



Synthèse d'activités 2021

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

Depuis 2009, I-STEM est organisé en deux entités de recherche administrativement distinctes, (i) un laboratoire académique sous la forme d'une Unité Mixte de Recherche sous la tutelle de l'INSERM, l'UEVE et (ii) le CECS, un centre de recherche privé fondé par l'AFM-Téléthon.

Cette organisation permet à I-STEM de bénéficier d'une grande flexibilité dans la réalisation de ses objectifs et dans la gestion de ses relations avec ses partenaires.

Dans le cadre du nouveau plan stratégique de l'AFM-Téléthon (CAP 2022),

le CECS a engagé une restructuration pérenne de ses activités pour assurer conformément à ce plan une grande visibilité de deux thématiques majeures :

- Les maladies neuro-musculaires
- Les innovations thérapeutiques.

En parallèle, le CECS a déployé depuis 2018, en collaboration avec les services juridiques et partenariat de l'IdB, une stratégie partenariale industrielle ambitieuse, en thérapie cellulaire et en pharmacologie des maladies neuro-musculaires pour valoriser ces activités.





Compétences

Le tableau suivant présente les équipes, les programmes R&D et les projets à fin 2021 :

MALADIES	PROGRAMMES	ÉQUIPES
Neuromusculaires	• DMD	Muscles
	• DM1 / KSILINK	Motoneurone
	• SMA/SLA	
	• LGMD - 2D (Sarco)	LGMD
	• LGMD - 2J (Titine)	
	• LGMD - 2I (FKRP)	
• LGMD - 2B (Dysferline)		
	• 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	
Non neuromusculaires	• URGO (GENESIS)	Génodermatose
	• EB (Epidermolyse Bulleuse)	
	• Lesch Nyhan	Neuroplasticité et thérapeutique
	• Autisme origine génétique (shank3)-KSILINK ASD	
	Wolfram	Motoneurone
Thérapie cellulaire	• Development of tissue engineered product for clinical translation	Rétinopathies
	• STREAM (Rétinite pigmentaire)	
	• PACE (Ulcères drépanocytaires)	Génodermatose





Faits marquants 2021

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 neuro-musculaires. 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 ses partenariats académiques et industriels.

Les principales réalisations de CECS/I-STEM en 2021 sont :

- En 2021, le CECS a poursuivi l'essai clinique « STREAM » pour le traitement de la rétinite pigmentaire à l'hôpital 15/20 avec le démarrage de la deuxième cohorte malgré les dérèglements des activités de production et médicales liés à la crise sanitaire. Le comité chargé de la sécurité de l'essai - DSMB (Data and Safety Monitoring Board) a déjà statué sur la sécurité de l'essai sur la base des données collectées des deux premiers patients le 25 septembre 2020. 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. En 2021, l'effort principal portait sur le suivi, le recrutement et l'administration des futurs

patients de la cohorte 2 de l'essai. Trois nouveaux patients ont été administrés et les premiers constats quant à la sécurité des produits MTI administrés chez les patients de la cohorte 1 de 2020 ont été confirmés.

- CECS/I-STEM a poursuivi en 2021 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 technologique des protocoles de production des banques cellulaires de Kératinocytes BPF (Bonnes Pratiques de Fabrication) à l'EFS-ABG. Les principales réalisations en 2021 sont :

- Le développement du contrôle qualité des unités thérapeutiques avec la mise au point des techniques d'extraction des ADN, des ARN, l'immuno-histologie sur le produit greffable, la détection de cytokines dans le milieu conditionné et la réalisation des comptages des cellules sur le produit fini de thérapie innovante,
- La conception d'un nouveau « design » du dispositif médical développé en collaboration avec la société MDE Engineering pour l'unité thérapeutique,
- L'optimisation des protocoles de production des Unités Thérapeutiques (UT) et des CQ associés en vue de leur transfert vers l'EFS-ABG,

Faits marquants 2021 suite...

