



OUEST
VALORISATION
Ressources d'innovation

THÉRAPIE GÉNIQUE THÉRAPIE CELLULAIRE

Novembre 2022

DOSSIER THÉMATIQUE THÉRAPIE GÉNIQUE & CELLULAIRE

EN PARTENARIAT AVEC

In Extenso
Innovation Croissance



En 1957, les premières greffes de moelle osseuse chez des patients signent le début de la thérapie cellulaire. Quelques années plus tard, en 1971, une expérience scientifique prouve que de l'ADN injecté dans des fibroblastes issus d'un patient souffrant de galactosémie (absence de l'enzyme responsable de la dégradation du galactose) restaurait l'activité enzymatique.

Ces deux découvertes ont ouvert le champ de la thérapie par le vivant pour soigner des maladies graves ou incurables telles que certaines anomalies génétiques ou certains cancers.

La thérapie cellulaire consiste à greffer des cellules au sein du corps humain, afin de restaurer la fonction d'un tissu ou d'un organe. L'objectif est de soigner durablement le patient grâce à une injection unique de cellules thérapeutiques.

La thérapie génique, quant à elle, consiste à introduire du matériel génétique dans des cellules pour soigner une maladie monogénique (liée au dysfonctionnement d'un seul gène) ou certains cancers.

De nouvelles techniques permettent d'améliorer ces thérapies et de les rendre plus efficaces. C'est le cas de la technique d'édition du génome par CRISPR Cas9 qui a été découverte par l'équipe de la chercheuse française Emmanuelle Charpentier en collaboration avec l'américaine Jennifer Doudna.

En connexion avec les besoins du marché, Ouest Valorisation sélectionne et accompagne des projets innovants dans le domaine des BioTechs et des MedTechs, qui participeront au développement des thérapies géniques et des thérapies cellulaires. Nous vous proposons d'explorer le marché de ces thérapies, les différents défis rencontrés par ses nouveaux traitements ainsi qu'un panorama de ses plus beaux projets en lien avec cette thématique.

Très bonne lecture.

Bruno Westeel
Directeur Marketing & Communication
SATT Ouest Valorisation

Rédacteurs :



Bruno Westeel
 Directeur marketing
 SATT Ouest Valorisation
 bruno.westeel@ouest-valorisation.fr
 Tél : +33 (0)2 99 87 56 15



Arnaud Trochet
 Chargé de marketing de la donnée recherche
 SATT Ouest Valorisation
 arnaud.trochet@ouest-valorisation.fr
 Tél : +33 (0)2 99 87 56 23



David Afriat
 Directeur du Pôle Grand Ouest
 In Extenso Innovation Croissance
 david.afriat@inextenso-innovation.fr
 Tél : +33 (0)6 50 21 19 25



Laetitia TOURNEBIZE
 Manager Santé
 In Extenso Croissance Innovation
 laetitia.tournebize@inextenso-innovation.fr
 Tél : +33 (0)7 78 15 30 98

SOMMAIRE

#1

Infographie
 Page 4

#2

Le marché
 Page 6

#3

Cartographie Brevets thérapie génique
 Page 16

#4

Cartographie Brevets thérapie cellulaire
 Page 18

#5

À retenir
 Page 20

#6

Les offres technologiques
 Page 21

#7

Qui sommes-nous ?
 Page 26

#8

Vos contacts
 Page 28

INTRODUCTION À LA THÉRAPIE GÉNIQUE ET CELLULAIRE

Jusque récemment, la possibilité de soigner le vivant par le vivant était restée une utopie pour le corps médical. L'avènement des premiers travaux conduisant à des produits basés sur le vivant faisant l'objet de tests cliniques dans les années 1970 pour la thérapie cellulaire et 1990 pour la thérapie génique a marqué un tournant en médecine.

Depuis lors, la communauté scientifique n'a cessé de travailler à développer des méthodes basées sur les principes de l'utilisation de cellules humaines et de leurs génomes pour amener aux patients des traitements effectifs. Aujourd'hui, avec l'accélération des arrivées sur le marché de thérapie génique et cellulaire, ce pan de la recherche ouvre un nouveau champ de la médecine.

