

Synthèse d'activités 2018

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 (Centre d'Étude des Cellules Souches) 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, Généthon et l'Institut de Myologie.





Compétences

Le tableau suivant présente les équipes, les programmes R&D et les projets à fin 2018 :

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/AIM/LMNA Emery Dreifuss cardio	
	Plateformes	MyoPharm/INMG-CMT2c/CMT dominante axonale	
		MyoPharm/MMG-GNE/hiBM auto récessN-AAK	
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 2018

Le mot clé dans la stratégie de CECS/I-STEM à partir de 2018 qui marque la fin du plan stratégique cap 2018 de l'AFM-Téléthon est, cap 2022 !

CECS/I-STEM a engagé ainsi dans le cadre du nouveau plan stratégique de l'AFM-Téléthon une restructuration pérenne de ses activités conformément à ce plan pour une grande visibilité de deux thématiques majeures :

- 1/Les maladies neuromusculaires
- 2/Les innovations thérapeutiques.

CECS/I-STEM entend en parallèle déployer une stratégie partenariale industrielle ambitieuse, en thérapie cellulaire et en pharmacologie des maladies neuromusculaires, cœur de cible (DMD, DM1, SMA...).

CECS/I-STEM continuera de s'appuyer fortement sur les compétences médicales, réglementaires et juridique de l'Institut des Biothérapies pour préparer et conduire les essais cliniques et renforcer les partenariats académiques et industriels prévus dans le cadre de ce plan.

Les principales réalisations d'I-STEM en 2018 sont :

- L'obtention des autorisations réglementaires de l'ANSM (Agence Nationale de sécurité du médicament) et du CPP (Comité de protection des personnes) pour démarrer l'essai clinique «STREAM». Ces autorisations constituent une reconnaissance de la qualité des travaux réalisés par l'équipe Rétinopathies en collaboration avec l'IDV (l'Institut de la Vision) qui sont à la base de la préparation de cet essai clinique.

CECS a bénéficié d'un support important des experts de l'Institut des Biothérapies dans les domaines réglementaire et médical pour élaborer et suivre ses dossiers pendant plusieurs mois ce qui a permis d'aboutir à ce résultat. CECS sera le promoteur de cet essai qui va démarrer en 2019 dans le CIC de l'hôpital 15/20.

- CECS/I-STEM a publié ses résultats de l'essai MYOMET «BRAIN» en 2018. CECS/I-STEM a été parmi les premiers au monde à démontrer avec MYOMET la valeur clinique du paradigme expérimental fondé sur la modélisation pathologique ES/iPS associée au criblage de médicaments repositionnables. CECS/I-STEM met ainsi en avant cette stratégie – techniquement «standardisable» et peu coûteuse – pour la recherche systématisée en pharmacologie des traitements contre les maladies ultra-rares dans ses programmes internes et en externes en collaboration avec des équipes académiques travaillant sur ces maladies en France ou à l'internationale.

- CECS a mis en place en 2018 à travers un accord avec l'AFM-Téléthon le programme MyoPharm. Il s'agit d'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 « ultra rares ». Ce programme impliquera un réseau de collaborations très vaste avec tous les acteurs pertinents, s'appuyant sur les Directions Scientifique et Affaires Médicales de l'AFM-Téléthon et des Départements transversaux de l'Institut des Biothérapies.

Les premiers programmes MyoPharm ont débuté fin 2018 avec la validation par le service juridique de l'autorisation obtenue par le CECS et

Faits marquants 2018 suite...

Généthon pour l'utilisation des échantillons existants dans la banque de Généthon pour le programme MyoPharm d'une part, et l'obtention d'une deuxième autorisation du CPP pour la collecte de nouveaux échantillons. En 2018, les premiers contrats de ce programme ont été signés avec les tutelles des équipes académiques concernées : L'AIM (Antoine Muchir) et Giptis (Marc Bartoli). Le contrat avec l'INMG (Arnaud Jacquier) est en cours de signature. L'utilisation des plateformes technologiques de CECS devient le cœur de ce grand programme. CECS vise à travers son nouveau programme MyoPharm une ambition internationale dans les thérapies pharmacologiques appliquées aux maladies ultra-rares.

- En 2018, le CECS a signé avec la société KSILINK un accord de partenariat stratégique et deux contrats qui portent sur des programmes pharmacologiques dans le domaine ASD (Autism Spectrum Disorders/ Mutation SHANK3) et DM1. KSILINK est une association de recherche et une plateforme basée dans les locaux de Sanofi à Strasbourg, l'un des partenaires à l'origine de sa création, qui réalise des criblages et du développement de programmes en pharmacologie s'appuyant sur les chimiothèques et le savoir-faire en chimie de Sanofi.

