

## Synthèse d'activités 2015

[www.istem.eu](http://www.istem.eu)



### Missions

I-Stem, Institut des cellules Souches pour le Traitement et l'Etude des maladies Monogéniques, est un centre de recherche et développement dédié à l'élaboration de traitements fondés sur les potentiels offerts par les cellules souches pluripotentes et applicables aux maladies rares d'origine génétique.

La mission première d'I-Stem est d'identifier par une recherche fondamentale ciblée les conditions dans lesquelles des approches thérapeutiques de maladies monogéniques peuvent être élaborées à partir de l'étude des cellules souches et de leurs dérivés, et de promouvoir

ces approches jusqu'au transfert de nouvelles thérapies vers la recherche clinique. La seconde mission d'I-Stem est de promouvoir la recherche sur les maladies monogéniques par la mise à disposition des équipes extérieures pertinentes, de ses ressources biologiques et technologiques, ainsi que de son savoir-faire.

La mission d'I-Stem est donc de créer de nouvelles thérapeutiques innovantes pour les maladies monogéniques, fruit direct des travaux de recherches de ses équipes ou en passant par le transfert de ressources et de compétences à des équipes extérieures à l'Institut.

### Gouvernance

I-Stem est organisé, depuis 2009, en deux entités administrativement distinctes : un laboratoire académique sous la forme d'une Unité Mixte de Recherche (INSERM/UEVE), et le CECS (Centre d'Etude des Cellules Souches), un laboratoire privé financé principalement par l'AFM-Téléthon.

Le CECS est une association loi 1901 qui a été créée par l'AFM-Téléthon au sein d'I-Stem afin de mener à bien les programmes de recherche scientifique de l'Institut.





## Compétences

Le tableau suivant présente les équipes, les programmes R&D et les projets à fin 2015 :

ÉQUIPES	PROGRAMMES R&D SCIENTIFIQUES	PROJETS
Maladies Neuro-Musculaires (Motoneurons/Génomique Fonctionnelle)	- Modélisation pathologique de la myotonie dystrophique de type 1 (DM1) - Modélisation pathologique de l'amyotrophie spinale infantile (SMA) - Identification cibles thérapeutiques « druggable » par criblage d'ARN interférence	
Maladies Neuro-dégénératives	- Thérapie cellulaire HD - Modélisation pathologique HD et criblage - Intégrité génomique des lignées pluripotentes	MYOMET (Steinert) Huntington
Maladies des Muscles	- Cellules Pluripotentes et réparation des muscles	PACE
Maladies Monogénique des dérivesectodermiques	- Modélisation pathologique « Genodermatoses » - Thérapie cellulaire épidermique	(Drépanocytose) STREAM (Rétino)
Rétinopathies	- Thérapie Cellulaire Rétinopathies - Modélisation pathologique « Retinopathies » (Leber Congenital Amaurosis, Rhodopsin déficient, CRX déficient)	SMA Atrophies-Musculaires
Progéria	- Progéria	
Neuroplasticité et thérapeutique	- Lesch Nyhan - Chank 3 Autisme	
Plateformes Technologiques et développement clinique	- HTS (Criblage à haut débit) ; Bioproduction et optimisation des procédés ; Contrôle qualité ; Bio-Banques ; Optimisation des process cliniques	Collaboration (Roche, Servier, Fabre)
Direction Scientifique		
Direction Administrative		

### Organisation d'I-Stem en 2015

Un laboratoire de recherche académique : l'UMR Inserm/UEVE 861

#### → 3 équipes de recherche

- Maladies Neuromusculaires : C. Martinat
- Maladies Monogéniques des dérivés ectodermiques : C. Baldeschi / C. Monville
- Neurosciences : A. Perrier

36 scientifiques

Un laboratoire de R&D AFM-Téléthon : CECS (Centre d'Étude des Cellules Souches)

#### → 4 équipes de R&D

- Neuroplasticité et Thérapeutique (A. Benchoua)
- Maladies des Muscles (C. Pinset)
- Progéria (X. Nissan)
- Plateformes Technologiques (M. Girard)

→ Personnels scientifiques de soutien à l'UMR 861

→ Direction administrative et financière d'I-Stem

34 scientifiques, 6 administratifs et support





## Faits marquants 2015

En 2015, I-Stem a poursuivi le développement de ses programmes de R&D en modélisation pathologique et thérapie cellulaire dans le cadre de son troisième plan stratégique dont le principal objectif est d'aller vers la concrétisation des espérances thérapeutiques. I-Stem s'appuie sur les compétences médicales et réglementaires de l'Institut des Biothérapies pour préparer ses propres essais cliniques.

