

Synthèse d'activités 2020

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 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'Etude des Cellules Souches, en tant que laboratoire privé financé principalement par l'AFM-Téléthon.

Le CECS (Centre d'Etude 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, le Généthron et l'Institut de myologie.

Depuis 2013, le CECS est membre du GIS (Groupement d'Intérêt Scientifique Institut des Biothérapies des Maladies Rares) regroupant l'AFM-Téléthon et ses « bras armés » : Généthron, CECS/I-STEM et l'AIM.



Compétences

Le tableau suivant présente les équipes, les programmes R&D et les projets à fin 2020 :

MALADIES	PROGRAMMES	ÉQUIPES
Neuromusculaires	• DMD	Muscles
	• DM1 / KSILINK	Motoneurone
	• SMA/SLA	
	• LGMD - 2D (Sarco)	LGMD
	• LGMD - 2J (Titine)	
	• LGMD - 2I (FKRP)	
	• LGMD - 2B (Dysferline)	
Non neuromusculaires	• CMT1a	Maladie des fibres myélinisées
	• MyoPharm/AIM/LMNA Emery Dreifuss cardio	Plateformes
	• MyoPharm/INMG-CMT2c/CMT dominante axonale	
	• MyoPharm/MMG-GNE/hiBM auto récess N-AAK	
	• URGO (GENESIS)	Génodermatose
	• EB (Epidermolyse Bulleuse)	
	• Lesch Nyhan	Neuroplasticité et thérapeutique
Thérapie cellulaire	• Autisme origine génétique (shank3)-KSILINK ASD	
	• Wolfram	Motoneurone
	• Development of tissue engineered product for clinical translation	Rétinopathies
	• STREAM (Rétinite pigmentaire)	
	• PACE (Ulcères drépanocytaires)	Génodermatose



Faits marquants 2020

Depuis 2018, CECS/I-STEM a engagé 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 :

- Les maladies neuromusculaires
- Les innovations thérapeutiques

CECS a déployé en parallèle une stratégie de partenariat industriel ambitieuse, en thérapie cellulaire et en pharmacologie des maladies neuromusculaires.

Depuis cette date, CECS s'appuie fortement sur les compétences médicales, réglementaires, juridique et de partenariat 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 de CECS/I-STEM en 2020 sont :

- La poursuite de l'essai clinique « STREAM » et le démarrage de la deuxième cohorte malgré les dérèglements des activités de production et médicales en raison de la crise sanitaire. Le CECS, en tant que promoteur, a lancé cet essai en 2019 dans le CIC de l'hôpital 15/20 après avoir obtenu les autorisations réglementaires de l'ANSM (Agence nationale de sécurité du médicament) et du CPP (Comité de protection des personnes). Deux patients ont été administrés en 2019. Le comité chargé de la sécurité de l'essai - DSMB (Data and Safety Monitoring Board) s'est réuni le 25 septembre 2020 pour statuer sur la sécurité de l'essai sur la base des données collectées des deux premiers patients. Ce comité a recommandé de

poursuivre le programme sans modification substantielle mais a préconisé de réaliser des analyses plus fréquentes (trimestrielles) sur la réponse immunitaire humorale. Cet avis a permis de lancer la programmation des patients de la deuxième cohorte. Un troisième patient a pu être administré en octobre 2020.

- CECS/I-STEM a poursuivi en 2020 la préparation de l'essai clinique « PACE », en thérapie cellulaire en collaboration avec l'EFS-ABG de Nantes, le CDMO (Contract Development and Manufacturing Organization) qui lui assure la bioproduction des cellules et des tissus dans un cadre GMP indispensable pour pouvoir réaliser l'essai. PACE est un programme de thérapie cellulaire destiné à traiter l'ulcération cutanée liée à la drépanocytose. Pour ce programme, le CECS a finalisé le transfert technologie des protocoles de production des banques cellulaires de Kératinocytes BPF (Bonnes Pratiques de Fabrication) à l'EFS-ABG. Deux lots « pilots » et un lot de développement à 25% ont été réalisés ainsi qu'un lot de plasma afin de préparer la production de la banque de transfert des cellules ainsi que la production des unités thérapeutiques.

- Les études précliniques sur la maladie Wolfram ont permis de franchir une étape importante vers la clinique en 2020. Le CECS a engagé les préparatifs pour déposer les demandes d'autorisation auprès de l'ANSM et du CPP afin de pouvoir engager en 2021 un essai clinique Phase II sur cette maladie dont il sera le promoteur. Le CECS bénéficie du soutien de l'équipe médicale et réglementaire de l'IDB et travaille en collaboration avec le CIC de l'hôpital HEGP. Le CECS a conclu en parallèle un accord avec l'Association du

Faits marquants 2020 suite...



syndrome de Wolfram pour participer au financement de cet essai et bénéficiera du support de l'association à travers son réseau de patients.