Les premières applications de ces thérapies se sont avérées très spécifiques, comme le traitement des plaies en thérapie cellulaire ou le traitement de maladies rares monogéniques en thérapie génique. Cependant avec l'arrivée de nouvelles technologies et l'expansion de la connaissance scientifique tant sur le génome humain que la reprogrammation cellulaire, les acteurs du domaine s'orientent vers des applications de plus en plus variées et complexes. Aujourd'hui, les indications faisant l'objet de recherche sont larges allant de traitements en oncologie et de maladies chroniques à la remodelisation d'organe complexe comme le cœur.

Aujourd'hui sous la dénomination de thérapie génique et cellulaire, plusieurs technologies sont développées:

La thérapie génique *in-vivo*

Cette forme de thérapie consiste en l'introduction *in-vivo* d'un gène fonctionnel dans les cellules du patient pour pallier aux dysfonctionnements liés à une pathologie. Ce gène fonctionnel peut être soit une copie du gène entier fonctionnel permettant la synthèse de la protéine faisant défaut, soit des oligonucléotides anti-sens. Ces oligonucléotides sont de courtes chaînes de nucléotides créées pour se fixer par complémentarité à un site particulier de l'ARN cible et y réguler son expression. Ces chaînes d'ADN peuvent être transportées soit par des vecteurs viraux comme les virus adéno-associés (AAV), soit des liposomes ou des polymères. Un exemple de ce type de thérapie est le médicament «Nusinersen», commercialisé sous le nom de Spinraza® par Biogen conçu pour traiter l'amyotrophie spinale, une maladie neuromusculaire rare qui se caractérise par une dégénérescence progressive de certains neurones. Cette pathologie est due à des mutations sur le gène SMN1 qui code pour la protéine SMN nécessaire à

la survie des motoneurones. Cet actif de thérapie génique est un oligonucléotide anti-sens, qui vient modifier l'épissage de l'ARN pré-messager du gène SMN2 (paralogue à SMN1) pour augmenter la production de cette protéine.

