

Multiplicité et diversité des contributions de l'universitaire médecin à l'innovation thérapeutique

- **Analyse de la situation mondiale**
 - Une analyse partagée
 - La médecine « translationnelle »
 - Du Bayh-Dole Act de 1980 à la Loi Allègre de 1999
- **Spécificités françaises**
- **Pistes pour le futur**
 - Missions de l'universitaire médecin et tentations du médecin universitaire
 - Suggestions

*Pr Joël Ménard, Paris V
23 Avril 2007*

PIERRE BOURDIEU

« SI LE MONDE SOCIAL
M'EST SUPPORTABLE,
C'EST PARCE QUE
JE PEUX M'INDIGNER »



L'universitaire médecin

« Un métier protéiforme »

exercé dans

« Un environnement hostile »

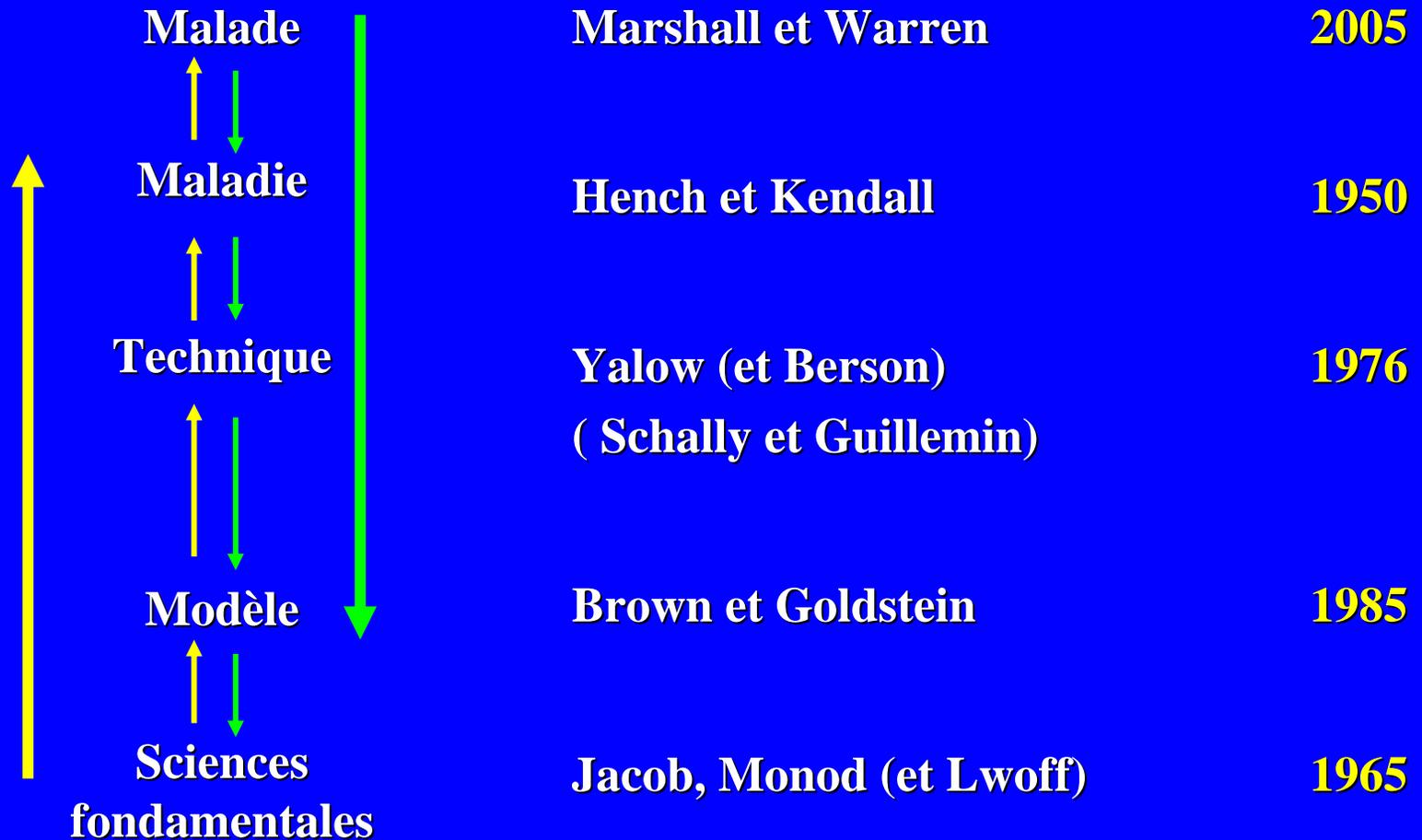
La mort de la médecine universitaire américaine ?

- **Beaucoup de centres médicaux voient fondre leur source principale de revenus : les malades**
- **Les leaders universitaires s'arrachent pour trouver de nouvelles sources de revenus. Biotechnologie et créations d'entreprises ont la cote.**
- **Une autre alternative est la globalisation de l'image de marque, en offrant tous les services à la fois aux économies émergentes, par exemple celles du Moyen-Orient**
- **Il est surprenant pour nous que si peu de leaders universitaires ne fassent pas plus entendre publiquement leur implication**

L'environnement hostile



Les différents chemins de la recherche « translationnelle »