- CECS a démarré fin 2018 le programme MyoPharm à travers un accord avec l'AFM-Téléthon. 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. Trois premiers programmes MyoPharm ont débuté en 2019 (AIM-Antoine Muchir, Giptis-Marc Bartoli et l'INMG-Arnaud Jacquier). Les travaux de recherche et développement en collaboration entre ces équipes et les équipes de R&D technologiques des plateformes du CECS ont bien avancé en 2020 et plusieurs lignées cellulaires ont été générées ainsi des protocoles développés pour la production des cellules ou l'identification de biomarqueurs de criblage.

En 2020, CECS a notifié l'acceptation des 5 projets de la vague 2 de ce programme qui ont été labellisés par le comité d'évaluation de l'AFM-Téléthon et a entrepris les démarches administratives et réglementaires pour permettre leur démarrage. L'avis favorable du comité CPP a été obtenu en juillet 2020 pour l'inclusion des 5 nouvelles pathologies de ces nouveaux programmes dans le programme MyoPharm.

- En 2020, le CECS a poursuivi le développement de deux programmes pharmacologiques en collaboration avec KSILINK, une association de recherche et une plateforme basée dans les locaux de Sanofi à Strasbourg. CECS et KSILINK fédèrent leurs

domaines d'expertise pour identifier de nouvelles substances actives potentiellement efficaces dans le traitement de l'autisme ASD (Autisme spectrum disorder) 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 2020, les premiers jalons GO/NGO des deux programmes ont été atteints et validés par le JSC (Joint Steering Committee) de KSILINK et CECS réunis le 16 décembre 2020 : (i) le Milestone 1 avec le point GO/NGO 1 qui marque la fin du WP1 pour le programme DM1 et (ii) le point GO/NGO du WP2 du programme ASD). Cependant, KSILINK a informé CECS à cette occasion que la société Sanofi a décidé de ne plus assurer le développement de la chimie et la mise à disposition de sa chimiothèque auprès de KSILINK, ce qui compromettra la poursuite des deux contrats signés en 2019. En parallèle, KSILINK a engagé des discussions avec l'Institut LDC en Allemagne qui pourrait remplacer Sanofi et offrir les mêmes prestations en développement pharmacologique. LDC possède le savoir-faire en chimie médicinale et des chimiothèques propriétaires. L'Institut LDC a rejoint le Conseil d'administration de KSILINK et souhaite participer aux développements de ces programmes. Le CECS se trouvait alors dans l'obligation de déclarer la caducité de ses contrats avec KSILINK tout en proposant d'engager des négociations pour conclure de nouveaux contrats reprenant ces deux programmes avec l'implication de LDC.

- CECS/I-STEM a poursuivi en 2020 les campagnes de criblages pharmacologiques de ses programmes internes de modélisations

Faits marquants 2020 suite...



pathologiques. Les programmes pertinents concernent plusieurs myopathies des ceintures (2B, 2D, 2I) et les épidermolyses bulleuses.

- Le CECS a finalisé en 2020, en collaboration avec l'Université d'Evry (UEVE), les trois programmes de collaboration R&D avec la société URGO-RID (URGO RECHERCHE ET DEVELOPPEMENT). Ces programmes ont fait l'objet de signature de contrat et d'avenant en 2017-2018 et 2019. Le CECS a initié en parallèle et en collaboration avec URGO-RID la rédaction de 5 brevets sur la production des cellules différenciées de peau et d'un produit pour la cicatrisation des plaies dont 3 qui résultent des programmes de collaboration avec la société URGO-RID. Ces programmes ont donné lieu aux dépôts en 2020 de cinq brevets, dont deux en propriété à 100% du CECS liés aux protocoles de différenciation de plusieurs types cellulaires de peau et à l'automatisation de la production de ces cellules.

- Le CECS a signé en décembre 2020 un « Term-sheet » avec la société URGO-RID pour une licence d'exploitation et un co-développement de programme industriel. Dans le cadre de ce Term-sheet dont les termes devront être transcrits en contrat en 2021, le CECS percevra avec l'INSERM et l'UEVE des rémunérations en fonction des jalons « Milestones » à la conclusion du contrat et pendant le développement du produit GENESIS par URGO.