La thérapie cellulaire

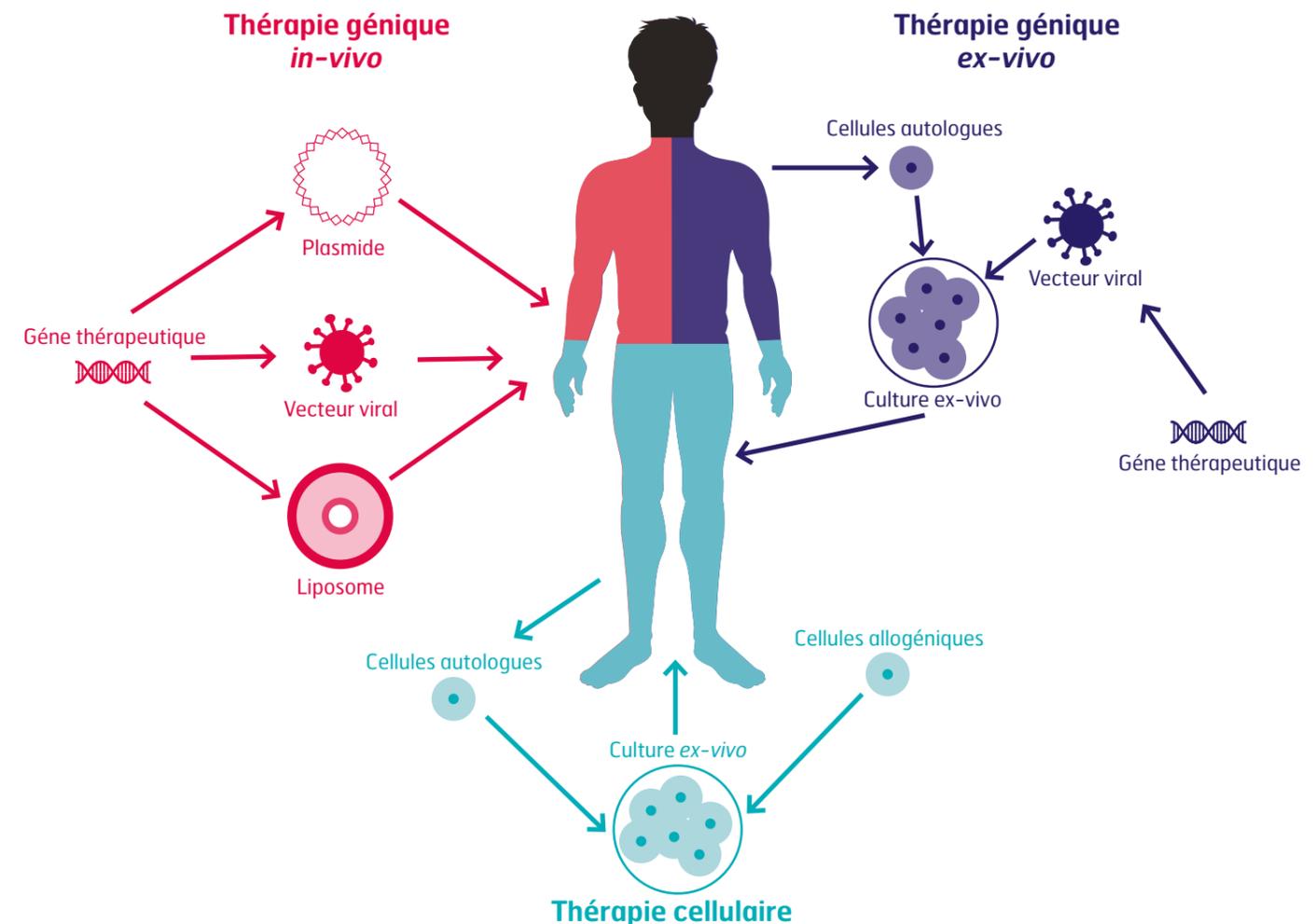
La thérapie cellulaire est le transfert de cellules humaines au patient dans le but de prévenir, soigner, atténuer une maladie ou alors réparer un tissu endommagé. Ces cellules peuvent être autologues ou allogéniques et à plusieurs stades de différenciation allant de la cellule souche multipotente à des cellules différenciées matures. La thérapie cellulaire comprend également la médecine régénératrice par le traitement par tissu (substitut de peau, etc.). « Darvadstrocel » commercialisé sous le nom de Alofisel® par Takeda en est un exemple. Ce médicament composé de cellules souches prélevées à partir du tissu graisseux de donneurs adultes est utilisé pour traiter les fistules anales complexes chez les adultes atteints de la maladie de Crohn, une maladie inflammatoire de l'intestin. Ces cellules souches allogéniques ont des effets immunomodulateurs en altérant la prolifération des lymphocytes et des effets anti-inflammatoires en réduisant la libération des cytokines pro-inflammatoires.

La thérapie génique *ex-vivo* ou à cellules génétiquement modifiées

Cette forme de traitement est à l'intersection entre la thérapie génique et cellulaire puisqu'elle se base sur l'utilisation de cellules autologues (cellules issues du patient) qui sont génétiquement modifiées puis cultivées en laboratoire avant d'être réinjectées au patient. Ces cellules sont généralement des cellules sanguines ou des cellules du système immunitaire ou bien des cellules souches du patient lui-même. La modification génétique de la cellule est réalisée par l'injection d'une partie d'ADN encapsulé dans un vecteur. Contrairement à la thérapie génique *in-vivo*, en *ex-vivo* les vecteurs viraux dits intégratifs (rétrovirus, lentivirus, etc.) sont préférés, car ils permettent au gène d'intégrer durablement le génome de la cellule et donc être continuellement exprimé même après la division cellulaire. Kymriah®

ou « Tisagenlecleucel » commercialisé par Novartis, est un traitement pour la leucémie lymphoblastique aiguë (LLA) à lymphocytes B. Des lymphocytes T du patient sont prélevés, puis modifiés génétiquement pour exprimer un récepteur spécifique à leurs surfaces

pour ensuite être réinjectées chez le patient afin d'agir spécifiquement au niveau des cellules cancéreuses. Ce type de traitement est un exemple de thérapie CAR-T cells.



