

Synthèse d'activités 2017

www.istem.eu



Missions

I-STEM, « *Institut des cellules Souches pour le Traitement et l'Étude 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 translationnelles 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 de recherche administrativement distinctes : un laboratoire académique sous la forme d'une Unité Mixte de Recherche sous la tutelle de l'INSERM, l'UEVE et le CECS, et le CECS, Centre d'Étude des Cellules Souches, en tant que laboratoire privé financé principalement par l'AFM-Téléthon.

Le CECS est une association loi 1901 qui a été créée par l'AFM-Téléthon en 2005 afin de mener à bien sa stratégie à travers la réalisation des programmes de recherche scientifique de l'Institut. Le Conseil d'Administration de CECS représente les membres de l'Association qui sont l'AFM-Téléthon, le Généthon et l'Institut de Myologie.





Compétences

Le tableau suivant présente les équipes, les programmes R&D et les projets à fin 2017 :

MALADIES	PROGRAMMES	ÉQUIPES	
Neuromusculaires	DMD	Muscles	
	DM1	Motoneurone	
	SMA/SLA		
	FXTAS (XFRAGIL - ATAXIA)		
	LGMD - 2D (SARCO)	LGMD - 2J (TITINE)	LGMD
		LGMD - 2I (FKRP)	
		LGMD - 2B (DYSFERLINE)	
		MyoPharm	
Non Neuromusculaires	NF1	Génodermatose	
	URGO (projet pace 2)	Neuroplasticité et thérapeutique	
	EB (Epidermolyse Bulleuse)		
	Lesch Nyan		
	Autisme origine génétique (shank3)	Motoneurone	
	Wolfram		
	HD Modélisation/Drug Discovery	Neuro-dégénératives	
Thérapie Cellulaire	STREAM (Rétinite Pigmentaire)	Rétinopathies	
	PACE (Ulcères Drépanocytaires)	Génodermatose	
	HD (Huntington)	Neuro-Dégénératives	





Faits marquants 2017

En 2017, I-STEM a entamé la première année de son 3^e plan stratégique élaboré suite à la création de la société YposKesi et le transfert des éléments d'actif du CECS relatifs aux activités de développement et à l'automatisation de procédés et technologies de fabrication de produits de thérapies cellulaires à cette nouvelle société.

Le plan stratégique d'I-STEM prévoit la poursuite des programmes scientifiques de modélisation pathologique, de pharmacologie et de thérapie cellulaire menés en interne par les équipes d'I-STEM en se focalisant sur les maladies neuromusculaires et de faire évoluer très fortement l'utilisation des plateformes technologiques pour devenir le cœur d'un grand programme ambitieux spécifiquement ciblé sur les pathologies neuromusculaires. I-STEM s'impliquera en parallèle dans le programme MyoPharm, un programme collaboratif de modélisation in vitro et de pharmacologie au service d'une approche systématique, mécanistique et pharmacologique, de l'ensemble des pathologies neuromusculaires « rares ». Ce programme impliquera un réseau de collaborations très vaste de tous les acteurs pertinents, avec l'appui des directions scientifique et affaires médicales de l'AFM-Téléthon et des Départements transversaux de l'Institut des Biothérapies. I-STEM s'appuiera sur les compétences médicales et réglementaires de l'Institut des Biothérapies pour préparer et conduire les essais cliniques prévus dans le cadre de ce plan. En 2017, le CECS a achevé le déploiement de sa nouvelle organisation des plateformes technologiques pour accompagner la stratégie d'I-STEM.

Les principales réalisations d'I-STEM en 2017 sont :

- La publication des résultats précliniques du programme STREAM dans la revue « Science Translational Medicine ». L'article publié « Human ESC-derived retinal epithelial cell sheets potentiate rescue of photoreceptor cell loss in rats with retinal degeneration » est une reconnaissance de la qualité des travaux réalisés par l'équipe Rétinopathies en collaboration avec l'IDV (l'Institut de la Vision) et qui sont à la base de la préparation de l'essai clinique en cours.
- La réalisation de l'évaluation du CECS par un comité d'experts diligenté par la direction scientifique de l'AFM-Téléthon dans le cadre du processus d'évaluation des activités des « bras armés » par l'AFM-Téléthon. L'avis général de ce comité a été positif sur les avancées des travaux du CECS. Les résultats de ce comité ont été présentés au conseil scientifique et d'administration de l'AFM-Téléthon et au conseil d'administration du CECS.
- Les données de l'essai clinique en pharmacologie « Myomet » ont été analysées suite à la levée de l'aveugle. Pour rappel : Myomet est une étude randomisée, en double-aveugle, placebo et contrôlée, de phase II chez des patients atteints de Dystrophie Myotonique de type I - Steinert. Cet essai mono-centrique est piloté par le CECS en tant que promoteur et s'est déroulé à l'hôpital Henri Mondor de l'AP-HP en collaboration avec les équipes médicale et réglementaire de l'Institut des Biothérapies et avec le Dr Bassez comme investigateur.

