

IMMUNITÉ

Créateur d'anticorps sur mesure

Les anticorps sont un outil central dans l'arsenal thérapeutique de lutte contre les cancers. Mabqi, une spin-off de l'Inserm créée en 2017, en conçoit désormais sur mesure pour le compte d'entreprises biopharmacologiques. Mais la société s'attelle également au développement de molécules anticancéreuses pour ses propres recherches.

Les anticorps sont des protéines spécifiques produites par l'un de nos types de cellules immunitaires, les lymphocytes B. Ils ont pour rôle de s'attacher à des cibles, comme des virus, des bactéries ou des cellules tumorales, afin que notre système immunitaire les identifie et les élimine impitoyablement. Découverts il y a plus d'un siècle par les physiologistes Jules Héricourt et Charles Richet en France, et Emil Adolf von Behring en Allemagne, plus d'une centaine d'anticorps sont aujourd'hui utilisés en immunothérapie : chacun d'entre eux est spécifique d'une cible particulière. Aujourd'hui, des entreprises se sont même spécialisées dans l'identification de nouveaux anticorps humains qui répondent à des cahiers des charges précis (ciblage d'une cellule, robustesse, facilité de production...), et dont le potentiel pourrait guider le développement de nouveaux médicaments. C'est le cas de Mabqi, une spin-off de l'Inserm créée en 2017 par une poignée de chercheurs, parmi lesquels le pharmacologue **Pierre Martineau**, directeur de recherche Inserm. Ce dernier, que nous avons rencontré avec Sylvain Yon,

Pierre Martineau : unité 1194 Inserm/Centre de lutte contre le cancer/Institut du cancer de Montpellier/Université de Montpellier, Institut de recherche en cancérologie de Montpellier, équipe Criblage fonctionnel et ciblage du cancer



➡ Amplification de l'ADN in vitro par PCR pour produire des clones d'un segment spécifique de l'ADN

© Inserm/François Guénet

directeur général de la société, n'a pourtant pas cru dès le départ au potentiel de cette démarche entrepreneuriale, fortement liée à ses travaux académiques.

À la recherche de sa voie

Diplômé de Polytechnique en 1985, Pierre Martineau n'est cependant pas un fervent de l'école. « Je n'ai intégré l'X que parce que j'hésitais sur le choix du domaine où m'investir », raconte le scientifique. Il opte finalement pour la biotechnologie en réalisant sa thèse de microbiologie à l'institut Pasteur à Paris. Durant cette période, il découvre l'immunologie. Son intérêt pour le sujet le pousse à rejoindre en 1994 le laboratoire de Grégory Winter à Cambridge, pionnier dans l'ingénierie des anticorps monoclonaux – c'est-à-dire produits par une même lignée de lymphocytes B. Pierre Martineau y

mène son stage postdoctoral où il participe aux recherches autour des technologies de production des anticorps thérapeutiques [sir Grégory Winter obtiendra le prix Nobel de chimie en 2018 pour ces réalisations, ndlr]. « Je travaillais sur des aspects fondamentaux, à savoir la stabilité de fragments d'anticorps dans des milieux non physiologiques. À l'époque, nous ne nous intéressions pas du tout aux possibles applications thérapeutiques », précise le chercheur. Il s'imprègne cependant des technologies de production des anticorps. En 1997 il rentre en France, puis pose ses valises à Montpellier un an plus tard en tant que chercheur Inserm, au sein du laboratoire dirigé par Bernard Pau. L'objectif ? Poursuivre ses travaux sur l'ingénierie des anticorps et des protéines... toujours sans la moindre ambition liée au soin.

➡ L'équipe de la société montpelliéraine Mabqi, spécialisée dans la découverte d'anticorps monoclonaux humains