À travers ce partenariat inédit, les deux centres de recherches, KSILINK et CECS fédèrent leurs domaines d'expertise pour identifier de nouvelles substances actives potentiellement efficaces dans le traitement de l'autisme et de la dystrophie myotonique de Steinert. KSILINK utilisera les modèles de culture cellulaire, notamment de l'autisme d'origine génétique et de la dystrophie myotonique de Steinert, pour tester, automatiquement et avec l'aide de l'intelligence artificielle, des candidats- médicaments à partir d'une grande chimiothèque de substances de la société pharmaceutique Sanofi.

- En 2018, l'UMR 861 d'I-Stem regroupant des équipes scientifiques de l'INSERM, CECS et de l'UEVE a été évaluée par un comité d'experts



diligenté par l'INSERM dans le cadre du processus d'évaluation « HCERES - Haut Conseil de l'Évaluation de la Recherche et de l'Enseignement Supérieur » des activités des unités de recherche au niveau national. L'avis général de ce comité a été positif sur les avancées des travaux de l'UMR et de son renouvellement sous la direction du Dr Cécile Martinat. L'organisation de l'UMR, ses programmes et le retour de ce comité ont été présentés au Conseil Scientifique de l'AFM-Téléthon et au Conseil d'Administration du CECS.

- CECS/I-Stem a relancé en 2018 la préparation de l'essai clinique « PACE », en thérapie cellulaire suite aux difficultés de bioproduction rencontrées avec le CDMO CleanCells. PACE est un programme de thérapie cellulaire destiné à traiter l'ulcération cutanée liée à la drépanocytose. Pour ce programme, le CECS a poursuivi la production des banques cellulaires BPF (Bonnes Pratiques de Fabrication) avec l'EFS-ABG et prépare en parallèle les tests précliniques de production des unités thérapeutiques en vue de transférer la technologie à l'EFS-ABG pour la bioproduction des banques et des unités thérapeutiques de l'essai clinique.

- CECS/I-Stem a poursuivi en 2018 les campagnes de cribles pharmacologiques de ses programmes internes de modélisations pathologiques. Les programmes pertinents concernent plusieurs myopathies des ceintures (2B, 2D, 2I), la rétinopathie associée à Wolfram, des épidermolyses bulleuses, et la SMA distale.

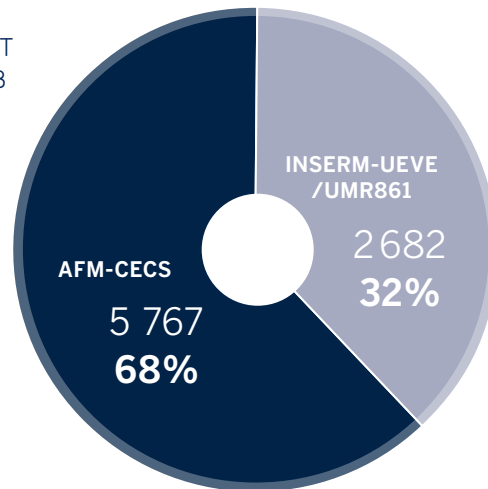
- Les travaux scientifiques d'I-Stem ont permis la publication en 2018 d'une dizaine d'articles dans les meilleures revues scientifiques internationales, notamment dans « BRAIN » pour les résultats cliniques de MYOMET et un éditorial dans Médecine/Sciences sur une stratégie de recherche systématisée de traitements contre les maladies ultra-rares.



Ressources financières

La répartition des ressources de financement 2018 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 68% du financement global de l'Institut en 2018 de 8,5 M€.

