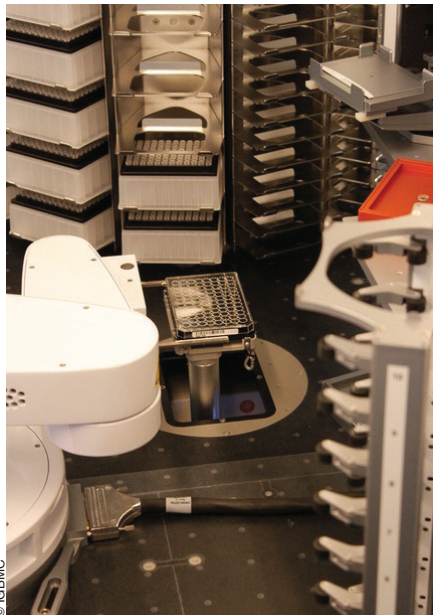




INGESTEM

Accélérer les innovations souches et à l'ingénierie

INGESTEM fédère un réseau de plateformes d'innovations technologiques et des compétences de cinq unités de recherche INSERM dédiées aux applications médicales des cellules souches pluripotentes présentes en divers endroits du territoire. L'ensemble concentre les structures qui ont mis en place les premières lignées de cellules souches embryonnaires humaines en France.



Plateforme de criblage cellulaire à haut-débit

Avec INGESTEM né grâce aux Investissements d'Avenir 2012-2019, l'idée est de constituer une infrastructure nationale d'excellence sur l'innovation thérapeutique basée sur les cellules souches pluripotentes induites (iPS). Mais l'histoire commence dès 2005 quand l'Agence de Biomédecine autorise les recherches sur les cellules souches embryonnaires dans le cadre de progrès thérapeutiques. Dès lors la dérivation des premières lignées de cellules souches embryonnaires (ES) humaines commence en France. Les cinq centres qui en sont pionniers font aujourd'hui partie d'INGESTEM.

Les premières dérivations d'iPS

En 2007, ces mêmes équipes commencent à travailler sur la dérivation des lignées de cellules souches pluripotentes induites (iPS) par la technique révolutionnaire de la reprogrammation cellulaire. Une organisation en réseau des plateformes de reprogrammation, d'ingénierie cellulaire et tissulaire, de criblage de drogue, d'automatisation et de

modèles animaux est alors mise en œuvre pour accélérer les innovations technologiques. L'enjeu repose sur la complémentarité des équipes dans une ambition commune : « Développer des thérapies cellulaires et explorer de nouvelles voies thérapeutiques à partir des iPSC, favoriser les innovations technologiques et médicales pour accélérer le développement des biothérapies des cancers, maladies génétiques et maladies du vieillissement » commente le Pr Annelise Bennaceur-Griscelli, coordonnatrice du projet.

Vers des iPS de grade clinique

Le second volet qui anime Ingestem est la mise en place d'une banque d'iPS de grade clinique, actuellement en cours de développement pour de futurs essais. Ainsi, le programme « Haplobanque » s'inscrit au sein du consortium international « Global Alliance for IPS Therapies » (GAIT) qui « permettra l'harmonisation des techniques et échanges des IPS à l'échelle mondiale » poursuit Annelise Bennaceur-Griscelli.

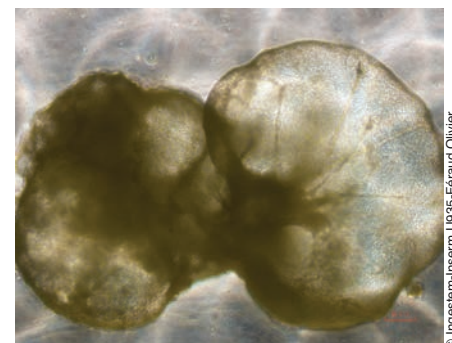
La banque nationale d'iPS clinique sera centralisée à Evry au sein de laboratoires de production GMP financés par un CPER Île-de-France et Université Paris Sud, en installant ESTeam Paris Sud et le laboratoire de recherche translationnelle pour accélérer les développements des médicaments de thérapies innovantes. Des industriels pourront s'installer à nos côtés pour travailler ensemble.

