

# ***L* Le transfert incertain de la science vers la médecine : l'exemple des systèmes de sélection de cellules CD34<sup>+</sup>**

**Christian Chabannon**

*Les dernières années ont vu l'apparition de biotechnologies nouvelles destinées à améliorer les résultats des transplantations de cellules hématopoïétiques.*

*Les dispositifs biomédicaux de séparation des cellules exprimant l'antigène CD34 en sont un exemple. Ces dispositifs d'immunoabsorption dérivent de technologies simples utilisées depuis de nombreuses années dans les laboratoires de biologie. Ils reposent tous sur l'utilisation d'un anticorps monoclonal murin reconnaissant l'antigène CD34 humain, et d'une méthode d'immobilisation des cellules recouvertes de l'anticorps. Alors que la technique est*

*simple, l'expérience croissante rapportée par plusieurs groupes de recherche clinique illustre la difficulté de définir des applications thérapeutiques à une technologie existante. Faut-il – et comment – démontrer un bénéfice clinique associé à la réduction du nombre des cellules tumorales contaminant un greffon hématopoïétique autologue, ou à la réduction du nombre de cellules T d'un greffon allogénique avant d'étendre l'utilisation de tels dispositifs ; quels sont alors les inconvénients – incluant le coût – qui sont acceptables ? Une réponse satisfaisante à ces questions n'a pas été apportée à ce jour.*

**L**a réunion du comité d'experts chargé par le Center for biologics evaluation and research (CBER) de la Food and drug administration (FDA) de donner un avis consultatif sur ce qu'il est convenu d'appeler « les modificateurs de la réponse biologique » (*biological response modifier advisory committee*, BRMCA), le 24 juillet 1997, à Bethesda [1], est exemplaire des difficultés rencontrées lorsqu'il s'agit de transférer des connaissances scientifiques vers des applications médicales. Cette réunion avait pour objet d'évaluer l'intérêt du système de sélection des cellules CD34<sup>+</sup>, mis au point par la division Immunothérapie-Biotech de la société Baxter Healthcare Corporation basée à Irvine en Californie (dispositif biomédical ISOLEX® 300 SA). Ce dispositif d'immunoabsorption est simple, reposant sur une technologie utilisée depuis de nombreuses années, et qui permet de séparer les

cellules exprimant l'antigène de membrane CD34 [2-5], de celles qui ne l'expriment pas, au sein d'un greffon hématopoïétique humain (prélèvement de moelle osseuse, produit de cytophérèse, sang de cordon), autologue ou allogénique (voir également [6]). Le système utilise un anticorps monoclonal murin, 9C5, qui reconnaît un épitope de classe II (sensible au clivage par la chymopapaïne) de la molécule CD34\* ; des billes immunomagnétiques (Dynabeads® M450, Dynal) reconnaissent ensuite l'anticorps 9C5 présent à la surface des cellules exprimant CD34, grâce à un anticorps de mouton anti-immunoglobulines de souris : à l'aide d'un aimant,

les « rosettes » formées par les cellules exprimant CD34 et par les billes immunomagnétiques sont séparées des cellules n'exprimant pas CD34. Finalement, les cellules CD34<sup>+</sup> sont séparées des billes magnétiques, grâce à un peptide compétiteur, PR34<sup>+</sup>®, qui déplace la liaison de l'anticorps 9C5 (dans la première version du système ISOLEX® les billes étaient séparées des cellules CD34<sup>+</sup> par l'action de la chymopapaïne, qui clive l'épitope de la molécule CD34 reconnu par l'anticorps monoclonal 9C5).