L'investigateur clinicien : une espèce en danger

J.B. Wyngaarden, N. Engl. J. Med. 1979; 301:1254-1259

- Les 4 « **P** » du clinicien chercheur

Passion

Patients

Patience

Pauvreté

J.L. Goldstein, M.S. Brown

JCI 1997; 99:2803-281

2

- Les 10 « **C** » de la recherche clinique translationnelle

Clinicien

Conforté par un conjoint compréhensif

Collaboratif

Compris par des malades informés

Courageux

Conflits d'intérêt évités

Critique

Chronophagie minimisée

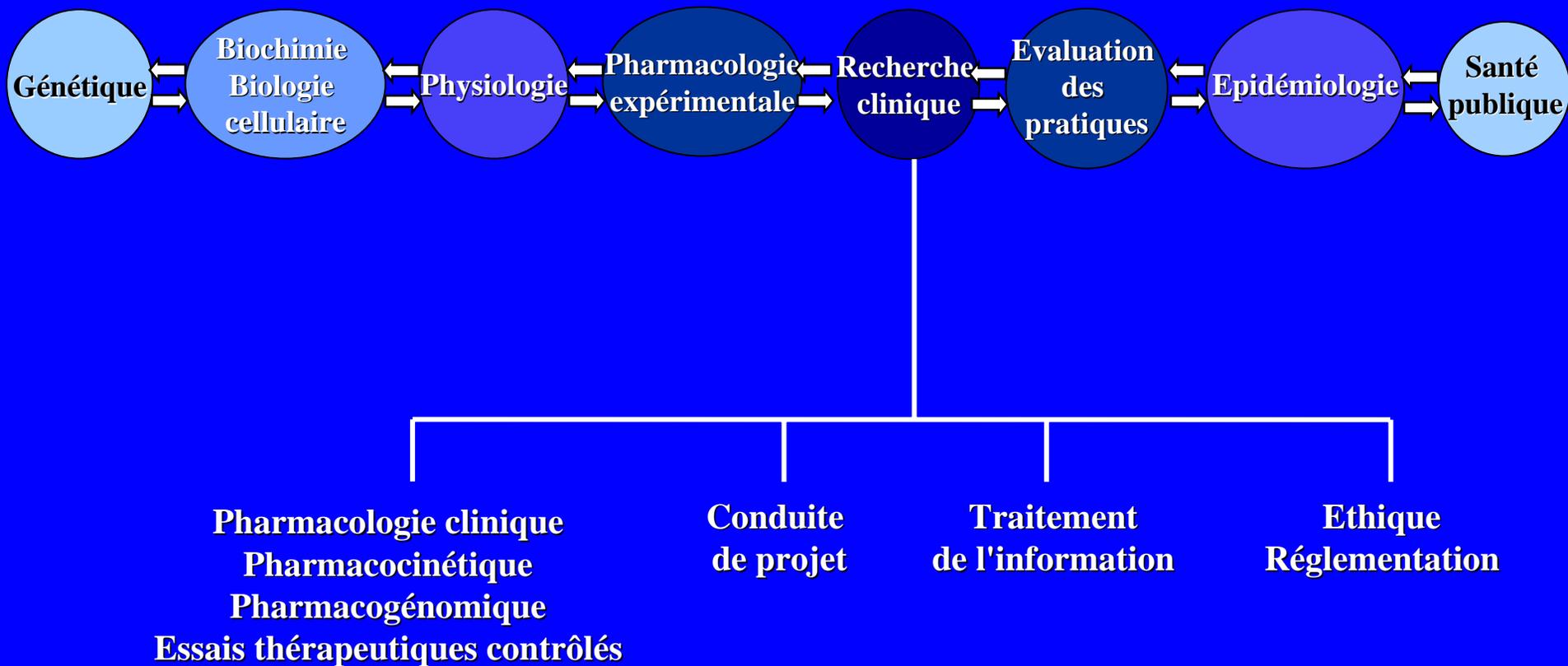
Constructif

Cocooné par des aînés

D.G. Nathan

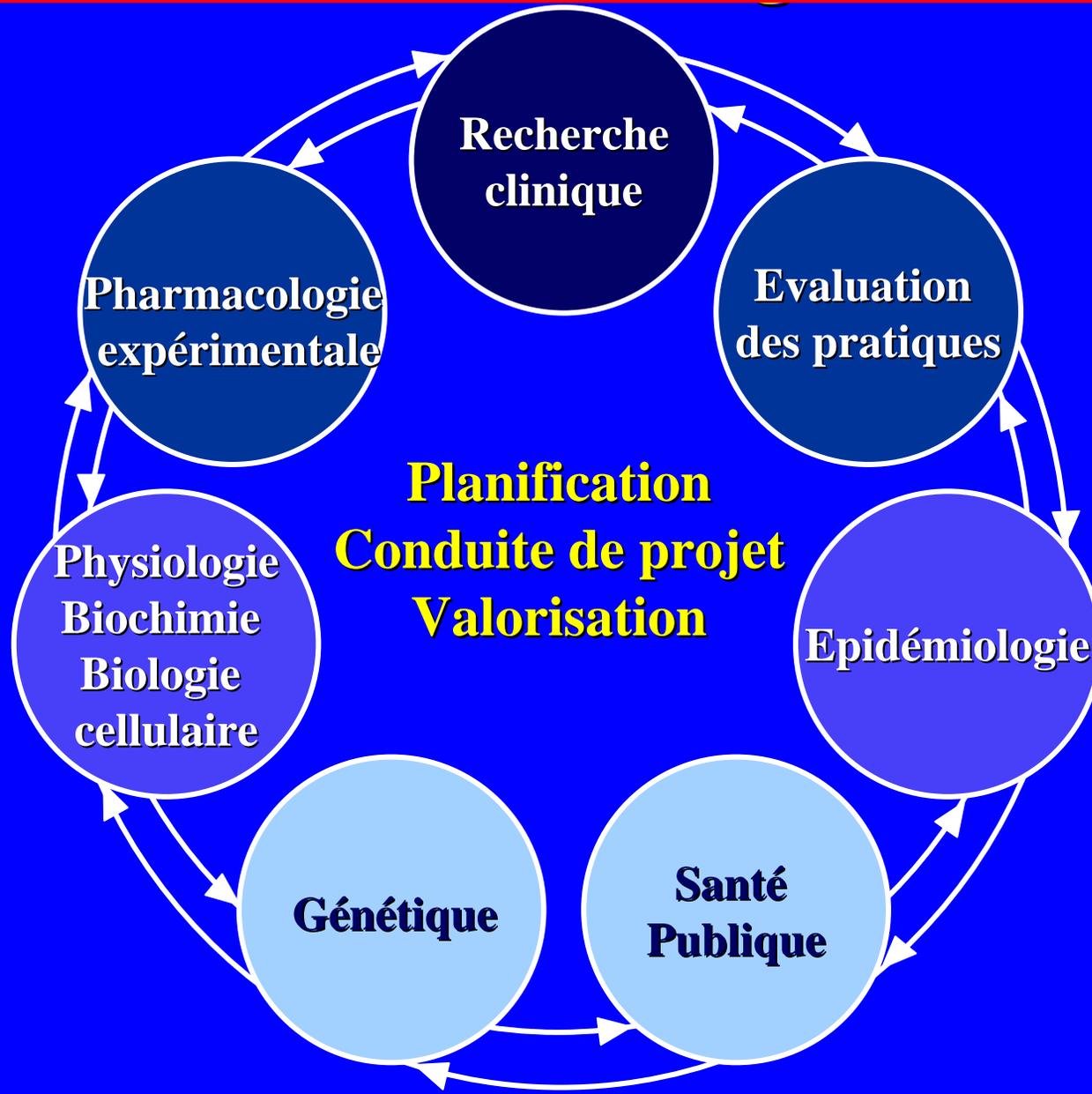
JCI 2005; 115:795-797

La recherche translationnelle : le besoin de nouvelles structures et de nouvelles formations



Mathématiques - Chimie médicale - Physique - Sciences sociales et économie

La recherche translationnelle : le besoin de nouvelles organisations



Questions

- **Peut-il exister un modèle unique des voies du succès de la recherche en santé:
du Bayh-Dole Act de 1980 à la Loi Allègre de 1999?**
- **Quel équilibre entre une vision par projets et une vision par structures?**

Chaque innovation thérapeutique industrielle a été précédée d'une longue recherche institutionnelle

Dix exemples récents

| | | |
|------------------------------|--|-----------------------|
| Goldwasser | Erythropoïétine | Amgene |
| R. Brady | Maladie de Gaucher | Genzyme |
| L. Pearl et W. Taylor | Inhibiteurs de la protéase acide du VIH | Abbott |
| S. Horwitz | Taxol | BMS |
| P. Potier | Navelbine | Pierre Fabre |
| P. Potier | Taxotère | Sanofi-Aventis |
| D. Salmon et W. Levin | Herceptine | Genentech |
| V.C. Jordan | Tamoxifène | ICI |
| B. Drucker | Gleevec | Novartis |
| D. Santen | Letrozole | Ciba-Geigy |

