



ACADÉMIE NATIONALE DE PHARMACIE

SANTÉ PUBLIQUE - MÉDICAMENT - PRODUITS DE SANTÉ - BIOLOGIE - SANTÉ ET ENVIRONNEMENT

Fondée le 3 août 1803 sous le nom de Société de Pharmacie de Paris

Reconnue d'utilité publique le 5 octobre 1877

VEILLE SCIENTIFIQUE

LETTRE n° 7

éditée sous l'égide de la *Commission Prospective scientifique et Programmation*

Ce document résulte d'une veille prospective de l'Académie nationale de Pharmacie réalisée périodiquement dans le domaine de la santé et de l'innovation thérapeutique ainsi que dans le domaine de l'environnement/santé. Elle cherche également à mettre en relief les start-up ou Biotechs impliquées dans ces mêmes domaines.

Pour faciliter la lecture, les informations sont signalées par des lettres : F pour recherche fondamentale ; P pour recherche préclinique ; C pour recherche clinique.

SOMMAIRE

Des généralités sur l'innovation ou des mesures pour l'innovation	2
<i>Trois projets phares de l'IRDiRC (International Rare Diseases Research Consortium)</i>	2
<i>Création d'un Consortium International de Thérapie Génique</i>	2
Innovations scientifiques & thérapeutiques	3
1. <i>Des cellules souches pour reconstruire l'os (C)</i>	3
2. <i>Des nanoparticules d'or pour soigner le cancer (P)</i>	3
3. <i>Combattre le parasite responsable du paludisme avec une bactérie commensale du moustique (F)</i>	4
4. <i>La pyridomycine à nouveau sur le devant de la scène (P)</i>	4
5. <i>Une protéine mutante dans le développement de la sclérose latérale amyotrophique</i>	4
6. <i>Un anti-allergique contre l'obésité, l'Amlexanox ? (C)</i>	5
7. <i>Il y a du gène dans la maladie d'Alzheimer (F)</i>	5
8. <i>Les stéroïdes plus accessibles par synthèse (F)</i>	6
9. <i>Un peptide qui stabilise les nanoparticules (F)</i>	7
Santé et Environnement	7
1. <i>Effets d'une benzodiazépine, l'oxazépam ou Seresta® sur le comportement des poissons</i>	7
2. <i>La pression artérielle sous contrôle du microbiote</i>	7
Biotechs dans le domaine de la Santé	8
<i>OSE PHARMA, BKL PHARMA, HUMAN HEPCELL</i>	8

DES GÉNÉRALITÉS SUR L'INNOVATION

- **International Rare Diseases Research Consortium**

Trois projets phares de l'IRDiRC (International Rare Diseases Research Consortium) ont été lancés à Barcelone les 25-27 janvier 2013. Ces projets, focalisés sur la recherche dédiée aux maladies rares et basés sur les données issues de la génomique, ont reçu un financement de près de 40 millions d'euros, dans le cadre du septième Programme-cadre de recherche et de développement technologique de la Commission européenne.

Les progrès considérables accomplis dans les technologies de séquençage de l'ADN permettent aujourd'hui de séquencer un génome humain en quelques jours. Selon le Pr. Hanns LOCHMÜLLER, coordinateur de l'un des trois projets, cela représente « *un progrès important, en particulier pour les personnes vivant avec des maladies génétiques rares, mais le séquençage n'est que le premier pas. Il ne peut pas remplacer l'expertise clinique - en fait, être en mesure de combiner les données génétiques avec les données cliniques est plus important que jamais. [...] Pour que les patients bénéficient des avantages concrets, en termes de diagnostic et de développement thérapeutique, la capacité à lier les données « - omiques » avec les données cliniques et les données issues d'échantillons biologiques est cruciale.* »

Ces projets, financés dans le cadre de l'IRDiRC, qui s'est fixé comme objectif de fournir 200 nouveaux traitements pour les maladies rares et les moyens de diagnostiquer toutes les maladies rares d'ici 2020, vont « *combiner les données génétiques à l'échelle internationale avec des données cliniques et des données issues d'échantillons biologiques pour interpréter les énormes quantités de données génomiques. Cela va aider les chercheurs dans la recherche des causes génétiques des maladies et contribuer à l'identification de nouvelles façons de mettre au point des thérapies ciblées.* », a déclaré le Pr. Paul LASKO, membre du Comité exécutif de l'IRDiRC.