## **L'antigène CD34**

C'est une sialomucine dont la fonction et le ligand sur les cellules hématopoïétiques restent inconnus [8]. Au sein des tissus hématopoïétiques humains (foie fœtal, sang de cordon, moelle osseuse et sang périphérique adulte), l'expression de CD34 délimite une sous-population minoritaire

\* Les épitopes reconnus par les anticorps monoclonaux anti-CD34 humain sont divisés en trois classes, selon leur sensibilité à la neuraminidase de *Vibrio cholerae*, à la glycoprotéase de *Pasteurella haemolytica* et à la chymopapaïne [7].

de cellules enrichies en l'ensemble des progéniteurs précoces et tardifs incluant les cellules souches hématopoïétiques. Des résultats récemment publiés montrent l'absence de conséquence majeure sur l'hématopoïèse de l'inactivation par recombinaison homologue de l'antigène CD34 chez la souris [9]; d'autre part, une population de cellules murines a été mise en évidence qui n'exprime pas l'antigène CD34 et possède néanmoins les caractéristiques fonctionnelles de cellules souches hématopoïétiques [10] (des cellules caractérisées par le phénotype  $Sca1^+/Lin^-/Mac1^-/CD4^+/c-kit^+$  [11]). Bien que ces expériences aient provoqué une certaine perplexité, l'importance de l'antigène CD34 en matière d'hématopoïèse humaine peut être affirmée à la fois sur les résultats obtenus *in vitro* [8], et sur les données acquises en transplantation humaine [12, 13] depuis la description du premier anticorps monoclonal reconnaissant CD34 [14].

### Le système ISOLEX®

De même que l'autre système d'immunoabsorption des cellules CD34<sup>+</sup> à usage clinique: CEPRATE® produit par la société Cellpro® [15-22], le système ISOLEX® est donc susceptible de séparer «le bon grain de l'ivraie», pour ne réinjecter aux patients – essentiellement atteints de cancers et recevant de fortes doses de chimiothérapie – que les cellules utiles à la reconstitution hématopoïétique (figure 1). Les cellules n'exprimant pas l'antigène CD34 sont – en théorie – soit inutiles, soit à l'origine d'effets indésirables; par exemple les cellules tumorales contaminantes dans les greffons autologues peuvent contribuer à la survenue d'une rechute après la greffe [23, 24], et les lymphocytes T des greffons allogéniques sont responsables de la maladie du greffon contre l'hôte (GVH) [25]. En outre, la séparation des cellules CD34<sup>+</sup> est une étape préalable à certaines stratégies thérapeutiques visant à modifier plus profondément les propriétés d'un greffon de cellules hématopoïétiques, comme le transfert d'un gène dans les progéniteurs grâce à un vecteur viral ou non viral, ou la culture des cellules CD34<sup>+</sup>

pour produire des progéniteurs en plus grand nombre («expansion *in vitro*»), ou des cellules différenciées et fonctionnelles comme les cellules dendritiques: les anglo-saxons parlent d'*enabling technology*. Finalement, en situation autologue, la séparation des cellules CD34<sup>+</sup> conduit à ne congeler qu'un petit nombre de cellules, en suspension dans un petit volume; lors de la réinjection au patient, la quantité de cryoprotecteur réinjecté est réduite, ce qui représente un avantage potentiel à la fois réglementaire (le diméthylsulfoxyde ou DMSO, le plus couramment utilisé, n'est pas un produit de classe thérapeutique), et clinique, la réinjection de DMSO pouvant induire des effets indésirables qui sont le plus souvent modérés et transitoires.

