



Synthèse d'activités 2023

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. Son objectif est de promouvoir ces approches depuis leur développement jusqu'au transfert à la recherche clinique.

Gouvernance

Depuis 2009, I-STEM est organisé 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 et de l'Université Évry Paris-Saclay (UEVE), et le CECS (Centre d'Etude des Cellules Souches), un centre de recherche privé fondé par l'AFM-Téléthon.

Dans le cadre du nouveau plan stratégique de l'AFM-Téléthon (CAP 2022), le CECS a engagé une restructuration pérenne de ses activités autour de deux thématiques majeures :

Compétences

- Recherche et développement : biotechnologie des cellules souches ; criblage à haut débit ; modélisation des pathologies ; développement d'outils d'étude des maladies monogéniques.
- Thérapie cellulaire et modélisation pathologique : maladies neurodégénératives, génodermatoses, maladies neuromusculaires, rétinopathies, maladies du motoneurone...

- Les maladies neuromusculaires (criblage pharmacologique)
- Les innovations thérapeutiques.

En parallèle, le CECS a déployé depuis 2018, en collaboration avec les services juridique et partenariat de l'Institut des Biothérapies (IdB) une stratégie partenariale industrielle ambitieuse, en thérapie cellulaire et en pharmacologie des maladies neuromusculaires pour valoriser ces activités.

Faits marquants 2023

• Organisation scientifique :

Du point de vue de la trajectoire scientifique, CECS/I-STEM a passé une année 2023 de transition à plusieurs égards. Après les dépôts en 2022 de projets aux Appels d'Offre (AO) Horizon Europe de l'UE par Xavier Nissan, Sésame Filières de la Région Ile-de-France par Cécile Martinat, ou la participation à la réponse portée par Généthon à l'AO Biocluster des programmes d'excellence de France 2030 pour les plateformes de recherche technologiques de CECS/I-STEM, 2023 a vu le succès de ces trois candidatures, qui seront graduellement mises en place sur 2023 et 2024. De plus, après les premiers retours très stimulants de la première réunion de son International Advisory Board (IAB) en novembre, CECS/I-STEM va affiner sur 2023 et 2024 sa stratégie et sa gouvernance scientifique pour les années à venir.

Les faits marquants de 2023 :

- **Direction Scientifique :** CECS/I-STEM a tenu en 2023 la première réunion de son IAB pour le conseiller dans sa stratégie scientifique. Constitué de scientifiques, de médecins et d'industriels, l'IAB s'est réuni le 29 novembre 2023.
- **Financements :** Avec l'objectif d'accroître l'attractivité et le rayonnement du laboratoire, les équipes de CECS/I-STEM sont soutenues par le Grant Office de l'IdB pour accompagner les chercheurs à candidater à des appels d'offres nationaux et internationaux de type ERC ou Horizon Europe. Un projet ERC et deux projets Horizon Europe ont été déposés en 2023, avec des résultats attendus en 2024.
- **Thérapie Cellulaire :** le recrutement des patients de l'essai STREAM s'est terminé (voir détails plus bas). L'année 2023 a permis d'effectuer l'analyses de toutes les données collectées au cours de l'essai pour une première publication scientifique des résultats en 2024.
- **Pharmacologie et IA :** Le projet DREAMS a été retenu dans le cadre de l'AO Horizon Europe. Il est coordonné par Xavier Nissan et regroupe un consortium scientifique européen. Il doit permettre de développer une méthodologie innovante combinant l'IA, les cellules souches et le criblage pharmacologique pour identifier des traitements pour 5 maladies musculaires, dans les 5 ans à venir. Le projet a été mis en place en novembre 2023 à réception des premiers fonds européens, et sera principalement développé à partir de 2024.
- **Expertise technologique :** la réponse positive à l'AO Sésame Filières permet à CECS/I-STEM de capitaliser sur son expertise sur les cellules souches en faisant l'acquisition d'un système Echo de nanodélivrance pour sa plateforme de criblage haut-débit. Cette étape sera complétée en 2024 par la mise en place progressive du Biocluster GENOTHER et des équipements de plateforme technologique de nouvelle génération notamment en bioproduction et en imagerie, pour permettre dans les années à venir l'acquisition de données et le développement, en interne et pour des tiers, de projets de recherche sur des modèles 3D et des organoïdes.



Principaux projets scientifiques en cours

Essai clinique STREAM :

Le recrutement des patients s'est poursuivi jusqu'en décembre 2022. 8 patients ont été inclus dans l'essai, dont 7 ont été traités au final.

Ces patients continueront à être suivis 5 ans après leur inclusion dans l'essai. Une analyse des données cliniques a été réalisée au cours de l'année 2023 en vue d'une publication par Christelle MONVILLE, chef d'équipe UMR861/I-STEM, professeure à l'UEVE et investigatrice principale recherche de ce projet au sein d'I-STEM. La publication de cet article sera effective en 2024.

Essai clinique PACE :

Cet essai poursuit le développement de ses étapes précliniques. PACE est un programme de thérapie cellulaire destiné à traiter l'ulcération cutanée liée à la drépanocytose.

