Ambassade de France à Washington
Mission pour la Science et la Technologie
4101 Reservoir Road, NW, Washington DC 20007
Tél. : +1 202 944 6249
Fax : +1 202 944 6219
Mail : publications.mst@ambafrance-us.org
URL : http://www.ambafrance-us.org

Domaine	**: Coopération de Recherche**
Document	**: Rapport d'études**
Titre	**: California Institute for Quantitative Biomedical Research' QB3 : un institut de recherche interdisciplinaire tourné vers l'innovation thérapeutique**
Auteur(s)	**: Peggy Rematier, Attaché adjoint pour la science et la technologie, Armand Renucci, Attaché pour la science et la technologie.**
Date	**: 15 mai 2006**
Contact MST	**: Peggy Rematier, deputy-sdv.mst@consulfrance-sanfrancisco.org**
Numéro	**:** SMM06_049

Mots-clefs	**:Centre de recherche, interdisciplinaire, biomédical, recherche translationnelle, politique de développement scientifique et économique américaine, collaborations de recherche public/privé**
Résumé	**:Réunir biologistes, chimistes, ingénieurs, mathématiciens et informaticiens sur des projets communs, voici un des principaux défis du centre de recherche QB3, nouvelle pièce maîtresse de la politique de développement scientifique et économique de l'Université et de l'Etat de Californie.** **Des ressources scientifiques et technologiques considérables issues de trois centres universitaires de renommée mondiale ont été regroupées dans cette structure interdisciplinaire afin d'accélérer in situ ou en partenariat avec le secteur industriel, les applications biomédicales, diagnostiques et thérapeutiques, issues des recherches amont développées.**

NB : Toutes nos publications sont disponibles auprès de l'Agence pour la Diffusion de l'Information Technologique (ADIT), 2, rue Brûlée, 67000 Strasbourg (http://www.adit.fr).

SOMMAIRE

INTRODUCTION p2

I LES OBJECTIFS DU QB3 : Une recherche interdisciplinaire tournée vers la santé publique dans un cadre collaboratif public / privé p2

II ORGANISATION ET FONCTIONNEMENT DU QB3 p2

III UNE STRUCTURE ACADEMIQUE TOURNEE VERS LE SECTEUR INDUSTRIEL p4

IV LE QB3, UN OUTIL DE FORMATION INTERDISCIPLINAIRE p4

V LES MECANISMES DE FINANCEMENT DU QB3 : bâtiments et fonctionnement p5

VI LES DEFIS DU QB3 p6

CONCLUSION /LES POINTS CLE DU QB3 p7

ANNEXE 1 : CalISI p8

ANNEXE 2 : Mission Bay p9

ANNEXE 3 : Organigramme p10

INTRODUCTION

L'Université de Californie (UC) a achevé la construction d'un centre de recherche original dédié aux activités biomédicales sur son nouveau campus de Mission Bay à San Francisco.

Ce centre fait partie du 'California Institute for Quantitative Biomedical Research' ('QB3') l'un des 4 Instituts californiens pour la Science et l'Innovation (Cal ISI) créés sur l'initiative de l'Etat de Californie en 2000 (voir Annexe 1) avec pour objectif de contribuer à la dynamisation de l'économie locale.

Le QB3 associe les universités de Californie à Berkeley, San Francisco et Santa Cruz, il s'appuiera sur 4 bâtiments repartis sur les 3 campus avec pour l'heure, seul construit, le centre du campus de Mission Bay (voir Annexe 2).

I LES OBJECTIFS DU QB3 : UNE RECHERCHE INTERDISCIPLINAIRE TOURNEE VERS LA SANTE PUBLIQUE DANS UN CADRE COLLABORATIF PUBLIC / PRIVE

En s'appuyant sur une recherche fondamentale de très grande qualité, l'objectif central de l'Institut est de favoriser une recherche 'translationnelle' efficace qui permette la traduction d'avancées scientifiques en nouveaux outils applicables en santé humaine (nouvelles molécules thérapeutiques, nouveaux diagnostics etc…). Le double bénéfice, en terme de santé publique et d'économie locale, qui en est attendu guide cette initiative.