### Définir l'efficacité

Au-delà des arguments sur la validité des données biologiques et cliniques présentées par *Baxter Healthcare Corporation* pour justifier sa demande, l'essentiel du débat du 24 juillet dernier a bien porté sur la définition de l'«efficacité», et l'absence de consensus entre les experts apparaît ici remarquable: quels sont les arguments susceptibles de justifier l'utilisation – et donc la vente – d'un dispositif biomédical onéreux? Entre une définition minimale de l'efficacité: le système sélectionne les cellules CD34<sup>+</sup> et se comporte donc comme une *enabling technology*, conformément aux affirmations du constructeur, et une définition maximale: l'utilisation du système doit être à l'origine d'un bénéfice clinique associé à la déplétion en cellules tumorales présentes au sein d'un greffon autologue, où se situe une exigence «raisonnable»? Les membres du comité ont fait remarquer que pour ce qui concerne les systèmes de sélection de cellules CD34<sup>+</sup>, la notion de purge tumorale est implicite: si l'on accepte d'autoriser la commercialisation de ces systèmes sans démontrer l'efficacité clinique sur la rechute et la survie des patients traités, quelle attitude faudrait-il adopter pour les prochaines générations de dispositifs d'immunoabsorption qui utilisent des anticorps monoclonaux reconnaissant spécifi-

quement les cellules tumorales présentes au sein d'un greffon hématopoïétique autologue, et qui sont donc conçus pour réaliser une sélection négative (une déplétion) des cellules tumorales? La «purge tumorale» n'est pas un concept nouveau, et son utilité – en particulier par rapport à la nécessité d'améliorer les chimiothérapies pour éradiquer la totalité des cellules tumorales présentes chez le patient – reste l'objet de controverses depuis de nombreuses années: les systèmes «commerciaux» d'immunoabsorption permettent de travailler et de poursuivre cette évaluation avec des réactifs et des procédures définies et reproductibles d'un centre médical à un autre: cette raison est-elle suffisante pour autoriser leur vente? Si l'on adopte une définition pour l'efficacité, quels effets secondaires – en sus du coût – peut-on accepter: est-il raisonnable d'accepter un retard à la reconstitution hématopoïétique (conséquence de la récupération incomplète des cellules CD34<sup>+</sup> à l'issue de la procédure de sélection) en contrepartie des avantages dus à la moindre réinjection de DMSO [26], avantages assez minimes dans le contexte d'une hospitalisation de plusieurs jours, voire plusieurs semaines, pour chimiothérapie à forte dose et greffe autologue de cellules hématopoïétiques? Comment réaliser (et financer) les études cliniques correspondant à chacun de ces objectifs? Étudier l'influence de la sélection des cellules CD34<sup>+</sup> autologues ou allogéniques sur la reconstitution hématopoïétique ne requiert la participation que de quelques dizaines de patients, et les conclusions s'appliquent probablement quelle que soit l'affection pour laquelle le patient reçoit de la chimiothérapie à haute dose suivie de la réinjection de cellules hématopoïétiques. Démontrer une modification du taux de rechute ou du taux de survie nécessite l'inclusion de plusieurs centaines, voire milliers, de patients, et cette démonstration devra probablement être répétée pour différentes situations pathologiques (cancer du sein en situation adjuvante, cancer du sein métastatique, lymphomes, myélome...).

