



PRESENTATION DE GENSET
pour l'ASSOCIATION FRANCAISE
CONTRE LES MYOPATHIES

I - La Société

GENSET est une entreprise de biotechnologie française, créée à Paris en Novembre 1989 pour développer et commercialiser l'ensemble des applications de l'ADN de synthèse. Elle est dirigée par ses fondateurs, Pascal Brandys, Président Directeur Général et Marc Vasseur, Directeur Général, Recherche et Développement.

GENSET est active dans les trois domaines complémentaires suivants :

- Production et commercialisation d'oligonucléotides synthétiques ;
- Développement et commercialisation de systèmes d'analyse génétique ;
- Recherche sur les applications thérapeutiques de l'ADN.

La synergie entre ces trois segments fait de GENSET une entreprise tout à fait originale, dont la croissance est due à l'étroite coordination de ses activités de recherche, de production et de commercialisation.

En Janvier 1993, GENSET a créé une filiale à 100% de production et de commercialisation à San Diego, Californie, GENSET Corporation. En Mai 1994, GENSET s'est également implantée au Japon, par la création d'une filiale commerciale, GENSET K.K., détenue à 100%.

GENSET dispose d'un personnel très qualifié, réparti à égalité entre les opérationnels et la R&D. L'effectif actuel est de 80 salariés : 66 à Paris, 12 à San Diego et 2 à Tokyo.

En cinq ans, GENSET est devenu le premier producteur mondial d'ADN de synthèse, en se spécialisant sur les marchés industriels, et sur les projets génome.

II - La Recherche

La R&D constitue l'environnement principal de l'entreprise, puisque la quasi-totalité des produits sont aujourd'hui destinés à la recherche et que plus de 50% de son activité est consacré à la R&D.

Un effort considérable de R&D est consenti par l'entreprise, avec plusieurs objectifs :

- Maintenir sa position de leader pour les techniques de synthèse et de purification de l'ADN, et ceci pour toutes les applications ;

- Développer des produits à haute valeur ajoutée fondés sur l'ADN synthétique.

La principale vocation de GENSET est le développement de médicaments à base d'oligonucléotides capables de réguler l'expression des gènes impliqués dans les maladies humaines. GENSET utilise sa propre technologie pour le développement de nouvelles applications thérapeutiques de ces molécules.

Les deux étapes principales de la régulation de l'expression génique sont la transcription et la traduction. GENSET est impliquée dans la mise au point de thérapeutiques interférant à ces deux niveaux. Au niveau de la *transcription*, l'approche de GENSET est d'utiliser la version synthétique d'un site de fixation d'un facteur de transcription. GENSET a mis au point ces nouvelles molécules leurres qui empêchent la transcription du gène ciblé. GENSET est la seule entreprise de biotechnologie qui développe des médicaments à base d'oligonucléotides ciblant les facteurs de transcription.

Pour ce qui concerne la *traduction*, GENSET a développé des oligonucléotides antisens stables composés d'ADN synthétique qui inactivent l'ARN messenger responsable de la production de protéines spécifiques.

Tant au niveau de la transcription que de la traduction, GENSET se concentre sur l'utilisation d'oligonucléotides stabilisés structurellement (et non chimiquement modifiés) comme agents thérapeutiques. Ces oligonucléotides ont été conçus et synthétisés pour avoir des structures définies et tridimensionnelles (en "agrafe", en "cercle" ou "en haltère"). Parce que les molécules mises au point par GENSET sont composées d'ADN naturel (présent dans le corps humain), elles sont potentiellement moins toxiques et moins coûteuses à produire que les oligonucléotides chimiquement modifiés. De plus, grâce à leur structure, ces molécules présentent des avantages significatifs par rapport aux oligonucléotides linéaires, tels que la résistance aux dégradations enzymatiques, et leur capacité à se fixer spécifiquement à leurs cibles thérapeutiques.

Dans le cadre du programme sur les facteurs de transcription, GENSET privilégie les infections virales, les cancers et les maladies inflammatoires. Pour le programme " antisens " (blocage de la traduction de l'ARN messenger), GENSET sélectionne des cibles utilisables cliniquement à court terme. Son premier produit, GT 1106, est une molécule antisens pour le traitement des autogreffes dans les leucémies myéloïdes chroniques (LMC). Cette molécule devrait entrer en essais cliniques de Phase III en France en 1994. Le second produit de GENSET, GT 3021, est une molécule antisens

dirigée contre le virus HSV 1 (Herpes Simplex I), et devrait entrer en essais cliniques de phase I/II fin 1994.