« Les protocoles de grade clinique de production des IPS et cellules différenciées sont en cours de validation sur les plateformes d'INGESTEM. Nous sommes en phase de préparation dans le cadre de projets de biothérapies dont les preuves de concept ont été validées *in vivo* chez l'animal. Quatre essais cliniques précoces sont en émergence dans l'immunothérapie des cancers, la réparation des lésions d'ischémies aiguës par ESTeam Paris Sud et dans les maladies génétiques

de la rétine et les réparations cutanées par I-Stem. Des produits thérapeutiques ont été brevetés ».

ESTeam PARIS-SUD : Vers la médecine personnalisée et thérapies cellulaires

A Villejuif, ESTeam Paris Sud est la plateforme de production des cellules souches embryonnaires (ES) et pluripotentes (IPS) de l'Université Paris Sud, l'Inserm et AP-HP dédiée à l'immuno-oncologie, la réparation et régénération d'organes. Depuis sa création en 2006, la plateforme a généré 120 lignées IPS normales et pathologiques issues de patients développe l'ingénierie d'organoides-3D à partir de progéniteurs pour des thérapies réparatrices d'organes. « L'étude génomique des IPS, des instabilités génétiques et du risque tumoral de la reprogrammation sont des défis à relever pour permettre les essais cliniques. Les IPS sont aussi des outils pour étudier les cancers » commente le Pr A. Bennaceur-Griscelli, directeur de la plateforme et de l'unité Inserm 935. De leur côté, les directeurs scientifiques, le Pr Ali Turhan et le Pr Frank Griscelli expliquent : « L'idée est de repartir en arrière, en étudiant le génome de la tumeur pour en faire une génocopie parfaite et reproduire les cellules cancéreuses porteuses des mutations. Il devient alors possible d'étudier le fonctionnement de la tumeur, d'identifier de nouveaux biomarqueurs et néo-antigènes par la génomique fonctionnelle, de réaliser des criblages pour identifier de nouvelles molé-



Corps embryoides

thérapeutiques grâce aux cellules

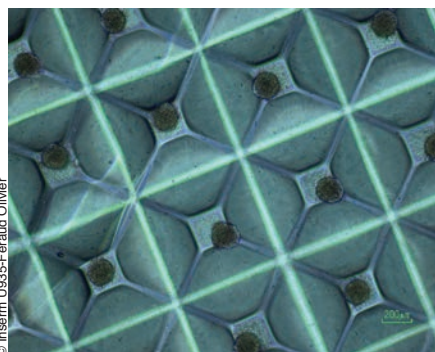
cules ». Les molécules et thérapies cellulaires ainsi découverts sont alors transférées pour servir des développements industriels en cancérologie.

SAFE-IPS : Vers la médecine régénératrice

A Montpellier, SAFE iPS est la plateforme de reprogrammation cellulaire du CHU de Montpellier au sein de l'IRMB. A ce titre, elle produit des IPS (Cellules pluripotentes induites) qui se veulent en adéquation avec les besoins du futur par l'évaluation de nouvelles techniques. L'idée est alors de mettre en place des cellules reprogrammées utilisables en thérapie cellulaire, et d'ouvrir ainsi la voie à de nouveaux médicaments et à la médecine régénératrice. Le Dr. Jean-Marc Lemaître, directeur de la plateforme explique : « Nous nous intéressons plus particulièrement au vieillissement en essayant de trouver des moyens pour que les cellules restent stables ; nous les reprogrammons pour les rajeunir. Nous avons d'ailleurs déjà commencé à reprogrammer tout un ensemble de pathologies. La médecine régénératrice de demain est en marche ! »

I-Stem : innover pour guérir

A Evry, l'I-Stem présente une particularité de par sa double tutelle puisqu'il intègre à la fois l'Inserm, l'Université d'Evry et le Centre d'Etude des Cellules Souches lié à