L'identification de nouvelles cibles thérapeutiques, le développement de nouveaux médicaments reposent en amont sur une compréhension approfondie au niveau moléculaire des processus physio(patho)logiques cellulaires. Ils requièrent le développement et l'utilisation de nouveaux outils qui permettent en particulier :

- Une approche plus quantitative de ces processus : puces (ADN, protéines), imagerie…
- La modélisation de ces processus au travers de toutes les composantes mises en jeu et leur intégration jusqu'au niveau de l'organisme complet : outils informatiques pour la 'Biologie des Systèmes'.
  Cette démarche, centrale, s'appuie sur des interactions multidisciplinaires entre chercheurs physiciens, chimistes, ingénieurs, informaticiens, mathématiciens, biologistes et représente ainsi une nouvelle source d'innovation.

Le QB3 a pour vocation de créer des synergies, d'une part en réunissant les compétences évoquées et en mettant à la disposition des équipes les grands instruments nécessaires à ces objectifs, d'autre part en associant le secteur industriel à ses activités allant des partenariats de recherche jusqu'à la création d'entreprises.

II ORGANISATION ET FONCTIONNEMENT DU QB3

140 groupes de recherche sont prévus dans les 4 bâtiments du QB3 dont les travaux concerneront des thèmes très variés.

Le bâtiment de Mission Bay avec 9600 mètres carrés sur 5 étages accueillera à terme 30 équipes de recherche qui s'appuieront sur différentes plate-formes : imagerie, bio-informatique, crible pharmacologique, modélisation de la structure des protéines, biologie synthétique et biologie des systèmes, recherche de molécules thérapeutiques liées à des pathologies majeures incluant les maladies infectieuses, les cancers, les diabètes, les maladies neurodégénératives...

Le recrutement, l'organisation très légère (voir Annexe 3), les moyens mis à la disposition des chercheurs et le fonctionnement du centre sont conçus pour favoriser échanges et collaborations directes.

1. Recrutement des chercheurs

Les chercheurs du QB3 sont affiliés aux universités sur lesquelles chaque centre est hébergé. A côte des chercheurs dont les laboratoires se sont délocalisés dans le bâtiment QB3 (UCSF pour le centre de Mission Bay), des profils plus originaux avec une composante interdisciplinaire sont aujourd'hui recherchés. En particulier 8 nouveaux postes au moins seront crées pour travailler sur des problématiques de la biologie des systèmes.

2. Organisation interne du QB3

Au sein du nouveau bâtiment de Mission Bay, les conditions de travail sont optimisées pour favoriser les rencontres entre chercheurs et permettre l'émergence de collaborations. En particulier, chaque étage est organisé en quartiers regroupant 4 ou 5 laboratoires articulés autour d'un espace commun convivial comprenant une pièce centrale et une aire repas avec cuisine. Dans ces quartiers, les espaces dédiés aux sciences informatiques jouxtent les laboratoires.

3. Des équipements spécifiques et de grands instruments mutualisés

La colocalisation et/ou la mise à disposition d'équipements de haute technologie très variés (structure moléculaires, génomique et protéomique à haut débit, informatique et imagerie) pour l'ensemble des équipes du QB3 (sur les trois campus et Mission Bay) est un des éléments moteurs de l'interdisciplinarité recherchée.

Sur le campus de Mission Bay, un même bâtiment regroupe le centre QB3 avec des locaux de UCSF ('Genentech Hall') et offre des équipements variés.

- Des appareils expérimentaux à 'IRM' possédant des aimants de 3 et 7 Tesla permettent de réaliser de l'imagerie médicale à haute définition sur des modèles animaux avec de multiples applications (système circulatoire : taille des vaisseaux sanguins; analyse des cartilages : évaluation de l'ostéoarthrite; détection de métastases dans les cancers invasifs, modifications morphologiques associées aux maladies neurodégénératives).
- Des équipements 'RMN' (500 et 600MHz) pour l'analyse de la structure et la dynamique des macromolécules.
- Une plate-forme de criblage pharmacologique s'appuie sur une banque de molécules maison. Cette activité traditionnelle, menée dans les sociétés pharmaceutiques, est très rarement développée en milieu académique ou en l'absence des contraintes industrielles des cribles pourront être menés sur des cibles thérapeutiques originales.
- Une plate-forme pour la fabrication de 'microarrays' a été mise en place, elle s'appuie sur des technologies développées en interne qui assurent la production à grand débit de puces à ADN (oligonucleotides) de haute densité.
- Une plate-forme automatisée pour l'expression de protéines membranaires (application dans le contexte de cribles de molécules thérapeutiques).
- De larges ressources informatiques avec une grande puissance de calcul dédiées à la modélisation.