Les trois projets financés sont les suivants :

EUReOmics qui vise à identifier de nouveaux facteurs génétiques et épigénétiques et des modificateurs dans les maladies rénales rares ainsi que leurs voies moléculaires, à développer des technologies innovantes permettant des tests diagnostiques rapides, découvrir et valider des biomarqueurs de l'activité des maladies, de pronostic et de réponse aux traitements ;

Neuromics qui concerne des maladies neurodégénératives et neuromusculaires rares et consistera à utiliser le séquençage de l'exome entier pour augmenter le nombre de gènes identifiés, accroître les cohortes de patients par génotypage à grande échelle, développer des biomarqueurs utilisables en clinique avec un fort accent sur l'utilité présymptomatique et la stratification de cohortes. Le projet vise aussi à identifier des modificateurs de maladie et à développer des thérapies ciblées en utilisant des approches génétiques de dernière génération ;

RD-Connect qui va développer une infrastructure mondiale pour partager les résultats de ces projets et des autres projets dédiés aux maladies rares, permettant aux scientifiques et cliniciens du monde entier d'accéder à un entrepôt de données centralisé et unique regroupant données « -omiques », informations phénotypiques et données obtenues à partir d'échantillons biologiques.

Source : orphaNews, News Letter du 14 février 2013

- **Création d'un Consortium International de Thérapie Génique**

Dans le numéro de la revue *Molecular Therapy* du mois de février, le professeur Jacques P. TREMBLAY, président de l'Association de Thérapie Génique du Québec (ATGQ) et chercheur au Centre de Recherche du Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Québec, fait un appel - avec 50 autres experts mondiaux en thérapie génique - pour la création d'un « *Consortium International de Thérapie Génique pour les Maladies Monogéniques* ». Les bases de ce consortium seront établies lors d'un atelier de travail qui se tiendra pendant le congrès de l'American Society of Gene and Cell Therapy (ASGCT) à Salt Lake City en mai 2013.

Les progrès récents de la biologie moléculaire et de la génomique ont permis au cours des dernières années d'identifier les gènes responsables de 10 000 maladies héréditaires dues à la mutation d'un seul gène (par ex., la dystrophie musculaire de Duchenne, l'ataxie de Friedreich, l'hémophilie...). De plus, les progrès récents de la

thérapie génique ont permis de traiter quelques-unes de ces maladies préalablement jugées incurables : une déficience immunitaire héréditaire (les enfants-bulles), une cécité héréditaire (l'amaurose congénitale de Leber)... Par ailleurs, la mise sur le marché d'une première thérapie génique, le Glybera[®], a été approuvée en Europe pour une maladie des lipides (hyperchylomicronémie familiale/déficit en lipoprotéine lipase familial). La découverte des cellules souches pluripotentes induites, pour laquelle le Dr. YAMANAKA a obtenu le prix Nobel de Médecine 2012, permet aussi de corriger génétiquement les propres cellules du patient, de les différencier en différentes cellules dont celles du cœur et du cerveau et de les retransplanter au patient lui-même sans immunosuppression.

INNOVATIONS SCIENTIFIQUES & THÉRAPEUTIQUES

1. Des cellules souches pour reconstruire l'os

Le projet REBORNE (*Regenerating Bone Defects using New biomedical Engineering approaches*), qui permet de réparer les os grâce à l'association de cellules souches et d'un biomatériau, commence son étude clinique en Europe.

50 % des fractures ne cicatrisent pas seules et ont besoin d'une reconstruction osseuse chirurgicale. Ce projet vient d'obtenir l'accord de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) pour débiter un essai clinique en chirurgie orthopédique. Il vise à réparer les os à partir des cellules souches mésenchymateuses (CSM) du patient combinées à un biomatériau. À partir d'un prélèvement de moelle osseuse, les CSM sont isolées et amplifiées en culture pendant 21 jours en association avec des granulés en céramique de phosphate de calcium. Puis une opération chirurgicale permet la greffe de l'ensemble au niveau de la fracture. Le biomatériau sert ainsi d'échafaudage, favorisant la prolifération des cellules souches. Celles-ci se différencient ensuite en cellules osseuses et régèrent le tissu osseux au niveau de la fracture. D'après les données préliminaires, l'ostéo-induction du mélange CSM/biomatériau permet la formation d'environ 41 % du tissu osseux quatre semaines après l'implantation.

L'ANSM a donné son accord le 3 janvier pour que l'essai, promu par l'Inserm, débute dès à présent en France avec sept patients, suivis au CHU de Créteil et au CHRU de Tours. D'ici à 2014, le recrutement devrait concerner 30 patients en France, en Espagne, en Allemagne et en Italie. « *L'objectif de l'essai est de démontrer que l'utilisation des biomatériaux et des cellules souches est sans danger et au moins équivalente aux traitements standards, sans leurs inconvénients. Cette chirurgie est moins invasive et préserve le stock osseux du patient. Pour ces raisons, elle est préférable à la greffe afin de déclencher la cicatrisation osseuse.* » explique Pierre LAYROLLE, directeur de recherche Inserm et coordinateur du projet.

Cette approche a, en effet, pour vocation de se substituer aux greffes osseuses autologues, nécessaire lors d'un retard ou d'une absence de consolidation du tibia, du fémur ou de l'humérus. D'autant que la quantité de greffons disponibles est souvent limitée et les complications au niveau du site de prélèvement fréquentes.