VUE D'ENSEMBLE DE LA THÉRAPIE GÉNIQUE ET CELLULAIRE

Ces trois thérapies impliquent l'utilisation des cellules et/ou de son matériel génétique afin de compenser ou réparer des dysfonctionnements pathologiques rencontrés chez les patients. Par cette démarche la thérapie génique et la thérapie cellulaire apportent de nouvelles possibilités de stratégies thérapeutiques aux cliniciens venant en complément sur des pathologies pour lesquelles les thérapies traditionnelles sont tenues en échec.

LE MARCHÉ : THÉRAPIE GÉNIQUE ET CELLULAIRE

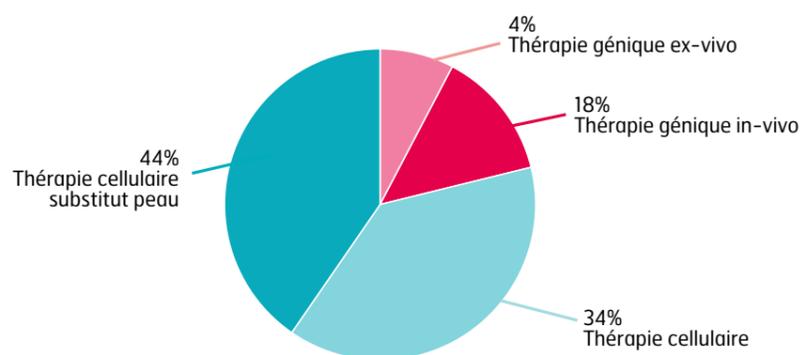
PRINCIPALES TENDANCES

Le marché mondial de la thérapie génique et cellulaire est évalué à 4,52 milliards de dollars en 2021 et devrait atteindre 40,42 milliards de dollars d'ici 2027 avec un CAGR de 44,1%⁰¹. La très large majorité des revenus est générée par les produits de thérapie cellulaire due à son antériorité et un nombre plus important de produits disponibles



Marché de la thérapie génique et cellulaire en 2021 et sa projection en 2027

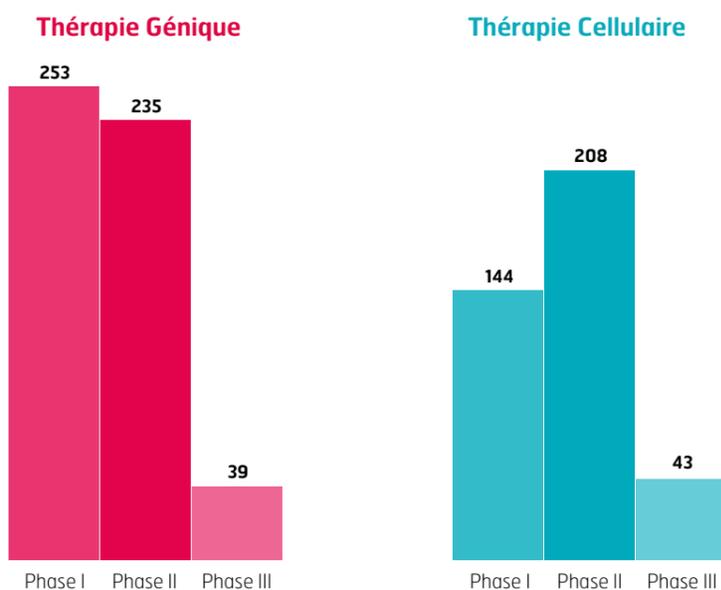
Produits commercialisés en 2022



Jusqu'à aujourd'hui, 50 produits ont été mis sur le marché dont la large majorité est des thérapies cellulaires et des substituts de peau pour le traitement des plaies⁰². Cependant cette tendance devrait s'inverser dans les prochaines années avec une dynamique plus importante sur les produits de thérapie génique. En effet le nombre de produits commercialisés en thérapie génique devrait atteindre 40 à l'horizon 2024 selon la FDA à la vue du pipeline et des produits en phase clinique III.