Volume 26, number 2

MOLECULAR & CELLULAR BIOCHEMISTRY

July 31, 1979

EVOLUTION IN THE STRUCTURE AND FUNCTION OF CARBOXYL PROTEASES

Jordan TANG

Laboratory of Protein Studies, Oklahoma Medical Research Foundation, and Department of Biochemistry and Molecular Biology, University of Oklahoma Health Sciences Center, Oklahoma City, Oklahoma 73104

The Biotechnology Industry in 1997: From the Surreal to the Real

1 New Gene per Day
1 New Company per Week
1 New Drug per Year



Ceci n'est pas une pipe.

| | | | | | |
|-------------|-------------|------------|------------|------------|------------|
| CGGAAAGGA | AGCAGGGTCT | CTGAAGAAAT | ACTTCAGGAG | TAGAAAGAGG | AAGCTAGAGG |
| GAGTTAGTAT | ATGTCTAGAG | GTGTAGTAAA | CTAAAACAAG | TCTTGAATTG | CATACCGCCA |
| AGGAAACTG | CAACGCCTGT | ATTACTAGAT | AGCTTTCATC | AACAGCTCAA | AACCGACAGA |
| AATTTGGTTT | GGATCCCATG | CCCATGACCC | TGCCAGCTGA | CAATTCTAAG | CATGCGCAAA |
| TGGCCCTTA | TGTGAAGTAC | CTGGTTTTTC | CATTTTCTGT | TTTACCATAG | GCCTCAGTTC |
| TCATTCTATT | AGATTA AAAA | AAAAGAATAC | AATGGAAGCC | AAGTGATTAA | GCTTTCCTTA |
| AACCGTATTA | ACCTACAGAA | AATGTCCAGG | GAAATGGTCT | ATTTCTTATT | CTATTTTTGA |
| CTCCATCCA | CTTCCCCTCAG | CTTTGGCCTG | AAGCTATCTT | TAAAGGTACC | CTGTACAAGC |
| TGTTCCGATTA | GGACACATCT | CAGTGGCAGA | TAACATGCAA | AGTTATTATA | TGTATGAACC |
| GTCTTAAGAC | TATAGTAATA | TCTTCACTTG | AAAAAGCCCT | CTATTATTCC | TATCTCAGAT |
| TAATCGCACC | TGGCTCTACA | AAGCTAGTCT | GGACAGACAT | TAAACAATT | ATCCTCTAAG |
| AAAAACCAA | GTGAGCATCC | CATCTGTTC | CAGTCAAATG | ACCTAGAGCA | AAGGACTAGG |
| CAAATGAATT | TGCTTTGTAT | ATGAGTGAGA | GCAAACTC | TTTATTGTAC | AACTTGGGTG |
| AACGGTTACG | TTGGAGTTAA | AGGTTAGGAA | GAAAACCAA | GGGTAAGAGC | TGTTGTTCTG |
| TGTATATTTT | GTAGAAGCAT | GTGTGTTGTT | GGTTTTTG | TATGTGTGAG | TCTGAAAGAG |
| TTGACAGATT | ATAACTCAGA | TGTCTTACTC | AGAGCATATG | CCTTCCCATT | TTCCCCTTA |
| GCAGACATCT | CATACCCCAA | ATAGCTAATA | TTTTGATAGC | TATGATCCTG | AACGGCCAAA |
| TATATTTTAG | GCCTTTTCCT | TGGCAAGGAT | GTTTGGTCTG | GGGTTGGCAA | AAATAATGCT |
| CACCAGAAAG | TAGTAGAACC | CTCCAGGAAG | CAAGTCTTTG | TCAGGAGTCA | GACTAGCTAC |
| CCTGGCCTAA | CTAGCCTACT | GAGCTGAGAG | ATGTCCAATT | TCCCCCAAT | ACACTAACCA |
| TTCCAATTGC | TAAACAAT | ATGTTCACTT | GTAACATCA | ATACCAGTAT | ATAACAGTGT |
| AGCCAGACAC | ATGGTCTTAT | GACCGGCCTA | CTTACGCAGG | GCTTTGCACT | GAGACAGGTC |

Ceci n'est pas un médicament.

Rapport de la Cour des Comptes : la gestion de la recherche publique en sciences du vivant : Mai 2007

- **5 Conseillers maître**
- **2 Conseillers référendaires**
- **1 Auditeur**
- **3 Rapporteurs**
- **1 Président de Chambre**

Les mesures "contre" l'émiettement des structures (1)

Les structures fédératives

- 1994** **Instituts Fédératifs de Recherche**
(9.7 M € en 2003, 6,03 M € en 2005)
- 2000** **Le Réseau des Génopôles (dont Evry)**
- 2004** **Les sept Cancéropôles (INCA)**
suivies bientôt de **Neuropôles, Gérontopôle etc...**

Les mesures "contre" l'émiettement des structures(2)

Les nouveaux dispositifs

1998 Les Réseaux de Recherche et d'Innovation
Technologique (RRIT)

1999 Génanimal et Génoplante

2003 Technologies pour la santé

2004 Innovations Biotechnologies

2004 Les Pôles de Compétitivité
Sept projets biologie-nutrition-santé (sur 67)

2006 Les Pôles de Recherche et d'Enseignement
Supérieur (PRES)
Les Réseaux Thématiques de Recherche Avancée
(RTRA)
Les Centres Thématiques de Recherche et de Soins
(CTRS)

La multiplicité des missions de l'universitaire médecin

- **Apporter une contribution originale et/ou utile aux connaissances sur la santé.**
- **Augmenter la quantité et la qualité des connaissances d'un groupe d'étudiants , reconnaître les plus aptes à la recherche et les aider à organiser leur formation sur 5 à 10 ans.**
- **Former les chercheurs, les médecins et les pharmaciens des Industries de la santé**
- **Adapter les structures d'enseignement et de recherche aux évolutions des techniques, des connaissances et de la société**
- **Concourir aux expertises collectives en toute transparence et en toute indépendance des pouvoirs publics et des entreprises.**
- **Améliorer la qualité de vie des patients et la qualité du système de soins**

La multiplicité des tentations du médecin universitaire

- **Etre le co-auteur d'études multicentriques dont on n'a pas généré l'hypothèse, dont on n'a pas écrit le protocole, et dont on n'a ni vérifié ni travaillé les résultats .**
- **Utiliser ces publications à des fins de promotion universitaire et bientôt hospitalière.**
- **Donner des conférences dans des programmes orientés vers la promotion de médicaments ou de dispositifs médicaux, sans contribution personnelle sur le sujet.**
- **S'efforcer d'être membre puis secrétaire puis vice-président puis président de plusieurs sociétés savantes.**
- **Accepter de siéger dans de multiples instances d'évaluation ou d'expertise sans rendre, en profondeur, les services demandés par les autres.**
- **Promouvoir résultats ou connaissances personnelles avec un objectif non déclaré de bénéfice financier ou social.**

Pistes pour le futur : suggestions (1)

- Cesser de créer des structures transversales initiées par des opportunistes ou confondant collaborations de recherche et aménagement du territoire .
- Ne pas faire croire que l'incubation ou la création de « jeunes pousses » soit un « plus » indispensable à des activités institutionnelles déjà trop dispersées et insuffisamment réalisées.