- La production de deux lots de développement ayant abouti à la congélation de banques cellulaires à 1.5 milliard de kératinocytes,
- La validation des procédés de production des lots de plasma, utilisés pour polymériser une matrice de fibrine et validation des CQ associés,
- La réalisation d'un audit par CECS/I-Stem pour confirmer la société EFS/ABG dans ses capacités à développer, organiser et mettre en œuvre le procédé de production et de qualification des produits de thérapie innovante à usage pharmaceutique (et de leurs intermédiaires) développés par CECS/I-Stem.

Par ailleurs, la production des cellules de Kératinocytes en système automatisé a permis de déposer un brevet. La capacité de production en environnement clos permettant une production suffisante à une échelle industrielle pourra augmenter l'attractivité du projet à la recherche d'un partenariat pour financer le passage en phase clinique.

- Les études précliniques sur la maladie Wolfram ont permis de franchir une étape importante vers la clinique en 2020. Le CECS a obtenu les autorisations auprès de l'ANSM et du CPP en 2021 pour réaliser l'essai Phase II « AudioWolf » sur cette maladie. Le CECS en tant que promoteur bénéficie du soutien de l'équipe médicale et réglementaire de l'IdB et travaille en collaboration avec le CIC de l'hôpital HEGP. Il a conclu en parallèle un accord avec l'Association du Syndrome de Wolfram pour participer au financement de cet essai et bénéficiera du support de l'association à travers son réseau de patients.

Le site d'investigation clinique à l'hôpital Georges Pompidou a été ouvert en novembre 2021 et 3 patients ont été inclus.

Afin d'assurer le suivi de la sécurité de l'étude, CECS/I-Stem a

également constitué un Comité de surveillance des données et de la sécurité (DSMB : Data and Safety Monitoring Board), la première réunion du DSMB est prévue après le recrutement des 10 premiers patients.

- Le CECS a poursuivi en 2021 le programme MyoPharm démarré en 2019 à travers un accord de financement dédié 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 neuro-musculaires « ultra rares ». Ce programme impliquera un réseau de collaborations très vaste avec tous les acteurs pertinents, s'appuyant sur les Directions Scientifiques et Affaires Médicales de l'AFM-Téléthon et des Départements transversaux de l'Institut des Biothérapies.

Trois premiers projets de ce programme ont débuté en 2019 et 5 nouveaux en 2020. Les travaux de recherche et développement en collaboration entre les différentes équipes scientifiques concernées par ces programmes et les équipes de R&D technologiques des plateformes du CECS se sont poursuivis en 2021 et plusieurs lignées cellulaires ont été générées ainsi que des protocoles développés pour la production des cellules ou l'identification de biomarqueurs de criblage.

- Le CECS a démarré en 2019 une collaboration avec KSILINK, une association de recherche et une plateforme hébergée dans les locaux de Sanofi à Strasbourg pour développer deux programmes pharmacologiques qui fédèrent leurs domaines d'expertise. Ces programmes ont pour objectif d'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,



Faits marquants 2021 suite...

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 de la 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 le CECS 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 le 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 2021, et faute de pouvoir concrétiser un accord avec KSILINK et l'Institut LDC en Allemagne qui possède le savoir-faire en chimie médicinale et des chimiothèques propriétaires pour remplacer Sanofi et offrir les mêmes prestations en développement pharmacologique, le CECS se trouvait dans l'obligation d'acter l'arrêt de ces contrats avec KSILINK tout en poursuivant les négociations pour conclure de nouveaux contrats reprenant ces deux programmes avec l'implication de LDC.

- Le CECS a signé en son nom propre et par mandats de l'Inserm et de l'UEVE un « Term-sheet » avec la société URGO-RID en décembre 2020 qui a pour objet une licence d'exploitation et un co-développement de programmes industriels. Les termes de ce Term-Sheet ont été transcrits en contrat en 2021. Ce contrat prévoit le versement au CECS, l'INSERM et l'UEVE des rémunérations