Les incertitudes sur l'efficacité ne sont pas nouvelles en médecine. Le débat

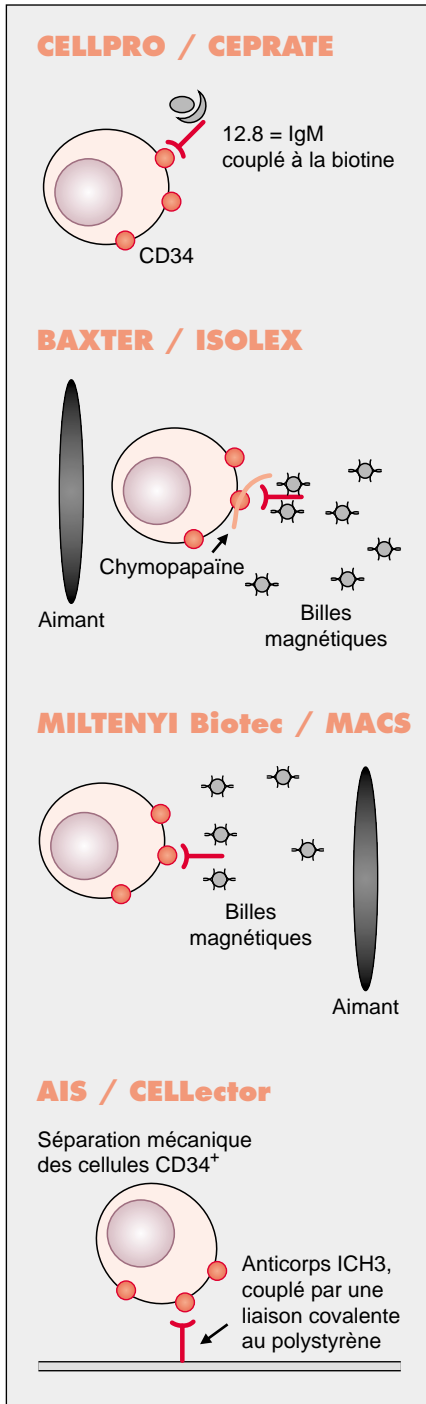


Figure 1. **Quatre dispositifs de sélection des cellules CD34<sup>+</sup> par immunoadsorption ont fait l'objet de développements cliniques.** **A. le système Ceprate<sup>®</sup>** commercialisé par la société Cellpro<sup>®</sup> utilise un anticorps biotinylé, l'anticorps monoclonal murin 12.8 [27]; les cellules recouvertes de l'anticorps biotinylé sont retenues dans un gel couplé à l'avidine [28]. Après élution de la population cellulaire « CD34<sup>+</sup> », les cellules CD34<sup>+</sup> sont libérées par agitation mécanique du gel : c'est la liaison entre l'anticorps 12.8 et l'épitope reconnu sur l'antigène CD34 qui est rompue, alors que la liaison biotine-avidine, de plus forte affinité que la liaison anticorps-antigène, n'est pas affectée. 12.8 est une immunoglobuline M. Un reproche adressé à ce système est que l'utilisation d'un anticorps de faible affinité (l'affinité pour l'antigène des IgM est plus faible que celle des IgG) et d'un système de séparation des cellules cibles fondé sur la rupture de la liaison antigène-anticorps favorise la sélection des cellules exprimant le plus faiblement l'antigène CD34 (population enrichie en progéniteurs déjà engagés), plus que celle des cellules exprimant le plus fortement l'antigène CD34 (population enrichie en progéniteurs les plus immatures, en particulier en cellules souches hématopoïétiques) : cette critique théorique n'a pas eu de conséquence clinique démontrée à ce jour. L'utilisation clinique de l'anticorps 12.8 fait l'objet d'un litige entre la société Cellpro<sup>®</sup>, d'une part, et la Johns Hopkins University et les sociétés Becton-Dickinson et Baxter Healthcare Corporation, d'autre part. Sauf décision contraire en appel, la décision de justice pourrait contraindre la société Cellpro<sup>®</sup> à substituer à 12.8 un autre anticorps monoclonal, non couvert par les brevets de la Johns Hopkins University et des sociétés Becton-Dickinson et Baxter Healthcare Corp. **B. le système Isolex<sup>®</sup>** de Baxter Healthcare Corporation utilise un anticorps monoclonal murin, 9C5, qui reconnaît un épitope de la molécule CD34 résistant au clivage par la neuraminidase, mais sensible au clivage par la glycoprotéase et par la chymopapaïne [7]. Les cellules recouvertes par l'anticorps 9C5 sont reconnues et séparées à l'aide de billes magnétiques couplées à un anticorps de mouton anti-immunoglobulines de souris (Dynabeads M450<sup>®</sup> Dynal). Après élution des cellules n'exprimant pas l'antigène CD34, les cellules exprimant l'antigène CD34 sont séparées des billes magnétiques. Dans la première version du système, la séparation était effectuée grâce à la chymopapaïne (Chymo-Cell<sup>®</sup>) qui clive l'épitope reconnu par 9C5; la chymopapaïne clive de multiples épitopes sur de multiples antigènes (par exemple CD33), ce qui rend plus complexe l'analyse de l'expression antigénique sur les cellules sélectionnées avec cette technique; actuellement le système utilise un peptide compétiteur PR34<sup>®</sup> qui déplace l'anticorps 9C5 de l'antigène CD34 exprimé à la surface des cellules cibles. Outre cette substitution du système de séparation des billes magnétiques, le dispositif (hardware) a subi une autre modification avec le remplacement de la version initiale semi-automatisée (Isolex<sup>®</sup> 300SA) par une version totalement automatisée (Isolex<sup>®</sup> 300i). **C. le système MACS** (magnetic activated cell sorting) développé par la société allemande Miltenyi Biotec [29] est initialement un dispositif destiné aux laboratoires de recherche, dispositif dont il existe plusieurs variantes (MACS/VarioMACS, MiniMACS, SuperMACS) en fonction de la taille du dispositif et du nombre de cellules qu'il est possible de traiter au cours d'une seule expérience. Un anticorps monoclonal murin de classe II, QBEND/10, reconnaît l'antigène CD34, et est directement couplé à des microbilles colloïdales paramagnétiques (de taille plus petite que les billes Dynabeads utilisée par le système Isolex<sup>®</sup>). En association avec la société Miltenyi Biotec, la société Amgen a développé de façon limitée un système à usage clinique

