. Un partenaire pharmaceutique sera ensuite recherché pour



assurer le développement pré-clinique et clinique et finalement la commercialisation.

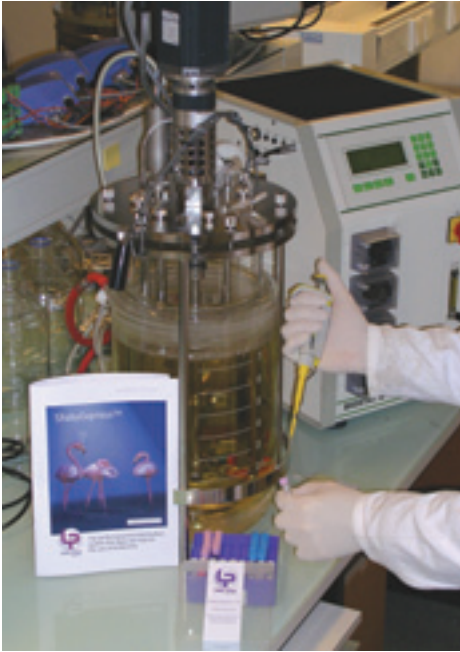
Nos produits phares sont des programmes de *drug discovery* de candidats médicaments, pour lesquels nous pouvons espérer des paiements *upfront* importants au moment de la cession du programme

à un partenaire et de participer ensuite au succès de celui-ci par l'encaissement de *milestones* au fur et à mesure qu'il avance dans son développement et de royalties lorsqu'il sera commercialisé. Cela permet de générer des revenus à court terme lors de la vente du programme et à moyen et long terme via le milestone.

Partenariat industrie université

Faire de l'essor de la recherche fondamentale un objectif prioritaire est essentiel. Les équipes de recherche fondamentale avec de bons chercheurs à qui l'on donne les moyens de fonctionner permettront tôt ou tard l'éclosion d'autres produits. La

recherche permet l'élaboration des connaissances. Ces acquis passent dans la vie quotidienne sous de multiples formes, culturelles aussi bien que matérielles. Le développement des applications, souvent appelé "innovation", n'est pas de la recherche, ni fondamentale, ni appliquée. C'est l'exploitation des résultats de ces deux facettes étroitement imbriquées de la recherche



Euroscreen est un exemple rare et particulièrement réussi d'un partenariat entre la recherche fondamentale et appliquée.

En Belgique, comme dans beaucoup d'autres pays malheureusement, beaucoup d'argent est budgétisé pour la recherche appliquée. C'est effectivement très louable, mais cela ne suffit pas. La recherche fondamentale est particulièrement sous financée, malmenée et parfois menacée parce que le public, mais aussi parfois les mandataires politiques, ne comprennent pas bien à quoi sert le financement de celle-ci.

Pour en savoir plus: www.euroscreen.be

DNA Vision

Bioingénieur de formation, Arnaud Termonia a mené une thèse de doctorat en



biologie moléculaire qui portait sur la découverte de marqueurs polymorphes de l'ADN. Il possède une expérience de plusieurs années dans le secteur privé et en tant que responsable du service de génomique de BioVallée. Il est aujourd'hui conseiller scientifique de DNA Vision, dont il est également un des co-fondateurs.

En mai 2004 est née DNA Vision, spin off de l'ULB, de Biovallée et de l'Institut de Pathologie et de Génétique, chargée de valoriser les activités de recherche appliquée effectuées au sein du laboratoire de génomique de BioVallée. "Nous étions

tiel majeur pour le développement des médicaments, car elle peut aider à identifier de nouvelles cibles thérapeutiques, et à mieux prévoir leur efficacité ou leurs éventuels effets secondaires. A titre d'exemple, l'analyse du polymorphisme de certaines enzymes hépatiques impliquées dans le métabolisme des médicaments permet aujourd'hui de comprendre pourquoi deux personnes peuvent répondre différemment à un même médicament... Ces analyses génétiques offrent un outil puissant au médecin prescripteur pour mieux choisir le traitement et en adapter sa posologie. La pharmacogéné-

DNA Vision répond aux normes GLP, ISO17025. Ambition 2007: devenir un laboratoire de référence en analyses génétiques en Europe.

arrivés à un certain niveau de maturité, nous pouvions offrir des services et il était sain d'adopter une démarche", dit Arnaud Termonia.