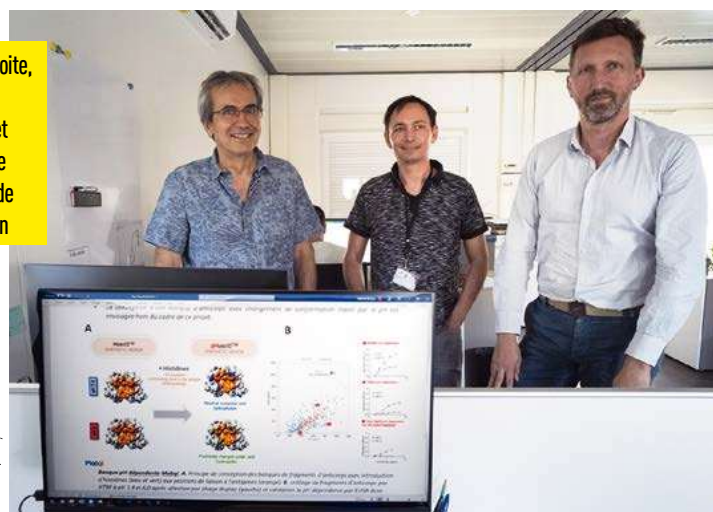
© Inserm/François Guénet

Celle-ci émerge en 2010 via la création de l'Institut de recherche en cancérologie de Montpellier (IRCM). En 2011, l'équipe participe à la création du laboratoire d'excellence Mabimprove. Rassemblant 25 autres équipes à Tour et à Montpellier qui travaillent au développement des anticorps thérapeutiques, elle octroie au chercheur un formidable réseau de compétences, dont il peut s'inspirer. Trois ans plus tard, sous l'impulsion de Bruno Robert, chercheur spécialiste des anticorps dans une autre équipe de l'IRCM, Inserm Transfert contacte le chercheur : « Ils souhaitent développer des anticorps à destination de laboratoires Inserm dont les projets impliquaient l'utilisation de ces protéines, mais qui ne disposaient pas de la technologie nécessaire pour les identifier [à savoir le *phage display*, technique in vitro utilisant des bactériophages[❖], ndlr]. Un des tout premiers anticorps développé et breveté était dirigé contre le récepteur de l'orexine de type 1, impliqué dans les cancers digestifs, pour le laboratoire du directeur de recherche Inserm **Alain Couvineau**, à Paris ». Une plateforme académique, GenAc, est alors créée et localisée à l'IRCM. Fonctionnant de manière très étroite avec l'équipe de Pierre Martineau, elle bénéficie également des compétences du chercheur Inserm **Bruno Robert**, qui intègre l'équipe en 2015, en matière de validation des anticorps sur le modèle animal. À partir de ses banques d'anticorps humains, GenAc est capable de sélectionner les fragments d'anticorps qui ciblent un antigène d'intérêt du laboratoire commanditaire. Le service rendu par GenAc aux académiques suscite le plus vif intérêt des industriels... auxquels la plateforme publique n'était pas destinée. L'idée de créer une structure commercialisant ce service auprès des laboratoires privés est alors sur les rails.

Au service des entreprises

« Personnellement, je n'y croyais pas vraiment, avoue, rieur, Pierre Martineau. Je ne voyais pas quel modèle d'affaires nous pouvions mettre en place. Puis je me suis dit qu'en l'absence de risque financier, il fallait tenter quelque chose. » Et pour cause, le modèle envisagé est une société fournissant un service aux entreprises, qui paient un prix couvrant les coûts de développement. Convaincu, le chercheur, accompagné de Bruno Robert, Bernard Pau et trois autres scientifiques créent Mabqi en septembre 2017. L'activité démarre réellement au printemps

➔ De gauche à droite, les cofondateurs Pierre Martineau et Gautier Robin, et le directeur général de Mabqi, Sylvain Yon



© Inserm/François Guéniot

2018, notamment grâce à l'arrivée de Sylvain Yon, serial entrepreneur dans le domaine des biotechs.

« L'activité de Mabqi est d'identifier un anticorps qui vise une cible et possède des caractéristiques précises, comme pénétrer dans la cellule ou avoir un effet antagoniste[❖] », indique Sylvain Yon. Et Pierre Martineau d'ajouter : « Nous livrons ainsi une séquence d'acides aminés qui compose l'anticorps et répond à un cahier des charges (cible visée, inhibition ou activation de réactions cellulaires, mode de production...) établi par le client. Ensuite, ce dernier peut éventuellement la protéger par un brevet, puis produire l'anticorps en grandes quantités. » En quelques mois, l'entreprise s'est fait connaître sur le marché, notamment par la qualité des anticorps conçus, comme leur robustesse ou la facilité à les produire en masse. En 2020, la *spin-off* comptait ainsi six salariés... Aujourd'hui, ils sont seize. Cette année-là, les fondateurs de Mabqi ont aussi décidé de lancer « le deuxième étage de la fusée », à savoir développer des anticorps thérapeutiques pour lesquels l'entreprise engagerait ses propres recherches en vue d'en faire des médicaments. « Notre environnement académique est l'oncologie. De fait, nous envisageons des anticorps visant des tumeurs », expose le dirigeant qui ne nous révélera pas les cancers concernés par sa stratégie. Les premières cibles thérapeutiques que vise Mabqi devraient être rendues publiques en juin 2023, lors du BIO, le congrès international de biotechnologie qui se tiendra à San Diego. Le rendez-vous est pris.

Pascal Nguyen

❖ **Bactériophage (ou phage)**. Virus infectant des bactéries

❖ **Effet antagoniste**. L'anticorps bloque ou diminue l'effet physiologique de la cellule ciblée

Alain Couvineau : unité 1149 Inserm/CNRS/Université de Paris, Centre de recherche sur l'inflammation

Bruno Robert : unité 1194 Inserm/Centre de lutte contre le cancer/Institut du cancer de Montpellier/Université de Montpellier, Institut de recherche en cancérologie de Montpellier, équipe Criblage fonctionnel et ciblage du cancer

RETOUR SUR...

Orixha a le vent en poupe

Créée en 2018, la *spin-off* Orixha a mis au point un dispositif médical fondé sur la ventilation liquidienne des poumons. Il permet d'abaisser la température du corps à 33 °C en 30 minutes, contre 4 heures avec les techniques conventionnelles. Ce délai raccourci octroie de meilleures chances de survie aux victimes réanimées après un arrêt cardiaque. Nous avons rencontré l'équipe début 2020*. Depuis, elle a validé la performance et la sécurité de son prototype in vivo. Fin 2021, elle réalise une levée de fonds de deux millions d'euros pour le lancement de son essai clinique dont les résultats sont attendus en 2023. En mars dernier, elle a remporté le prix de l'Innovation lors de Medi'Nov, organisée par Lyonbiopôle.

* voir S&S n° 46, Entreprendre « Sauver des vies avec la ventilation liquide », p. 40-41