### ➤ Les principales réalisations d'I-Stem en 2015 sont :

- I-Stem a participé activement à la préparation du projet de collaboration entre Bpifrance et l'AFM-Téléthon en 2015. L'objet de ce projet est la création du plus grand centre européen de développement et de production de thérapie géniques et cellulaires pour mettre à disposition des malades des Biothérapies innovantes dans les prochaines années. Ce projet vise, d'une part, à créer une plateforme de production de dimension industrielle et, d'autre part, à mener jusqu'à son terme le développement de thérapies géniques et cellulaires. Ce nouveau centre représentera l'élément clé d'une filière industrielle qui permettra de répondre aux besoins actuels des laboratoires de l'AFM-Téléthon ainsi qu'à ceux de nombreux acteurs académiques et industriels des biotechnologies, en leur proposant une plateforme pour la production de leurs thérapies, qu'ils s'agissent d'essais cliniques ou de diffusion post-AMM (Autorisation de mise sur le marché).

- L'avancement de l'essai clinique en pharmacologie *Myomet* « une étude randomisée, en double-aveugle, placebo et contrôlée, de phase II chez des patients atteints de Dystrophie Myotonique de type I - Steinert ». A fin 2015, l'ensemble des 40 patients prévus dans le cadre de cet essai ont été inclus. Cet essai est l'aboutissement des travaux de l'équipe « Maladies Neuromusculaires » d'I-Stem qui travaille sur

cette maladie depuis plusieurs années en collaboration avec l'équipe de criblage des plateformes technologiques. Ces travaux ont permis d'identifier une molécule déjà prescrite dans une autre indication et qui montre un effet thérapeutique sur cette maladie. Cet essai monocentrique est piloté par le CECS en tant que promoteur et se déroule à l'hôpital Henri Mondor de l'AP-HP. Le CECS pilote l'essai en collaboration avec les équipes médicale et réglementaire de l'Institut des Biothérapies et avec le Dr Bassez comme investigateur.

- I-Stem a poursuivi en 2015 la préparation de trois essais cliniques en thérapie cellulaire :

- (i) « PACE », un programme de thérapie cellulaire destiné à traiter l'ulcération cutanée liée à la drépanocytose.

- (ii) « STREAM » un programme qui vise au remplacement des cellules de l'épithélium pigmentaire rétinien lorsqu'elles dégénèrent avec un objectif pour des pathologies génétiques dans lesquelles l'épithélium pigmentaire rétinien dégénère de façon spécifique.

La réalisation de ce programme se fait en collaboration très étroite avec l'Institut de la Vision.

## Faits marquants 2015 suite...

(iii) « Huntington », une maladie dont le défaut génétique entraîne la destruction de neurones en particulier ceux du striatum et se caractérise par une désorganisation de certaines fonctions supérieures contrôlées par le cerveau, principalement la motricité et la cognition. Ce programme est réalisé dans le cadre d'un réseau de collaboration Européen.

Pour l'ensemble de ces programmes, I-Stem a finalisé la validation des protocoles cliniques en 2015 et signé des contrats avec des établissements pharmaceutiques pour produire les lots cliniques des banques cellulaires indispensables pour préparer ces essais cliniques. I-Stem a démarré le transfert technologique vers ces établissements et supervise la production avec le soutien des équipes de Genethon Bioprod.

- En préclinique, I-Stem a poursuivi les cribles pharmacologiques, notamment les campagnes de criblages secondaires sur ses programmes de modélisations pathologiques : Progeria et Steinert.
- Les travaux scientifiques d'I-Stem ont permis la publication d'une dizaine d'articles dans les meilleures revues scientifiques internationales en 2015.



▪ I-Stem a poursuivi plusieurs programmes de collaboration avec des industriels en 2015 :

- Fabre, qui a financé un poste d'ingénieur d'un an dans l'équipe Génodermatoses pour travailler sur les mélanocytes ;
- Servier, qui a financé un poste de doctorante pour un programme de l'équipe Neuroplasticité et Thérapeutique sur l'autisme d'origine génétique ;
- ROCHE, qui a financé un programme de recherche portant sur les maladies dégénératives liées aux mutations du gène SHANK3.



## Financement

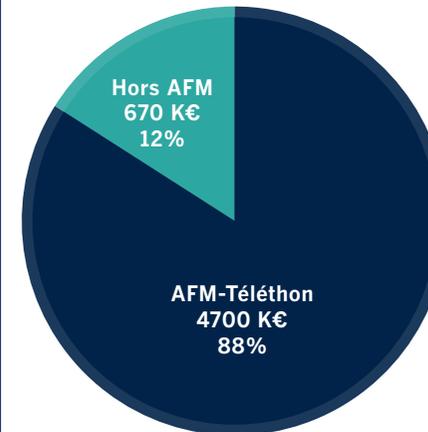
En 2015, le CECS a reçu 5,37 M€ de produits. La liste de ces recettes en subventions et contrats est présentée dans le tableau suivant :