- Dans le cadre d'un consortium composé d'URGO RID, l'EFS-ABG, Dassault-Système et le laboratoire LBTI (Laboratoire de Biologie Tissulaire et d'Ingénierie thérapeutique - CNRS-LYON), le CECS a déposé une demande de financement (PSPC - Projets Structurants Pour la Compétitivité) auprès de la BPI (Banque Publique d'Investissement). Il s'agit de réaliser un programme

industriel (GENESIS CICAT) financé par la BPI. Ce programme est adossé à l'accord signé entre le CECS et URGO-RID.

- Pour pallier la baisse de son budget 2020 liée à la crise sanitaire, le CECS a déposé auprès de la BNP/BPI une demande de Prêt Garanti par l'Etat d'un million d'euros dans le cadre des dispositifs de préservation de l'emploi et du plan de relance. Cette demande a été accordée et a donné lieu au versement de ce prêt en décembre 2020.

- Pendant la période de confinement/déconfinement, le CECS/I-STEM a initié plusieurs actions visant à soutenir le plan de santé nationale et a mis en place des ateliers pour la production du gel hydroalcoolique et des tests de diagnostic PCR du Covid-19 en collaboration avec le CHSF (Centre Hospitalier Sud Francilien). Les scientifiques d'I-STEM ont profité de cette période pour analyser et définir les axes de développement du nouveau plan stratégique de l'Institut. Celui-ci a été rédigé collectivement et sera présenté aux instances de décision de l'AFM-Téléthon et du CECS après son évaluation en 2021.

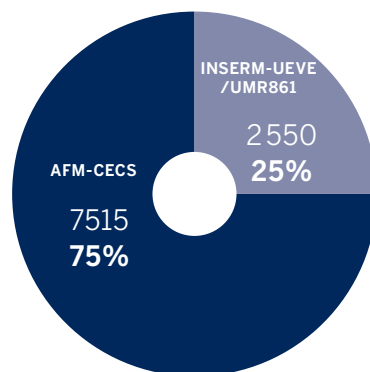
- Les travaux scientifiques d'I-STEM ont permis la publication en 2020 d'une quinzaine d'articles dans les meilleures revues scientifiques internationales et le dépôt de 5 nouveaux brevets.



Ressources financières

La répartition des ressources de financement 2020 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 75% du financement global de l'Institut en 2020, soit environ 10M€.

RÉPARTITION
DES SOURCES
DE FINANCEMENT
D'I-STEM EN 2020
EN K€



Chiffres clés 2020

PERSONNEL

Au 31 décembre 2020, le CECS comptait 50 employés (47 ETP). Le tableau des ressources humaines du CECS et d'I-STEM est présenté dans le tableau suivant :

Personnel I-STEM	ETP I-STEM au 31/12/2020
CECS	50
non CECS	23
Statutaire Inserm/UEVE	8
Financement projets /Doctorant	11
Master	4
Total*	73

* dont 22 PhD

La contribution financière 2020 de l'AFM-Téléthon dans le budget du CECS/I-STEM est finalement de 3,6 M€ (hors financement des programmes MYOPHARM). Cette contribution a été diminuée de 1M€ par rapport au budget initialement voté. Le CECS a obtenu un prêt garanti par l'état de 1M€ qui a permis de compenser cette diminution.

La répartition des dépenses 2020 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 :

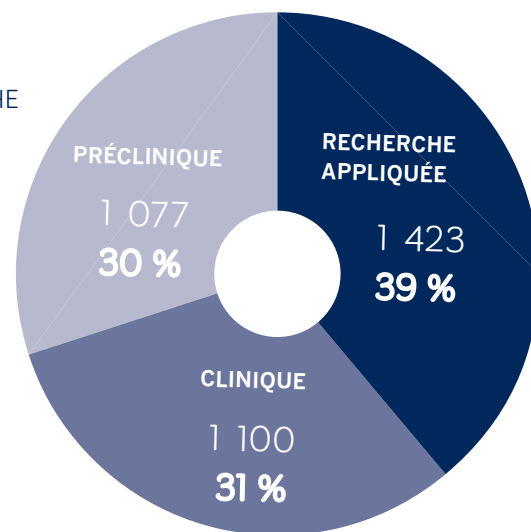
LA RÉPARTITION DES DÉPENSES RELATIVES À LA CONTRIBUTION FINANCIÈRE AFM-TÉLÉTHON EN 2020

Activités 2020	Montant en K€
Thérapie cellulaire/recherche appliquée	232
Thérapie cellulaire/clinique	1 100
Thérapie cellulaire/préclinique	567
Pharmacologie/recherche appliquée	1 191
Pharmacologie/préclinique	510
Pharmacologie/clinique	0
Total	3 600