Source : [Inserm](http://presse-inserm.fr/medecine-regenerative-lancement-dun-essai-clinique-pour-traiter-les-fractures-non-consolidees/6076/)

<http://presse-inserm.fr/medecine-regenerative-lancement-dun-essai-clinique-pour-traiter-les-fractures-non-consolidees/6076/>

2. Des Nanoparticules d'or pour soigner le cancer

Le leader pharmaceutique britannique AstraZeneca a choisi la biotech américaine CytImmune pour l'accompagner dans le développement de thérapies innovantes antitumorales. CytImmune est propriétaire d'une technologie basée sur des nanoparticules d'or transportant des agents anticancer. Cette association a pour vocation de construire un système combinant le facteur de nécrose tumorale (TNF), une molécule anticancer, et un composé de camouflage à base de polyéthylène glycol contre le système immunitaire. Ce projet, baptisé CYT-6091, a déjà fait l'objet d'un essai clinique de phase I chez des patients souffrant de cancers avancés.

Source : Phase I and pharmacokinetic studies of CYT-6091, a novel PEGylated colloidal gold-rhTNF nanomedicine Libutti S.-K. *et al. Clin Cancer Res.* 2010; 16 (24): 6139-49

3. *Combattre le parasite responsable du paludisme avec une bactérie commensale du moustique*

Plasmodium falciparum, une des variantes humaines du parasite responsable du paludisme, est transmis par certains moustiques du genre *Anopheles*. On connaît aujourd'hui tout ou presque sur ces deux protagonistes mais la variabilité génétique du parasite est telle que celui-ci parvient toujours à résister aux traitements qui ont été développés pour le combattre. Mais le mal est toujours là. Et en 2010, il touchait encore 216 millions de personnes, faisant près de 665 000 victimes dont 86 % d'enfants de moins de cinq ans. L'équipe de Sibao WANG, de la Johns Hopkins Bloomberg School of Public Health de Baltimore, aux États-Unis, a peut-être trouvé un moyen d'endiguer cette pandémie en empêchant le moustique d'être infecté par le parasite. Lui et ses collaborateurs se sont penchés sur la possibilité d'utiliser une bactérie commensale trouvée dans la vacuole digestive (l'équivalent de l'estomac) du moustique vecteur comme cheval de Troie. C'est en effet au cours des étapes de son développement intervenant dans l'appareil digestif de l'insecte que *P. falciparum* est le plus vulnérable. Les chercheurs ont donc génétiquement modifié la bactérie *Pantoea agglomerans* en lui ajoutant le système de sécrétion de l'hémolysine A d'*Escherichia coli* en vue de lui faire produire et sécréter tout un panel de protéines antiplasmodiques. Résultat, les bactéries symbiotiques ainsi transformées se sont révélées capables d'inhiber jusqu'à 98 % (maximal obtenu avec deux peptides, la scorpine et l'(EPIP)₄* le développement de *P. falciparum* et de son pendant murin *P. berghei* dans l'intestin d'*Anopheles gambiae* et d'*A. stephensi*, respectivement responsables de la transmission du parasite à l'Homme et aux rongeurs. La proportion de moustiques infectés a elle aussi diminué de 84 % grâce à ces deux molécules. Ces travaux de **biologie synthétique** sont peut-être les premiers pas vers une éradication d'un des plus grands fléaux de l'humanité.

* Quatre copies du *Plasmodium*enolase-plasminogen interaction peptide, qui empêche la fixation du plasminogène (protéine du plasma) à la surface de l'ookinète (une des phases du développement du parasite)

Source : Fighting malaria with engineered symbiotic bacteria from vector mosquitoes
Wang S. *et al. Proc Natl Acad Sci USA* 2012;109(31): 12734-9.
doi: 10.1073/pnas.1204158109. Epub 2012 Jul 16

4. *La pyridomycine à nouveau sur le devant de la scène*

Découverte dans les années 1953 par des japonais, la Pyridomycine est un antibiotique naturel produit par *Dactylosporangium fulvum* qui a très vite fait place à l'isoniazide pour le traitement de la tuberculose. On connaît mieux aujourd'hui son mécanisme. Concrètement, la pyridomycine s'attaque à l'acide mycolique, un lipide contenu dans la paroi de la bactérie, mais pas par la même voie que celle utilisée par l'isoniazide, ce qui lui permet d'éliminer également les bactéries résistantes à cet antibiotique.

Néanmoins, Stewart COLE, responsable d'un programme intitulé « *New medicines for tuberculosis* » et de cette étude, préfère rester prudent quant à la mise au point d'un traitement à base de pyridomycine pour lutter contre les formes résistantes de tuberculose. « *Nous espérons que cela débouchera sur un nouveau médicament, mais nous en sommes encore loin, cela pourrait prendre plusieurs années* ». L'enzyme NADH-dépendant enoyl(acyl carrier protein) reductase ou enzyme InhA, est la cible principale de cet antibiotique.