Le laboratoire de DNA Vision s'est spécialisé dans la recherche et l'analyse de marqueurs génétiques (ARN/ADN), qui permettent de répondre à des questions biologiques et médicales.

Dans le secteur agro-alimentaire, DNA Vision se consacre à la recherche de marqueurs génétiques capables de détecter et/ou de quantifier les espèces (ou les populations) présentes dans des produits alimentaires bruts ou transformés. DNA Vision développe également des cartes d'identités génétiques qui permettent d'identifier les organismes à l'aide de marqueurs génétiques polymorphes.

Dans le domaine médical, la société travaille au développement et à la validation de tests pharmacogénétiques et pharmacogénomiques.

En ce qui concerne la pharmacogénétique, des variations génétiques au sein des populations humaines a un intérêt poten-

tiel pourrait permettre, à terme, l'individualisation des traitements médicamenteux, grâce à la simplification des méthodes d'analyse des gènes, et à la diminution croissante de leur coût.

Cette approche peut être particulièrement intéressante dans les maladies où il n'existe pas de bons modèles de pathologie expérimentale, ou d'hypothèses pathogéniques fortes, comme les maladies neuro-psychiatriques.

DNA Vision a validé tout un ensemble de tests pharmacogénétiques effectués dans un environnement qualité et très bientôt officiellement accrédités ISO 17025 (une première européenne!). Ces tests concernent notamment, les cytochromes hépatiques, les fameux "CYP450" dont l'implication dans la métabolisation des médicaments est bien connue. Cela permet et permettra de stratifier de manière homogène les volontaires/patients impliqués dans des essais cliniques. Les autorités réglementaires comme la FDA ou l'EMA sont très soucieuses de mettre en place les meilleures procédures pour veiller à la sécurité maximale de ces volontaires/patients. ►

Si on peut détecter à priori grâce à des tests génétiques qu'un certain type de patient peut souffrir de certains effets secondaires graves, autant lui éviter cette pénible épreuve. proposons dans un environnement de qualité très strict des outils et des services commerciaux qui permettent caractériser les mutations responsables d'une réponse particulière à un médicament.

Grâce au soutien de la plate-forme technologique très performante de Biovallée, nos activités en pharmacogénomique nous permettent d'établir des profils d'expression, c'est-à-dire que nous sommes capables de déterminer l'ensemble des gènes qui s'expriment à un moment donné dans un tissu.

Il est aujourd'hui possible de suivre ainsi le niveau d'expression de plusieurs milliers de gènes, et de mesurer avec une assez bonne précision cette grandeur pour chacun d'eux. Ces méthodes sont employées soit pour découvrir de "nouveaux" gènes potentiellement impliqués dans un processus (les gènes surexprimés dans une tumeur, par rapport au tissu normal correspondant, sont par exemple susceptibles d'être impliqués dans le processus de cancérisation), soit pour caractériser un phénomène ou un échantillon biologique par son "profil d'expression" pour quelques centaines de gènes déjà connus et dont on pense a priori qu'ils sont pertinents par rapport au phénomène étudié. La pharmacogénomique consiste à identifier les gènes impliqués, non seulement dans l'efficacité ou la non efficacité d'un produit, mais également dans ses effets secondaires et indésirables: on parlera alors de toxicogénomique. Cette nouvelle discipline scientifique permet ainsi d'identifier, chez un individu ou un groupe d'individus, des traits génétiques révélateurs d'idiosyncrasies adverses dans la métabolisation des médicaments. La toxicogénomique est basée sur le concept que l'effet d'un produit sur un individu est fonction de son propre patrimoine génétique. Les variations de profil génétique entre les différents patients potentiels permettent en effet de déterminer non seulement lesquels d'entre eux retireront le plus grand bénéfice d'un médicament, mais également quels sont ceux qui seront susceptibles de subir les effets indésirables de ce

produit. Cette discipline émergente pourra ainsi s'avérer essentielle pour évaluer l'efficacité et la toxicité des médicaments en fonction du profil génétique des consommateurs potentiels.

