

# **AMBASSADE DE FRANCE AUX ETATS-UNIS**

MISSION POUR LA SCIENCE ET LA TECHNOLOGIE

CONSULAT GENERAL DE SAN-FRANCISCO

## **GENOMIQUE FONCTIONNELLE: DEVELOPPEMENTS TECHNOLOGIQUES ET STRATEGIQUES**

**Patrice DEBRE**  
**Florent SOUBRIER**  
**Jean-Louis MANDEL**  
**Patrick FAURE**  
**Fatima CHAKRANI**  
**Stéphane ROY**

Rapport de

**Patrice DEBRE**  
Directeur Scientifique de l'INSERM  
Hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris

**Jean-Louis MANDEL**  
Conseiller INSERM  
Strasbourg

**Florent SOUBRIER**  
Conseiller INSERM  
Hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris

**Patrick FAURE**  
(en remplacement de **Pierre TAMBOURIN**, Directeur Général)  
Chargé de Mission  
Genopôle, Evry

**Fatima CHAKRANI**  
Chargée de Mission  
Genopôle, Evry

**Stéphane ROY**  
Attaché pour la Science et la Technologie

## Résumé

*Ce document présente les résultats d'une mission organisée par la Mission pour la Science et la Technologie près de ce Consulat Général avec l'aide de la Direction des Relations Internationales de l'INSERM. Cette mission avait pour thème la génomique fonctionnelle, ou comment les développements technologiques dans le domaine de la génomique ont transformé une discipline universitaire en une véritable industrie. Basée sur la visite de laboratoires académiques et privés et sur des rencontres avec des professeurs d'université, des présidents et Chief Scientific Officer (CSO) de sociétés de biotechnologie de San Diego et San Francisco, deux des trois premiers pôles de biotechnologie aux Etats-Unis, il ressort les points suivants:*

- *Les sociétés rencontrées peuvent sommairement se classer en 3 catégories: développement d'outils technologiques de génomique fonctionnelle, développement de bases de données ou une combinaison des deux. Ces différents modèles de « business plan » ont très largement attiré la confiance des investisseurs.*
- *Les laboratoires de recherche académiques développent des méthodes originales d'analyse qui contribuent à étudier l'étiologie moléculaire des pathologies. Les laboratoires publics impliqués dans le projet génome humain s'interrogent sur la suite à donner à leur programme d'action. Cette interrogation repose sur le financement disponible dans les années qui viennent. Plusieurs directions sont envisagées: finir le séquençage du génome humain, démarrer le séquençage d'organismes modèles et s'impliquer dans la génomique fonctionnelle et la protéomique.*
- *Les outils technologiques pour étudier le génome et analyser ses polymorphismes sont de plus en plus performants, sensibles, flexibles et rapides à obtenir. Les concurrents directs d'Affymetrix, principale société pourvoyeuse de biopuces se positionnent directement sur ces caractéristiques pour offrir de nouveaux outils.*
- *Les moyens mis en place par les laboratoires sont considérables. A la fois en terme de matériel (50 millions de dollars chez Incyte pour l'équipement de bioinformatique, robotisation à l'extrême de tous les stades de préparation, nombre de séquenceurs) qu'en termes de ressources humaines (séquenceurs en opération 24/24h et 7/7 jours), les sociétés de génomique, soutenues par des investisseurs privés, montrent qu'elles n'ont pas hésité à parier sur un avenir qui se veut très prometteur.*

## Abstract

*This document presents the results of a mission organized by the Office of Science and Technology at the Consulate General of France of San Francisco with the help of the Department of International Relations at INSERM. The theme of this mission was functional genomics, or how the technological developments in the area of genomics have transformed an academic field into an industry. Based on the visits of academic and private laboratories and on meetings with university professors, CEO's and CSO's of biotechnology companies in San Diego and San Francisco, 2 of the 3 biotechnology poles of the U.S., we have noted the following points :*

- *The companies visited can basically be classified into 3 categories : development of technological tools for functional genomics, data base creation or a combination of both. These different "business plan" models have widely attracted the confidence of investors.*
- *The academic research laboratories have developed original methods of analysis that contribute to the study of the molecular ethiology of pathologies. The public laboratories implicated in the Human Genome Project are debating the next steps of their action plan. This debate depends on the available financing in the years to come. Various directions are being considered : finishing the sequencing of the Human Genome, initiating the sequencing of model organisms and becoming involved in functional genomics and proteomics.*
- *The technological tools used to study the genome and analyse polymorphisms are increasingly sensitive, flexible and can be obtained rapidly. The direct competitors of Affymetrix, the leading company supplying biochips directly use these features.*
- *The means at the disposal of the laboratories are considerable. Both in terms of equipment (50 million dollars at Incyte for bioinformatic equipment , robotization, number of sequencers ..) and in terms of human resources, (sequencers operating 24/24h a day and 7/7 days a week), genomic companies backed by private investors, show that they are not hesitating to gamble on a future that looks very promising.*

<b>INTRODUCTION.....</b>	<b>3</b>
<b>I - CENTRES DE RECHERCHES ACADEMIQUES .....</b>	<b>4</b>
1 - GENOMICS CORE LABORATORY, UCSD:.....	4
2. NATIONAL CANCER INSTITUTE (NCI), UCSF: .....	5
3. JOINT GENOME INSTITUTE, PRODUCTION SEQUENCING FACILITY (PSF):.....	6
4. DEPARTMENT OF GENETICS, STANFORD UNIVERSITY:.....	6
<b>II - SOCIETES DE BIOTECHNOLOGIES .....</b>	<b>7</b>
1. SEQUENOM : .....	7
2. ALTHEA TECHNOLOGIES, INC : .....	8
3. NANOGEN : .....	8
4. EXELIXIS INC. : .....	9
5. LYNX THERAPEUTICS, INC.:.....	9
6. PROTOGENE LABORATORIES, INC. : .....	10
<b>III - ANALYSE ET CONCLUSIONS .....</b>	<b>12</b>
1 - D'UNE RECHERCHE ACADEMIQUE A UNE APPROCHE INDUSTRIELLE.....	12
<i>a - Caractérisation fonctionnelle du génome</i> .....	12
<i>b - Identification de nouvelles cibles thérapeutiques</i> .....	13
<i>c - Une nouvelle génération d'outils</i> .....	13
2 - REFLEXIONS SUSCITEES PAR CES VISITES : .....	14
<i>a-Secteur académique</i> .....	14
<i>b-Secteur Privé</i> .....	15

## INTRODUCTION

La course qui s'est achevée en juin 2000 avec l'annonce de la fin de la phase initiale du séquençage du génome humain se trouve déplacée sur la scène de la découverte des gènes, de l'analyse de leurs fonctions (ce qui constitue la meilleure définition de la génomique fonctionnelle), de la brevetabilité de ces découvertes et du développement de nouvelles biothérapies. Dans le paysage de l'industrie des biotechnologies le secteur de la génomique, et plus particulièrement de la génomique fonctionnelle, se distingue pour 3 raisons:

- Peu de sociétés<sup>1</sup> développent directement des produits thérapeutiques (protéines, anticorps, petites molécules...) à l'image de ce que l'industrie des biotechnologies a coutume de faire<sup>2</sup>.
- Les sociétés de biotechnologie spécialisées en génomique ont attiré la confiance massive et soutenue des investisseurs, essentiellement à cause des promesses de retour sur investissement rapide.
- Le secteur de la génomique à même réussi à attirer certaines sociétés qui traditionnellement travaillaient dans le développement de produits thérapeutiques<sup>3</sup>.