reposant sur le même principe : le système AmCell<sup>®</sup> a récemment obtenu le marquage CE [30, 31]; dans ce dispositif biomédical, il n'est pas prévu de détacher les cellules des billes immunomagnétiques, et ces dernières sont donc réinjectées au patient. **D. le système AIS MicroCELLector CD34** [32] a été développé par la société Applied Immune Sciences, Inc (AIS). La société AIS, rachetée par la société Rhône-Poulenc-Rorer (RPR), a disparu en tant que telle, mais poursuit son activité au sein de la division RPR Gencell. Le système repose sur l'utilisation de flacons de culture en polystyrène recouverts par l'anticorps monoclonal murin ICH3 qui reconnaît l'antigène CD34 (une liaison covalente lie cet anticorps, une IgG2a, au polystyrène). Ce système ne fait pas actuellement l'objet de publications décrivant des développements cliniques.



sur les systèmes de sélection de cellules CD34<sup>+</sup> a le mérite d'apporter un éclairage nouveau sur cette question, et oblige à une réflexion sur les outils cliniques et biologiques nécessaires pour évaluer des innovations scientifiques et médicales. Les Européens pourront aborder ces questions dans des conditions différentes de celles de leurs collègues américains: alors que la FDA a donné, il y a quelques mois, un accord limité à l'utilisation pour des greffons médullaires autologues au système CEPRATE<sup>®</sup> de Cellpro, et ne s'est pas encore prononcé sur le système ISOLEX<sup>®</sup> de Baxter Healthcare Corporation, ces deux dispositifs ont reçu depuis plusieurs mois le marquage CE et sont disponibles à la vente en Europe: la communauté scientifique et médicale a donc accès aux outils qui lui permettront de répondre à certaines des questions évoquées plus haut ■