Source : Towards a new tuberculosis drug: pyridomycin - nature's isoniazid
Hartkoorn R.-C. *et al. EMBO Molecular Medicine* 2012; 4(10): 1032-42

5. *Une protéine mutante dans le développement de la sclérose latérale amyotrophique*

La sclérose latérale amyotrophique (SLA) est une maladie dégénérative caractérisée par une accumulation pathologique de protéines dans les motoneurons et des régions particulière du cerveau comme l'hippocampe. Jusqu'à présent, sa physiopathologie moléculaire restait un mystère. Les récents travaux mené à l'université Louis-et-Maximilien et à l'Institut d'immunologie moléculaire de Munich - en collaboration avec l'Institut flamand de biotechnologie et l'Université d'Anvers en Belgique - apportent un éclairage innovant sur le mécanisme en jeu.

Ils ont permis de relier un allèle mutant du gène *C9orf72* au développement de formes héréditaires et dominantes de deux maladies neurodégénératives, la SLA et la dégénérescence lobaire fronto-temporale. La mutation consiste en une extension de séquences répétitives, de six nucléotides GGGGCC, en amont du gène.

Une protéine mutée, qui contient des répétitions de dimères d'acides aminés, est alors exprimée. Ces dimères d'acides nucléiques génèrent un domaine très hydrophobe dans les protéines, susceptible de provoquer l'accumulation pathologique de protéines. Des analyses immunologiques, sur des échantillons *post mortem* issus de patients portant la mutation du gène *C9orf72*, ont démontré que les inclusions intracellulaires contiennent des séquences répétées d'acides aminés poly(Gly-Ala), et en moindre mesure poly(Gly-Pro) ou poly(Gly-Arg). Ceci n'est pas le cas chez les patients sains ou ne portant pas l'allèle muté. Les chercheurs concluent donc les deux maladies, qui n'en forment finalement qu'une, sont des conséquences directes de l'extension de répétition GGGGCC dans *C9orf72*. Un mécanisme similaire a déjà été mis en évidence dans la physiopathologie de la maladie de Huntington.

Sans élucider complètement le mécanisme en jeu, ces recherches démontrent l'existence d'une forme génétique de SLA avec dégénérescence lobaire fronto-temporale. Elles ouvrent ainsi la voie à la recherche de nouvelles approches thérapeutiques, comme les acides nucléiques thérapeutiques aujourd'hui très prometteur dans le traitement de la maladie de Huntington.

Source : The C9orf72 GGGGCC Repeat Is Translated into Aggregating Dipeptide-Repeat Proteins in FTL/ALS
Mori K. *et al.*, *Science* 2013; 339 (6125): 1335-8
Published Online February 7 2013 - doi:10.1126/science.1232927

6. L'amlexanox, un anti-allergique contre l'obésité ?

Utilisé pour traiter des allergies et des aphtes buccaux, l'Amlexanox[®] pourrait bien avoir des vertus métaboliques insoupçonnées. D'après une étude parue dans la revue *Nature Medecine*, des chercheurs américains ont montré que chez la souris, ce médicament pouvait réduire l'obésité et la stéatose hépatique. Des études antérieures ont montré que deux gènes IKKE et TBK1 sont impliqués dans la cascade d'événements qui amène l'organisme à réduire son métabolisme pour compenser la diminution d'apport de calories. Face à ce constat, Alan SALTIEL et ses collègues de l'Université du Michigan ont mis en place un essai sur les souris afin de tester différentes molécules susceptibles de contourner la mise en place de ce métabolisme d'épargne. Après divers tests, les chercheurs ont découvert que l'Amlexanox[®], un médicament prescrit au Japon et aux États-Unis pour traiter l'asthme et les aphtes, pourrait bien être le candidat idéal pour aider les personnes en surpoids à perdre plus facilement du poids. En tout cas, il a permis à des souris obèses en raison d'une suralimentation ou d'une modification génétique, de maigrir plus facilement.

L'Amlexanox[®] agirait sur le métabolisme des rongeurs, ce qui leur permet de perdre du poids mais aussi permettrait de corriger certaines anomalies métaboliques induites par l'obésité. Un essai clinique sur l'Homme est envisagé.