D'autres équipements sont ou seront disponibles sur les autres campus et futurs centres du QB3 :
- Spectrométrie de masse.
- RMN à haute résolution (800 et 900MHz).
- Imagerie ESR (Spectrométrie à Résonance de Spin Electronique).
- Spectroscopie laser à haute résolution (nanoseconde).
- Cristallographie et analyse de structures protéiques aux rayons X.
- Cryo-Microscopie électronique à haute résolution.
- Nanotechnologie biomoléculaire (création de sondes pour la mesure de signaux biologiques à l'échelle de la molécule unique).

III UNE STRUCTURE ACADEMIQUE TOURNEE VERS LE SECTEUR INDUSTRIEL

En s'appuyant sur ses spécificités (regroupements interdisciplinaires, présence de grands équipements), un des objectifs du QB3 est de développer des interactions de toute nature entre les entreprises privées et ses laboratoires. Des partenariats sont envisagés depuis la recherche amont avec des prises de brevets communs jusqu'au développement ou co-développement de nouvelles molécules ou technologies à vocation diagnostic ou thérapeutique (recherche 'translationnelle').

Au sein du centre de Mission Bay, deux personnes sont chargées de promouvoir le QB3 auprès des entreprises. Leur rôle consiste à démarcher les sociétés pour développer des projets en collaboration. Ils doivent aussi assurer la promotion du QB3 en encourageant en particulier les donations (partie V). Des accords ont d'ores et déjà été signés. Avec General Electrics, le centre va développer une nouvelle technologie IRM (Imagerie à Résonance Magnétique) à haut champ afin d'améliorer la sensibilité et la spécificité de l'imagerie des cancers pour des diagnostics très précoces.

A coté de cette recherche de partenariats, le centre de Mission QB3 a mis en place un incubateur dans ses locaux, plus particulièrement destiné à de très jeunes entreprises issues du monde académique. 4 entreprises se sont déjà installées dans les locaux, 2 issues des recherches de laboratoires de UCSF et 2 issues de recherches en collaboration avec UCSF. Les 'start-up' bénéficient dans ce contexte d'espaces nus et peuvent accéder aux services partagés décrits précédemment (paragraphe II-3) sous des conditions privilégiées restant encore à définir. Les 'start-up' concernées pourront aussi profiter des conseils en création d'entreprises du 'Centre de Bioentreprenariat' (paragraphe IV). L'incubateur du QB3 fonctionne comme un 'hôtel d'entreprise': il accueille les jeunes sociétés mais ne prend pas de parts au capital de l'entreprise et ne fournit pas d'employés.

Enfin, afin de contribuer à la coordination et l'orientation des activités du QB3 en la matière, un organe consultatif, composé de responsables d'entreprises leaders en biotechnologies et de capital risque, a été mis en place.

IV LE QB3, UN OUTIL DE FORMATION INTERDISCIPLINAIRE

Un autre objectif du QB3 est d'assurer une formation pluridisciplinaire en particulier à l'interface des sciences de la vie et de l'ingénierie. Les étudiants des universités affiliées sont bien sur associés aux activités de ses laboratoires mais le centre cherche également à accueillir des étudiants étrangers. Cette orientation vise à favoriser la mise en place de coopérations internationales en matière de recherche et à permettre ainsi une diversification des financements

(partie V). Dans ce cadre un accord de collaboration a été signé entre UCSF et l'université de Pekin pour des échanges d'étudiants.