Faits marquants 2017 suite...



Les premières analyses des résultats de Myomet (administration de la Metformine de 2 à 3 g/jour sur 40 patients atteints de la Myopathie de Steinert, dont 20 placebos) sont encourageants. Ces résultats sont positifs sur le test primaire «six minutes marche». Ils montrent une amélioration stable des patients sous metformine. Cette amélioration est présente dès le premier examen réalisé après 120 jours. Une autorisation d'extension de l'essai a été obtenue jusqu'à la fin de l'année pour permettre la poursuite de l'administration du produit aux patients avec un protocole simplifié. Les résultats de l'essai ont fait l'objet d'un article en instance de publication dans la revue « Brain ».

- Concernant le syndrome de Phelan-McDermid, une maladie d'autisme d'origine génétique : la validation des bénéfices fonctionnels du lithium sur cette maladie a permis de placer deux malades suivis par les cliniciens de Nice sous ce composé, en accord avec le Pr Richard Delorme. Un «case report» a rapporté une amélioration nette de ces malades après un an de suivi. Ces résultats ont permis d'obtenir un financement PHRC (Programme Hospitalier de Recherche Clinique) en 2017 par le Pr Delorme afin de réaliser un essai clinique randomisé du lithium pour le syndrome de Phelan-McDermid en 2018.

- I-STEM a poursuivi en 2017 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.

- (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, le CECS a poursuivi la production des banques cellulaires BPF (Bonnes Pratiques de Fabrication) et la préparation des études de toxicité et de Bio-distribution, ainsi que les contrats de production des unités thérapeutiques en vue de la préparation des essais cliniques.

- I-STEM a poursuivi en 2017 les cribles pharmacologiques de ses programmes de modélisations pathologiques.

- Les travaux scientifiques d'I-STEM ont permis la publication en 2017 d'une dizaine d'articles dans les meilleures revues scientifiques internationales, notamment dans « Science Translational Medicine » des résultats précliniques du programme STREAM.

- Le CECS a obtenu en 2017 l'autorisation de l'Agence de la Biomédecine de renouveler la conservation dans sa Bio-Banque des cellules souches embryonnaires humaines.

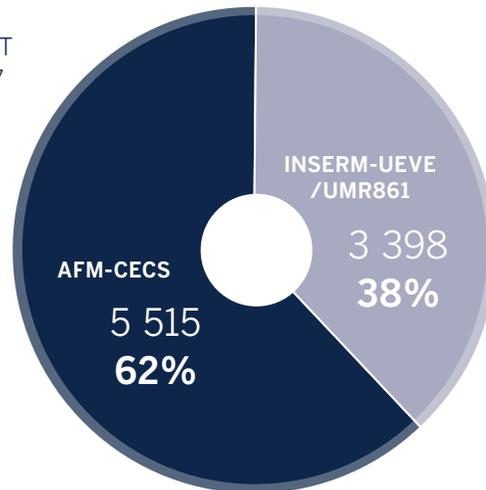
- Le CECS a mis en place en 2017 une nouvelle cartographie métiers et des grilles de classification qui correspondent désormais à l'organisation pour les prochaines années, accompagnés par des entretiens professionnels distincts des entretiens annuels d'évaluation.



Ressources financières

La répartition des ressources de financement 2017 de l'Institut I-STEM est représentée dans le graphe suivant. La part des ressources financières de l'AFM-Téléthon et CECS dans le financement global d'I-STEM représente 62% du financement global de l'Institut en 2017 qui est de 8,9 M€.

RÉPARTITION
DES SOURCES
DE FINANCEMENT
D'I-STEM EN 2017
EN K€



Chiffres clés 2017

PERSONNEL

Au 31 décembre 2017, 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 IV	ETP I-STEM au 31/12/2017
CECS	40
non CECS	28
Statutaire Inserm/UEVE	12
Financement projets /Doctorant	9
Master	7
Total*	68

* dont 22 PhD

La contribution financière 2017 de l'AFM-Téléthon dans le budget du CECS/I-STEM est de 4,5 M€. La répartition des dépenses 2017 relative à la contribution financière de l'AFM-Téléthon par type d'activité et stade de recherche selon les axes analytiques de l'AFM-Téléthon est présentée dans le tableau et graphes suivants :