## RÉFÉRENCES

- Department of Health and Human Services. Food and Drug Administration. Center for Biological Evaluation and Research. Biological Response Modifiers Advisory Committee Nineteenth Meeting. Bethesda, MA: July 24, 1997.
- Civin CI, Trischmann T, Kadan NS, Davis J, Noga S, *et al*. Highly purified CD34<sup>+</sup> positive cells reconstitute hematopoiesis. *J Clin Oncol* 1996; 14: 2224-33.
- Chabannon C, Viens P, Camerlo J, Gravis G, Faucher C, *et al*. A randomized study of peripheral blood stem cells or isolated CD34<sup>+</sup> cells for hematologic rescue of advanced breast cancer patients treated with high-dose chemotherapy. *Proc Am Assoc Cancer Res* 1996; 37: 176 (abstr.).
- Hohaus S, Pförsich M, Murea S, Abdallah A, Lin YS, *et al*. Immunomagnetic selection of CD34<sup>+</sup> peripheral blood stem cells for autografting in patients with breast cancer. *Brit J Haematol* 1997; 97: 881-8.
- Mapara M, Körner IJ, Hildebrandt M, Bergou R, Krahl D, Reichardt P, Dörken B. Monitoring of tumor cell purging after highly efficient immunomagnetic selection of CD34 cells from leukapheresis products in breast cancer patients: comparison of immunocytochemical tumor cell staining and reverse transcriptase-polymerase chain reaction. *Blood* 1997; 89: 337-44.
- Chabannon C, Mannoni P. Les cellules souches hématopoïétiques du sang périphérique chez l'homme. *Med Sci* 1995; 11: 17-27.
- Greaves MF, Titley I, Colman SM, Bühning HJ, Campos L, *et al*. CD34 cluster workshop report. In: Schlossman SF, Bouscill L, Gilks W, eds. *Leukocyte typing V. White cell differentiation antigens, vol. 1*. Oxford: Oxford University Press, 1995: 840-6.
- Krause D, Fackler MJ, Civin CI, May WS. Blood CD34: structure, biology, and clinical utility. *Blood* 1996; 87: 1-13.
- Cheng J, Baumhueter S, Cacalano G, Carver-Moore K, Thibodeaux H, Thomas R, Broxmeyer HE, Cooper S, Hague N, Moore M, Lasky LA. Hematopoietic defects in mice lacking the sialomucin CD34. *Blood* 1996; 87: 479-90.
- Osawa M, Hanada KI, Hamada H, Nakauchi H. Long-term lymphohematopoietic reconstitution by a single CD34-low/negative hematopoietic stem cell. *Science* 1996; 273: 242-5.
- Weissman IL, Morrison S, Cheshier S, Uchida N. Hematopoietic stem cells: biology and transplantation. *Exp Hematol* 1997; 25: 727 (abstr.).
- Link H, Arseniev L, Bähre O, Kadar JG, Diedrich H, Poliwooda H. Transplantation of allogeneic CD34<sup>+</sup> blood cells. *Blood* 1996; 87: 4903-9.
- Bensinger WI, Buckner CD, Shannon-Dorcy K, Rowley S, Appelbaum FR, *et al*. Transplantation of allogeneic CD34<sup>+</sup> peripheral blood stem cells in patients with advanced hematologic malignancy. *Blood* 1997; 88: 4132-8.
- Civin CL, Strauss LC, Brovall C, Fackler MJ, Schwartz JF, Shaper JH. Antigenic analysis of hematopoiesis. III. A hematopoietic progenitor cell surface antigen defined by a monoclonal antibody raised against KG-1a cells. *J Immunol* 1984; 133: 157-65.
- Shpall E, Jones R, Bearman SI, Franklin WA, Archer PG, *et al*. Transplantation of enriched CD34-positive autologous marrow into breast cancer patients following high-dose chemotherapy: influence of CD34-positive peripheral blood progenitors and growth factors on engraftment. *J Clin Oncol* 1994; 12: 28-36.
- Brugger W, Henschler R, Heimfeld S, Berenson RJ, Mertelsmann R, Kanz L. Positively selected autologous blood CD34<sup>+</sup> cells and unseparated peripheral blood progenitor cells mediate identical hematopoietic engraftment after high dose VP16, ifosfamide, carboplatin, and epirubicin. *Blood* 1994; 84: 1421-6.