Source : An inhibitor of the protein kinases TBK1 and IKK-ε improves obesity-related metabolic dysfunctions in mice
Reilly S.M., *et al.*, *Nat Med.* 2013; Feb 10. doi: 10.1038/nm.3082 [Epub ahead of print]

7. Il y a du gène dans la maladie d'Alzheimer

- Des chercheurs de Montréal avaient mis en évidence, voici déjà quelques années¹, une synergie entre le gène ApoE4, et le gène BCHE-K (butylcholinestérase) dans la maladie d'Alzheimer.
- En 2011, cinq nouveaux gènes impliqués dans la survenue de la maladie d'Alzheimer ont été identifiés par des chercheurs, doublant le nombre de ceux jusque-là connus pour favoriser l'apparition de cette démence aux âges avancés de la vie. A l'origine de ces résultats², un consortium européen animé par une équipe française dirigée par le professeur PHILIPPE AMOUYEL (Inserm - Institut Pasteur de Lille) et une équipe britannique (Université de Cardiff) ont identifié cinq nouveaux facteurs de prédisposition génétique impliqués dans le développement de la maladie. Les chercheurs ont analysé les génomes de 59 176 personnes, dont 19 870 atteintes d'Alzheimer. Ils ont ainsi découvert cinq nouveaux gènes de prédisposition : ABCA7, MS4A, EPHA1, CD2AP et CD33, et confirmé l'importance du gène BIN1. Ces équipes française et britannique avaient déjà découvert, en septembre 2009, trois nouveaux facteurs de susceptibilité génétique à la maladie (CLU, CR1, PICALM) s'ajoutant à celui de l'apolipoprotéine E (ApoE4) cité plus haut.

- Aujourd'hui, un nouveau gène semble associé à cette maladie, le gène TREM2. Une mutation rare de ce gène lié au système immunitaire accroît nettement le risque de développer la maladie d'Alzheimer chez les personnes âgées. Cette variation du gène TREM2 trouvée chez environ un Islandais sur deux cents âgés de plus de 85 ans, multiplie de trois à cinq fois le risque d'Alzheimer.

Quand ce gène est normal, les cellules immunitaires fonctionnent parfaitement dans le cerveau, éliminant les protéines toxiques beta amyloïde qui forment des plaques liées à la maladie d'Alzheimer. Mais avec une mutation du gène TREM2, ces cellules immunitaires sont nettement moins efficaces pour attaquer ces protéines et les empêcher de former des plaques. Etant donné la fonction du gène dans le système nerveux central, sa mutation « *pourrait accroître les prédispositions à la maladie d'Alzheimer en raison de l'incapacité du cerveau à empêcher l'inflammation* ». Les mutations du gène TREM2 sont rares, se produisant chez pas plus de 2 % des personnes atteintes d'Alzheimer. De plus, le fait que de nombreuses personnes dans l'étude porteuses de ce gène mutant ne développent pas la maladie à un âge très avancé laisse penser que cette mutation n'est ni suffisante ni nécessaire pour déclencher Alzheimer.

Pour cette recherche, le Dr Stefansson et ses collègues³ ont tout d'abord analysé le génome de 2 261 Islandais avec un gène TREM2 normal et mutant. Ils ont ensuite comparé les fréquences de ces variations génétiques chez 3 550 personnes souffrant d'Alzheimer en les comparant avec 110 050 sujets dans la population générale en Islande.

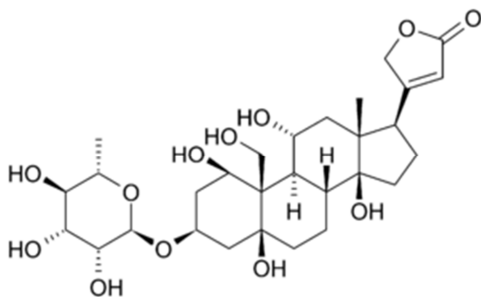
Dans ce dernier groupe près de 9 000 avaient 85 ans sans signe d'Alzheimer tandis que 1 236 du même âge montraient des symptômes de dégénérescence mentale. La mutation était présente dans les trois groupes de contrôle allant de 0,62 % dans l'échantillon de population générale à 0,31 % dans le groupe sans aucun signe de démence.

Une seconde étude menée à l'Institut de Neurologie de Londres a également conclu que des variants hétérozygotes de TREM2 seraient associés à une augmentation significative du risque d'Alzheimer.⁴

- Sources :
1. Further evidence for a synergistic association between APOE epsilon4 and BCHE-K in confirmed Alzheimer's disease, Wiebush H. *et al.*, *Human Gen* 1999;104 (2): 158-163
 2. Common variants at ABCA7, MS4A6A/MS4A4E, EPHA1, CD33 and CD2AP are associated with Alzheimer's disease, Hollingworth P. *et al.*, *Nat Genet.* 2011; 43(5): 429-35
 3. Variant of TREM2 associated with the risk of Alzheimer's disease Jonsson T., *et al.* *N Engl J Med.* 2013; Jan 10; 368(2): 107-16
 4. TREM2 variants in Alzheimer's disease, Guerreiro R. *et al.*, *N Engl J Med.* 2013 Jan 10; 368(2): 117-27

8. Les stéroïdes plus accessibles par synthèse

Après les progrès signalés dans la synthèse des prostaglandines [voir lettre n° 5 (3)], c'est au tour des stéroïdes de voir leur accès, facilité. Une équipe de La Jolla aux États-Unis vient de mettre au point une nouvelle méthode d'accès simplifié à l'aglycone de l'ouabaïne en divisant le nombre d'étapes par deux.