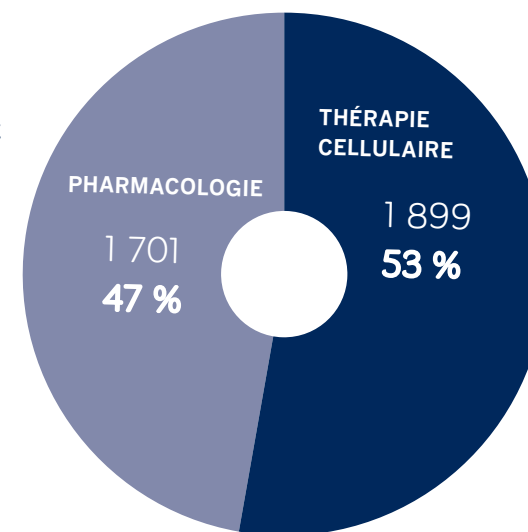
Chiffres clés 2020 suite...

🔄 LA RÉPARTITION PAR CATÉGORIE DES DÉPENSES

RÉPARTITION
PAR STADE
DE RECHERCHE
EN K€



RÉPARTITION
PAR TYPE
DE RECHERCHE
EN K€





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

- Building neuromuscular junctions in vitro.

Barbeau S, Tahraoui-Bories J, Legay C, Martinat C. Development.

- Generation of a human induced pluripotent stem cell line (iPSC) from peripheral blood mononuclear cells of a patient with a myasthenic syndrome due to mutation in COLQ.

Barbeau S, Desprat R, Eymard B, Martinat C, Lemaitre JM, Legay C. Stem Cell Res.

- Genome editing in primary cells and in vivo using viral-derived Nanoblades loaded with Cas9-sgRNA ribonucleoproteins.

Mangeot PE, Risson V, Fusil F, Marnef A, Laurent E, Blin J, Mournetas V, Massouridès E, Sohier TJM, Corbin A, Aubé F, Teixeira M, Pinset C, Schaeffer L, Legube G, Cosset FL, Verhoeven E, Ohlmann T, Ricci EP. Nat Commun.

- miR-379 links glucocorticoid treatment with mitochondrial response in Duchenne muscular dystrophy.

Sanson M, Vu Hong A, Massourides E, Bourg N, Suel L, Amor F, Corre G, Bénit P, Barthélémy I, Blot S, Bigot A, Pinset C, Rustin P, Servais L, Voit T, Richard I, Israeli D. Sci Rep.

- Myogenesis modelled by human pluripotent stem cells: a multi-omic study of Duchenne myopathy early onset

Mournetas V, Massouridès E, Dupont JB, Kornobis E, Polvèche E, Jarrige M, Dorval A, Gosselin M, Manousopoulou, Spiros D. Garbis, Górecki D, & Pinset C; Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle

- Rescuing compounds for Lesch-Nyhan disease identified using stem cell-based phenotypic screening.

Ruillier V, Tournois J, Boissart C, Lasbareilles M, Mahé G, Chatrousse L, Cailleret M, Peschanski M, Benchoua A. JCI Insight.

- Pathological modeling of TBEV infection reveals differential innate immune responses in human neurons and astrocytes that correlate with

their susceptibility to infection.

Fares M, Cochet-Bernoin M, Gonzalez G, Montero-Menei CN, Blanchet O, Benchoua A, Boissart C, Lecollinet S, Richardson J, Haddad N, Couplier M. J Neuroinflammation.

- Human cytomegalovirus infection is associated with increased expression of the lissencephaly gene PAFAH1B1 encoding LIS1 in neural stem cells and congenitally infected brains.

Rolland M, Martin H, Bergamelli M, Sellier Y, Bessières B, Aziza J, Benchoua A, Leruez-Ville M, Gonzalez-Dunia D, Chavanas S. J Pathol.

- Deciphering DSC2 arrhythmogenic cardiomyopathy electrical instability: from ion channels to ECG and tailored drug therapy

A. Moreau, J.B. Reissq, H. Delanoe-Ayari, M. Pierre, A. Janin, A. Deliniere, F. Faucherre, C. Jopling, A. Mejat, S. Richard, P. Chevalier Clinical and Translational Medicine.

- Vulnerability of progeroid smooth muscle cells to biomechanical forces is mediated by MMP13.

Pitrez PR, Estronca L, Monteiro LM, Colell G, Vazão H, Santinha D, Harhour K, Thornton D, Navarro C, Egesipe AL, Carvalho T, Dos Santos RL, Lévy N, Smith JC, de Magalhães JP, Ori A, Bernardo A, De Sandre-Giovannoli A, Nissan X, Rosell A, Ferreira L. Nat Commun.