Si la toxicogénomique permet d'utiliser l'information génétique pour mieux comprendre la toxicologie du médicament au stade de son évaluation pré-clinique et clinique, elle pourrait également être utilement employée en support de la pharmacovigilance. Dès lors que de nouvelles techniques sont à la disposition des industriels du médicament pour limiter les effets adverses de leurs produits, obligation pourrait leur être faite de revoir de façon rétrospective l'ensemble des médicaments qu'ils ont actuellement sur le marché.

Un laboratoire de référence européen

Nous désirons aussi développer de nouvelles lignes de services et de produits. A chaque fois qu'un service est mis au point par DNA Vision, il est validé dans un environnement de qualité très strict (*Good Laboratory Practice* et ISO 17025). Pour chaque nouveaux tests à effectuer, nous soumettons notre protocole et pouvons offrir nos services après établissement d'un devis. Nous avons fait une demande chez Beltest pour que nos tests soient accrédités.

Fort d'un environnement qualité ISO17025, nous ambitionnons de devenir un laboratoire de référence européen

DNA Vision demain

A l'horizon 2008-09, nous avons l'ambition de développer des outils de diagnostic génétique. Ces outils devraient permettre de mieux comprendre encore la réponse des patients aux médicaments.

La pharmacogénomique et la pharmacogénomique feront partie intégrante de toutes les phases du développement depuis l'étape de *drug discovery jusqu'au post marketing, via le ciblage adéquat* des patients enrôlés dans les essais cliniques.

Deux paramètres importants couverts par la génomique concernent l'efficacité et la

toxicité d'un médicament. Ces deux paramètres représentent aussi des coûts considérables pour la société; on sait ainsi qu'aux Etats-Unis, une grande partie des décès sont imputables à la prise de médicaments. La mortalité iatrogène est une des causes de décès les plus importantes. De même, les diagnostics précoces et la médecine prédictive seront importants pour le pharma, mais également pour la santé publique.

Pour en savoir plus: www.dnavision.be

Delphi Genetics



Philippe Gabant, est docteur et chercheur en biologie moléculaire. Il possède également une licence en management de l'innovation technologique. A l'époque de sa thèse il a consacré une partie de son temps de recherche de doctorat, à mettre au point avec son collègue P. Bernard une première application des gènes poison-antidotes bactériens. Le laboratoire de génétique des Procaryotes de l'ULB s'intéressait à comprendre le fonctionnement de ces gènes. "L'équipe *recherche la compréhension pure d'un phénomène naturel*", confie Philippe Gabant. Ensuite, avec différents collègues de l'université, nous avons peu à peu développé d'autres technologies reposant sur l'utilisation de gènes poison et antidotes bactériens. Une de ces technologies permet de contrôler la survie des micro-organismes pendant le processus de fermentation et à la fin de celui-ci, sans antibiotiques ou autres composants chimiques. Grâce à elle, la propagation des souches bactériennes se trouve limitée. En 1993, Philippe Bernard et moi-même avons développé la première application technologique des systèmes poison/anti- ►

dote: un vecteur (c'est à dire, un plasmide artificiel) permettant de simplifier le clonage de fragments d'ADN. L'ULB a déposé un brevet protégeant cette invention, et une licence a été négociée en 1994 avec la firme californienne Invitrogen Corp. Aujourd'hui, cette firme est cotée au NASDAQ et est devenue leader mondial du marché dans le domaine des outils de clonage moléculaire; elle commercialise une série de produits protégés par une licence négociée entre elle et l'ULB. "Notre technologie se trouve maintenant répertoriée dans une centaine de références de leur catalogue, c'est donc un succès important", constate avec fierté Philippe Gabant.

Par la suite, les différents programmes de recherche des laboratoires de l'Institut de Biologie Moléculaire (IBMM), ont permis le dépôt de brevets supplémentaires couvrant de nouvelles applications de la technologie poison/antidote.