L'ouabaïne est un glycoside cardiotonique proche de la digitaline qui intervient dans la perméabilité des cellules. Alors que classiquement la synthèse de l'aglycone nécessitait une quarantaine d'étapes, la présente synthèse ne comporte plus que 19 étapes grâce à des séquences d'oxydation-réduction. Cette amélioration pourrait ouvrir la voie à de nouvelles molécules thérapeutiques en cardiologie.

Source : Strategic redox relay enables a scalable synthesis of ouabagenin, a bioactive cardenolide Renata H., Zhou Q., Baran P.-S., *Science.* 2013; 339(6115): 59-63

9. Un peptide qui stabilise les nanoparticules

Un petit peptide permet « d'humaniser » des nanoparticules et de ralentir leur destruction par les macrophages.

Des chercheurs de l'Université de Pennsylvanie aux États-Unis ont développé un court peptide qui leurre les macrophages et déguise des nanoparticules de taille virale grâce à un marqueur du soi de synthèse. La clé de ce projet tient dans la relation entre la protéine membranaire CD47, marqueur supposé du soi, et le récepteur CD172a - ou SIRP α , pour *signal regulatory protein- α* - des macrophages. Des études préliminaires montrent que CD47 envoie un message aux phagocytes pour qu'ils n'attaquent pas les cellules qui en sont porteuses. Il semblerait que l'interaction CD47-SIRP α inhibe la force contractile du cytosquelette des macrophages, indispensable à ces derniers pour ingérer des particules ou des cellules de la taille du micron. Grâce à la résolution de la structure de l'association de la protéine et du récepteur humains, Dennis DISHER et son équipe ont modélisé une séquence minimale reprenant les principales propriétés du domaine de 117 acides aminés de CD47. Ce peptide de synthèse augmente significativement la demi-vie de nanoparticules inorganiques dans un modèle de souris dotée de récepteurs humanisés, comparé à des nanoparticules identiques enrobées de PEG.

À terme, ce peptide ou un homologue pourrait participer à l'amélioration de l'efficacité de traitements ciblés, en particulier anticancer, ou de la résolution de l'imagerie médicale.

Les chercheurs ont montré que ce concept fonctionnait *in vitro* en utilisant des nanoparticules fluorescentes couplées avec CD47 et ciblées sur des tumeurs de souris.

Source : Minimal "Self" peptides that inhibit phagocytic clearance and enhance delivery of nanoparticles
Rodriguez P.-L. *et al.*, *Science* 2013; 339: 971-5

SANTÉ & ENVIRONNEMENT

1. Effets de la benzodiazépine, l'oxazepam ou Seresta® sur le comportement des poissons

Ainsi que l'a montré l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (Anses) en 2009, les eaux, qu'elles soient brutes ou traitées, contiennent tout un cocktail de résidus médicamenteux : l'oxazepam y figure en deuxième position, derrière l'anti-épileptique carbamazépine et devant le paracétamol et l'ibuprofène. Ces résidus d'antidépresseurs présents dans l'eau altèrent le comportement des poissons, au risque de fragiliser l'écosystème, révèle une étude suédoise publiée dans la revue *Science*. Pour cela, les chercheurs ont placé des perches communes (*Perca fluviatilis*) dans des aquariums dont l'eau contenait l'un des médicaments les plus abondants dans l'environnement, à savoir l'antidépresseur oxazepam, à une concentration de 1,8 microgramme par litre ($\mu\text{g/L}$), niveau retrouvé dans des eaux de rivière suédoises. Selon l'analyse des enregistrements vidéo, ces poissons présentent un comportement perturbé, développant une plus grande activité et une moindre sociabilité que leurs congénères non exposés. Mis en présence de zooplancton, ils mettent aussi moins de temps à l'ingérer.

Selon ces chercheurs, il demeure difficile de prévoir l'impact global de ces médicaments: si les poissons imprégnés d'oxazepam sont plus gourmands, le fait qu'ils soient plus actifs et moins sociables pourrait en faire des proies plus faciles pour leurs prédateurs.