Ainsi la génomique a donné à l'industrie des biotechnologies une opportunité nouvelle, c'est-à-dire développer un concept commercial où l'information plutôt qu'une entité chimique ou biochimique constitue le produit. Un modèle de développement de base est de générer d'importantes quantités d'information, d'établir

<sup>1</sup> Exemple de Human Genome Science (MD), Millenium (MA), Axys (CA) et Myriad Genetics (UT)

<sup>2</sup> Exemple de Chiron (CA), Amgen (CA), Genentech (CA).

<sup>3</sup> Exemple de Ribozyme Pahraceuticals (CO), Sangamo Biosciences (CA).

la protection intellectuelle nécessaire et de les rendre accessibles moyennant l'établissement de contrats d'exclusivité. Dans ce contexte, les outils d'analyse sont un élément majeur pour générer et analyser cette masse d'information en génomique fonctionnelle et les Etats-Unis sont grandement impliqués dans ces développements technologiques (essentiellement dans le secteur privé). Les moyens déployés dans les laboratoires académiques ou dans les sociétés privées sont considérables et très inégaux par rapport à notre pays.

Une mission d'étude a été organisée à l'initiative de la Mission pour la Science et la Technologie près de ce Consulat Général<sup>4</sup> pour les conseillers du Directeur Général de l'INSERM et pour le Directeur Général de la Génopôle d'Evry. Basée sur la visite de laboratoires académiques et privés et sur des rencontres avec des professeurs d'université, des présidents et *Chief Scientific Officer* (CSO) de sociétés de biotechnologie de San Diego et San Francisco, deux des trois premiers pôles de biotechnologie aux Etats-Unis, cette mission avait pour thème la génomique fonctionnelle. Il s'agissait de comprendre comment les développements technologiques dans le domaine de la génomique ont transformé une discipline universitaire en une véritable industrie. En d'autres termes, nous avons analysé certains outils d'analyse de la fonction des gènes et leur utilisation dans le cadre académique ou dans le contexte plus large du développement de ce secteur économique. Les sociétés qui ont comme stratégie de développer leurs propres produits thérapeutiques<sup>5</sup> n'ont pas été abordées dans le cadre de ce voyage d'étude.

Dans un premier temps, nous présentons les centres académiques pour ensuite analyser quelques sociétés de biotechnologie. Nous terminons par une analyse du secteur de la génomique et les conclusions que ce voyage d'étude a apportées à la lumière de la situation française.

## I - CENTRES DE RECHERCHES ACADÉMIQUES

### 1 - Genomics Core Laboratory, UCSD<sup>6</sup>:

#### Personne rencontrée

*Jacques CORBEIL, PhD, Assistant Professor of Medicine*<sup>7</sup>

Débuté en 1996, ce centre de l'Université de Californie à San Diego (UCSD) est un laboratoire prestataire de service pour le public et le privé dans le domaine des études génomiques et de la bioinformatique. Ce laboratoire a été monté grâce à la collaboration de UCSD, la *Veteran Medical Research Foundation* (\$100,000), l'*University Wide AIDS Research Program*, (\$450,000), et le *Center for AIDS Research* (\$150,000).

---

<sup>4</sup> Cofinancée par le Ministère des Affaires Etrangères et la Direction des Relations Internationales de l'INSERM.

<sup>5</sup> Human Genome Science (HGS) est impliquée dans la découverte et le développement de nouvelles molécules thérapeutiques en se basant directement sur la découverte et l'analyse fonctionnelle de nouveaux gènes. HGS a de ce fait initié des essais cliniques pour deux protéines thérapeutiques, issues d'un programme de découverte de médicaments basé sur la connaissance des gènes: on peut parler de premier médicament issu de la génomique en phase II d'essai clinique. HGS vient d'ouvrir une nouvelle usine de production de 7000m<sup>2</sup> d'un montant de 42 millions de dollars. Cette usine constitue la première de ce genre pour développer des médicaments issus de la génomique.

<sup>6</sup> Pour plus d'informations, <http://genomics.ucsd.edu> et <http://arrays.ucsd.edu>

<sup>7</sup> [jcorbeil@ucsd.edu](mailto:jcorbeil@ucsd.edu)

Son budget de fonctionnement est de \$250,000 par an (non compris les salaires) et 13 personnes y travaillent (incluant la bioinformatique). Ce laboratoire propose aussi une assistance aux industriels ou des laboratoires académiques extérieurs à l'Université. De ce fait, il génère des bénéfices qui doivent être réinvestis (cas d'une association à but non lucratif). On retiendra un certain nombre d'aides commerciales (cf. tableau) notamment pour la recherche et l'analyse de SNPs.

<b>Compagnie</b>	<b>Domaine de collaboration</b>
Affymetrix	Développement de software et le partage des résultats
Intergen	Molecular probes & kits pour HIV
Triangle Pharma	Mécanisme des multidrug résistance pour le cancer et HIV
Gene Therapy Systems	Systèmes de délivrance des protéines dans les cellules vivantes
Arena Pharmaceuticals	Protéines G

### Services offerts par UCSD Genomics Core

- Suivi des résultats cliniques
- BioRoBot 3000 pour les HTS des Arrays.
- Validation des résultats en utilisant des TaqMan (Real time Kinetic PCR) Technology: 4 fois/jour, 2 machines qui fonctionnent 24h/24, 1000 analyses TaqMan/jour.
- Microarrays Taqman de 20 à 30 gènes dans des plaques de 96 puits. (approche de Molecular Probe) <300 à 500 Hyd/an
- Moyens d'assistance pour l'analyse des résultats des expériences.
- Analyses des SNPs.
- Développement de nouveaux essais et de nouvelles méthodologies.
- Fournir des résultats et l'expertise dans tous les aspects liés à l'Apoptose
- Bioinformatics: Ressources Haut Débit / en Interne seulement, Système de protection

## 2. National Cancer Institute (NCI), UCSF<sup>8</sup>:

### Personne rencontrée:

Colin COLLINS, PhD, Assistant Adjunct Professor<sup>9</sup>,

Le centre de cancérologie de l'Université de Californie à San Francisco (UCSF) cherche à identifier de nouveaux gènes de cancer candidats par scanning à large spectre. Au NCI, la génomique est une approche pluridisciplinaire faisant intervenir les mathématiques, la médecine, la physiologie, la biologie cellulaire et la biologie de l'évolution, tout en utilisant 4 centres de service installés sur le campus: *Gene Expression Core*, *Informatics Core*, *Animal Core* et *Tissue Culture Core*.