- Gorin NC, Lopez M, Laporte JP, Quittet P, Lesage S, *et al*. Preparation and successful engraftment of purified CD34<sup>+</sup> bone marrow progenitor cells in patients with non-Hodgkin's lymphoma. *Blood* 1995; 86: 1647-54.
- Schiller G, Vescio R, Freytes C, Spitze G, Sahebi F, *et al*. Transplantation of CD34<sup>+</sup> peripheral blood progenitor cells after high-dose chemotherapy for patients with advanced multiple myeloma. *Blood* 1995; 96: 390-7.
- Shpall EJ, Le Maistre CF, Holland K, Ball E, Jones RB, *et al*. A prospective randomized trial of buffy coat versus CD34-selected autologous bone marrow support in high risk breast cancer patients receiving high-dose chemotherapy. *Blood* 1997; 90: 4313-20.
- Lemoli RM, Fortuna A, Motta MR, Rizzi S, Giudice V, *et al*. Concomitant mobilization of plasma cells and hematopoietic progenitors into peripheral blood of multiple myeloma patients: positive selection and transplantation of enriched CD34<sup>+</sup> cells to remove circulating tumor cells. *Blood* 1996; 87: 1625-34.
- Mahé B, Milpied N, Hermouet S, Robillard N, Moreau P, Letortorec S, Rapp MJ, Bataille R, Harousseau JL. G-CSF alone mobilizes sufficient peripheral blood CD34<sup>+</sup> cells for positive selection in newly diagnosed patients with myeloma and lymphoma. *Brit J Haematol* 1996; 92: 263-8.
- McQuaker IG, Haynes AP, Anderson S, Stainer C, Owen RG, *et al*. Engraftment and molecular monitoring of CD34<sup>+</sup> peripheral blood stem cell transplants for follicular lymphoma: a pilot study. *J Clin Oncol* 1997; 15: 2288-95.
- Brenner MK, Rill DR, Moen RC, Krance RA, Mirro J, Anderson WF, Ihle JN. Genemarking to trace origin of relapse after autologous bone marrow transplantation. *Lancet* 1993; 341: 85-6.
- Deisseroth AB, Zu Z, Claxton D, Hanania EG, Fu S, *et al*. Genetic marking shows that Ph<sup>+</sup> cells present in autologous transplants of chronic myelogenous leukemia (CML) contribute to relapse after autologous bone marrow in CML. *Blood* 1994; 83: 3068-76.
- Tiberghien P, Cahn J, Hervé P. Modulation de la réactivité allogénique après la greffe de cellules souches hématopoïétiques. *Med Sci* 1997; 13: 312-22.
- Department of Health and Human Services. Food and drug administration. Center for biological evaluation and research. Biological response modifiers advisory committee. Bethesda, MD: February 28, 1996.
- Andrews R, Singer JW, Bernstein ID. Monoclonal antibody 12.8 recognizes a 115Kd molecule present on both unipotent and multipotent hematopoietic colony-forming cells and their precursors. *Blood* 1986; 67: 842-5.
- Berenson RJ, Bensinger WI, Kalamasz D. Positive selection of viable cell populations using avidin-biotin immunoabsorption. *J Immunol Meth* 1986; 91: 11-9.
- Miltenyi S, Muller W, Weichel W, Radbruch A. High gradient magnetic separation with MACS. *Cytometry* 1990; 11: 231-8.
- McNiece I, Bridell R, Stoney G, Kern B, Zilm K, Recktenwald D, Miltenyi S. Large scale isolation of CD34<sup>+</sup> cells using the Amgen Cell Selection Device results in high levels of purity and recovery. *J Hematother* 1997; 6: 5-11.
- Richel D, Johnsen H, Canon J, Schaafsma M, Schenkeveld C, *et al*. Highly purified CD34<sup>+</sup> cells isolated with the Amgen cell selector provide rapid engraftment following high-dose chemotherapy in breast cancer patients. *Blood* 1996; 88: (suppl 1), 110a (abstr.).
- Lebkowski JS, Schain LR, Okrongly D, Levinsky R, Harvey MJ, Okarma TB. Rapid isolation of human CD34<sup>+</sup> hematopoietic stem cells - purging of human tumor cells. *Transplantation* 1992; 53: 1011-9.