Source : Dilute concentrations of a psychiatric drug alter behavior of fish from natural populations
Brodin T. *et al.* *Science* 2013; 339(6121): 814-5

2. La pression artérielle sous contrôle du microbiote

Les chercheurs de l'université John Hopkins et de l'université Yale viennent de montrer que le microbiote contrôlerait la régulation de la pression sanguine (P.S.). Voici déjà quelques années, J.-L. PLUZNICK avait découvert¹, un peu par sérendipité, qu'un récepteur olfactif, la protéine dénommée Olfr78, était exprimé, non seulement dans le nez mais également dans le rein, dans les artères principales et dans l'appareil juxtaglomérulaire. La suite fut de connaître² quelles substances se liaient à ce récepteur. Ce récepteur olfactif répond aux acides à chaînes courtes (SCFAs) par l'intermédiaire de la rénine. Par ailleurs, l'Olfr78 et le

récepteur couplé à la protéine le Gpr41, un autre récepteur des SCFAs sont exprimés dans les cellules musculaires lisses des vaisseaux de faible résistance.

Le propionate induit une vasodilatation *ex vivo* et de là, une hypotension marquée chez les souris de type sauvage. Cet effet est modulé différemment par perturbation de l'expression de Olfr78 et de Gpr41. Alors que Gpr41 contribue aux effets hypotenseurs du propionate, Olfr78 agit en élevant la P.S. et s'oppose aux effets du propionate. Le lien est établi lorsque l'on sait que les SCFAs sont les produits ultimes de fermentation du microbiote et qu'ils sont absorbés dans la circulation. Un traitement antibiotique réduit la biomasse du microbiote et produit une élévation de la PA chez la souris knockout en Olfr78.

Conclusion : les SCFAs, principalement les acétates et propionates produits par le microbiote module la P.S et cet effet est en partie médié par Olfr78.

Remarque : une étude publiée en 2010 avait montré³ que deux récepteurs couplés aux protéines G et liant les acides carboxyliques à chaîne courte issus de la fermentation bactérienne, Gpr41 et GPr43, pourraient participer au dialogue qui s'établit entre l'intestin et le tissu adipeux en cas d'obésité.

Sources : 1. Functional expression of the olfactory signaling system in the kidney
J.-L. Pluznick, *et al.*, *Proc Natl Acad Sci USA* 2009; 106(6): 2059-64

2. Olfactory receptor responding to gut microbiota-derived signals plays a role in renin secretion and blood pressure regulation, Jennifer L. Pluznick *et al.*, *Proc Natl Acad Sci. USA* 2013
/doi/10.1073/pnas.1215927110

3. Implication des récepteurs aux acides carboxyliques à chaîne courte - GPR41 et GPR43- dans le contrôle de l'adipogenèse par les prébiotiques, modulateurs sélectifs du microbiote intestinal
Dewulf E., *et al.*, *Diabete and Metabolism* 2010; 36: P.A35.

ENTREPRISES & BIOTECHS DANS LE DOMAINE DE LA SANTE

OSE PHARMA

OSE Pharma, est une société biopharmaceutique a installé son siège social dans la pépinière de Paris Santé Cochin au sein même de l'hôpital Cochin. Elle a, comme priorité, un *essai clinique de phase III international* pour un vaccin thérapeutique dans le *cancer du poumon*, principale cause de mortalité par cancer dans le monde. OSE pharma SA une société biopharmaceutique innovante qui développe des produits en clinique pouvant jouer un rôle de premier plan dans les maladies orphelines ou sévères pulmonaires

Porteurs du projet : Dominique COSTANTINI Directeur général d'OSE Pharma, ancien fondateur et dirigeant de BioAlliance pharma (Euronext Paris). Emile LORIA, Chairman d'OSE Pharma, ancien président d'Epimmune, société cotée au Nasdaq. E. LORIA a développé au sein d'Epimmune le projet prioritaire de vaccin thérapeutique jusqu'en phase II. Ils ont recruté à San Diego une équipe spécialisée qui a réalisé antérieurement au sein d'Epimmune, l'ensemble du dossier technique, préclinique et clinique, ces experts travaillent maintenant avec OSE. L'équipe de management et de gestion de ces projets est à Paris.

Le produit leader EP2101 est une immunothérapie active ou un « vaccin » thérapeutique contre le cancer du poumon. Il est composé de 10 multi-épitopes (petits peptides) ciblant les 5 principaux antigènes exprimés dans des tumeurs variées. La composition originale d'EP2101 induit une réponse T cytotoxique synergique contre les cinq antigènes tumoraux. EP2101 rompt la tolérance immune (la « tolérance » est une impossibilité de réponse immune parce que les antigènes tumoraux sont souvent exprimés sur des tissus sains). Les épitopes sélectionnés sont une combinaison d'épitopes naturels ou d'analogues modifiés augmentant la liaison aux récepteurs HLA A2. Ils deviennent ainsi capables de générer des cellules cytotoxiques pour attaquer les cellules cancéreuses de patients HLA A2 positifs. La réponse T cytotoxique est dépendante de la liaison aux récepteurs HLA A2 et les patients EP2101 répondeurs sont HLA A2 positifs.

La société prépare un projet clinique indépendant dans la mucoviscidose, une maladie orpheline d'origine génétique avec une altération progressive de la fonction respiratoire.