Le centre de recherche est composé de 70 chercheurs statutaires (500 personnes au total) qui travaillent sur le modèle de la souris (cancers de la peau, tumeurs mammaires, signal transduction). Ils concentrent aussi leurs efforts sur le développement de Microarrays et le changement du nombre de copies

<sup>8</sup> <http://cc.ucsf.edu>

<sup>9</sup> [ccollins@cc.ucsf.edu](mailto:ccollins@cc.ucsf.edu)

chromosomiques et dans le cadre de leur programme de la génétique du cancer, sur la localisation, le séquençage et l'identification de nouveaux gènes

La présentation a fait ressortir un certain nombre d'applications et notamment l'intervention de certains gènes pouvant conduire à des études précliniques (cancers du sein, cancers de l'ovaire). La méthodologie utilisée est «l'Array based CGH<sup>10</sup>» qui permet de révéler l'instabilité génomique et augmente la répétition des marqueurs candidats.

### **3. Joint Genome Institute, Production Sequencing Facility (PSF):**

#### Personnes Rencontrées

*Dr. Elbert BRANSCOMB, Director<sup>11</sup>*

*Dr. Trevor HAWKINS, Deputy Director*

*Dr. Paul PREDKI, Associate Director for Production Genomics.*

Cet ensemble formé à l'instigation du Département de l'Energie (DOE), regroupe un certain nombre de laboratoires nationaux. Initialement formé par la réunion de 3 laboratoires - Lawrence Berkeley National Laboratory, Lawrence Livermore National Laboratory et Los Alamos National Laboratory - se sont peu à peu joint les laboratoires suivants: Oak Ridge National Laboratory<sup>12</sup> (Tennessee), Brookhaven National Laboratory (Illinois), Pacific Northwest National Laboratory<sup>13</sup> (Washington). Le JGI regroupe 250 personnes et le PSF a 65 personnes. Il a un coût de fonctionnement journalier de \$100,000. Le JGI a participé au séquençage à grande échelle des chromosomes 5, 16 et 19 chez l'homme. Les perspectives concernent l'extension des performances de séquençages à des prestations demandées pour des études génomiques d'autres espèces animales.

Ainsi, le consortium des laboratoires nationaux a atteint une cadence de 15 Mpb/mois, chiffre qui pourrait être revu à la hausse avec l'achat en 1999 de 24 nouveaux MegaBACE (600,000pb décodés/jour/MegaBACE). Le JGI s'est engagé dans une activité de séquençage des régions synténiques (75% entre homme et souris), des organismes microbiens (60 planifiés), le développement de nouveaux outils de séquençage plus rapides et moins chers<sup>14</sup> et le séquençage du rat (en discussion au NIH).

### **4. Department of Genetics, Stanford University:**

#### Personne rencontrée

*David BOTSTEIN, PhD, Professor, Chairman, Department of Genetics<sup>15</sup>*

La visite du département de génétique de l'Université de Stanford a permis notamment d'illustrer l'étude des transcriptomes dans divers domaines de la pathologie, incluant l'hématologie (lymphomes<sup>16</sup>) et la cancérologie (génétique des cancers humains par hybridation sur microarrays). Certains résultats dont certains

---

<sup>10</sup> Comparative Genomic hybridization

<sup>11</sup> Lawrence Berkeley Laboratory, 2800 Mitchell Drive, Bldg.100, Walnut Creek, CA 94598, Phone: (925)296-5600

<sup>12</sup> annotation du génome. Génétique de la souris.

<sup>13</sup> Génomique fonctionnelle

<sup>14</sup> paramètre très important dans la planification des organismes à séquencer.

<sup>15</sup> botstein@genome.stanford.edu

<sup>16</sup> création de la « lymphoChip »

sont déjà publiés et disponibles sur le Web<sup>17</sup>, soulignent l'intérêt du développement de cette méthode, mais aussi de son accompagnement par la mise au point de logiciels de bioinformatique en permettant l'utilisation par un personnel de niveau doctoral et post-doctoral.

Le laboratoire du Professeur Botstein est à l'origine de la fabrication des premières biopuces, avec la création par Pat Brown «graduate student» à l'époque de la start-up Synteni rachetée par Incyte. Ayant réalisé une puce à ADN de 13 000 spots, la stratégie du laboratoire est de développer des méthodes mathématiques et informatiques pour analyser l'ensemble complexe des gènes exprimés dans les tumeurs (cluster de gènes exprimés et lien avec une interprétation clinique, associer quelques gènes à un cancer donné) et d'assurer le développement d'un prototype spotter et de DNA chips (1 brevet déposé). Leur approche réside sur deux points d'importance:

- le coût faible (\$100) de fabrication des biopuces qui permet de lancer un grand nombre d'expériences.
- La méthode d'analyse qui permet d'agréger un grand nombre de résultats d'expériences.

Le laboratoire a une activité de transfert de technologies très importante: 78 brevets ont été déposés entre 1997 et 1999

## II - SOCIÉTÉS DE BIOTECHNOLOGIES

### 1. SEQUENOM<sup>18</sup> :

#### Personne rencontrées

*Charles CANTOR, PhD, CEO<sup>19</sup>*

*Andreas BRAUN, PhD, MD, Chief Medical Officer<sup>20</sup>*

*Dana HOSSEINI, Management Business Development<sup>21</sup>*

Société de biotechnologie fondée en 1994<sup>22</sup>, Sequenom a pour stratégie d'améliorer et de vendre la plate-forme technologique qu'il développe et de l'utiliser dans leur domaine d'action principal qui est le génotypage à grande échelle de génomes humains et de génomes de plantes. Ce centre principalement situé à San Diego (110 personnes), a deux centres accessoires (Hambourg, 30 personnes et Boston, 5 personnes). L'utilisation de cette méthode pour détecter les SNPs (single nucleotide polymorphism) devrait être appliquée non seulement dans le domaine biomédical (actuellement utilisée par le NCI<sup>23</sup>, NGHRI<sup>24</sup>), mais aussi en agriculture (actuellement utilisée par l'USDA-ARS<sup>25</sup>). Ce nouveau système de **MassArray** est couplé à des techniques de spectrométrie de masse, d'enzymologie et de bioinformatique. Les performances sont, à l'heure actuelle, de plusieurs échantillons simultanés (3 à 5 par secondes) et permettent une identification rapide des