## Summary

**From science to medicine,  
an uncertain step: lessons from  
CD34<sup>+</sup> cell selection devices**

Recent years witnessed the introduction of innovative biotechnologies that changed and introduced more complexity in human hematopoietic progenitor cell transplantation. Biomedical devices that select CD34 positive cells are one such example. These immunoadsorption devices are based on simple technologies that have been in use for many years in research laboratories; they are all based on the use of a murine monoclonal antibody that recognizes the human membrane antigen CD34, and a method designed to retain antibody-coated CD34 positive cells while CD34 negative cells are eluted. While the technique is simple, the growing experience reported by several clinical research groups illustrates the difficulties associated with the evaluation of innovative therapies, and the definition of potential clinical uses. How will the demonstration of clinical benefits associated with tumor purging of autologous grafts, or T-cell depletion of allogeneic graft be required, before the use of these biomedical devices is eventually recommended? Which side effects – including the increase in cost of transplantation – are then acceptable? These questions remained open as of today.

### Christian Chabannon

*Laboratoire de biologie cellulaire et Unité de transplantation et de thérapie cellulaire, Institut Paoli-Calmettes, Centre régional de lutte contre le cancer Provence-Alpes-Côte d'Azur, 232, boulevard Sainte-Marguerite, 13273 Marseille Cedex 9, France.*

### TIRÉS À PART

C. Chabannon.

*m/s n° 2, vol. 14, février 98*

# BIOTECHNOLOGIES 1998

**Cours organisés par l'École de Médecine de Yale  
retransmis en direct aux dates indiquées  
à l'amphithéâtre Antoine-Lacassagne  
de l'Institut Curie, 26, rue d'Ulm, 75005 Paris, France**

#### FDA (3 février, 1998)

*(Dr D. Kessler, Dean Yale Med School, former FDA Head)*  
Help or obstacle – Rigor vs Politics – Limitations – Clinical Trials and FDA

#### Impact of Molecular Biology to Drug Development (10 février 1998)

*(Dr S. Crooke, Former Head R & D SmithKline, CEO Isis)*  
Drug Discovery Paradigms – Clinical Development Strategies

#### Emerging Microbial Diseases (17 février 1998)

*(Dr J. Lederberg, Rockefeller University)*  
Issues for concern : Strategies for prevention and containment

#### New Approaches (24 février 1998)

*(Dr L. Hood, University of Washington)*  
Genomics – Chip technologies Informatics

#### Case Study : TGF (3 mars 1998)

*(Dr C. Cohen, founder and former CEO Creative Biomolecules)*  
From Model Systems to Drugs – Bone Morphogenesis

#### Pharmaceutical Industry vs Biotechnology (24 mars 1998)

*(Dr G. Rathmann, founder and former CEO Amgen, CEO Icos)*  
Basic research in pharma and biotech – Building value in biotech

#### Intellectual Property (31 mars 1998)

*(Drs L. Misrock and A. Antler, Pennie and Edmonds)*  
Patent Strategy – Proteins – Genes – Transgenic organisms – How do we protect academic research ?

#### Academia and Biotech (7 avril 1998)

*(Drs S. McKnight, Southwestern Medical School, University of Texas)*  
Synergy – Compatibility – Licensing

#### Conflicts of Interest (14 avril 1998)

*(M. C. Alexander, HHMI counsel)*  
The relationship between a PI, the students, the funding agencies and a commercial enterprise

#### Starting and building a Biotech Company for the next decade (21 avril 1998)

*(M. M. Levin, CEO Millennium)*  
Stratégies – Possibilités – Pitfalls

## Renseignements :

Pr Daniel Louvard, Institut Curie, Section recherche,  
26, rue d'Ulm, 75248 Paris Cedex 05, France  
Tél. : 01 43 29 01 93 – Fax : 01 43 26 80 87