L'université a pris conscience de la nécessité de créer une entité pour répondre rapidement:

- à la gestion optimale des brevets existants (royalties, etc.);
- au dépôt de nouveaux brevets dans le domaine;
- au développement de programmes de R&D mais aussi d'une participation à des projets de recherche fondamentale de haut niveau dans le domaine du clonage moléculaire;
- et de services en biologie moléculaire (incluant les clonages à forte valeur ajoutée, le génotypage et la bio-informatique).

C'est ainsi que Delphi Genetics est née. Nous veillons entre autres à ce que le preneur de licence utilise notre technologie en stricte conformité avec ce qui est décrit dans les accords signés et en particulier les aspects technologiques.

Nous étions poussés au sein de l'université et de la Région wallonne pour rentabiliser la recherche et prendre des brevets sur de nouvelles applications. C'est ainsi que nous nous sommes retrouvés avec un

portefeuille de 14 brevets, que nous allons exploiter nous-mêmes plutôt que de l'offrir en licence et enrichir ainsi les sociétés californiennes. "Nous avons les capacités nécessaires pour mener cet objectif au succès et en récolter les fruits", commente Philippe Gabant.

Professeur Michel Milinkovitch (ULB),
Dr Cédric Szpirer et Dr. Philippe Gabant.



StabyExpress™, un kit de stabilisation des plasmides sans l'usage d'antibiotiques, est donc un nouveau produit de Delphi Genetics qui utilise les mêmes gènes que ceux contenus dans la première licence, mais qui, bien évidemment, est tout différent. La question de sa commercialisation se posait. "Contrairement à la firme californienne, nous n'avons pas de réseau de distribution propre. Nous primes notre bâton de pèlerin et, début 2005, nous avons signé un accord avec la firme japonaise Takara Bio pour la distribution de réactifs moléculaires au Japon, en Chine et en Corée. Nous avons un accord de distribution en Europe avec la liégeoise Eurogentec, qui vend des produits pour la biologie moléculaire. Nous finalisons aussi un accord de distribution sur les Etats-Unis et le Canada. Nous avons gagné le pari: Pouvons-nous, nous belges, faire un kit? Oui. Va-t-il intéresser les distributeurs internationaux? Oui. Cqfd: on peut passer de l'idée au produit et du produit au marché." Notre spécificité: Nous sommes la seule société au monde qui crée des produits sur base de ces gènes poisons et antidotes.

La mise au point d'un deuxième produit a été plus bien rapide que pour notre première expérience, car nous avons

acquis de l'expérience et nos distributeurs ont déjà manifesté leur intérêt.

Nos produits appartiennent au *double business model*, car ils permettent à la fois d'améliorer l'expression de protéines (médicaments ou recherche) et aussi d'augmenter la rentabilité et l'efficacité de la production de protéines. Nos kits sont vendus par nos distributeurs pour faire de la recherche, mais l'industriel qui voudrait utiliser cette technologie pour la production d'une protéine qui sera commercialisée doit en discuter au préalable avec nous.

Nous maintenons un dialogue (participation à des congrès, recherches conjointes...) très proche avec les sociétés qui utilisent nos produits. Nous avons aussi une activité de services qui nous permet de comprendre les demandes et les besoins des chercheurs, et qui nous permet aussi d'évaluer les difficultés rencontrées par les sociétés clientes.

Vendre et générer de l'argent le plus rapidement possible est un de nos objectifs. Pour cela, nous allons engager 5 personnes supplémentaires (jusqu'à présent, nous n'étions que 2 sur le pay-roll), car nous allons, en plus de la production, faire nos propres recherches conjointement avec des industries européennes intéressées. Tout en maintenant un contact privilégié avec l'université.

Dans un premier temps, notre activité se résumait à la protection de brevets, ce qui nous a permis de côtoyer des avocats spécialisés en propriété intellectuelle au niveau mondial. Grâce à ce parcours, nous bénéficions maintenant d'une expérience de négociation lors de l'élaboration d'accords internationaux impliquant avocats et financiers. "C'est un marché amusant, car il échappe à certaines contraintes, comme les GMP par exemple. Ici, pour la création d'un kit, cela pourrait se faire dans un garage. Avec nos moyens financiers nous ne pourrions développer un médicament, mais faire un kit est possible car un site web suffit comme vitrine", conclut Philippe Gabant. ■

Pour en savoir plus: www.delphigenetics.com