LA RÉPARTITION DES DÉPENSES RELATIVES À LA CONTRIBUTION FINANCIÈRE AFM-TÉLÉTHON EN 2017

Activités 2017	Montant en K€
Thérapie cellulaire/préclinique	2446
Pharmacologie/recherche appliquée	1569
Pharmacologie/préclinique	255
Pharmacologie/clinique	230
Total	4500

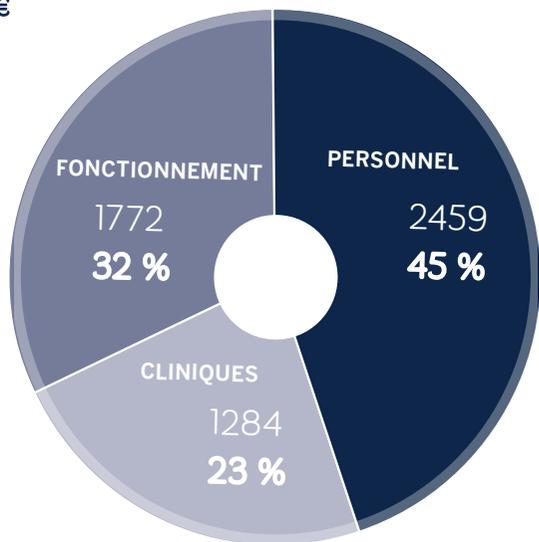


Chiffres clés 2017 suite...

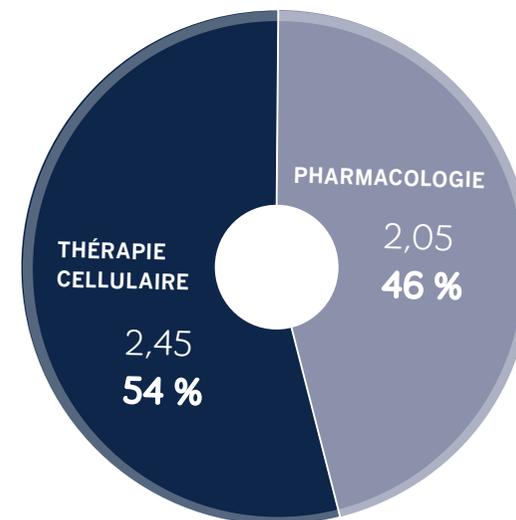


LA RÉPARTITION PAR CATÉGORIE DES DÉPENSES

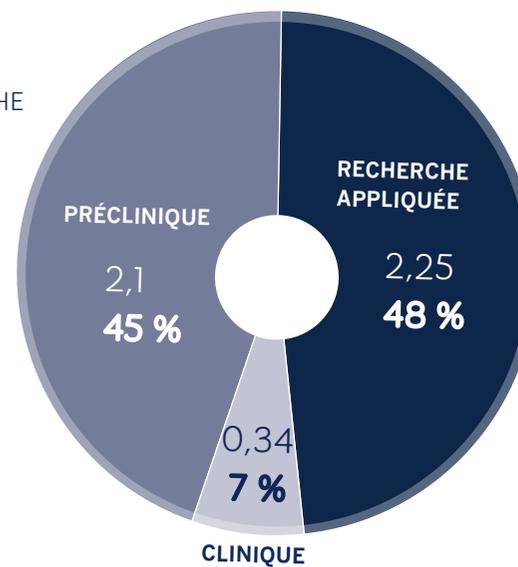
DÉPENSES DU CECS
PAR CATÉGORIE DE
DÉPENSES EN 2017
EN K€



RÉPARTITION
PAR TYPE
DE RECHERCHE
EN M€



RÉPARTITION
PAR STADE
DE RECHERCHE
EN M€



Publications scientifiques



Les travaux scientifiques d'I-STEM ont permis de publier en 2017 plusieurs articles scientifiques dans les meilleures revues internationales.

Human ESC-derived retinal epithelial cell sheets potentiate rescue of photoreceptor cell loss in rats with retinal degeneration.

Ben M'Barek K, Habeler W, Plancheron A, Jarraya M, Regent F, Terray A, Yang Y, Chatrousse L, Domingues S, Masson Y, Sahel JA, Peschanski M, Goureau O, Monville C.
Sci Transl Med. 2017 Dec 20;9(421). pii: eaai7471. doi: 10.1126/scitranslmed.aai7471.

MG132-induced progerin clearance is mediated by autophagy activation and splicing regulation.