Dans le cadre de sa politique d'interactions avec le milieu industriel, le QB3 propose aux étudiants de l'Université de Berkeley des stages dans les laboratoires des sociétés partenaires comme Amgen, Genentech, Gilead et Kosan Biosciences. Son activité de formation et de sensibilisation aux spécificités du monde des biotechnologies va plus loin puisque le QB3 s'est doté du premier centre d'entreprenariat spécialisé en biologie des Etats-Unis, le 'Center for Bio-Entrepreneurship' (CBE). Celui-ci a pour mission de former la communauté scientifique (étudiants, chercheurs et entrepreneurs) à l'entreprenariat et au 'biobusiness' ainsi que de contribuer à développer un réseau d'entrepreneurs permettant l'échange d'expériences dans le secteur des sciences de la vie. Le centre organise des conférences, assure des formations, accompagne les entrepreneurs dans leurs démarches...

V LES MECANISMES DE FINANCEMENT DU QB3 : BATIMENTS ET FONCTIONNEMENT

1. La construction des bâtiments

Pour les 3 campus, le projet du QB3 représente un budget de 900 millions de dollars. Un système de financements qui repose principalement sur les capitaux privés et des emprunts a été mis en place.

Pour le bâtiment du campus de Mission Bay, seul réalisé à ce jour, l'Etat apporte 100 millions de dollars et la ville de San Francisco fourni les 17 hectares de terrain du campus de UCSF sur lequel le centre est construit. Le reste du budget est financé par des dons privés et des emprunts auprès des banques. Le QB3 base le remboursement de cet emprunt notamment sur les futures redevances issues des brevets de ses laboratoires.

2. Le budget de fonctionnement

Chaque chef de laboratoire ('Principal Investigator', 'PI') est payé par son université d'affiliation (Pour le QB3 de Mission Bay par UCSF). Le fonctionnement propre de son laboratoire ainsi que les salaires des thésards et 'post-doc' sont financés par les sources classiques 'grants' fédéraux ou nationaux, les fondations caritatives et à terme les partenariats industriels sollicités.

Le budget de fonctionnement général du bâtiment de Mission Bay est estimé à 2.5 millions de dollars par an. Il est assuré par les 'contributions' prises sur les financements de recherche obtenus par les laboratoires (représentant environ 1/3 des sommes attribuées) et l'Université. L'Etat de Californie ne subventionne qu'une faible partie du fonctionnement du centre, à hauteur de 5% du budget total et il est prévu que le reste soit couvert par les dons privés au centre (activité de 'FundRaising')

VI LES DEFIS DU QB3

De nombreuses questions sont posées quant au fonctionnement et aux objectifs définis par le QB3.

1. La mise en place de projets interdisciplinaires collaboratifs

Le seul regroupement de groupes multidisciplinaires au sein d'un même bâtiment est une condition nécessaire pour assurer une dynamique génératrice de collaborations mais est-elle suffisante ? Pour certains la délocalisation de laboratoires de UCSF sur le campus de Mission Bay a été, au moins à court terme, motivée par l'opportunité de bénéficier de meilleurs locaux avec leurs équipements. La promotion de projets fédérateurs d'ampleur ou la définition de grandes orientations scientifiques avec des incitations spécifiques pourraient être nécessaire pour initier de réelles interactions.

A l'échelle du QB3, avec 4 bâtiments sur 3 campus (éloignés de 30 à 100km) il est vraisemblable que chaque bâtiment fonctionnera de manière autonome (favorisé par l'appartenance des 'PI' à leurs universités respectives et une direction souple de l'Institut) avec ses spécificités en terme de compétences, d'équipements et donc potentiellement d'objectifs. Là aussi, la recherche d'interactions entre centres doit être basée sur des projets transversaux suffisamment larges. Les collaborations mises en place avec le secteur industriel pourraient servir de levier en ce sens (paragraphe VI-2).

2. La promotion du centre auprès des entreprises : la nécessite de comprendre leurs besoins

La mise en place de collaborations avec le secteur industriel est un des objectifs majeurs du QB3 en particulier dans le contexte de son financement (paragraphe VI-3). Le principal enjeu consiste à attirer les entreprises. En amont cela nécessite de cerner leurs attentes avec une connaissance suffisamment approfondie de leur activité et de leur stratégie. En aval du côte QB3, une offre la plus structurée possible est également nécessaire (paragraphe VI-1). Au-delà des Etats-Unis, l'Institut cherche à établir des liens en Asie.