RÉPARTITION
DES SOURCES
DE FINANCEMENT
D'I-STEM EN 2018
EN K€



Chiffres clés 2018

PERSONNEL

Au 31 décembre 2018, le CECS comptait 44 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 31/12/2018
CECS	44
non CECS	22
Statutaire Inserm/UEVE	12
Financement projets /Doctorant	9
Master	1
Total*	66

* dont 22 PhD

La contribution financière 2018 de l'AFM-Téléthon dans le budget du CECS/I-STEM est de 4,5 M€. La répartition des dépenses 2018 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 2018

Activités 2018	Montant en K€
Thérapie cellulaire/préclinique	730
Pharmacologie/recherche appliquée	1752
Pharmacologie/préclinique	630
Pharmacologie/clinique	79
Total	3191

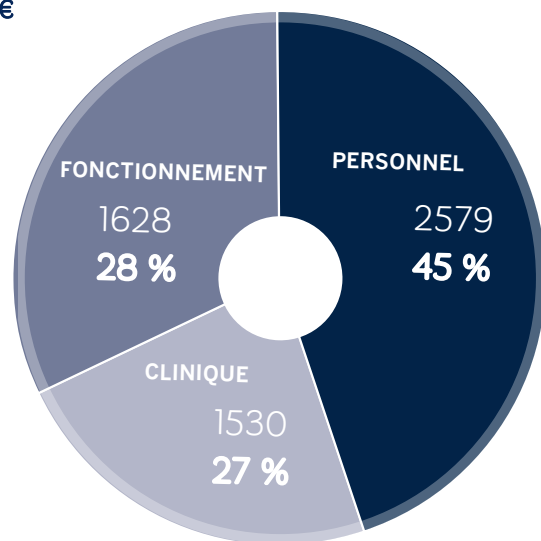


Chiffres clés 2018 suite...

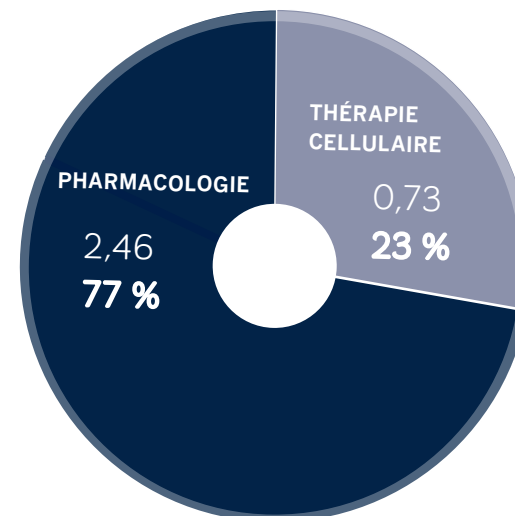


LA RÉPARTITION PAR CATÉGORIE DES DÉPENSES

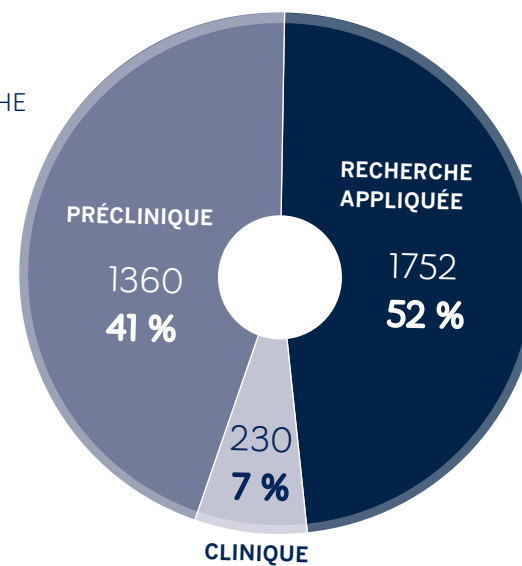
DÉPENSES DU CECS
PAR CATÉGORIE DE
DÉPENSES EN 2018
EN K€



RÉPARTITION
PAR TYPE
DE RECHERCHE
EN M€



RÉPARTITION
PAR STADE
DE RECHERCHE
EN K€



Publications scientifiques 2018



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

Induced Pluripotent Stem Cell-Derived Astrocytes Are Differentially Activated by Multiple Sclerosis-Associated Cytokines.

2: Perriot S, Mathias A, Perriard G, Canales M, Jonkmans N, Merienne N, Meunier C, El Kassar L, Perrier AL, Laplaud DA, Schluep M, Déglon N, Du Pasquier R. Human 13;11(5):1199-1210. doi: 10.1016/j.stemcr.2018.09.015. Epub 2018 Oct 25. PubMed PMID: 30409508; PubMed Central PMCID: PMC6234919. Stem Cell Reports. 2018 Nov

Huntingtin Protein Levels in Biospecimens Using a Novel Quantification of Total and Mutant

3: Baldo B, Sajjad MU, Cheong RY, Bigarreau J, Vijayvargia R, McLean C, Perrier AL, Seong IS, Halliday G, Petersén Å, Kirik D. 2018 Oct 10;5(4). pii: ENEURO.0234-18.2018. doi: 10.1523/ENEURO.0234-18.2018. eCollection 2018 Jul-Aug. PubMed PMID: 30310861; PubMed Central PMCID: alphaLISA Assay. eNeuro. PMC6179573.