<sup>17</sup> <http://www.genome.stanford.edu>

<sup>18</sup> Pour plus d'informations: <http://www.sequenom.com>

<sup>19</sup> Corporate Headquarters, 11555 Sorrento Valley Road, San Diego, CA 92121-1331, Phone (858) 350-0345 Fax (858) 350-0344

<sup>20</sup> [abraun@sequenom.com](mailto:abraun@sequenom.com)

<sup>21</sup> [dhosseini@sequenom.com](mailto:dhosseini@sequenom.com)

<sup>22</sup> En février 2000, Sequenom a réussi la plus importante levée de fonds en introduction sur le marché (\$157millions) de l'histoire des biotechnologies. Source BioworldToday. [www.bioworld.com](http://www.bioworld.com)

<sup>23</sup> National Cancer Institute

<sup>24</sup> National Human Genome Research Institute

<sup>25</sup> United States Department of Agriculture - Agricultural Research Service.

fréquences alléliques et la caractérisation de polymorphismes génétiques. Cent échantillons ou plus peuvent être ainsi traités en une réaction. Le coût de revient reste élevé (1 dollar par génotypage). A ce jour, la technique permet 1000 essais/jour, le facteur limitant étant la PCR. Le coût du MassArray est de 400,000 dollars et ces avantages sont l'exactitude, la flexibilité, l'automatisme et le coût faible des analyses. Ils sont utilisés dans les diagnostics pour les thalassémies, le métabolisme des lipides, l'athérosclérose, l'hémochromatose, l'hypertension, le cancer, et le facteur VIII.

## 2. ALTHEA Technologies, Inc :

### Personnes rencontrées:

*François FERRE, PhD, CEO et CSO*<sup>26</sup>

*Magda MARQUET, PhD, President et COO*<sup>27</sup>

Cette jeune compagnie qui emploie 12 personnes se présente comme une compagnie de service développant la quantification génique par PCR. Elle est spécialisée dans deux domaines: services de quantification de gènes par PCR adapté en utilisant le Taqman et ADN hautement purifié pour les études cliniques et précliniques. Elle travaille à partir d'échantillons traités selon le principe du *Good Laboratory Practice*. Ses performances portent sur l'expression génique cellulaire dans des petits échantillons (40 à 500 cellules), témoignant ainsi d'une bonne technologie d'extraction. Le deuxième service proposé porte dans le domaine de la thérapie génique et offre selon besoins l'intégration de l'ADN dans des vecteurs plasmidiques. Althea est aussi impliquée dans le suivi d'essais cliniques (expression génique au niveau cellulaire, production de vecteurs, bio-distribution tissulaire, quantification ARN/ADN en pré-clinique, intégration de l'ADN) et dans le Conseil en développement de DNA chips

La stratégie d'ALTHEA s'explique par la difficulté de développer de front une société de service et de produit et la nécessité de faire un choix.

## 3. NANOGEN <sup>28</sup>:

### Personnes rencontrées

*James P. O'CONNELL, PhD, Vice President, Science & Technology*<sup>29</sup>

*Michael J. HELLER, PhD, Chief Technical Officer*<sup>30</sup>

Cette compagnie formée en 1993, emploie à ce jour 150 employés et est essentiellement tournée vers le développement d'outils. La technologie de Nanogen intègre la combinaison de la Micro-électronique et de la Biologie Moléculaire dans des puces semi-conductrices (Nanogen's semiconductor microchip=NanoChips<sup>TM</sup>). Elle utilise le principe de l'hybridation électronique pour faire migrer et concentrer les molécules chargées dans la micropuce semi-conductrice. L'intérêt de cette technologie porte sur une meilleure hybridation avec la cible, une hybridation de manière automatique (100 à 10000 sites dans une NanoChip<sup>TM</sup>) et une fixation spécifique de plus grande qualité grâce à une meilleure stringence électronique,

---

<sup>26</sup> fferre@altheatech.com

<sup>27</sup> magda@altheatech.com

<sup>28</sup> Pour plus d'information <http://www.nanogen.com>

<sup>29</sup> joconnell@nanogen.com

<sup>30</sup> mheller@nanogen.com

ainsi qu'un mouvement contrôlé des espèces moléculaires chargées. Ceci confère un avantage dans la flexibilité, la vitesse et l'efficacité (10 échantillons analysés en même temps, 6 heures/test)

NanoChip™ a des applications commerciales dans le domaine de la recherche biomédicale, du diagnostic médical, des tests génétiques, de la découverte de nouveaux médicaments et dans l'industrie environnementale et dans l'agriculture. Les futures applications de ces micropuces sont pour le génotypage des SNPs (détection et validation), la quantification rapide de l'expression des gènes, etc.

Globalement, il s'agit d'une méthodologie intéressante dont l'application cependant risque d'être limitée à ce jour par le coût de la NanoChip™ (\$150), sauf s'il est fait une démonstration certaine de ses meilleures performances par rapport à d'autres types de puces. La priorité de Nanogen est de s'intéresser à l'expression des gènes ayant des implications en diagnostics.

### Collaborations Stratégiques

Becton Dickinson	Diagnostic des maladies infectieuses.
Èlan	Analyses de la Génomique
Hoechst AG (via une filiale).	Développement de nouvelles drogues

#### 4. EXELIXIS Inc. <sup>31</sup>:

##### Personne rencontrée

*Stephen K. DOBERSTEIN, PhD, Associate Director, Program Management.*<sup>32</sup>

*Geoffrey DUYK, PhD, Chief Scientific Officer*<sup>33</sup>

C'est une société de post-génomique avec une division pharmaceutique et une division agriculture. Avec 275 employés au total, Exelixis a environ 80 personnes sur le site de South San Francisco et possède une «compagnie-soeur» à Cologne (Allemagne) -ARTEMIS- avec qui ils ont une plate-forme de recherche commune et un programme commun. Ce programme se base sur la transversalité des modèles avec dans le domaine de l'agriculture le contrôle des insectes et des nématodes phytopathogènes et pour la pharmacologie l'homologie entre des gènes de cancer entre invertébrés et Homme.

Exelixis travaille sur la découverte de nouveaux produits pharmaceutiques à partir des avancées de la génomique fonctionnelle. Les pathologies ciblées sont très diverses incluant l'oncologie, la maladie d'Alzheimer<sup>34</sup>, les maladies métaboliques, l'infarctus du myocarde, l'inflammation. Les approches sont originales. Elles portent notamment sur l'utilisation de souris *Knock Out* et sur l'usage de génétique reverse pour la transduction de RNA simple brin dans *C elegans*. Cette méthodologie est complétée par une approche génétique et protéomique pour l'isolement de molécules d'intérêt, notamment intermédiaires de la signalisation cellulaire.