FINANCEUR	MONTANT en K€	OBJET
AFM-Téléthon	4 700	Subvention 2015
OSEO	150	Solde programme STEMRED
ANR	59	Programme SAMENTA
SERVIER	46	Contrat Programme H. DARVILLE - collaboration Équipe Neuroplasticité et Thérapeutiques
ROCHE	243	Contrat ROCHE - Programme Autisme
ROCHE	41	Contrat Programme iPS Singe
FABRE	80	Contrat Programme Mélano
DIM	51	Contrat Programme Progeria
<b>TOTAL</b>	<b>5370</b>	

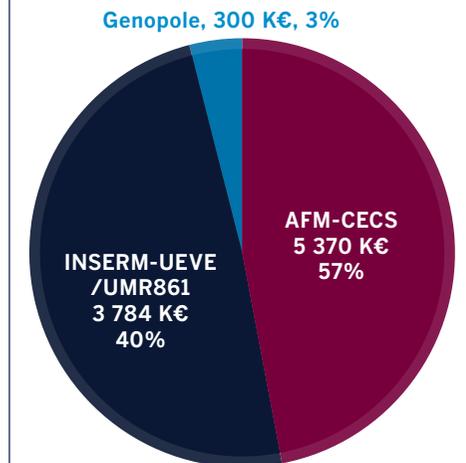
Les ressources financières hors subvention de l'AFM-Téléthon ont représenté 12% du financement global du CECS en 2015. La subvention versée au CECS par l'AFM a représenté 88% des ressources financières du CECS et 49% des ressources financières de l'Institut I-Stem en 2015.

La répartition des ressources de financement 2015 d'I-Stem est représentée dans le graphe ci dessous. La part des ressources financières de l'AFM-Téléthon/CECS dans le financement global d'I-Stem représente 57% du financement global de l'Institut.

Répartition des sources de financement du CECS en 2015



Répartition des sources de financement d'I-Stem en 2015





# Chiffres clés 2015

## Personnel

Au 31 décembre 2015, le CECS comptait 40 employés (ETP).  
Le tableau des ressources humaines du CECS et d'I-Stem est présenté dans le tableau suivant :

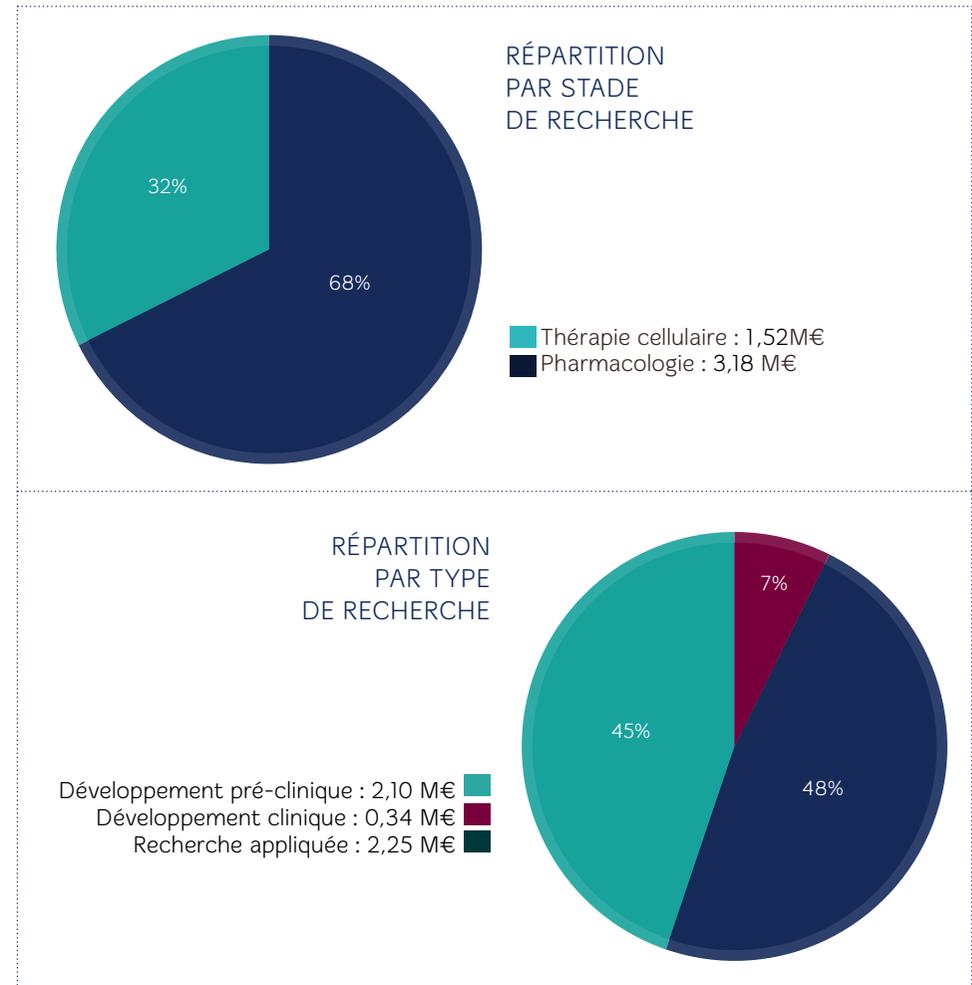
Personnel I-Stem PHASE III	ETP I-Stem au 31/12/2015
CECS	40
non CECS	36
Statutaire Inserm/UEVE	12
Financement projets	14
Doctorant	5
Master	5
<b>Total*</b>	<b>76</b>