The striatal kinase DCLK3 produces neuroprotection against mutant huntingtin

4: Galvan L, Francelle L, Gaillard MC, de Longprez L, Carrillo-de Sauvage MA, Liot G, Cambon K, Stimmer L, Luccantoni S, Flament J, Valette J, de Chaldée M, Auregan G, Guillermier M, Joséphine C, Petit F, Jan C, Jarrige M, Dufour N, Bonvento G, Humbert S, Saudou F, Hantraye P, Merienne K, Bemelmans AP, Perrier AL, Déglon N, Brouillet E. 2018 May 1;141(5):1434-1454. doi: Brain. 10.1093/brain/awy057. PubMed PMID: 29534157; PubMed Central PMCID: PMC5917821.

Distinctive Krebs cycle remodeling in iPSC-derived neural and mesenchymal Biochem Biophys Res Commun.

Benlamara S, Aubry L, Fabregue J, Bénit P, Rustin P, Rak M. stem cells.2019 Apr 9;511(3):658-664. PMID: 30826061

Pathological modelling of pigmentation disorders associated with Hutchinson-Gilford Progeria Syndrome (HGPS) revealed an impaired melanogenesis pathway in iPSC-derived melanocytes.

Lo Cicero A, Saidani M, Allouche J, Egesipe AL, Hoch L, Bruge C, Sigaudy S, De Sandre-Giovannoli A, Levy N, Baldeschi C, Nissan X. Sci Rep. 2018 Jun 14;8(1):9112. doi: 10.1038/s41598-018-27165-y.

The time has come of a therapeutic (re)positioning of the ultra-rare diseases

Martinat C, Peschanski M. Med Sci (Paris). 2018 Dec;34(12):1019-1021.

Reply: Could weight loss contribute to the improved mobility with metformin in patients with myotonic dystrophy type 1?

Bassez G, Audureau E, Peschanski M. 2019 Feb 1;142(2):e6. Brain.

Improved mobility with metformin in patients with myotonic dystrophy type 1: a randomized controlled trial.

Bassez G, Audureau E, Hogrel JY, Arrouasse R, Baghdoyan S, Bhugalloo H, Gourlay-Chu ML, Le Corvoisier P, Peschanski M. Brain. 2018 Oct 1;141(10):2855-2865.

Cell Therapy for Retinal Dystrophies: From Cell Suspension Formulation to Complex Retinal Tissue Bioengineering.

Ben M'Barek K, Monville C. Stem Cells Int. 2019 Jan 23;2019:4568979. doi: 10.1155/2019/4568979. eCollection 2019. Review. PubMed PMID: 30809263; PubMed Central PMCID: PMC6364130.

Engineering Transplantation-suitable Retinal Pigment Epithelium Tissue Derived from Human Embryonic

Ben M'Barek K, Habeler W, Plancheron A, Jarraya M, Goureau O, Monville C. Stem Cells. J Vis Exp. 2018 Sep 6;(139). doi: 10.3791/58216. PubMed PMID: 30247475; PubMed Central PMCID: PMC6235098.

cells derived from induced pluripotent stem cells are more sensitive to oxidative stress than ARPE-19

Voisin A, Monville C, Plancheron A, Balbous A, Gaillard A, Leveziel N. hRPE cells. Exp Eye Res. 2018 Dec;177:76-86. doi: 10.1016/j.exer.2018.07.017. Epub 2018 Jul 24. PubMed PMID: 30048622.

Treating retinal dystrophies affecting retinal pigment epithelium using tissue engineering obtained from human embryonic

Ben M'Barek K, Habeler W, Goureau O, Monville C. stem cells]. Med Sci (Paris). 2018 May;34(5):383-386. doi: 10.1051/medsci/20183405004. Epub 2018 Jun 13. French. PubMed PMID: 29900833.

Diseases: Engineering 3D Tissues Amenable for Regenerative Medicine

Ben M'Barek K, Habeler W, Monville C. Stem Cell-Based RPE Therapy for Retinal . Adv Exp Med Biol. 2018;1074:625-632. doi: 10.1007/978-3-319-75402-4_76. PubMed PMID: 29721996.

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. PubMed PMID:29263231.