#### 5. Lynx Therapeutics, Inc.<sup>35</sup>:

##### Personne rencontrées

<sup>31</sup> Pour plus d'informations <http://www.exelixis.com>

<sup>32</sup> [doberrstein@exelixis.com](mailto:doberrstein@exelixis.com)

<sup>33</sup> 170 Harbor Way, P.O. Box 511, South San Francisco, CA. 94083-0511, Tel : 650/837-7012 Fax: 650/837-8300

<sup>34</sup> en partenariat avec Pharmacia

<sup>35</sup> Pour plus d'informations, <http://www.lynx.com>

*Sam ELETR, PhD, Chairman of the Board*<sup>36</sup>

*Norrie JW RUSSELL, PhD, President & Chief Executive Officer*<sup>37</sup>

Cette société, fondée en 1992, repose sur une technologie originale dont la caractéristique majeure est de pouvoir manipuler et analyser simultanément des ADN très large ou des échantillons biologiques complexes. Cette technologie (Megaclone™) repose sur la captation de mRNA par microbilles à l'aide d'un système code-barre et sa détection ultérieure par cytométrie de flux.

Les applications de cette technique permettent

- l'extraction physique des gènes (connus ou pas) qui sont exprimés de manière différentielle entre des échantillons différents. (Megasort™).
- la caractérisation de l'expression génique des échantillons grâce à un séquençage massif et parallèle (Massively Parallel Signature Sequencing MPSS®).
- un nouveau moyen de genotypage d'un grand nombre de SNPs qui permet une comparaison simultanée avec des génomes de larges populations (Megatype™).

Permettant de combiner deux bibliothèques de cDNA, cette séduisante méthode permet notamment de sortir, puis de séquencer des mRNA différentiels de deux tissus. La méthode paraît originale, performante et extrêmement intéressante. Elle reste aujourd'hui du domaine de l'expérimentation et d'un coût de revient largement prohibitif. Sa mise sur le marché ultérieure pourrait avoir lieu dans deux ou trois ans. Lynx se positionne clairement sur le marché de développement d'outils, même s'ils n'excluent pas de joindre plus tard la vente d'information.

**Collaborations :**

- Hybrigenics
- DuPont de Nemours
- Aventis Corp
- Oxagen

**6. PROTOGENE Laboratories, Inc.**<sup>38</sup> :

Personnes rencontrées

*John A. TODD, PhD, DNA Chips Programs*<sup>39</sup>

*François CHATELAIN, Assistant Director, Arrayed PCR*<sup>40</sup>

*Chris WOLFE, CSO*<sup>41</sup>

Ce laboratoire s'est spécialisé dans le marché de l'expression génique (transcriptome), et la détection de SNPs. Ces performances reposent sur de nouveaux supports chimiques permettant une matrice capable de permettre la synthèse d'oligonucléotides séparés et compartimentalisés par des couches hydrophobiques (FlexChip™). Cette technologie devrait permettre des réactions chimiques sur micro-arrays. Elle s'associe, de

<sup>36</sup> Fax: 510.670.9303

<sup>37</sup> norrie@lynxgen.com

<sup>38</sup> Pour plus d'informations, <http://www.protogene.com>

<sup>39</sup> johntodd@protogene.com

<sup>40</sup> francois@protogene.com

<sup>41</sup> 303 Constitution Drive, Menlo Park, CA 94025. Tel: 650-289-2900, Fax: 650-289-2910

plus, à un traitement performant des données par bioinformatique. Elle permet une analyse génétique de larges populations d'échantillons autorisant ainsi des millions de détection de SNPs par jour.

Cette nouvelle technique de synthèse *in situ* d'ADN sur chips est d'un coût faible, flexible et rapide (quelques heures) conditions que les deux autres méthodes de fabrication des puces à ADN ne réunissent pas:

- la photolithographie est chère, peu flexible et demande des mois pour la conception
- la technique du «spotting» demande des semaines.

Le concept de protogène peut être résumé de la manière suivante:



La stratégie de Protogene est basée sur la flexibilité, la facilité de commande, la facilité de lecture des résultats et un prix modéré.

Marché des autres Entreprises des DNACHips	Marché de Protogene Flexchip
DNA synthesizer	Order Oligo
Large Capital only Synthetizers	Protogène High Volume
DNA synthesis in Large Core facilities	DNA oligos synthesis directly to researchers labs
Researchers spent a Valuable time	Researchers focuses on his Research
Dominant Company With 80% of the market Share	Small company With specific & small share of the market

Les applications du Flexchip<sup>TM</sup> se rencontrent dans l'expression génique, l'analyse des SNPs et le couplage à «l'Array PCR» qui permettra l'analyse rapide et simultanée de 1000 à 10000 gènes en utilisant une faible quantité de produits coûteux et une petite quantité d'ADN (ce qui peut être précieux).

FlexChip s'adresse à deux catégories de chercheurs:

- Ceux qui savent ce qu'ils cherchent pour concevoir leur biopuce
- Ceux qui ne savent pas: Les aider à faire même le design des oligos qu'ils utiliseront, car cette technologie est dotée d'un programme bioinformatique qui permet d'aider les chercheurs pour comprendre le processus et du choix des algorithmes pour le design de leur puce à ADN, Mettre les séquences et poser les questions appropriées à leur recherche.

## 7. INCYTES Genomics, Inc. <sup>42</sup>;

Personne rencontrée:

*Jeff SEILHAMER, PhD, Senior Vice-President, Life Science Research et l'un des fondateurs de la compagnie<sup>43</sup>*

Cette compagnie, fondée en 1991, représente une société de biotechnologie de très grande importance ayant largement contribué à la caractérisation du génome humain. Constituée de 4 centres (Palo-Alto, Fremont, Saint-Louis et Cambridge), Incyte collabore avec Pasteur Mérieux, Aventis, Sanofi<sup>44</sup> ...

<sup>42</sup> Pour plus d'informations <http://www.incyte.com>

<sup>43</sup> [jeff@incyte.com](mailto:jeff@incyte.com)

<sup>44</sup> En recherche académique, collaboration avec Jean Michel Clavery à Marseille

Aujourd'hui, l'utilisation des performances du transcriptome s'est tournée vers l'expression spécifique tissulaire, et l'identification de gènes candidats en pathologie. Les études dans ce domaine concernent les maladies cardio-vasculaires, le cancer (accès aux tumeurs via Huntsman Cancer Institute) et certaines maladies immunobiologiques, telles l'asthme, l'inflammation et la transplantation.