Pour ce programme, le CECS travaille avec l'EFS-ABG pour le transfert technologique des protocoles de production des banques cellulaires de kératinocytes.

Christine BALDESCHI, chef d'équipe UMR 861/I-STEM et professeure à l'UEVE, est l'investigatrice principale recherche de cet essai. A compter de novembre 2023, le Dr Patricia SENET, dermatologue et vénéréologue à l'hôpital Tenon (APHP) et l'une des expertes françaises dans le traitement de la drépanocytose, a rejoint CECS/I-STEM dans le cadre d'un mi-temps recherche de 2 ans soutenu par l'APHP, pour être l'investigatrice principale clinique du projet.

Projet de recherche STELLAR :

L'objectif de ce projet est le développement d'outils (sondes, algorithmes



et logiciels) permettant un contrôle qualité en continu, non destructif et standardisé de la différenciation de cellules souches pluripotentes et permettant un gain de productivité et une réduction des coûts de contrôle « in process » de 50% pour la culture industrielle d'IPS (Cellule Souche Pluripotente Induite).

Christine BALDESCHI, chef d'équipe UMR 861/I-STEM et PU à l'UEVE, est l'investigatrice principale de ce projet à I-STEM, réalisé en collaboration avec deux entités de l'EFS (EFS-ABG à Nantes et EFS-BFC à Besançon) et la société IPRASENSE.

Essai clinique AUDIOWOLF (syndrome de Wolfram) :

Les inclusions, débutées en 2021 sur le site de l'HEGP (APHP), avec comme investigateur principal le Dr Christophe ORSSAUD, ophtalmologue, se poursuivent. Des difficultés de ressources humaines au sein de l'HEGP ont amené la réorganisation du suivi de l'essai en 2023. Une reprise des inclusions est prévue sur 2024.

Principaux projets scientifiques en cours (suite)

Un second centre d'inclusion a été ouvert en Espagne à Almeria en 2023 et 4 patients ont d'ores et déjà pu être inclus.

En parallèle, le partenariat avec l'Association du Syndrome de Wolfram pour participer au financement de cet essai a été prolongé pour 2022 et 2023, avec notamment un soutien financier de 80k€ pour l'année 2022 et de 60k€ pour l'année 2023. L'essai bénéficiera également du support de l'association à travers son réseau de patients.

Programme de recherche GENESIS :

Ce programme, initié en 2020, se développe au sein d'un consortium piloté par le laboratoire URGO.

Ce projet de recherche a pour but de mettre sur le marché un médicament favorisant la cicatrisation des plaies sévères cutanées, entre autres.

Après des avancées très encourageantes en 2022, des problématiques de qualité des clones cellulaires sont survenues fin 2022. Ces problématiques ont nécessité des requalifications des *masters cell banks* utilisées jusqu'alors. Ces éléments ont été gérés par le consortium au premier semestre 2023, et les *masters cell banks* ont effectivement pu être confirmées et cryoconservées au 3ème trimestre 2023.

Par ailleurs, les travaux d'optimisation des processus de bioproduction pour le projet GENESIS ont permis de formaliser le dépôt d'un brevet, en lien avec les équipes d'URGO, courant 2023.

Fin 2023, les étapes de préparation du transfert vers le partenaire EFS en prévision de la production des lots à grande échelle ont été initiées. Ce transfert se poursuivra au cours de 2024.



En parallèle, les étapes de modélisation d'un jumeau numérique des modèles cellulaires du projet GENESIS ont été poursuivies avec 3DS (Dassault Systèmes), également partenaire du projet. Là aussi, la modélisation de ce jumeau numérique devrait déboucher en 2024 sur un jumeau numérique du modèle grande échelle qui sera réalisé avec l'EFS.

Programme MYOPHARM :

Le CECS poursuit en 2023 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, des pathologies neuro-musculaires ultra rares. 7 projets ont été en cours en 2023.

3 projets se sont terminés fin 2023, et leurs résultats scientifiques seront consolidés sur les mois suivants.

4 autres ont été prolongés par l'AFM-Téléthon jusqu'à octobre 2024 pour leur permettre d'atteindre les objectifs scientifiques fixés.



Financement AFM-Téléthon

La part des ressources financières de l'AFM-Téléthon dans le financement global d'I-STEM s'élève à 5,5 M€. dont 4,4 M€ d'aide financière et une avance remboursable de 1 M€ et un financement de projets scientifiques pour 0,1 M€. Cette avance remboursable permet au CECS de maintenir sa capacité de financement des essais cliniques de thérapie cellulaire, soit la part lucrative de son activité, notamment les programmes STREAM, PACE et AUDIOWOLF

Chiffres clés 2023

PERSONNEL

Au 31 décembre 2023, I-STEM comptait 81 salariés dont 53 pour CECS. La répartition des ressources humaines du CECS et d'I-STEM est présentée ci-dessous (en ETP) :

Personnel I-STEM	ETP I-STEM au 31/12/2023
CECS	52,3
Inserm/UEVE	29
Dont Statutaire Inserm/UEVE	11
Financement contractuels /Doctorants (6) et projets (6)	11
Master (gratifiés)	7
Total	81,3