3. Assurer le développement de l'incubateur

Une composante sur un plus long terme de la dynamique du centre est basée sur la mise en place d'un incubateur dans ses locaux. L'attraction du centre liée à ses équipements et à un environnement académique de qualité, d'autant plus important si la 'start up' est issue de UCSF, est contrebalancée par la concurrence des sites au sud de San Francisco où, avec des prix de loyer moins élevés, sont concentrés investisseurs et entreprises de biotechnologies. Cette concurrence est déjà sensible sur le campus de Mission Bay où malgré des avantages variés (fiscaux etc…) les tentatives d'attirer des entreprises existantes ont rencontré un succès très limité (deux entreprises sont concernées, à ce jour 5'Therapeutics et Sirna Therapeutics en cours d'installation, voir Annexe 2).

4. Le financement du centre et de ses activités

Le système de financement du QB3 décrit au paragraphe V repose sur plusieurs sources dont le futur est incertain. D'une part le remboursement des emprunts contractés en particulier est basé sur les futurs revenus générés par la commercialisation des innovations issues des recherches menées au QB3. Il seront, au moins les premières années, probablement très insuffisants (le service de transfert de technologies de UCSF a indiqué que traditionnellement, dans le domaine des sciences de la vie, 80% des inventions rapportent moins de 10 000 dollars par an) et ne pourront contribuer au fonctionnement direct du QB3. D'autre part, les financements issus de l'Etat et de l'Université de Californie, essentiels à l'heure actuelle, sont en constant recul ces dernières années et les 'grants federaux' (NIH) deviennent de plus en plus compétitifs.

Dans ce contexte et à court terme, la viabilité et le développement du QB3 en relation avec ses objectifs spécifiques nécessiteront vraisemblablement de trouver des sources alternatives de financement (paragraphe V-2).

CONCLUSION / LES POINTS CLE DU QB3

- **3 campus avec 900 millions de dollars d'investissement**
- **Centres de recherche interdisciplinaire et 'translationnelle' en sciences de la vie**
- **Une politique de développement basée sur une collaboration public/privé**
- **Forces**
  - Regroupement de 140 groupes de recherche multidisciplinaires dans une structure organisée pour assurer les échanges
  - Mise à disposition des chercheurs de grands instruments mutualisés
  - Intégration des campus universitaires de UC San Francisco, UC Berkeley et UC Santa Cruz
- **Défis à relever**
  - Générer des projets interdisciplinaires collaboratifs au sein et entre les centres des 3 campus
  - Promouvoir le centre auprès des entreprises pour attirer leurs fonds et leurs collaborations
  - Financer les investissements et le fonctionnement du centre

ANNEXE 1

Les 'Cal ISI', des instituts dédiés aux partenariats publics / privés : une solution californienne pour soutenir la croissance économique

L'Institut 'QB3' est un des 4 '*California Institutes for Science and Innovation*' ('Cal ISI'). Ces Instituts ont été fondés en 2000 pour répondre à une décision politique ambitieuse de l'Etat de Californie visant à soutenir la recherche dans des domaines clés pour sa croissance économique.

Dédiés à la biomédecine, la bio-ingénierie, les nanosystèmes, les télécommunications et les technologies de l'information, ils disposent au total d'une enveloppe budgétaire de 400 millions de dollars sur 4 ans. Ces instituts ont pour mission, au travers de partenariats, de créer des centres de recherche de classe mondiale en combinant une recherche académique d'excellence avec celle du secteur privé.

L'objectif est de mettre en place une nouvelle dynamique en terme d'innovation technologique qui permettrait d'une part à la Californie de maintenir et de conforter sa position de 'leader' dans ces domaines stratégiques en continuant en particulier d'attirer les meilleurs chercheurs et d'autre part de stimuler la création de nouvelles entreprises et d'améliorer la compétitivité des entreprises locales

Les instituts mandatés par le gouvernement sont hébergés par les universités de Californie sur leur campus et sont opérés dans le cadre d'un partenariat entre Université, Etat et secteur industriel.