Le programme de recherche thérapeutique comprend également un programme de recherche sur des oligonucléotides anti-HIV en collaboration avec le CNRS et l'INSERM.

III - Production et Commercialisation

Parallèlement à son programme de recherche thérapeutique, GENSET est également le leader mondial de la production d'ADN de synthèse, et a mis au point un nouveau système d'analyse des gènes par biologie moléculaire.

A- L'ADN de synthèse

L'ADN synthétique, outil de base de la recherche en biologie moléculaire, également utile pour la mise au point et la production de systèmes de diagnostic ou le développement de médicaments, fait l'objet d'une demande très forte. GENSET fournit dans le monde entier la plupart des grands centres de recherche publics et privés en ADN de synthèse. GENSET propose des oligonucléotides à façon, ou sur catalogue et, dans le but d'améliorer le service-client, GENSET a mis au point un système de commandes par courrier électronique.

GENSET a plus de mille clients dans 24 pays : la plupart des laboratoires impliqués dans la cartographie et le séquençage du génome humain, les grands centres de recherche. GENSET a développé des technologies spécifiques pour permettre la production d'ADN synthétique à l'échelle du gramme. Ces systèmes brevetés permettent de satisfaire les besoins de sa clientèle et ses propres plans de développement pré-cliniques et cliniques.

Pour satisfaire une demande croissante de sa clientèle, GENSET dispose aujourd'hui de deux centres de production entièrement automatisés, l'un à Paris et l'autre à San Diego (Californie), avec une capacité de production supérieure à 10 000 oligonucléotides par mois. La commercialisation des oligonucléotides se fait de façon directe en France, aux Etats-Unis, au Japon, en Italie, Allemagne, Suisse et Autriche et par l'intermédiaire de distributeurs dans le reste du monde. GENSET occupe 20% du marché aux USA et 40% en Europe.

GENSET est la seule société ayant développé à ce jour une organisation véritablement industrielle ce qui lui confère un avantage décisif par rapport à la concurrence américaine.

B - Systèmes d'Analyse Génétique

Face à une demande croissante dans le domaine du diagnostic à base d'ADN, GENSET a mis en place un programme de développement de systèmes d'analyse génétique rapide. Le premier produit issu de ces travaux est commercialisé en Europe et aux Etats-Unis :

Le kit de typage HLA DRB présente un système complet incluant microplaque de typage, réactifs, fluorimètre, et système d'analyse de données. Le HLA DRB DNA Typing Kit® permet un typage rapide, efficace et précis : 48 individus peuvent être typés en quatre heures. Il est à noter que cette technologie d'hybridation parallèle en phase solide est tout à fait adaptée aux essais cliniques pour les marqueurs génétiques - application susceptible de se développer dans le cadre du Projet Génome Humain.

C- Brevets

Depuis sa création, la société a déposé 17 brevets dans des domaines variés (produits et procédés, systèmes de diagnostic, molécules thérapeutiques). Tous ces brevets font l'objet d'extensions internationales dans les pays suivants : Europe, Etats-Unis, Canada, Japon, Corée du Sud et Australie.

III - Le Management

GENSET est dirigée par ses fondateurs, Pascal Brandys et Marc Vasseur :

Pascal Brandys, Président Directeur Général, est actif dans l'industrie de la biotechnologie depuis 1987. Avant de créer GENSET, Pascal Brandys était Associé de Eurocontinental Ventures (fonds de capital-risque établi à Londres) responsable des investissements dans des sociétés de technologie européennes. Pascal Brandys a également créé un fonds de capital-risque Franco-Japonais à Tokyo en 1986, repris par le Crédit Agricole depuis. Pascal Brandys est Polytechnicien, ingénieur du corps des Ponts et Chaussées, et diplômé de l'Université de Stanford.

Marc Vasseur, Directeur Général, Recherche et Développement, est un biologiste moléculaire spécialisé dans la régulation de l'expression génétique et la régulation de la transcription des gènes cellulaires et viraux. Le Pr. Vasseur est professeur de Virologie et chef du Laboratoire de Virologie Moléculaire à l'Université de Paris. Avant de fonder GENSET, Marc Vasseur a travaillé au Laboratoire de Génétique Cellulaire de l'Institut

Pasteur, et à l'Institut de Recherche sur le Cancer (Villejuif). Le Pr. Vasseur a également été membre du Conseil d'Administration du CNRS pendant 5 ans. Il est Docteur en Biologie de l'Université de Paris.