Contact : OSE Pharma SA-Dominique Costantini Directeur général /CEO Dominique.costantini@osepharma.com
Mob +33 6 13 20 77 49 - Pépinière Paris Santé Cochin 29bis, rue du Fbg St Jacques 75014 Paris

BLK PHARMA

Equipe : Dr. Eric KONOFAL, Directeur Stratégie R&D Médecin, Praticien Hospitalier, Service de Psychopathologie de l'enfant et de l'adolescent et CPPS (Robert Debré), UF des Pathologies du sommeil (Pitié-Salpêtrière). Recherche clinique et développement de nouvelles molécules. Dr. Michel LECENDREUX, Directeur Affaires Médicales Psychiatre, exerçant à au CHU Robert Debré au Centre Pédiatrique des Pathologies du Sommeil.

Principaux champs d'intérêt : troubles du sommeil et de l'éveil chez l'enfant (narcolepsie) et le trouble déficit de l'attention hyperactivité (TDAH).

Dr Bruno FIGADÈRE, Directeur Pharmacologie & Pipeline Chimiste, Directeur de recherche au CNRS, Université Paris-Sud 11, directeur de l'unité BioCis (Biomolécules : conception, isolement, synthèse). Éric Jean DESBOIS, CEO Entrepreneur, avec une vaste expérience dans le domaine de la santé au niveau international : dans l'industrie pharmaceutique avec des responsabilités managériales et opérationnelles dans le cadre du développement et du lancement de médicaments innovants ; puis en tant que chef d'entreprise dans la création de sociétés de services dédiées à la santé aux États-Unis en Europe et en Asie.

Origine du projet : l'idée de la création de BLK émerge de la rencontre d'un groupe de chercheurs internationalement reconnus pour leurs travaux sur le sommeil et confrontés dans leur pratique clinique quotidienne à une absence de solutions thérapeutiques efficaces et durables pour la prise en charge de leurs patients. Dans une démarche translationnelle leur proximité avec des biologistes et chimistes orientés vers la pharmacologie leur ont permis d'identifier, de sélectionner et de tester un nouvel arsenal thérapeutique unique et innovant dans son approche. Avec pour résultat la découverte et la mise à disposition de nouveaux traitements plus ciblés et plus adaptés aux besoins spécifiques de patients jeunes et adultes atteints de pathologies souvent mal appréciées : troubles de l'attention et de l'éveil (TDAH, narcolepsie, hypersomnie idiopathique). Secteur d'activité : recherche et développement de molécules en neuropharmacologie (psychanaleptiques, eugrégoriques, psychotoniques et psychostimulants non amphétaminiques). Le modèle économique repose sur la mise en place d'accords de partenariat avec l'industrie pour le co-développement de médicaments, de cessions de sous-licences après développement de nouvelles indications pour des molécules déjà existantes.

Partenaires : Groupe Delpharm, Bioprojet Contact : Éric Jean DESBOIS, CEO BLK Pharma : +33 632 844 513

HUMAN HEPCELL

Porteurs de projet : Yvon CALMUS et Filoména CONTI - Président : Jérôme BECQUART

Human HepCell est une *société de service spécialiste du foie*, qui produit des cellules hépatiques humaines, et propose des modèles cellulaires de pathologies du foie, de toxicité de médicaments et une expertise en hépatologie. Le positionnement principal de Human HepCell se situe au niveau de *la validation et de l'étude de candidats médicaments*.

Secteur d'activité : Biotechnologie

Origine du projet et participation : AP-HP, Université Paris Descartes, Université Paris 6, INSERM. Human HepCell propose : (•) des cellules hépatiques humaines : hépatocytes humains normaux frais et fibroblastes intrahépatiques humains (FIH) normaux et de patients cirrhotiques ; (•) une activité de service basée sur des modèles cellulaires innovants de pathologies du foie dans trois domaines : la fibrose, l'infection par le virus de l'hépatite C, l'hépatotoxicité des médicaments. Le test QuantiFibrose permet l'évaluation de l'activité pro- ou anti-fibrosante de molécules. Un modèle *in vitro* d'infection d'hépatocytes humains normaux par un réplicon pangénomique du virus de l'hépatite C (VHC) permet l'évaluation de molécules antivirales (anti-VHC). Un modèle *in vitro* de fibroblastes humains normaux infectés par le VHC permet l'évaluation simultanée de l'effet antiviral et anti-fibrosant de molécules.

Activités : développement de nouvelles molécules et combinaisons de molécules anti-VHC et de molécules antifibrosantes, deux enjeux majeurs en thérapeutique. C'est également celui de l'évaluation de l'hépatotoxicité, aiguë et chronique, de candidats médicaments.

Localisation : Faculté de Médecine Saint-Antoine, 184 rue du Faubourg Saint-Antoine, 75012 Paris
Contact : Tél : 01 71 97 01 66 et 06 62 82 87 56