en fonction des jalons « Milestones » à la conclusion du contrat et pendant le développement de produit dans le cadre du programme GENESIS par URGO. Ce programme a fait en parallèle l'objet d'un dépôt d'une demande de financement PSPC (Projets Structurants Pour la Compétitivité) auprès de la BPI (Banque Publique d'Investissement) par 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) en 2020. Il s'agit de réaliser un programme industriel (GENESIS CICAT) co-financé par la BPI. Ce programme est adossé à l'accord signé entre le CECS et URGO-RID. Cette demande de financement a été acceptée en 2021 et une équipe dédiée a été créée au sein du CECS pour réaliser ce programme. Des négociations ont été engagées en parallèle avec l'INSERM et l'UEVE pour trouver un accord qui transcrit le contrat avec URGO sur la répartition des rémunérations entre le CECS, l'INSERM et l'UEVE en fonction de leurs contributions respectives.

- Les travaux scientifiques d'I-STEM (travaux des équipes CECS et U861) ont permis la publication en 2021 d'une quinzaine d'articles dans les meilleures revues scientifiques internationales et le dépôt de 2 brevets.





Ressources financières

La part des ressources financières de l'AFM-Téléthon et CECS dans le financement global d'I-STEM s'élève à 5,3 M€

Chiffres clés 2021

PERSONNEL

Au 31 décembre 2021, le CECS comptait 73 employés (49 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 31/12/2021
CECS	49
non CECS	24
Statutaire Inserm/UEVE	10
Financement projets /Doctorant	8
Master	6
Total*	73

* dont 13 PhD

La répartition des dépenses 2021 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 :

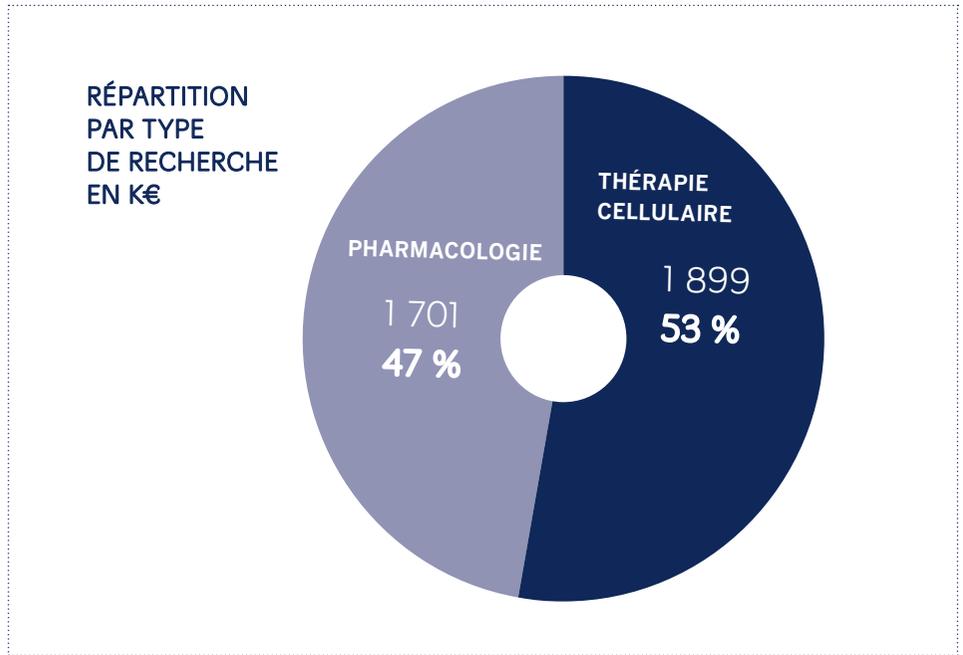
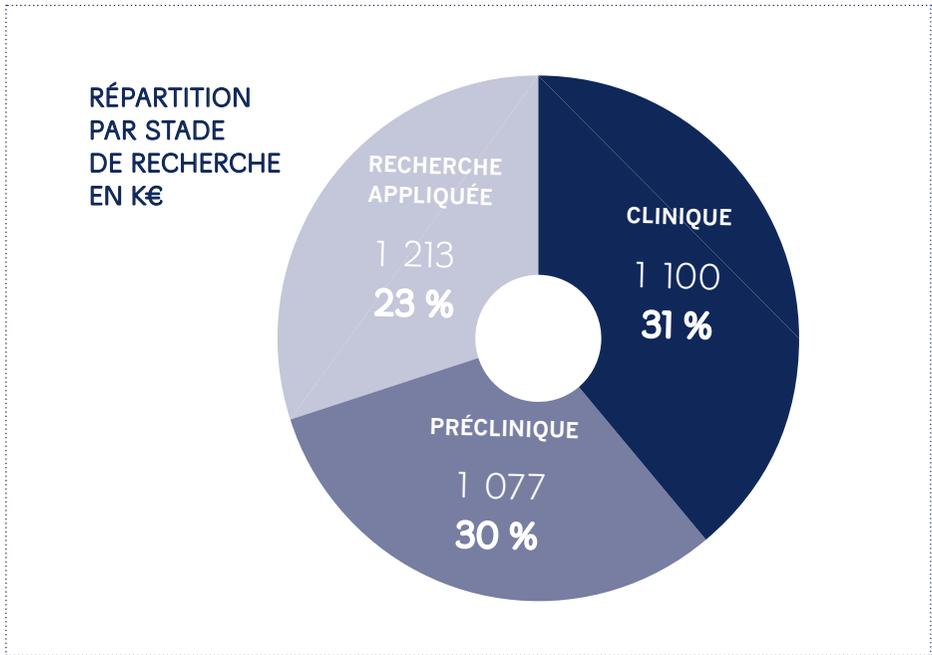
LA RÉPARTITION DES DÉPENSES RELATIVES À LA CONTRIBUTION FINANCIÈRE AFM-TÉLÉTHON EN 2021

