

Le rideau se lève sur les aptamères

Petites molécules tridimensionnelles aux propriétés de liaison ou catalyse, les aptamères ont des applications infinies. Le marché, bridé pendant deux décennies, est appelé à prendre une ampleur comparable à celui des anticorps. Focus sur leur potentiel.

Les ARN et les ADN ont la capacité de former des structures dans l'espace grâce à une variété d'interactions. Ils assurent ainsi de nombreuses fonctions dans l'organisme, telles que relais de l'information génétique, enzyme, interactions avec des protéines. Cette propriété de repliement est exploitée dans les aptamères : ces courtes séquences de quelques dizaines de nucléotides ADN ou ARN simple brin sont synthétisées chimiquement et sélectionnées pour fixer des ligands spécifiques ou catalyser des réactions. La méthode principale d'identification des aptamères, SELEX (*Systematic Evolution of Ligands by EXponential enrichment*) a été mise au point dans les années 1990 et protégée par une série de brevets. Elle repose sur une approche combinatoire qui consiste à générer une population aléatoire d'aptamères candidats, en général 10^{13} - 10^{15} séquences différentes, flanquées de deux séquences constantes, indispensables aux étapes enzymatiques du processus de sélection. L'activité catalytique recherchée ou l'affinité pour une cible agissent comme agents de sélection. Puis on sépare les candidats intéressants, qui sont ensuite amplifiés, et ce processus est répété durant plusieurs cycles afin d'obtenir l'aptamère recherché. Les polymérases bactériennes répliquant les séquences de manière peu fidèles peuvent introduire une variable évolutive souhaitée dans cette sélection.

Une méthode plus récente (*Selkiss*) permet de sélectionner des aptamères de seconde génération (*aptaswitches*) à partir de ligands en solution : ceux-ci génèrent directement un signal lors de leur liaison à un ligand. Dans le milieu académique, la recherche sur les aptamères n'a jamais cessé. Utilisés comme outils de biologie moléculaire, ils ont contribué à la compréhension des interactions entre acides nucléiques et protéines. Ils ont en outre des usages similaires à ceux des anticorps, sont très sélectifs et ont une affinité pour leur cible de l'ordre du nanomolaire. Plus faciles à produire que les anticorps car ne dépendant pas de cultures cellulaires ou d'animaux, ils sont plus constants, modifiables chimiquement, et se conservent bien. Ils

ont ainsi des applications diagnostiques et analytiques dans d'autres domaines que la biologie. Du point de vue thérapeutique, dans un contexte où l'on cherche à réduire les effets secondaires des molécules actives, les aptamères offrent la possibilité de cibler les cellules destinataires en reconnaissant des épitopes de surface. On peut les associer à des agents chimiothérapeutiques, des ARN interférents, des nanoparticules aux propriétés variées, des liposomes renfermant les agents thérapeutiques et bien d'autres encore.

■ MAUDE BERNARDET

« Il ne faut pas se laisser rebuter de prime abord par les brevets déposés »

L'avis de Nicolas Marro, conseil en propriété industrielle au cabinet Beau de Loménie

« Plusieurs brevets ont protégé l'évolution des technologies des aptamères depuis plus de 20 ans. Pourtant, ces brevets ne constituent pas forcément un verrou empêchant de poursuivre des recherches sur le sujet. Dans la plupart des pays, les brevets n'ont pas pour vocation d'empêcher une société de faire de la R&D sur l'objet d'une invention brevetée. Si une société a des ambitions commerciales, il est essentiel de vérifier si les brevets existants sont toujours en vigueur ou non, d'étudier leur portée, et éventuellement de regarder leur validité. Il faut également se projeter et se demander quelle sera la situation des brevets au moment de la mise sur le marché d'un produit. On peut par ailleurs choisir de négocier avec l'entreprise qui détient les brevets pertinents une licence d'exploitation. Les concessions de licences brevets sont courantes dans le domaine des biotechnologies ! Plusieurs accords de licence existent entre différents acteurs dans le domaine des aptamères ».

Depuis le début de l'épidémie de grippe qui touche la France, 52 personnes sont décédées en réanimation à l'hôpital début janvier. Durant la première semaine de 2017, l'incidence du virus a augmenté de 66,27 % selon l'Institut de recherche pour la valorisation des données de santé (IRSAN). Alors que les personnes de plus de 65 ans étaient d'abord plus touchées, c'est aujourd'hui le cas des enfants (0-14 ans). Les analyses faites par le CNR des virus influenzae montrent que le virus grippal de type A (H5N2) est le plus répandu. Selon le modèle de prévision reposant sur les données historiques et sur le réseau IMS-Health, le pic de l'épidémie est proche sans qu'on puisse prévoir vraiment quand, rapporte le réseau Sentinelles.

PIQUR Therapeutics AG, une société pharmaceutique suisse au stade clinique, et Pierre Fabre, le deuxième groupe pharmaceutique privé français, ont signé le 11 janvier un accord pour le développement de PQR309, le composant phare de PIQUR en dermato-oncologie. Ce partenariat exclusif va permettre aux équipes de ces deux entités de travailler ensemble à l'évaluation et au développement de formulations dermatologiques de l'inhibiteur PI3K/mTOR pour de multiples indications thérapeutiques. A l'issue du premier stade de cette collaboration, s'ouvrira à Pierre Fabre l'option de démarrer des négociations exclusives pour licencier les droits au niveau global concernant ce programme dans des cancers de la peau.

Bpifrance et la région Occitanie accordent à Sensorion une aide à l'innovation de près d'un million d'euros pour soutenir le développement de sa plateforme de criblage. Ce financement non-dilutif sous forme d'un prêt à taux zéro pour l'Innovation (PTZI1) de 950 K€ contribuera à renforcer la capacité de criblage à haut contenu de nouveaux candidats médicaments pour le traitement des pathologies de l'oreille interne.