- Hutchinson-Gilford progeria syndrome: Rejuvenating old drugs to fight accelerated ageing.

Guilbert SM, Cardoso D, Lévy N, Muchir A, Nissan X. Methods.

- Induced pluripotent stem cell-derived vascular networks to screen nano-bio interactions.

Luís Estronca, Vitor Francisco, Patrícia Pitrez, Inês Honório, Lara Carvalho, Helena Vazão, Josephine Blerish, Akhilesh Raia, Xavier Nissan, Ulrich Simone, Mário Grãos, Leonor Saúde and Lino Ferreira. Nanoscale horizon



- The future of regenerative medicine: cell therapy using pluripotent stem cells and acellular therapies based on extracellular vesicles.

Jarrige, M., E. Frank, E. Herardot, S. Martineau, A. Darle, M. Benabides, S. Domingues, O. Chose, W. Habeler, J. Lorant, C. Baldeschi, C. Martinat, C. Monville, L. Morizur and K. Ben M'Barek." Cells

- Human Pluripotent Stem Cells: a Toolbox to Understand and Treat Retinal Degeneration

Morizur, L., E. Herardot, C. Monville and K. Ben M'Barek. Molecular and Cellular Neuroscience

- Clinical-grade production and safe delivery of human ESC derived RPE sheets in primates and rodents.

Ben M'Barek, K., S. Bertin, E. Brazhnikova, C. Jaillard, W. Habeler, A. Plancheron, C. Fovet, J. Demilly, M. Jarraya, A. Bejanariu, J. Sahel, M. Peschanski, O. Goureau and C. Monville. Biomaterials

- Dynamic extrinsic pacing of the HOX clock in human axial progenitors control motor neuron subtype specification.

Vincent Mouilleau, Célia Vaslin, Rémi Robert, Simona Gribaudo, Nour Nicolas, Margot Jarrige, Angélique Terray, Léa Lesueur, Mackenzie W. Mathis, Gist Croft, Mathieu Daynac, Virginie Rouiller-Fabre, Hynek Wichterle, Vanessa Ribes, Cécile Martinat, Stéphane Nedelec Development

- AAV2/9-mediated silencing of PMP22 prevents the development of pathological features in a rat model of Charcot-Marie-Tooth disease 1 A.

Gautier B, Hajjar H, Soares S, Berthelot J, Deck M, Abbou S, Campbell G, Ceprian M, Gonzalez S, Fovet CM, Schütza V, Jouvenel A, Rivat C, Zerah M, François V, Le Guiner C, Aubourg P, Fledrich R, Tricaud N. Nat Commun.

- SISTEMA: a large and standardized collection of transcriptome datasets for human pluripotent stem cell research.

Jarrige M, Polvêche H, Carteron A, Janczarski S, Peschanski M, Auboeuf D, Martinat C sous presse

La liste des articles soumis en 2020 pour publication est la suivante :

- Human induced pluripotent stem cell-derived-keratinocytes from patients with Epidermolysis bullosa Simplex, a new useful model to identify and explore pathological phenotype of the disease.

J. Coutier, M. Bonnette, A. Mercadier, S. Domingues, M. Saidani, A Darle, S. Hadj-Rabia, Christine Bodemer, G. Lemaitre, C. Martinat, C. Baldeschi soumis

- Wolframin deficiency is associated with developmental alteration of neurite outgrowth and counteracted by valproic acid S.

Pourtoy-Brasselet, A. Sciauvaud, M-G Boza-Moran, M Cailleret, M Jarrige, H Polvêche3, J Polentes, E Chevet, C Martinat, M Peschanski, L Aubry. Soumis

- Abnormal splicing switch of SORBS1 compromises neuromuscular development in type 1 myotonic dystrophy.

Antoine Mérien, Julie Tahraoui-Bories, Michel Cailleret, Jean-Baptiste Dupont, Céline Leteur, Jérôme Polentes, Alexandre Carteron, Hélène Polvêche, Jean-Paul Concordet, Christian Pinset, Margot Jarrige, Denis Furling, Cécile Martinat soumis

- MBNL dependent-impaired developmental connectivity within neuromuscular circuits in type 1 Myotonic Dystrophy.

Julie Tahraoui-Bories, Antoine Mérien, Anchel Gonzalez, Jeanne Lainé, Céline Leteur, Juliette Duchesne De Lamotte, Jérôme Polentes, Mario Gomes-Pereira, Denis Furling, Claire Legay, Cécile Martinat soumis