Pistes pour le futur : suggestions (2)

- **Faciliter les contrats de recherche pluriannuels entre industries de toute taille et de toute localisation et universitaires médecins sur la base des complémentarités de recherche.**
- **Faciliter toutes les formes de mobilité à toutes les étapes de la vie professionnelle.**
- **Grouper la valorisation des recherches publiques dans un guichet unique pour les personnels dont les carrières et les activités de recherche dépendent simultanément de plusieurs structures : Universités, EPST, Hôpitaux.....**

Compartmentalized career in biomedical science

James Shannon (1904-1994)

| | |
|-----------|---|
| 1931-1941 | New-York University School of Medicine Renal physiology |
| 1941-1946 | Goldwater Memorial Hospital Antimalarial drugs |
| 1946-1949 | Squibb Institute of Medical Research Streptomycin development and marketing |
| 1949-1955 | National Heart Institute Anfinson, Axelrod, Rodbell, Frederickson, Wyndgaarden |
| 1955-1968 | Director of the National Institutes of Health |

« One can be all things to all people, but not at the same time »

J.L. Goldstein, M.S. Brown
J. Clin. Invest. 1997, 99: 2803-2812

Conclusions

- Il n'existe jamais de modèle unique, en particulier en ce qui concerne les voies du succès de la recherche en santé: **du Bayh-Dole Act de 1980 à la Loi Allègre de 1999.**
 - Ceux qui se disent inquiets du recul de leur pays sont ceux là même qui ont échoué à le faire avancer: **par un effet d'optique, ils réussissent à se faire passer pour des précurseurs en mettant en exergue les échecs des autres et en oubliant les succès.**
 - Le cumul va de pair avec l'absentéisme. Ce qui est vrai ici peut être faux là. Ce qui a été utile à un moment donné peut ne plus l'être à un autre moment.
 - Le formation des jeunes, la création et le fonctionnement de structures opérationnelles construites de bas en haut (des besoins et des techniques à la valorisation) s'ajoutent aux tâches de soins et de recherche de l'universitaire médecin.
 - Le cadre hospitalo-universitaire français de 1958 mériterait d'être rapidement corrigé .
- « On peut tout faire, mais on ne peut pas tout réussir simultanément »**

Pistes pour le futur : principes et aphorismes

- **On peut tout faire, mais pas au même moment**
- **Le cumul est synonyme d'absentéisme**
- **On ne peut servir deux maîtres à la fois.**
- **Comme on ne peut accepter la pensée unique, on ne peut proposer un modèle unique.**
- **Le déplacement des zones d'incertitude permises par la recherche cognitive a des dimensions géographiques et temporelles plus larges et plus longues que celles de la politique ou de l'économie.**
- **Le respect des alternatives évite les secousses des alternances**
- **Se structurer autour de projets peut être plus profitable qu'imaginer des projets pour se mouler dans des structures.**

Pistes pour le futur : suggestions (1)

- Cesser de créer des structures transversales initiées par des opportunistes ou donnant une priorité à l'aménagement du territoire.
- Grouper la valorisation des recherches publiques dans un guichet unique pour les personnels chercheurs dont les activités et les carrières dépendent simultanément de plusieurs structures (Universités, EPST, Hôpitaux...)
- Ne pas faire croire que l'incubation ou la création de « jeunes pousses » soit un « plus » pour des activités institutionnelles déjà trop dispersées et insuffisamment réalisées.