QB3	CNSI	Cal-(IT)^2	CITRIS
California Institute for Quantitative Biological Research	**California nanosystems Institute**	**California Institute for Telecommunications and Information Technology**	**Center for Information Technology Research in the Interest of Society**
UC San Francisco UC Berkeley UC Santa Cruz	UC Los Angeles UC Santa Barbara	UC San Diego UC Irvine	UC Berkeley UC Davis UCMerced UC Santa Cruz

Les points clés des Cal ISI :

- Partenariats entre Université, Industrie et Etat
- Effet de levier sur les investissements de l'Etat
- Effet de moteur pour l'économie de l'Etat de Californie

Pour plus d'informations :
http://www.ucop.edu/california-institutes/about/about.htm

ANNEXE 2

Création *de novo* d'un 'cluster' en biotechnologies pour la santé à San Francisco : le centre de biosciences de 'Mission Bay'

La ville de San Francisco mène depuis 1999 une politique de grande ampleur pour le développement du secteur des biotechnologies *intra-muros*. L'ambition est de créer à l'échelle de 20 ans, un pôle biotechnologique majeur dans la ville afin de retirer un bénéfice direct de ce secteur d'activité clé dont le centre de gravité actuel est situé au sud dans la 'Bay Area' avec les 'clusters' de Palo Alto, Burlingame, Foster City, South San Francisco.

Installé sur les 17 ha de Mission Bay, débarrassé de ses anciennes friches industrielles, le '*Mission Bay Bioscience Center'* a pour vocation d'accueillir des instituts de recherche et des entreprises biotech en les intégrant dans un tissu urbain (habitats, commerces etc…), un ensemble de mesures incitatives ont été mises en place (en particulier sur le plan fiscal) pour favoriser l'ensemble de ces implantations.

L'Université de Californie de San Francisco (UCSF) constitue un des principaux moteurs de ce projet avec l'implantation sur les terrains d'un nouveau campus. Trois nouveaux bâtiments de recherche ont d'ores et déjà été construits : le 'Genentech Hall', le 'Arthur and Toni Rembe Rock Hall' et le centre du QB3 complétés par une résidence universitaire. Un centre de conférence, une bibliothèque et un centre sportif, regroupés dans un même bâtiment, favorisent les rencontres tout aussi bien professionnelles qu'informelles et contribuent à l'animation du campus. Dans le futur, le campus doit accueillir notamment des structures hospitalières liées à UCSF. A coté, 3 'Gladstone Institutes', dédiés aux recherches sur l'athérosclérose, le HIV et la maladie d'Alzheimer ont été édifiés.

L'implantation de sociétés de biotechnologies a modestement démarré avec deux sociétés présentes sur le campus. Un groupe financier spécialisé en sciences de la vie a investi dans un bâtiment et propose des locaux pour des 'start up' de biotech et des 'Venture Capitalist' ('VC').
L'objectif est de créer à terme plus de 9000 nouveaux emplois liés à l'université et de 20 000 nouveaux emplois pour l'ensemble du pôle.