La répartition des dépenses 2023 relative au financement 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. A noter que les 1M€ de l'avance remboursable, destinée aux activités lucratives de CECS, a été utilisée pour les activités de Thérapie Cellulaire Clinique :

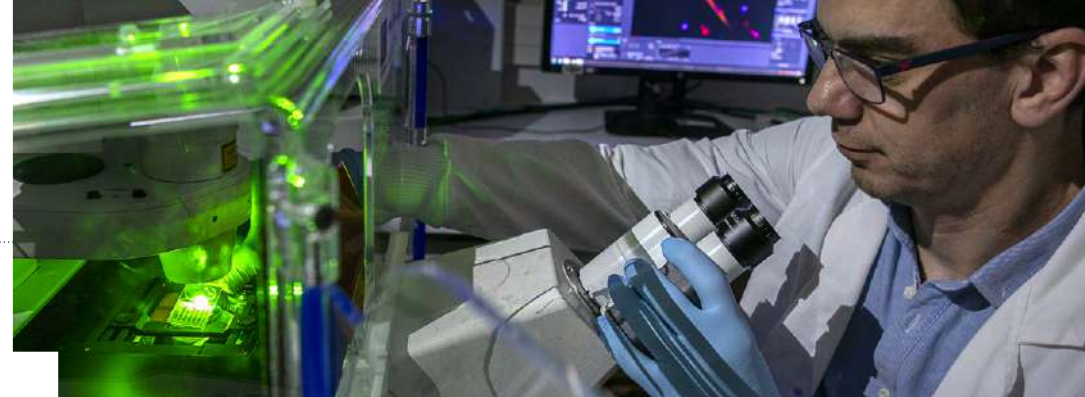
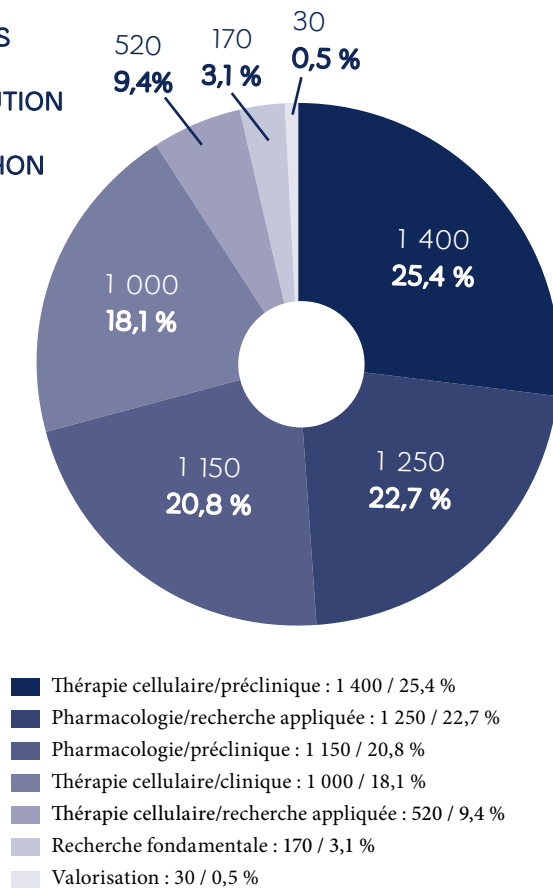
LA RÉPARTITION DES DÉPENSES RELATIVES À LA CONTRIBUTION FINANCIÈRE AFM-TÉLÉTHON EN 2023

Catégories de dépenses des 5M€ de l'AFM-Téléthon	Dépenses 2023, en K€
Recherche fondamentale	170
Thérapie cellulaire/recherche appliquée	520
Thérapie cellulaire/clinique	1 400
Thérapie cellulaire/préclinique	1 000
Pharmacologie/recherche appliquée	1 250
Pharmacologie/préclinique	1 150
Valorisation	30
Total	5 520

Chiffres clés 2023 suite...

LA RÉPARTITION PAR CATÉGORIE DES DÉPENSES

RÉPARTITION DES DÉPENSES DE LA CONTRIBUTION DE 5,5 M€ DE L'AFM-TÉLÉTHON EN K€



Publications scientifiques 2023

Les travaux scientifiques d'I-STEM (travaux des équipes CECS et UMR861) ont permis la publication en 2023 de 22 articles dans les meilleures revues scientifiques nationales et internationales.

Brevets

En plus du portefeuille existant, 3 nouveaux brevets ont été déposés en 2023 :

- brevet complémentaire dans le cadre du projet PACE, pour la production de mélanocytes humains ;
- brevet issu de la collaboration entre l'équipe GENESIS et la plateforme de bioproduction du CECS, pour le tri des cellules différenciées à partir d'iPSC ;
- brevet dans le cadre d'une collaboration avec Généthon, pour la production d'un vecteur lentiviral pour la synthèse de la dopamine. Les travaux menant à ce brevet sont financés par l'AFM-Téléthon via le projet IGNITION.