The Sequence of the Human Genome

J. Craig Venter,^{1*} Mark D. Adams,¹ Eugene W. Myers,¹ Peter W. Li,¹ Richard J. Mural,¹ Granger G. Sutton,¹ Hamilton O. Smith,¹ Mark Yandell,¹ Cheryl A. Evans,¹ Robert A. Holt,¹ Jeannine D. Gocayne,¹ Peter Amanatides,¹ Richard M. Ballew,¹ Daniel H. Huson,¹ Jennifer Russo Wortman,¹ Qing Zhang,¹ Chinnappa D. Kodira,¹ Xiangqun H. Zheng,¹ Lin Chen,¹ Marian Skupski,¹ Gangadharan Subramanian,¹ Paul D. Thomas,¹ Jinghui Zhang,¹ George L. Gabor Miklos,² Catherine Nelson,³ Samuel Broder,¹ Andrew G. Clark,⁴ Joe Nadeau,⁵ Victor A. McKusick,⁶ Norton Zinder,⁷ Arnold J. Levine,⁷ Richard J. Roberts,⁸ Mel Simon,⁹ Carolyn Slayman,¹⁰ Michael Hunkapiller,¹¹ Randall Bolanos,¹ Arthur Delcher,¹ Ian Dew,¹ Daniel Fasulo,¹ Michael Flanigan,¹ Liliana Florea,¹ Aaron Halpern,¹ Sridhar Hannenhalli,¹ Saul Kravitz,¹ Samuel Levy,¹ Clark Mobarry,¹ Knut Reinert,¹ Karin Remington,¹ Jane Abu-Threideh,¹ Ellen Beasley,¹ Kendra Biddick,¹ Vivien Bonazzi,¹ Rhonda Brandon,¹ Michele Cargill,¹ Ishwar Chandramouliswaran,¹ Rosane Charlab,¹ Kabir Chaturvedi,¹ Zuoming Deng,¹ Valentina Di Francesco,¹ Patrick Dunn,¹ Karen Eilbeck,¹ Carlos Evangelista,¹ Andrei E. Gabrielian,¹ Weiniu Gan,¹ Wangmao Ge,¹ Fangcheng Gong,¹ Zhiping Gu,¹ Ping Guo,¹ Thomas J. Heiman,¹ Maureen E. Higgins,¹ Rui-Ru Ji,¹ Zhaoxi Ke,¹ Karen A. Ketchum,¹ Zhongwu Lai,¹ Yiding Lei,¹ Zhenya Li,¹ Jiayin Li,¹ Yong Liang,¹ Xiaoying Lin,¹ Fu Lu,¹ Gennady V. Merkulov,¹ Natalia Milshina,¹ Helen M. Moore,¹ Ashwinikumar K Naik,¹ Vaibhav A. Narayan,¹ Beena Neelam,¹ Deborah Nusskern,¹ Douglas B. Rusch,¹ Steven Salzberg,¹² Wei Shao,¹ Bixiong Shue,¹ Jingtao Sun,¹ Zhen Yuan Wang,¹ Aihui Wang,¹ Xin Wang,¹ Jian Wang,¹ Ming-Hui Wei,¹ Ron Wides,¹³ Chunlin Xiao,¹ Chunhua Yan,¹ Alison Yao,¹ Jane Ye,¹ Ming Zhan,¹ Weiqing Zhang,¹ Hongyu Zhang,¹ Qi Zhao,¹ Liansheng Zheng,¹ Fei Zhong,¹ Wenyan Zhong,¹ Shiaoping C. Zhu,¹ Shaying Zhao,¹² Dennis Gilbert,¹ Suzanne Baumhueter,¹ Gene Spier,¹ Christine Carter,¹ Anibal Cravchik,¹ Trevor Woodage,¹ Feroze Ali,¹ Huijin An,¹ Aderonke Awe,¹ Danita Baldwin,¹ Holly Baden,¹ Mary Barnstead,¹ Ian Barrow,¹ Karen Beeson,¹ Dana Busam,¹ Amy Carver,¹ Angela Center,¹ Ming Lai Cheng,¹ Liz Curry,¹ Steve Danaher,¹ Lionel Davenport,¹ Raymond Desilet,¹ Susanne Dietz,¹ Kristina Dodson,¹ Lisa Doup,¹ Steven Ferreira,¹ Neha Garg,¹ Andres Gluecksmann,¹ Brit Hart,¹ Jason Haynes,¹ Charles Haynes,¹ Cheryl Heiner,¹ Suzanne Hladun,¹ Damon Hostin,¹ Jarrett Houck,¹ Timothy Howland,¹ Chinyere Ibegwam,¹ Jeffery Johnson,¹ Francis Kalush,¹ Lesley Kline,¹ Shashi Koduru,¹ Amy Love,¹ Felecia Mann,¹ David May,¹ Steven McCawley,¹ Tina McIntosh,¹ Ivy McMullen,¹ Mee Moy,¹ Linda Moy,¹ Brian Murphy,¹ Keith Nelson,¹ Cynthia Pfannkuch,¹ Eric Pratts,¹ Vinita Puri,¹ Hina Qureshi,¹ Matthew Reardon,¹ Robert Rodriguez,¹ Yu-Hui Rogers,¹ Deanna Romblad,¹ Bob Ruhfel,¹ Richard Scott,¹ Cynthia Sitter,¹ Michelle Smallwood,¹ Erin Stewart,¹ Renee Strong,¹ Ellen Suh,¹ Reginald Thomas,¹ Ni Ni Tint,¹ Sukyee Tse,¹ Claire Vech,¹ Gary Wang,¹ Jeremy Wetter,¹ Sherita Williams,¹ Monica Williams,¹ Sandra Windsor,¹ Emily Winn-Deen,¹ Keriellen Wolfe,¹ Jayshree Zaveri,¹ Karena Zaveri,¹ Josep F. Abril,¹⁴ Roderic Guigó,¹⁴ Michael J. Campbell,¹ Kimmen V. Sjolander,¹ Brian Karlak,¹ Anish Kejarawal,¹ Huaiyu Mi,¹ Betty Lazareva,¹ Thomas Hatton,¹ Apurva Narechania,¹ Karen Diemer,¹ Anushya Muruganujan,¹ Nan Guo,¹ Shinji Sato,¹ Vineet Bafna,¹ Sorin Istrail,¹ Ross Lippert,¹ Russell Schwartz,¹ Brian Walenz,¹ Shibu Yooseph,¹ David Allen,¹ Anand Basu,¹ James Baxendale,¹ Louis Blick,¹ Marcelo Caminha,¹ John Carnes-Stine,¹ Parris Caulk,¹ Yen-Hui Chiang,¹ My Coyne,¹ Carl Dahlke,¹ Anne Deslattes Mays,¹ Maria Dombroski,¹ Michael Donnelly,¹ Dale Ely,¹ Shiva Esparham,¹ Carl Fosler,¹ Harold Gire,¹ Stephen Glanowski,¹ Kenneth Glasser,¹ Anna Glodek,¹ Mark Gorokhov,¹ Ken Graham,¹ Barry Gropman,¹ Michael Harris,¹ Jeremy Heil,¹ Scott Henderson,¹ Jeffrey Hoover,¹ Donald Jennings,¹ Catherine Jordan,¹ James Jordan,¹ John Kasha,¹ Leonid Kagan,¹ Cheryl Kraft,¹ Alexander Levitsky,¹ Mark Lewis,¹ Xiangjun Liu,¹ John Lopez,¹ Daniel Ma,¹ William Majoros,¹ Joe McDaniel,¹ Sean Murphy,¹ Matthew Newman,¹ Trung Nguyen,¹ Ngoc Nguyen,¹ Marc Nodell,¹ Sue Pan,¹ Jim Peck,¹ Marshall Peterson,¹ William Rowe,¹ Robert Sanders,¹ John Scott,¹ Michael Simpson,¹ Thomas Smith,¹ Arlan Sprague,¹ Timothy Stockwell,¹ Russell Turner,¹ Eli Venter,¹ Mei Wang,¹ Meiyuan Wen,¹ David Wu,¹ Mitchell Wu,¹ Ashley Xia,¹ Ali Zandieh,¹ Xiaohong Zhu¹

articles

Initial sequencing and analysis of the human genome

International Human Genome Sequencing Consortium*

* A partial list of authors appears on the opposite page. Affiliations are listed at the end of the paper.

Genome Sequencing Centres (Listed in order of total genomic sequence contributed, with a partial list of personnel. A full list of contributors at each centre is available as Supplementary Information.)

Whitehead Institute for Biomedical Research, Center for Genome Research: Eric S. Lander¹, Lauren M. Linton¹, Bruce Birren¹, Chad Nusbaum¹, Michael C. Zody¹, Jennifer Baldwin¹, Kerl Devon¹, Ken Dewar¹, Michael Doyle¹, William FitzHugh¹, Ron Funke¹, Diane Gage¹, Katrina Harris¹, Andrew Heaford¹, John Howland¹, Lisa Kann¹, Jessica Lohoczky¹, Rosie LeVine¹, Paul McEwan¹, Kevin McKernan¹, James Meldrum¹, Jill P. Mesirov¹, Cher Miranda¹, William Morris¹, Jerome Naylor¹, Christina Raymond¹, Mark Rosetti¹, Ralph Santos¹, Andrew Sheridan¹, Carrie Sougnez¹, Nicole Stange-Thomann¹, Nikola Stojanovic¹, Arvind Subramanian¹ & Dudley Wyman¹

The Sanger Centre: Jane Rogers², John Sulston², Rachael Almsougi², Stephan Beck², David Bentley², John Burton², Christopher Clew², Nigel Carter², Alan Coulson², Rebecca Deadman², Panos Deloukas², Andrew Dunham², Ian Dunham², Richard Durbin², Lisa French², Darren Grafham², Simon Gregory², Tim Hubbard², Sean Humphray², Adrienne Hunt², Matthew Jones², Christine Lloyd², Amanda McMurray², Lucy Matthews², Simon Mercer², Sarah Milne², James C. Mullikin², Andrew Mungall², Robert Plumb², Mark Ross², Ratna Showkeen² & Sarah Sims²

Washington University Genome Sequencing Center: Robert H. Waterston³, Richard K. Wilson³, LaDeana W. Hillier³, John D. McPherson³, Marco A. Marra³, Elaine R. Mardis³, Lucinda A. Fulton³, Asif T. Chinwalla³, Kimberlie H. Papin³, Warren R. Gish³, Stephanie L. Chissoe³, Michael C. Wendt³, Kim D. Delehaunty³, Tracie L. Miner³, Andrew Delehaunty³, Jason B. Kramer³, Lisa L. Cook³, Robert S. Fulton³, Douglas L. Johnson³, Patrick J. Minx³ & Sandra W. Clifton³