Harhoury K, Navarro C, Depetris D, Mattei MG, Nissan X, Cau P, De Sandre-Giovanoli A, Lévy N.
EMBO Mol Med. 2017 Sep;9(9):1294-1313. doi: 10.15252/emmm.201607315.

Biomechanical Strain Exacerbates Inflammation on a Progeria-on-a-Chip Model.

Ribas J, Zhang YS, Pitrez PR, Leijten J, Miscuglio M, Rouwkema J, Dokmeci MR, Nissan X, Ferreira L, Khademhosseini A. Small. 2017 Apr;13(15). doi: 10.1002/smll.201603737. Epub 2017 Feb 17.

Substrate Topography Modulates Cell Aging on a Progeria Cell Model

Patricia R. Pitrez, Luís Estronca, Helena Vazão, Anne-Laure Egésipe, Amélie Le Corf, Claire Navarro, Nicolas Lévy, Annachiara De Sandre-Giovanoli, Xavier Nissan, and Lino Ferreira
ACS Biomater. Sci. Eng., Article ASAP DOI: 10.1021/acsbomaterials.8b00224 Publication Date (Web): April 21, 2018

Differentiation of nonhuman primate pluripotent stem cells into functional keratinocytes.

Domingues S, Masson Y, Marteyn A, Allouche J, Perrier AL, Peschanski M, Martinat C, Baldeschi C, Lemaître G.

Stem Cell Res Ther. 2017 Dec 19;8(1):285. doi: 10.1186/s13287-017-0741-9.

Translation of Expanded CGG Repeats into FMRpolyG Is Pathogenic and May Contribute to Fragile X Tremor Ataxia Syndrome.

Sellier C, Buijsen RAM, He F, Natla S, Jung L, Tropel P, Gaucherot A, Jacobs H, Meziane H, Vincent A, Champy MF, Sorg T, Pavlovic G, Wattenhofer-Donze M, Birling MC, Oulad-Abdelghani M, Eberling P, Ruffenach F, Joint M, Anheim M, Martinez-Cerdeno V, Tassone F, Willemsen R, Hukema RK, Viville S, Martinat C, Todd PK, Charlet-Berguerand N.
Neuron. 2017 Jan 18;93(2):331-347. doi: 10.1016/j.neuron.2016.12.016. Epub 2017 Jan 5.

Preclinical Evaluation of a Lentiviral Vector for Huntingtin Silencing.

Cambon K, Zimmer V, Martineau S, Gaillard MC, Jarrige M, Bugi A, Miniarikova J, Rey M, Hassig R, Dufour N, Auregan G, Hantraye P, Perrier AL, Déglon N.
Mol Ther Methods Clin Dev. 2017 May 11;5:259-276. doi: 10.1016/j.omtm.2017.05.001. eCollection 2017 Jun 16.

Stem Cell-Based RPE Therapy for Retinal Diseases: Engineering 3D Tissues Amenable for Regenerative Medicine.

Ben M'Barek K, Habeler W, Monville C. Adv Exp Med Biol, Vol. 891, John Ash et al. (Eds): Retinal Degenerative Diseases (Revue, sous presse).

Other Therapies and Future Directions. In: Retinal Prosthesis: A clinical guide to successful implementation

Goureau O, Monville C, Chaffiol A, Gauvin G, Picaud S, Duebel J and Sahel J-A. , 2017, pp105-125. (Eds M Humayun and L Olmos de Koo) Essentials in Ophthalmology, Springer, New York.

Traitement des dystrophies rétiniennes affectant l'épithélium pigmentaire par ingénierie tissulaire fondée sur les cellules souches embryonnaires humaines

Ben M'Barek K, Habeler W, Goureau O, Monville C.
Medecine/Sciences 2018 (Sous presse)

Factors predictive of leg-ulcer healing in sickle cell disease: a multicentre, prospective cohort study.

Senet P, Blas-Chatelain C, Levy P, Manea EM, Peschanski M, Mirault T, Stankovic-Stojanovic K, Debure C, Debbache K, Girot R, Bureau JM, Bachmeyer C, Baldeschi C, Galacteros F, Lionnet F, Gellen-Dautremer J. Br J Dermatol. 2017 Jul

Genes and Pathways Regulated by Androgens in Human Neural Cells, Potential Candidates for the Male Excess in Autism Spectrum Disorder.

Quartier A, Chatrousse L, Redin C, Keime C, Haumesser N, Maglott-Roth A, Brino L, Le Gras S, Benchoua A, Mandel JL, Piton A.

Biol Psychiatry. 2018 Jan 9. pii: S0006-3223(18)30008-8. doi: 10.1016/j.biopsych.2018.01.002. [Epub ahead of print]