Activités 2021	Montant en K€
Thérapie cellulaire/recherche appliquée	112
Thérapie cellulaire/clinique	1 000
Thérapie cellulaire/préclinique	1000
Pharmacologie/recherche appliquée	1 101
Pharmacologie/préclinique	2087
Pharmacologie/clinique	0
Total	5 300



Chiffres clés 2021 suite...

LA RÉPARTITION PAR CATÉGORIE DES DÉPENSES





Les travaux scientifiques d'I-STEM ont permis de publier en 2021 plusieurs articles scientifiques dans des revues internationales.

- Optogenetically controlled human functional motor endplate for testing botulinum neurotoxins. *Stem cell research & therapy* 12:599.

de Lamotte JD, Polentes J, Roussange F, Lesueur L, Feurgard P, Perrier A, Nicoleau C, Martinat C. 2021.

- The Future of Regenerative Medicine: Cell Therapy Using Pluripotent Stem Cells and Acellular Therapies Based on Extracellular Vesicles. *Cells* 10.

Jarrige M, Frank E, Herardot E, Martineau S, Darle A, Benabides M, Domingues S, Chose O, Habeler W, Lorant J, Baldeschi C, Martinat C, Monville C, Morizur L, Ben M'Barek K. 2021.

- A large and standardized collection of transcriptome data sets for human pluripotent stem cell research. *iScience* 24:102767.

Jarrige M, Polveche H, Carteron A, Janczarski S, Peschanski M, Auboeuf D, Martinat C. 2021.

- CRISPR gene editing in pluripotent stem cells reveals the function of MBNL proteins during human in vitro myogenesis. *Hum Mol Genet* 31:41-56.

Merien A, Tahraoui-Bories J, Cailleret M, Dupont JB, Leteur C, Polentes J, Carteron A, Polveche H, Concordet JP, Pinset C, Jarrige M, Furling D, Martinat C. 2021.

- Dynamic extrinsic pacing of the HOX clock in human axial progenitors controls motor neuron subtype specification. *Development* 148.

Mouilleau V, Vaslin C, Robert R, Gribaudo S, Nicolas N, Jarrige M, Terray A, Lesueur L, Mathis MW, Croft G, Daynac M, Rouiller-Fabre V, Wichterle H, Ribes V, Martinat C, Nedelec S. 2021.