US DOE Joint Genome Institute: Trevor Hawkins⁴, Elbert Branscomb⁴, Paul Predki⁴, Paul Richardson⁴, Sarah Werning⁴, Tom Stetzak⁴, Norman Doggett⁴, Jan-Fang Cheng⁴, Anne Olsen⁴, Susan Lucas⁴, Christopher Elkin⁴, Edward Uberbacher⁴ & Marvin Frazer⁴

Baylor College of Medicine Human Genome Sequencing Center: Richard A. Gibbs⁵, Donna M. Muzny⁵, Steven E. Scherer⁵, John B. Bouck⁵, Erica J. Sodergren⁵, Kim C. Worley⁵, Catherine M. Rives⁵, James H. Gornell⁵, Michael L. Metzker⁵, Susan L. Naylor⁵, Raju S. Kucheralapati⁵, David L. Nelson⁵, & George M. Weinstock⁵

RIKEN Genomic Sciences Center: Yoshiyuki Sakaki⁶, Asao Fujiyama⁶, Masahira Hattori⁶, Tetsushi Yada⁶, Atsushi Toyoda⁶, Takehiko Itoh⁶, Chiharu Kawagoe⁶, Hidemi Watanabe⁶, Yasushi Totoki⁶ & Todd Taylor⁶

Genoscope and CHRS UMR-8030: Jean Weissenbach⁷, Roland Heilig⁷, William Saurin⁷, Francois Artiguenave⁷, Philippe Brothier⁷, Thomas Bruls⁷, Eric Pelletier⁷, Catherine Robert⁷ & Patrick Wincker⁷

GTG Sequencing Center: Douglas R. Smith¹¹, Lynn Doucette-Stamm¹¹, Marc Rubinfeld¹¹, Keith Weinstock¹¹, Hong Mei Lee¹¹ & JoAnn Dubois¹¹

Department of Genome Analysis, Institute of Molecular

Biotechnology: André Rosenthal¹², Matthias Platzer¹², Gerald Nyakatura¹², Stefan Taudien¹² & Andreas Rump¹²

Beijing Genomics Institute/Human Genome Center: Huanning Yang¹³, Jun Yu¹³, Jian Wang¹³, Guyang Huang¹⁴ & Jun Gu¹³

Multimegabase Sequencing Center, The Institute for Systems Biology: Leroy Hood¹⁵, Lee Rowen¹⁵, Anup Madan¹⁵ & Shizen Qin¹⁵

Stanford Genome Technology Center: Ronald W. Davis¹⁷, Nancy A. Federspiel¹⁷, A. Pia Abola¹⁷ & Michael J. Proctor¹⁷

Stanford Human Genome Center: Richard M. Myers¹⁸, Jeremy Schmutz¹⁸, Mark Dickson¹⁸, Jane Grimwood¹⁸ & David R. Cox¹⁸

University of Washington Genome Center: Maynard V. Olson¹⁹, Rajinder Kaul¹⁹ & Christopher Raymond¹⁹

Department of Molecular Biology, Keio University School of Medicine: Nobuyoshi Shimizu²⁰, Kazuhiko Kawasaki²⁰ & Shinsai Minoshima²⁰

University of Texas Southwestern Medical Center at Dallas: Glen A. Evans²¹, Maria Athanasiou²¹ & Roger Schultz²¹

University of Oklahoma's Advanced Center for Genome Technology: Bruce A. Roe²², Feng Chen²² & Huaqin Pan²²

Max Planck Institute for Molecular Genetics: Juliane Ramser²³, Hans Lehrach²³ & Richard Reinhardt²³

Cold Spring Harbor Laboratory, Lita Annenberg Hazen Genome Center: W. Richard McCombie²⁴, Melissa de la Bastide²⁴ & Neilay Dedinia²⁴

GBF—German Research Center for Biotechnology: Helmut Blöcker²⁵, Klaus Hornischer²⁵ & Gabriele Nordtsiek²⁵

Genome Analysis Group (listed in alphabetical order, also includes individuals listed under other headings):