Incyte procède au séquençage de 1 Mpb/mois sur leurs 70 MegaBACEs 1000<sup>45</sup>, a déjà 6 millions d'EST<sup>46</sup> séquencés<sup>47</sup>, 74000 SNPs<sup>48</sup> et possède une des plate-forme informatique les plus puissantes (75 terrabites, 50 millions de dollars d'investissement). Leurs arrays peuvent contenir 10 000 gènes et les premiers résultats leur ont permis de prendre 367 brevets entre 1997 et 1999.

Incyte se positionne nettement sur la commercialisation de bases de données. De l'avis de Jeff Seilhamer, leur nouvelle stratégie de « *feed-back loop* » qui consiste à augmenter leurs bases de données avec les résultats obtenus en utilisant leurs données commercialisées est encore difficile à mettre en place.

### III - ANALYSE ET CONCLUSIONS

Cette mission a permis de faire un large tour d'horizon des différents centres de recherche en génomique fonctionnelle allant depuis des sociétés de service ou de biotechnologie de petite et moyenne importance jusqu'à des industries de grande importance ou des centres de recherche académiques spécialisés.

Cette visite a permis d'observer l'avancée technologique dans ce domaine, et l'essor de certaines industries dont les marchés apparaissent extrêmement conséquents et prometteurs. Elle a aussi permis de tirer des conclusions dans notre réflexion pour le renforcement d'un programme génomique en France.

#### 1 - D'une recherche académique à une approche industrielle

Trois grandes catégories de centres de recherche ont pu être identifiées. Par leur stratégie et leur approche de la génomique fonctionnelle, ils permettent d'expliquer comment la génomique est devenue une industrie aux Etats-Unis<sup>49</sup>.

##### a - Caractérisation fonctionnelle du génome.

Ces centres de recherche ont une activité qui portent essentiellement sur la caractérisation génomique et pour la majorité, sont ceux qui ont participé à la carte du génome humain. Certains d'entre-eux ont des performances de séquençage à haut débit et d'informatique considérables qu'ils vont continuer d'appliquer à des caractérisations de gènes d'autres espèces que les gènes modèles dont l'homme. Ce groupe comprend également des sociétés de service pour l'industrie pharmaceutique ou les centres académiques. Elles réalisent des travaux de biologie moléculaire avec des normes de qualité strictes (telles que PCR quantitatives ou production de vecteurs de thérapie génique pour Althea Technology), ou de service en bioinformatique.

---

<sup>45</sup> utilisés 24h/24h et 7j/7j avec une personne pour 8 machines.

<sup>46</sup> Expressed Sequence Tags

<sup>47</sup> 30 souscriptions dans le monde pharmaceutique

<sup>48</sup> la base de données du NIH comprend 50000 SNPs

<sup>49</sup> La quatrième catégorie regroupant les sociétés comme HGS, Millenium... qui ont comme stratégie le développement de leurs propres produits thérapeutiques n'a pas été abordé lors de cette mission.

### b - Identification de nouvelles cibles thérapeutiques

Ces centres de recherche se sont tournés vers l'identification de nouvelles molécules pouvant intervenir dans le développement biologique ou pouvant être utilisées à usage thérapeutique à travers la combinaison génomique fonctionnelle/protéomique. Elles fondent l'identification de ces cibles thérapeutiques sur 3 grandes voies stratégiques

- l'identification de gènes différenciellement exprimés dans des modèles cellulaires ou animaux de maladies humaines. Dans ce groupe citons les sociétés développant des techniques d'étude du transcriptome par les microarrays (Incyte, Protogene), ou par des techniques alternatives (comme celle de Lynx). Avec le séquençage complet du génome, les sociétés dont l'activité repose sur la fourniture de bases de données sur les gènes, telles que Incyte, se réorientent vers l'étude du protéome. Ces sociétés développent des procédés et des appareillages grâce auxquels ils réalisent des programmes en partenariat, et ils envisagent de vendre leur technologie à terme et de l'implanter hors de leur propre site
- L'identification de gènes impliqués dans la prédisposition génétique aux maladies communes, telles que le diabète, l'asthme, l'hypertension, les maladies neurodégénératives, et ceux impliqués dans la réponse aux médicaments (pharmacogénomique). Il est admis que ces gènes ne pourront être mis en évidence que par des études de déséquilibre de liaison, ou études d'association, comparant la fréquence de certaines variations génétiques entre des sujets témoins et des sujets malades. Ces variations génétiques élémentaires (SNPs) doivent être détectées à un débit très élevé pour permettre le génotypage de milliers de sujets pour des milliers de marqueurs. Les sociétés disposent d'appareillage permettant ce génotypage à haut débit, et l'informatique permettant l'analyse des résultats. L'une de ces sociétés, Sequenom, utilise la technique de spectrométrie de masse pour le génotypage. La société Lynx a également une approche originale qui doit lui permettre d'identifier des SNPs entre deux populations à comparer. La dernière catégorie concerne certaines sociétés de biotechnologie développant la détection de SNPs à grande échelle. Il est clair que cette technologie d'avenir permettra de relier le polymorphisme à certaines pathologies, et par la suite de décider de traitements qui pourraient en être déduits.
- La troisième voie consiste à définir les gènes impliqués dans les «pathways», ou grandes voies fonctionnelles, à l'intérieur de la cellule. C'est une recherche très en amont permettant de créer de nouvelles approches thérapeutiques en ciblant des étapes intracellulaires de ces grandes voies fonctionnelles, comme celle de la transduction du signal. La société représentative de cette approche est Exelixis qui fonde ses recherches sur l'utilisation d'organismes modèles comme la drosophile ou *C. Elegans*, du fait qu'il est plus simple de faire de la génomique fonctionnelle *in vivo* dans ces espèces que chez les mammifères. Son programme s'appuie sur l'hypothèse souvent vérifiée, que les voies intracellulaires sont conservées des organismes les plus simples jusqu'aux plus complexes.

### c - Une nouvelle génération d'outils

La troisième catégorie de ces centres de recherche porte sur le développement de nouvelles techniques de biopuces, particulières soit par leur support chimique, leur capacité semi-conductrice, ou leur détection (cytométrie de flux). Il est clair que c'est cette dernière technologie développée par l'industriel Lynx qui

apparaît la plus originale et susceptible de développements les plus intéressants. Il s'agit cependant encore du domaine de l'expérimentation, et le coût du marché n'est pas connu dans ses perspectives<sup>50</sup>.