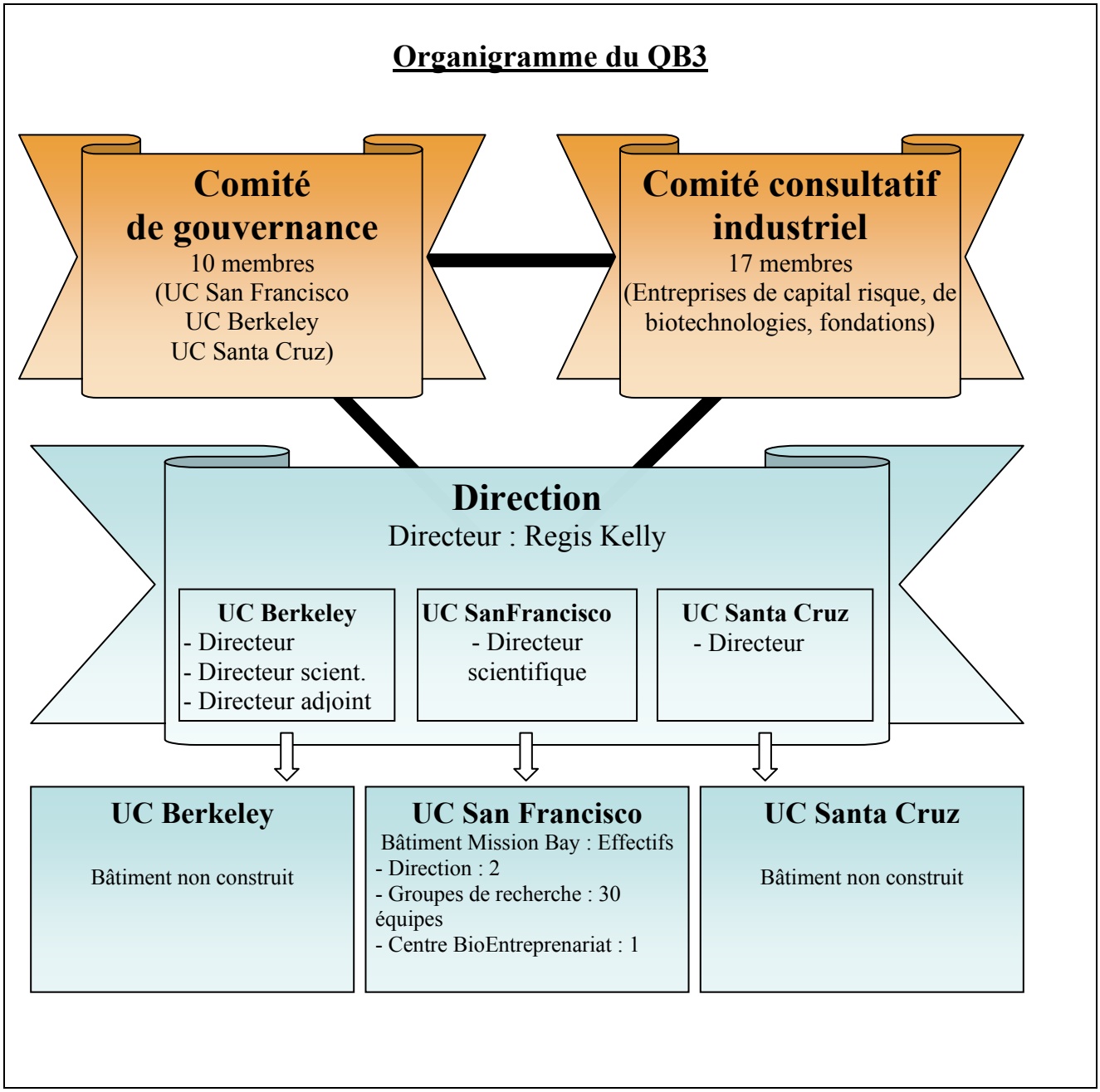
Les points clés du 'cluster' de Mission Bay :

Le plus grand projet de développement urbain à San Francisco depuis la création du Golden Gate Parc en 1870.

Une initiative de la ville de San Francisco pour créer ex-nihilo un cluster de biosciences autour du nouveau campus de l'Université de Californie à San Francisco
avec pour objectif de soutenir le développement économique local et la création d'emplois.

Pour plus d'informations :
http://pub.ucsf.edu/missionbay/

ANNEXE 3


Organigramme du QB3
Comité de gouvernance
10 membres
(UC San Francisco
UC Berkeley
UC Santa Cruz)
Comité consultatif industriel
17 membres
(Entreprises de capital risque, de biotechnologies, fondations)
Direction
Directeur : Regis Kelly
UC Berkeley
- Directeur
- Directeur scient.
- Directeur adjoint
UC SanFrancisco
- Directeur scientifique
UC Santa Cruz
- Directeur
UC Berkeley
Bâtiment non construit
UC San Francisco
Bâtiment Mission Bay : Effectifs
- Direction : 2
- Groupes de recherche : 30 équipes
- Centre BioEntreprenariat : 1
UC Santa Cruz
Bâtiment non construit