- Human iPSC-derived neurons reveal early developmental alteration of neurite outgrowth in the late-occurring neurodegenerative Wolfram syndrome. *Am J Hum Genet* 108:2171-2185.

Pourtoy-Brasselet S, Sciauvaud A, Boza-Moran MG, Cailleret M, Jarrige M, Polveche H, Polentes J, Chevet E, Martinat C, Peschanski M, Aubry L. 2021.

- Emerging Opportunities in Human Pluripotent Stem-Cells Based Assays to Explore the Diversity of Botulinum Neurotoxins as Future Therapeutics. *Int J Mol Sci* 22.

Duchesne de Lamotte J, Perrier A, Martinat C, Nicoleau C. 2021.

- Chimeric embryos and pseudo-embryos: An alternative to human embryos for research]. *Med Sci (Paris)* 37:799-801.

Savatier P, David L, De Vos J, Yates F, Tajbakhsh S, Martinat C. 2021.

- Human cytomegalovirus infection is associated with increased expression of the lissencephaly gene PFAH1B1 encoding LIS1 in neural stem cells and congenitally infected brains. *J Pathol.* 2021 May;254(1):92-102.

Rolland M, Martin H, Bergamelli M, Sellier Y, Bessières B, Aziza J, Benchoua A, Leruez-Ville M, Gonzalez-Dunia D, Chavanas S. 2021

- Contribution of Human Pluripotent Stem Cell-Based Models to Drug Discovery for Neurological Disorders. *Cells.* 2021 Nov 24;10(12):3290.

Benchoua A, Lasbarelles M, Tournois J. 2021

- Myogenesis modelled by human pluripotent stem cells: a multi-omic study of Duchenne myopathy early onset. *Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle.* 2021; 12(1):209-232.

Mournetas V, Massouridès E, Dupont J, et al. 2021

- Deciphering DSC2 arrhythmogenic cardiomyopathy electrical instability: From ion channels to ECG and tailored drug therapy. *Clin Transl Med.* 2021 Mar;11(3):e319.

Moreau A, Reisque JB, Delanoe-Ayari H, Pierre M, Janin A, Deliniere A, Bessière F, Meli AC, Charrabi A, Lafont E, Valla C, Bauer D, Morel E, Gache V, Millat G, Nissan X, Faucherre A, Jopling C, Richard S, Mejat A, Chevalier P. 2021



Publications scientifiques 2021 suite...

- **Induced pluripotent stem cell-derived vascular networks to screen nano-bio interactions.** *Nanoscale Horiz.* 2021 Mar 1;6(3):245-259.

Estronca L, Francisco V, Pitrez P, Honório I, Carvalho L, Vazão H, Blersch J, Rai A, Nissan X, Simon U, Grãos M, Saúde L, Ferreira L. 2021

- **Modulation of alternative splicing during early infection of human primary B lymphocytes with Epstein-Barr virus (EBV): a novel function for the viral EBNA-LP protein.** *NAR.* 2021 Oct 11;49(18):10657-10676.

Manet E, Polveche H, Mure F, et al. 2021

- **Integrative Cell Type-Specific Multi-Omics Approaches Reveal Impaired Programs of Glial Cell Differentiation in Mouse Culture Models of DM1.** *Front. Cell. Neurosci.*, 05 May 2021. doi: 0.3389/fncel.2021.662035.

González-Barriga A, Lallemand L, M. Dincã D, et al. 2021

- **Dual imaging of dendritic spines and mitochondria in vivo reveals hotspots of plasticity and metabolic adaptation to stress.** *Neurobiol Stress.* 2021 Sep 21;15:100402.

Dromard Y, Arango-Lievano M, Fontanaud P, Tricaud N, Jeanneteau F. 2021

- **2021 AAV2/9-mediated silencing of PMP22 prevents the development of pathological features in a rat model of Charcot-Marie-Tooth disease 1 A.** *Nat Commun.* 2021 Apr 21;12(1):2356.

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.