Richa Agarwala²⁶, L. Aravind²⁷, Jeffrey A. Bailey²⁷, Alex Bateman²⁷, Serafim Batzoglou²⁷, Ewan Birney²⁸, Peer Bork^{29,30}, Daniel G. Brown²⁹, Christopher B. Burge²⁸, Lorenzo Cerutti²⁸, Hsiu-Chuan Chen²⁸, Deanna Church²⁸, Michele Clamp²⁸, Richard R. Copley²⁸, Tobias Doerk^{28,31}, Sean R. Eddy²⁸, Evan E. Eichler²⁷, Terrence S. Furey²⁸, James Galagan²⁸, James G. R. Gilbert²⁸, Cyrus Harmon²⁸, Yoshihide Hayashizaki²⁸, David Haussler²⁸, Henning Hermjakob²⁸, Karsten Hokamp²⁸, Wonhee Jang²⁸, L. Steven Johnson²⁸, Thomas A. Jones²⁸, Simon Kasif²⁸, Arak Kasprzyk²⁸, Scott Kennedy²⁸, W. James Kent²⁸, Paul Kitts²⁸, Eugene V. Koonin²⁸, Ian Korf²⁸, David Kulp²⁸, Doron Lancet²⁸, Todd M. Lowe²⁸, Aoife McLysaght²⁸, Tarjei Mikkelson²⁸, John V. Moran²⁸, Nicola Mulder²⁸, Victor J. Pollar²⁸, L. Steven Johnson²⁸, Thomas A. Jones²⁸, Simon Kasif²⁸, Arak Kasprzyk²⁸, Scott Kennedy²⁸, W. James Kent²⁸, Paul Kitts²⁸, Eugene V. Koonin²⁸, Ian Korf²⁸, David Kulp²⁸, Doron Lancet²⁸, Todd M. Lowe²⁸, Aoife McLysaght²⁸, Tarjei Mikkelson²⁸, John V. Moran²⁸, Nicola Mulder²⁸, Victor J. Pollar²⁸, L. Steven Johnson²⁸, Thomas A. Jones²⁸, Simon Kasif²⁸, Arak Kasprzyk²⁸, Scott Kennedy²⁸, W. James Kent²⁸, Paul Kitts²⁸, Eugene V. Koonin²⁸, Ian Korf²⁸, David Kulp²⁸, Doron Lancet²⁸, Todd M. Lowe²⁸, Aoife McLysaght²⁸, Tarjei Mikkelson²⁸, John V. Moran²⁸, Nicola Mulder²⁸, Victor J. Pollar²⁸, L. Steven Johnson²⁸, Thomas A. Jones²⁸, Simon Kasif²⁸, Arak Kasprzyk²⁸, Scott Kennedy²⁸, W. James Kent²⁸, Paul Kitts²⁸, Eugene V. Koonin²⁸, Ian Korf²⁸, David Kulp²⁸, Doron Lancet²⁸, Todd M. Lowe²⁸, Aoife McLysaght²⁸, Tarjei Mikkelson²⁸, John V. Moran²⁸, Nicola Mulder²⁸, Victor J. Pollar²⁸, L. Steven Johnson²⁸, Thomas A. Jones²⁸, Simon Kasif²⁸, Arak Kasprzyk²⁸, Scott Kennedy²⁸, W. James Kent²⁸, Paul Kitts²⁸, Eugene V. Koonin²⁸, Ian Korf²⁸, David Kulp²⁸, Doron Lancet²⁸, Todd M. Lowe²⁸, Aoife McLysaght²⁸, Tarjei Mikkelson²⁸, John V. Moran²⁸, Nicola Mulder²⁸, Victor J. Pollar²⁸, L. Steven Johnson²⁸, Thomas A. Jones²⁸, Simon Kasif²⁸, Arak Kasprzyk²⁸, Scott Kennedy²⁸, W. James Kent²⁸, Paul Kitts²⁸, Eugene V. Koonin²⁸, Ian Korf²⁸, David Kulp²⁸, Doron Lancet²⁸, Todd M. Lowe²⁸, Aoife McLysaght²⁸, Tarjei Mikkelson²⁸, John V. Moran²⁸, Nicola Mulder²⁸, Victor J. Pollar²⁸, L. Steven Johnson²⁸, Thomas A. Jones²⁸, Simon Kasif²⁸, Arak Kasprzyk²⁸, Scott Kennedy²⁸, W. James Kent²⁸, Paul Kitts²⁸, Eugene V. Koonin²⁸, Ian Korf²⁸, David Kulp²⁸, Doron Lancet²⁸, Todd M. Lowe²⁸, Aoife McLysaght²⁸, Tarjei Mikkelson²⁸, John V. Moran²⁸, Nicola Mulder²⁸, Victor J. Pollar²⁸, L. Steven Johnson²⁸, Thomas A. Jones²⁸, Simon Kasif²⁸, Arak Kasprzyk²⁸, Scott Kennedy²⁸, W. James Kent²⁸, Paul Kitts²⁸, Eugene V. Koonin²⁸, Ian Korf²⁸, David Kulp²⁸, Doron Lancet²⁸, Todd M. Lowe²⁸, Aoife McLysaght²⁸, Tarjei Mikkelson²⁸, John V. Moran²⁸, Nicola Mulder²⁸, Victor J. Pollar²⁸, L. Steven Johnson²⁸, Thomas A. Jones²⁸, Simon Kasif²⁸, Arak Kasprzyk²⁸, Scott Kennedy²⁸, W. James Kent²⁸, Paul Kitts²⁸, Eugene V. Koonin²⁸, Ian Korf²⁸, David Kulp²⁸, Doron Lancet²⁸, Todd M. Lowe²⁸, Aoife McLysaght²⁸, Tarjei Mikkelson²⁸, John V. Moran²⁸, Nicola Mulder²⁸, Victor J. Pollar²⁸, L. Steven Johnson²⁸, Thomas A. Jones²⁸, Simon Kasif²⁸, Arak Kasprzyk²⁸, Scott Kennedy²⁸, W. James Kent²⁸, Paul Kitts²⁸, Eugene V. Koonin²⁸, Ian Korf²⁸, David Kulp²⁸, Doron Lancet²⁸, Todd M. Lowe²⁸, Aoife McLysaght²⁸, Tarjei Mikkelson²⁸, John V. Moran²⁸, Nicola Mulder²⁸, Victor J. Pollar²⁸, L. Steven Johnson²⁸, Thomas A. Jones²⁸, Simon Kasif²⁸, Arak Kasprzyk²⁸, Scott Kennedy²⁸, W. James Kent²⁸, Paul Kitts²⁸, Eugene V. Koonin²⁸, Ian Korf²⁸, David Kulp²⁸, Doron Lancet²⁸, Todd M. Lowe²⁸, Aoife McLysaght²⁸, Tarjei Mikkelson²⁸, John V. Moran²⁸, Nicola Mulder²⁸, Victor J. Pollar²⁸, L. Steven Johnson²⁸, Thomas A. Jones²⁸, Simon Kasif²⁸, Arak Kasprzyk²⁸, Scott Kennedy²⁸, W. James Kent²⁸, Paul Kitts²⁸, Eugene V. Koonin²⁸, Ian Korf²⁸, David Kulp²⁸, Doron Lancet²⁸, Todd M. Lowe²⁸, Aoife McLysaght²⁸, Tarjei Mikkelson²⁸, John V. Moran²⁸, Nicola Mulder²⁸, Victor J. Pollar²⁸, L. Steven Johnson²⁸, Thomas A. Jones²⁸, Simon Kasif²⁸, Arak Kasprzyk²⁸, Scott Kennedy²⁸, W. James Kent²⁸, Paul Kitts²⁸, Eugene V. Koonin²⁸, Ian Korf²⁸, David Kulp²⁸, Doron Lancet²⁸, Todd M. Lowe²⁸, Aoife McLysaght²⁸, Tarjei Mikkelson²⁸, John V. Moran²⁸, Nicola Mulder²⁸, Victor J. Pollar²⁸, L. Steven Johnson²⁸, Thomas A. Jones²⁸, Simon Kasif²⁸, Arak Kasprzyk²⁸, Scott Kennedy²⁸, W. James Kent²⁸, Paul Kitts²⁸, Eugene V. Koonin²⁸, Ian Korf²⁸, David Kulp²⁸, Doron Lancet²⁸, Todd M. Lowe²⁸, Aoife McLysaght²⁸, Tarjei Mikkelson²⁸, John V. Moran²⁸, Nicola Mulder²⁸, Victor J. Pollar²⁸, L. Steven Johnson²⁸, Thomas A. Jones²⁸, Simon Kasif²⁸, Arak Kasprzyk²⁸, Scott Kennedy²⁸, W. James Kent²⁸, Paul Kitts²⁸, Eugene V. Koonin²⁸, Ian Korf²⁸, David Kulp²⁸, Doron Lancet²⁸, Todd M. Lowe²⁸, Aoife McLysaght²⁸, Tarjei Mikkelson²⁸, John V. Moran²⁸, Nicola Mulder²⁸, Victor J. Pollar²⁸, L. Steven Johnson²⁸, Thomas A. Jones²⁸, Simon Kasif²⁸, Arak Kasprzyk²⁸, Scott Kennedy²⁸, W. James Kent²⁸, Paul Kitts²⁸, Eugene V. Koonin²⁸, Ian Korf²⁸, David Kulp²⁸, Doron Lancet²⁸, Todd M. Lowe²⁸, Aoife McLysaght²⁸, Tarjei Mikkelson²⁸, John V. Moran²⁸, Nicola Mulder²⁸, Victor J. Pollar²⁸, L. Steven Johnson²⁸, Thomas A. Jones²⁸, Simon Kasif²⁸, Arak Kasprzyk²⁸, Scott Kennedy²⁸, W. James Kent²⁸, Paul Kitts²⁸, Eugene V. Koonin²⁸, Ian Korf²⁸, David Kulp²⁸, Doron Lancet²⁸, Todd M. Lowe²⁸, Aoife McLysaght²⁸, Tarjei Mikkelson²⁸, John V. Moran²⁸, Nicola Mulder²⁸, Victor J. Pollar²⁸, L. Steven Johnson²⁸, Thomas A. Jones²⁸, Simon Kasif²⁸, Arak Kasprzyk²⁸, Scott Kennedy²⁸, W. James Kent²⁸, Paul Kitts²⁸, Eugene V. Koonin²⁸, Ian Korf²⁸, David Kulp²⁸, Doron Lancet²⁸, Todd M. Lowe²⁸, Aoife McLysaght²⁸, Tarjei Mikkelson²⁸, John V. Moran²⁸, Nicola Mulder²⁸, Victor J. Pollar²⁸, L. Steven Johnson²⁸, Thomas A. Jones²⁸, Simon Kasif²⁸, Arak Kasprzyk²⁸, Scott Kennedy²⁸, W. James Kent²⁸, Paul Kitts²⁸, Eugene V. Koonin²⁸, Ian Korf²⁸, David Kulp²⁸, Doron Lancet²⁸, Todd M. Lowe²⁸, Aoife McLysaght²⁸, Tarjei Mikkelson²⁸, John V. Moran²⁸, Nicola Mulder²⁸, Victor J. Pollar²⁸, L. Steven Johnson²⁸, Thomas A. Jones²⁸, Simon Kasif²⁸, Arak Kasprzyk²⁸, Scott Kennedy²⁸, W. James Kent²⁸, Paul Kitts²⁸, Eugene V. Koonin²⁸, Ian Korf²⁸, David Kulp²⁸, Doron Lancet²⁸, Todd M. Lowe²⁸, Aoife McLysaght²⁸, Tarjei Mikkelson²⁸, John V. Moran²⁸, Nicola Mulder²⁸, Victor J. Pollar²⁸, L. Steven Johnson²⁸, Thomas A. Jones²⁸, Simon Kasif²⁸, Arak Kasprzyk²⁸, Scott Kennedy²⁸, W. James Kent²⁸, Paul Kitts²⁸, Eugene V. Koonin²⁸, Ian Korf²⁸, David Kulp²⁸, Doron Lancet²⁸, Todd M. Lowe²⁸, Aoife McLysaght²⁸, Tarjei Mikkelson²⁸, John V. Moran²⁸, Nicola Mulder²⁸, Victor J. Pollar²⁸, L. Steven Johnson²⁸, Thomas A. Jones²⁸, Simon Kasif²⁸, Arak Kasprzyk²⁸, Scott Kennedy²⁸, W. James Kent²⁸, Paul Kitts²⁸, Eugene V. Koonin²⁸, Ian Korf²⁸, David Kulp²⁸, Doron Lancet²⁸, Todd M. Lowe²⁸, Aoife McLysaght²⁸, Tarjei Mikkelson²⁸, John V. Moran²⁸, Nicola Mulder²⁸, Victor J. Pollar²⁸, L. Steven Johnson²⁸, Thomas A. Jones²⁸, Simon Kasif²⁸, Arak Kasprzyk²⁸, Scott Kennedy²⁸, W. James Kent²⁸, Paul Kitts²⁸, Eugene V. Koonin²⁸, Ian Korf²⁸, David Kulp²⁸, Doron Lancet²⁸, Todd M. Lowe²⁸, Aoife McLysaght²⁸, Tarjei Mikkelson²⁸, John V. Moran²⁸, Nicola Mulder²⁸, Victor J. Pollar²⁸, L. Steven Johnson²⁸, Thomas A. Jones²⁸, Simon Kasif²⁸, Arak Kasprzyk²⁸, Scott Kennedy²⁸, W. James Kent²⁸, Paul Kitts²⁸, Eugene V. Koonin²⁸, Ian Korf²⁸, David Kulp²⁸, Doron Lancet²⁸, Todd M. Lowe²⁸, Aoife McLysaght²⁸, Tarjei Mikkelson²⁸, John V. Moran²⁸, Nicola Mulder²⁸, Victor J. Pollar²⁸, L. Steven Johnson²⁸, Thomas A. Jones²⁸, Simon Kasif²⁸, Arak Kasprzyk²⁸, Scott Kennedy²⁸, W. James Kent²⁸, Paul Kitts²⁸, Eugene V. Koonin²⁸, Ian Korf²⁸, David Kulp²⁸, Doron Lancet²⁸, Todd M. Lowe²⁸, Aoife McLysaght²⁸, Tarjei Mikkelson²⁸, John V. Moran²⁸, Nicola Mulder²⁸, Victor J. Pollar²⁸, L. Steven Johnson²⁸, Thomas A. Jones²⁸, Simon Kasif²⁸, Arak Kasprzyk²⁸, Scott Kennedy²⁸, W. James Kent²⁸, Paul Kitts²⁸, Eugene V. Koonin²⁸, Ian Korf²⁸, David Kulp²⁸, Doron Lancet²⁸, Todd M. Lowe²⁸, Aoife McLysaght²⁸, Tarjei Mikkelson²⁸, John V. Moran²⁸, Nicola Mulder²⁸, Victor J. Pollar²⁸, L. Steven Johnson²⁸, Thomas A. Jones²⁸, Simon Kasif²⁸, Arak Kasprzyk²⁸, Scott Kennedy²⁸, W. James Kent²⁸, Paul Kitts²⁸, Eugene V. Koonin²⁸, Ian Korf²⁸, David Kulp²⁸, Doron Lancet²⁸, Todd M. Lowe²⁸, Aoife McLysaght²⁸, Tarjei Mikkelson²⁸, John V. Moran²⁸, Nicola Mulder²⁸, Victor J. Pollar²⁸, L. Steven Johnson²⁸, Thomas A. Jones²⁸, Simon Kasif²⁸, Arak Kasprzyk²⁸, Scott Kennedy²⁸, W. James