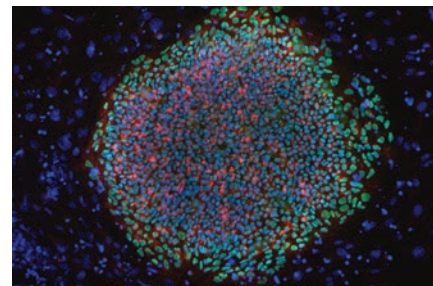


Formation de corps embryoides

l'AFM-Téléthon au sein de l'Institut des Biothérapies des Maladies Rares. Il se dédie ainsi à l'élaboration de nouveaux traitements par la modélisation des maladies génétiques humaines à partir des cellules souches pluripotentes, ES et iPS. Le Dr. Marc Peschanski, directeur scientifique du projet revient sur le potentiel des actions ici menées : « Nous participons, par exemple, à la création de la plateforme industrielle YposKesi qui signifie promesse en grec, le premier acteur industriel français pour le développement et la production des produits de thérapies géniques et cellulaires. Nous sommes aussi à l'origine de diverses publications sur des maladies rares comme la progéria (vieillesse cellulaire accélérée), l'amyotrophie de Steinert (une sorte de myopathie), ou encore la Maladie de Huntington. »

SBRI PrimaStem : combattre les maladies neurodégénératives

A Lyon, l'Institut de Recherche sur les Cellules Souches et le Cerveau (SBRI) étudie le développement des circuits neuronaux dans les conditions normales et pathologiques. Pierre Savatier, directeur de l'équipe « cellule souches du cerveau » explique : « Nous tentons d'améliorer la qualité des cellules souches pluripotentes que l'on trouve chez l'homme car celles exploitées actuellement sont difficiles à cultiver, instables, et ne sont pas 100 % fiables pour des applications cliniques. Nous tentons donc de les rendre plus manipulables et stables génétiquement afin de garantir plus de sécurité au patient. En outre, nous développons des biotechnologies permettant d'utiliser ces cellules souches pluripotentes pour en faire des animaux transgéniques. Cela se fait depuis plus de 20 ans chez la souris ; nous essayons maintenant d'appliquer cette technologie au macaque rhésus qui reste l'animal le plus proche de l'homme. L'intérêt est alors de recréer la



Cellules iPS

maladie pour mieux la comprendre, et mettre au point des traitements. »

IGBMC : Mieux explorer le génome

A Strasbourg, l'institut de génétique et de biologie moléculaire et cellulaire est l'un des principaux centres de recherche en Europe dans le domaine. Le Dr. Roméo Ricci, Directeur scientifique de la plateforme de criblage à l'IGBMC et Laurent Brino, responsable technique, expliquent : « Ici, nous focalisons sur la Biologie du développement et les cellules souches, la Biologie structurale intégrative, la Génomique fonctionnelle et le cancer et la Médecine translationnelle et neurogénétique. Ces recherches sont réalisées grâce à des plateformes technologiques et des services scientifiques de haut niveau. Le criblage à haut débit permet, par exemple, de développer plusieurs méthodes et techniques pour augmenter considérablement la vitesse de l'exploration du génome ; nous avons ainsi réussi à recréer de la fibre musculaire à partir de cellules souches des muscles. Les cellules satellites musculaires, représentent une avancée qui aura de nombreuses répercussions dans le domaine biomédical. Nous communiquons, bien sûr, le fruit de nos recherches à tous les acteurs d'Ingestem en mettant, par exemple, à leur disposition un catalogue de cellules musculaires squelettiques. » ■

Le guichet unique de ces plateformes de recherche et développement est ouvert aux utilisateurs extérieurs, aux acteurs de la recherche académique et aux industriels pour des co-développements via : www.ingestem.fr.



Coordination INGESTEM - ESTeam Paris Sud - Institut André Lwoff
7 Rue Guy Moquet - 94800 Villejuif - www.ingestem.fr