Brevets

Afin d'harmoniser les dispositifs avec les autres bras armés de l'Institut des biothérapies, le CECS a mis en place en 2020 un comité de brevets. Ce Comité est composé des Directeurs Général et Scientifique du CECS et des Directions juridiques, propriétés intellectuelles et valorisation de l'IdB. Le rôle de ce comité, en conformité du Plan de Valorisation de la propriété intellectuelle du Conseil d'Orientation Stratégique (COS) est de définir les règles communes à la constitution, protection et gestion du portefeuille brevets et l'ensemble des procédures nécessaires comme par exemple les règles applicables à la désignation des inventeurs et leur mise en œuvre en fonction des contributions déclarées les inventeurs de chaque invention. Dans le cadre de la gestion du portefeuille des brevets du CECS, le comité décide ainsi de la pertinence du dépôt, du maintien ou de l'abandon des brevets.

Au 31/12/2021, la liste des brevets du portefeuille de CECS est présentée dans le tableau suivant :



Réf. IdB	Abréviation	TITRE	N° PRIORITE (PREMIER DEPÔT ou PCT)	PRIORITE (PCT) DATE
B028	NCS - SMAD (NEUTRAL DIFFERENTIATION IPS)	PROCEDE ET MILIEU POUR LA DIFFERENCIATION NEURALE DE CELLULES PLURIPOTENTES / METHOD AND MEDIUM FOR NEURAL DIFFERENTIATION OF PLURIPOTENT CELLS	EP08305887.5	05/12/2008
B055	Aminopyrimidine / AMINOPYRIDINE	NOVEL AMINOPYRIDINE COMPOUNDS USEFUL AS INHIBITORS OF PROTEIN PRENYLATION	EP14306578 et WO2016/055517	08/10/2014 et 07/10/2015
B060	THIOSTREPTON	USE OF THIOSTREPTON OR ITS DERIVATIVES FOR THE TREATMENT OF GENETIC DISEASES LINKED TO A PROTEIN CONFORMATIONAL DISORDER	EP19305097.8	24/01/2019
B073	GIVINOSTAT	Histone deacetylase inhibitors with combined activity on classe I and class II-B histone deacetylases in combination with proteasome inhibitors	EP19306772.5	26/12/2020
B074	STREAM RPE DEVICE	Procédé et dispositif pour la préparation d'un implant issu d'une culture de cellules souches	PCT/FR19/050529	12/03/2019
B075	MEVALONATE	Method for selecting mevalonate synthesis modulators using cells derived from pluripotent human cells	EP10166631 et WO2011/161611	21/06/2010
B076	STREAM RPE AUTOMATION	AUTOMATED METHOD FOR PREPARING RETINAL PIGMENT EPITHELIUM CELLS	EP 19 305 807	21/06/2019
B077	GIVINOSTRAT CFTR	COMBINATION OF A HDAC INHIBITOR AND VX MOLECULES, AND ITS USE FOR THE TREATMENT OF CYSTIC FIBROSIS	EP19306773.3	26/12/2019
B078	GIVINOSTRAT BPCO	HDAC INHIBITORS FOR USE IN THE TREATMENT OF CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE	EP20305762.5	06/07/2020
B081	KERATINO AUTOMATE	Automated method for preparing keratinocytes	EP20305218.8	02/03/2020
B082	KERATINO	Method for preparing keratinocytes	EP20305217.0	02/03/2020
B084	ENDO (gestion URGO)	Procédé d'obtention de cellules endothéliales à partir de cellules souches pluripotentes	EP20305215.4	02/03/2020
B085	FIBRO (gestion URGO)	Procédé de différenciation de cellules souches pluripotentes en fibroblastes de tissus conjonctifs sous-jacents d'un épithélium	EP20305214.7	02/03/2020
B086	PHR (gestion URGO)	Procédé d'obtention d'un tissu dermo-épidermique pré-vascularisé	EP20305213.9	02/03/2020
EN COURS	PHOTORECEPTEUR	Procédé et dispositif pour la préparation d'un implant issu d'une culture de cellules souches		
EN COURS	PACE DEVICE	Procédé et dispositif pour la préparation d'un implant issu d'une culture de cellules souches		