## 2 - Réflexions suscitées par ces visites :

La génomique fonctionnelle est un enjeu non seulement scientifique mais industriel majeur puisque les informations issues de cette discipline vont permettre la découverte de nouvelles cibles thérapeutiques. La prise de brevets sur ces cibles peut verrouiller leur utilisation thérapeutique par l'industrie pharmaceutique. L'investissement majeur du secteur public dans ce domaine doit avoir pour contre-partie la prise de brevets et l'exploitation de licences dans le secteur biotechnologique et pharmaceutique national. L'enjeu est de réaliser l'investissement de telle sorte qu'il puisse être productif, dans le cadre structurel actuel de la recherche française. Pour cela, il faut que la recherche académique soit capable de générer des résultats originaux et valorisables, et qu'elle puisse constituer un partenaire pour le secteur privé. Ce partenariat peut se faire de deux façons : soit en réalisant intégralement des travaux pour la recherche de nouvelles cibles, soit en partageant avec le secteur privé le travail nécessaire pour la validation de voies et des cibles.

### a-Secteur académique

Au vu de ce qu'il nous a été donné d'observer dans ces compagnies privées et dans les centres académiques, il nous semblerait nécessaire que la recherche académique française dans le domaine fasse plusieurs démarches :

- **Se fixer des objectifs**
  - Définis par rapport aux compétences et aux spécificités de la recherche académique, et par rapport à ceux de la recherche industrielle. Il ne serait pas raisonnable de se fixer les mêmes objectifs que la recherche de l'industrie pharmaceutique qui dispose de moyens et d'une flexibilité qui n'est pas le cas de la recherche académique, à moins que des changements structurels radicaux soient opérés dans ce secteur.
  - Définis par discipline et par thèmes transversaux, dans le cadre de réseaux où seront identifiés les compétences et les projets des équipes académiques.
- **Concentrer les moyens** dans de gros sites ayant des objectifs définis. La génomique fonctionnelle nécessite des équipements lourds et des savoir-faire nombreux. La concentration des moyens qui a déjà été entreprise, dans le cadre des génopoles, doit être poursuivie et accentuée, notamment par les EPST.
- **Donner les moyens adaptés pour la réalisation de programmes** par des chercheurs, dans le cadre des objectifs et des sites. Les sociétés privées sont fondées par des chercheurs qui ont eu, dans une première étape, la possibilité de réaliser leurs objectifs dans le secteur académique. Pour devenir une vraie pépinière de fondateurs d'entreprise, le secteur académique doit fournir les moyens à ses chercheurs pour réaliser des projets originaux et portant les germes de futures activités industrielles. La limitation des moyens est une cause essentielle de faiblesse de résultats en France de chercheurs bien formés, qui ont pu avoir une production remarquable dans le contexte plus favorable de laboratoires américains pendant leur stage post-doctoral.

---

<sup>50</sup> D'autres sociétés sur le même créneau sont Illumina (illumina.com) qui permettrait de placer le génotypage à moins de 10€ par patient.

### b-Secteur Privé

Les compagnies visitées concentrent des chercheurs et des ingénieurs de grande qualité, des moyens financiers considérables, et sont fondées sur des procédés industriels originaux et brevetés. Elles sont issues de la recherche académique, tant par les concepts de départ qui y sont exploités, que par les individus qui les animent. Il est à noter que les sociétés de biotechnologie se sont développées au voisinage des grands centres académiques. Il y a donc une corrélation évidente entre le niveau de la recherche académique et le niveau de la recherche privée.

Deux points importants pour ces compagnies nous semblent être

- d'atteindre la masse critique suffisante pour réaliser des développements technologiques crédibles.
- de disposer d'un portefeuille d'innovations technologique ou de savoir-faire originaux développés autour de technologies classiques.

## ANNEXE 1

**LA NOTION DE DOMAINE PUBLIC EN GENOMIQUE.**

Conférence du Professeur EISENBERG, Professor of Law, The University of Michigan. Stanford University, mai 2000.

La notion de domaine public en génomique a maintes fois fait la une de l'actualité ces derniers mois: i) la déclaration commune de Bill Clinton et de Tony Blair pour un libre accès aux données du génome humain, ii) l'échec des tentatives de rapprochements entre les laboratoires académiques du "Human Genome Project" (HGP) et la société privée Celera Genomics pour offrir l'ensemble des données sur le génome humain à la communauté scientifique et iii) l'annonce que le plus grand nombre de brevets sur les séquences génétiques est détenu par le gouvernement américain (suivi par Incyte et Celera). Entre Celera qui dès sa création avait promis le libre accès aux données sur le génome humain et les membres du HGP qui déposent des demandes de brevet sur les séquences génétiques, les raisons et les motivations de placer l'information génétique dans le domaine public sont complexes. Il est important de comprendre les différences de priorités et de missions pour analyser les conséquences stratégiques que le domaine public peut avoir sur l'industrie de la génomique.

Au cours d'une conférence de bioéthique à l'Université de Stanford (Californie), le professeur Rebecca Eisenberg, Professeur de droit à l'Université du Michigan, conseiller spécial sur les questions légales auprès du Directeur du National Institutes of Health, a analysé et présenté les motifs sous-jacents à l'utilisation du domaine public en génomique.

**1 - Reconnaissance scientifique et respectabilité.**

Le domaine public constitue le seul lieu où des recherches très controversées et des recherches qui impliquent une rivalité peuvent aboutir à une résolution et un agrément scientifiques. Les publications par communiqués de presse, largement utilisées par le secteur privé, ne sont pas suffisantes pour valider la qualité scientifique des travaux et permettre une reconnaissance par ses pairs. Cette validation scientifique permet dans le même temps d'exploiter certaines de ces données pour des raisons commerciales: les marqueurs génétiques reconnus unanimement par la communauté scientifique permettront de développer des protocoles de pharmacogénomique plus rapidement.

**2 - Accessibilité et utilisation des bases de données de séquences génétiques.**

Le domaine public permet une utilisation rapide, facile et peu onéreuse des données génomiques. Une base de données accessible publiquement permet à de plus en plus de chercheurs de bâtir sur cette somme d'informations. Cette accessibilité est un investissement rentable pour les laboratoires académiques qui n'auront pas à financer l'accès aux données scientifiques, et pour les entreprises pharmaceutiques et de biotechnologies qui délèguent ainsi aux chercheurs académiques la recherche fondamentale. Pour beaucoup de sociétés (Monsanto qui permet l'accès au génome du riz, Merck qui a mis en place une base de données publique de séquences génétiques) cette stratégie facilite l'innovation.

La rétention des informations sur le génome humain s'inscrit directement dans le modèle de développement de nombreuses sociétés de biotechnologie (Human Genome Science, Incyte, Celera et tout récemment DoubleTwist) dont le but est de maintenir un accès exclusif pour ses clients. Beaucoup de sociétés de génomique se défendent toutefois de retenir l'information et ont toujours affiché qu'elles sont des sociétés de service qui d'ores et déjà mettent à disposition du monde universitaire une partie de l'information génétique.

