

L'AGEFI, LUNDI 27 MARS 2006

**DISTINCTION -**

## **Des adaptateurs universels qui modifient les médicaments**

*Le Prix Ecllosion 2006 a été décerné avant-hier à Paolo Botti pour sa méthode novatrice, lors du Bio Innovation Day à Genève.*

**LARA PIZURKI**

De nombreux traitements pourraient être bénéfiques s'ils n'étaient pas rapidement détruits par l'organisme ou s'ils étaient mieux tolérés par les patients. C'est à ce problème que s'est attaqué Paolo Botti, chercheur au Centre Médical Universitaire (CMU) de Genève et lauréat du Prix Ecllosion de cette année. Fort de son expérience de dix ans dans l'industrie de la biotechnologie, le docteur en biochimie propose une solution qui pourrait bien changer la donne dans le domaine des protéines thérapeutiques.

Il existe déjà des techniques pour améliorer les propriétés cliniques de certaines d'entre-elles. «Pour cela, on couple des protéines médicaments à différents types de molécules pour augmenter leur résistance à la dégradation enzymatique ou pour diminuer leur réponse immunogénique», explique le scientifique. L'une des méthodes les plus connues est la «pegylation», qui consiste à ajouter des molécules de polyéthylène glycol (PEG) à la protéine cible. C'est par exemple le cas du Pegasys de Roche, qui traite de l'hépatite B et C au moyen d'une protéine, l'interféron, entourée de son cortège pegylé. Les petits gardes du corps protègent ainsi le précieux cargo de l'attaque des enzymes sanguins, ce qui prolonge son temps de survie dans le corps.

### **Limiter les injections tout en préservant l'efficacité**

«La technique standard employée pour conjuguer les polymères de PEG aux protéines présente toutefois des désavantages importants», souligne Paolo Botti. Cela induit une perte de la puissance d'activité du médicament, car les chaînes de PEG sont encombrantes et diminuent l'accès aux sites actifs des protéines. Il n'est donc possible d'en conjuguer qu'un nombre restreint, ce qui aboutit à un compromis entre l'efficacité du traitement et sa durée de vie.

L'idéal serait de protéger le médicament contre les assauts enzymatiques, tout en gardant son potentiel thérapeutique intact. «Les PEG sont généralement couplés aux protéines de façon irréversible», précise le chercheur. C'est là qu'intervient la méthode mise au point avec son groupe: «nous avons trouvé le moyen de rapprocher les molécules par des liaisons solides, mais non permanentes, de façon à ce que le médicament soit libéré petit à petit dans l'organisme».

Le biochimiste emploie une recette qui a déjà fait ses preuves avec de petites molécules, telles que les antibiotiques ou la cortisone, celles administrées sous la forme dite «retard». Une technologie qu'il a réussi à adapter à des macromolécules, comme les peptides et les protéines, sans qu'elles ne soient endommagées. «Les chaînes de PEG sont couplées au médicament par des liaisons chimiques particulières, les esters, qui ne sont détruites que de façon sélective, notamment par les enzymes estérases».

### **Un potentiel de marché de milliards de dollars**

La structure de ces petits ponts biodégradables affecte leur vitesse de dégradation, un paramètre sur lequel mise le biochimiste pour produire des médicaments relâchés de manière contrôlée dans le temps. Last but not least, ce type de liaison permet de conjuguer divers types de chaînes protectrices à différentes protéines cibles. «Il sera en principe possible de coupler n'importe quel polymère homologué par les autorités sanitaires à une vaste gamme de protéines thérapeutiques», se réjouit l'entrepreneur.

Paolo Botti pense notamment aux traitements chroniques administrés jusque-là par des injections répétées: «pour faire le saut vers les formes orales, nous pourrions attacher au médicament des molécules qui facilitent son absorption à travers la muqueuse digestive». Les thérapies du système nerveux central sont également sur le devant de la scène, car elles peuvent être couplées à des «passagers chimiques» pour traverser la difficile barrière hémato-encéphalique. D'autant plus que les estérases sont très actives dans cet organe.

Les peptides et protéines thérapeutiques constituent un marché de plusieurs milliards de dollars. Le développement d'une plateforme technologique pour la mise au point de formes retard et non invasives devrait donc avoir un impact majeur dans ce secteur. «Rien qu'aux Etats-Unis, le marché des «drug delivery systems» pesait 44 milliards en 2003, un montant qui devrait atteindre près de 74,5 milliards en 2008», rapporte le lauréat, qui bénéficiera d'une évaluation approfondie de son projet et du soutien professionnel de l'incubateur lémanique Ecllosion pour amorcer sa concrétisation.