The active site of aspartic proteinases

Laurence Pearl and Tom Blundell

654

LETTERS TO NATURE

NATURE VOL. 329 15 OCTOBER 1987

Inhibition of retroviral protease activity by an aspartyl proteinase inhibitor

Iyoko Katoh*, **Teruo Yasunaga†**, **Yoji Ikawa***
& **Yoshiyuki Yoshinaka‡**

596

NEWS AND VIEWS

NATURE VOL. 337 16 FEBRUARY 1989

Retroviral proteinases

A second front against AIDS

Tom Blundell and Laurence Pearl

Les choix des chercheurs

"Science is much better at solving problems of its own deciding than those it is asked to solve."

David Baltimore

"Researchers have discovered that they could develop and sustain large labs for pursuing their own interests as long as they could demonstrate some connection, however tenuous and remote, to treating the disease."

The Billion Dollar Molecule

Barry Werth, 1994

Introduction to 'Functional expression of the human Angiotensinogen gene in transgenic mice'

"Cardiovascular disease is the number one killer in the United States and remains a major health problem world wide. Over 90 % of Americans with some form of cardiovascular disease suffer from hypertension, illustrating it remains a potent risk factor in cardiovascular disease etiology. Despite decades of intensive research into the physiological mechanisms regulating blood pressure, the primary causative determinants of hypertension remain elusive".

Yang G., Merrill D.C., Thompson M.W., Robillard J.E., Sigmung C.D.

J. Biol. Chem. 1994; 269:32497-32502