### 3 - Défaite des revendications des brevets.

La publication des résultats et a fortiori le dépôt des données du génome humain dans le domaine public constituent un moyen de vider de son contenu les revendications d'un brevet. Cette stratégie est souvent utilisée par des sociétés de biotechnologie pour éviter qu'une société concurrente dépose un brevet et pour permettre de ne pas être exclus d'un domaine de recherche.

Le SNP Consortium, groupement d'entreprises pharmaceutiques et de laboratoires académiques unis pour découvrir et déposer dans le domaine public des marqueurs génétiques, a adopté une variante de cette approche. Ils déposent des brevets qu'ils inscrivent ensuite dans le registre des inventions ("statutory invention registry"), ce qui constitue toujours le domaine public puisqu'il y a libre utilisation. Cette approche a deux avantages: d'une part retarder le dépôt des données dans le domaine public qui pourraient être utilisées par des rivaux pour compléter et affiner leurs bases de données; d'autre part, les sociétés préservent ainsi la possibilité de conserver la valeur potentielle de leurs découvertes (pendant un an selon les lois américaines).

## ANNEXE 2

Sociétés	Technologies	Partenariats/ Clients	Personnel	Financements/Coûts des prestations
Sequenom	- SNPs sur chips par spectrométrie de masse. - High through put SNP scoring - Bioinformatique	Souhait : CNG, UE - 12 contrats en cours (universités, Genzyme Corporation, NIH, NCI, GLE Medicon in Germany, Gemini...) - Bureau à Hambourg (Allemagne).	115	Revenus nets: \$179,000 (1999) Perte nette : \$22 millions
Althea technologies, Inc	- PCR quantitative - DNA chips - Quantification de gènes (dans le cadre des essais de thérapie génique)	Clients : - Universités - Sociétés de thérapie génique ou pharmaceutiques - Recherche de partenariat académique.	20 dont 3 vendeurs	- 1 <sup>er</sup> tour : 4 M\$ (sans brevets) en 1998. - 2 <sup>nd</sup> tour : 1,1 M\$ en 1999. - Société à l'équilibre
Exelixis Inc	- Génomique comparative - Modèles de génétique comparative	- Bristol Myers Squibb - Bayer (insecticides, nématicides) - Pharmacia/Upjohn (Alzheimer, diabète II...) - NCI - Artemis (Cologne, Allemagne, angiogénèse)	265	
Protogene Labortories Inc	- Flexchip - Synthèse <i>in situ</i> d'ADN sur chips - SNPs genotyping	- CNRS (F. Galibert sur sa nouvelle technologie PCR) - Axon instrument - Isis pharmaceuticals renew - Les 200 000 biomoléculaires dans le monde sont des utilisateurs, des clients, des cibles potentiels	65	- Coût des scanner (12 000 \$ en 1998 à 20 000 en 2002)  - 500\$/chip (commercialisation début 2001)
Nanogen	- Bio-puces semi-conductrices (100, 400 et 10 000 sites) pour augmenter l'hybridation. et faire migrer DNA dans des compartiments précis - SNPs	- Connaissent CNG - Mayo Clinic Cancer Center - Joint Venture avec Becton Dickinson - Beckman -Coulter - Motorola - Hitachi, Aventis	90	150 \$/chip Première vente mi 2000. Revenus 1999 : 8,1M\$ Pertes : 25 M\$ Dépenses : 34,4M\$

Lynx Therapeutics, Inc.	<ul style="list-style-type: none"> <li>- SNPs</li> <li>- Génotypage</li> <li>- Mégaclone™, MPSS</li> <li>- Mégasort (extraction de gènes exprimés différemment d'un échantillon à l'autre) - Mégatype (SNPs contre grandes populations de génomes). Séparation de protéines</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Hybrigenics (obésité)</li> <li>- DuPont de Nemours</li> <li>- Aventis CropScience</li> <li>- Oxagen</li> </ul>	107 (86 en recherche et 21 en finance et admin.)	<ul style="list-style-type: none"> <li>CA : 65 M\$</li> <li>Revenus : 13 M\$ en 1999</li> <li>Perte : 7 M\$ en 1999</li> <li>Déficit cumulé : 53M\$ (1999)</li> </ul>
Incyte genetics	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Séquençage SNPs</li> <li>- Micro-arrays</li> <li>- Génotypage complet de tout individu</li> <li>- Transcriptome</li> <li>- Structures des protéines</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Jean Michel Claverie</li> <li>- Filiales à Cambridge (UK), Stanford et St Louis</li> <li>SmithKline Beecham plc</li> <li>- Stanford University</li> <li>Acquisition de Synteni en 1998.</li> </ul>	1400	<ul style="list-style-type: none"> <li>Capital : 713M\$</li> <li>Bénéfices 1998 : 12 M\$</li> </ul>

GLP (Good Laboratory Practices), HGP (Human Genome Project), MPSS (Massively Parallel Signature Sequencing), NCI (National Cancer Institute), UCSF (Université californienne de San Francisco), UE (Union Européenne), \* (ancien de chez Genset)

Universités	Technologies	Partenariats Clients	Financements
UCSD Genomics Core Laboratory)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- High density oligonucleotide probes array (genechip).</li> <li>- cDNA microarrays</li> <li>- RT-PCR (Taqman)</li> <li>- Bio-informatique</li> <li>- Apoptose</li> <li>- Perkin Elmer ABI PRISM 3700</li> </ul>	Public et privé	<ul style="list-style-type: none"> <li>- CFAR, UARP, VMRF</li> <li>- San Diego Supercomputer Center</li> <li>- School of Bioengineering</li> <li>- Prix différents selon qu'ils s'adressent à des institutions lucratives ou pas.</li> </ul>
Joint Genome Institute	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Séquençage chromosomes 5/16/19 humains.</li> <li>- Etat d'avancement :</li> <li>- Chromosomes ;</li> <li>19 (58Mb) : 36%</li> <li>16 (90 Mb) : 20%</li> <li>5 (185 Mb) : 10%</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>Coût : 0,003\$/base</li> <li>1 génome fonctionnel : 1,5 M\$</li> </ul>

Stanford university (David Botstein, department of genetic)	- Hybridation sur microarrays - Expression de gènes sur DNA chips (Pat Brown, biochimiste)	- SMA  Genset : pas de très bon partenaire car ne font pas de business !  - Lynx : ne comprends pas ce qu'ils font.	Univ. privée Coût microarrays dix fois inférieur aux prix des sociétés privées.
--	--	--	---

CFAR (UCSD for AIDS Research), DOE (Department of Energy), JV (Joint Venture), NCI (National Cancer Institute), SMA (Stanford MicroArray), UARP (Universitywide AIDS Research), UCSD (Université Californienne de San Diego), UCSF (Université Californienne de San Francisco), VMRF (Veterans Medical Research Foundation).