\* dont 25 PhD

## La répartition des dépenses 2015 par type d'activités de R&D :

Activités 2015	Montant en K€
Thérapie cellulaire/recherche appliquée	435
Thérapie cellulaire/préclinique	1087
Pharmacologie/recherche appliquée	1815
Pharmacologie/préclinique	1018
Pharmacologie/clinique	345
<b>Total</b>	<b>4700</b>

## Subvention AFM-Téléthon : 4,7 M€



## Publications

Les travaux scientifiques d'I-Stem ont permis de produire plusieurs publications en 2015 dans les meilleures revues internationales :

Regenerative medicine in Huntington's disease: current status on fetal grafts and prospects for the use of pluripotent stem cell.

Epub 2014 Nov 4. Review.

Dp412e: a novel human embryonic dystrophin isoform induced by BMP4 in early differentiated cells

Skelet Muscle. 2015 Nov 14;5:40. doi: 10.1186/s13395-015-0062-6. eCollection 2015. PMID:26568816

Cytostatic Effect of Repeated Exposure to Simvastatin: A Mechanism for Chronic Myotoxicity Revealed by the Use of Mesodermal Progenitors Derived from Human Pluripotent Stem Cells.

Stem Cells. 2015 Oct;33(10):2936-48.

Drug screening on Hutchinson Gilford progeria pluripotent stem cells reveals aminopyrimidines as new modulators of farnesylation.

Cell Death and Disease (2016) 7, e2105; doi:10.1038/cddis.2015.374.

Induced Pluripotent Stem Cells Reveal Functional Differences Between Drugs Currently Investigated in Patients With Hutchinson-Gilford Progeria Syndrome.

Stem Cells translationalmedicine 2014;3:510-519.

Three-dimensional Quantification of Dendritic Spines from Pyramidal Neurons Derived from Human Induced Pluripotent Stem Cells.

J Vis Exp. 2015 Oct 10;(104). doi: 10.3791/53197.

Protein Kinase-A Inhibition Is Sufficient to Support Human Neural Stem Cells Self-Renewal.

Stem Cells. 2015 Dec;33(12):3666-72. doi: 10.1002/stem.2194.

Epub 2015 Sep 16.



Borna disease virus phosphoprotein impairs the developmental program controlling neurogenesis and reduces human GABAergic neurogenesis. PLoS Pathog. 2015 Apr 29;11(4):e1004859. doi: 10.1371/journal.ppat.1004859. eCollection 2015 Apr.

In Vitro and In Vivo Modulation of Alternative Splicing by the Biguanide Metformin.

Mol Ther Nucleic Acids. 2015 Nov 3;4:e262. doi: 10.1038/mtna.2015.35.

Erosion of X Chromosome Inactivation in Human Pluripotent Cells Initiates with XACT Coating and Depends on a Specific Heterochromatin Landscape. Cell Stem Cell. 2015 May 7;16(5):533-46. doi: 10.1016/j.stem.2015.03.016. Epub 2015 Apr 23.

Moving towards treatments for spinal muscular atrophy: hopes and limits.

Expert Opin Emerg Drugs. 2015 Sep;20(3):353-6. doi: 10.1517/14728214.2015.1041375. Epub 2015 Jul 3. Review.

Combinatorial analysis of developmental cues efficiently converts human pluripotent stem cells into multiple neuronal subtypes.

Nat Biotechnol. 2015 Jan;33(1):89-96. doi: 10.1038/nbt.3049. Epub 2014 Nov 10.

In vitro modeling of hyperpigmentation associated to neurofibromatosis type 1 using melanocytes derived from human embryonic stem cells.

Proc Natl Acad Sci U S A. 2015 Jul 21;112(29):9034-9. doi: 10.1073/pnas.1501032112. Epub 2015 Jul 6.

Development of a global network of induced pluripotent stem cell haplobanks. Regen Med. 2015;10(3):235-8. doi: 10.2217/rme.15.1. No abstract available.