La recherche clinique est dynamique et dense sur l'ensemble des différentes thérapies, on dénombre depuis 1990 plus de 3000 essais cliniques, dont plus de 1000 à ce jour. Ces développements sont majoritairement conduits par des académiques ou des start-up biotech.

Nombre d'essais cliniques par thérapie en 2021

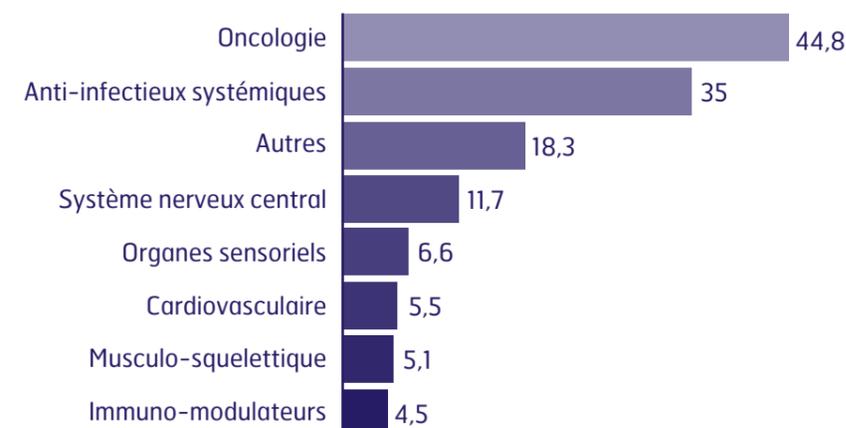


Les candidats thérapeutiques testés en phases cliniques couvrent un ensemble large de pathologies et d'aires thérapeutiques avec une prédominance importante pour l'oncologie.

Ce domaine a vu l'émergence des cellules T-CAR : cette technologie à l'interface entre la thérapie génique et la thérapie cellulaire ouvre une porte vers une nouvelle forme d'immunothérapie. Les cellules T-CAR sont des lymphocytes T génétiquement modifiés afin d'exprimer une protéine ciblant les cellules cancéreuses pour guider les lymphocytes T vers les cellules à détruire.

Dans les autres aires, la thérapie cellulaire est dominante en médecine régénératrice notamment en apportant des solutions dans le cadre des maladies chroniques telles que le diabète, la maladie de Crohn, etc. La thérapie génique quant à elle, est majoritairement étudiée pour le traitement des maladies rares monogéniques. Néanmoins, les nouvelles connaissances scientifiques autour de l'épigénétique (étude des modifications réversibles qui régulent l'expression du génome sans changer le code génétique) et la découverte de l'outil CRISPR-Cas9 étendent la recherche à d'autres types de maladie⁰¹.

AIRES THÉRAPEUTIQUES DES ESSAIS CLINIQUES DE THÉRAPIE GÉNIQUE ET CELLULAIRE EN 2021⁰²



Le nombre de produits disponibles en thérapie génique et cellulaire est encore faible, cependant les aires thérapeutiques visées ont un fort potentiel marché notamment en oncologie. En effet, la prévalence du nombre de cancers est de plus en plus conséquente. Il a été estimé qu'un homme sur cinq et qu'une femme sur six développe un cancer au cours de leur vie.

01 - FROST & SULLIVAN – Global Cell & Gene Therapy Growth Opportunities (2022)
02 - Alliance for regenerative medicine: <https://alliancerm.org/available-products/>

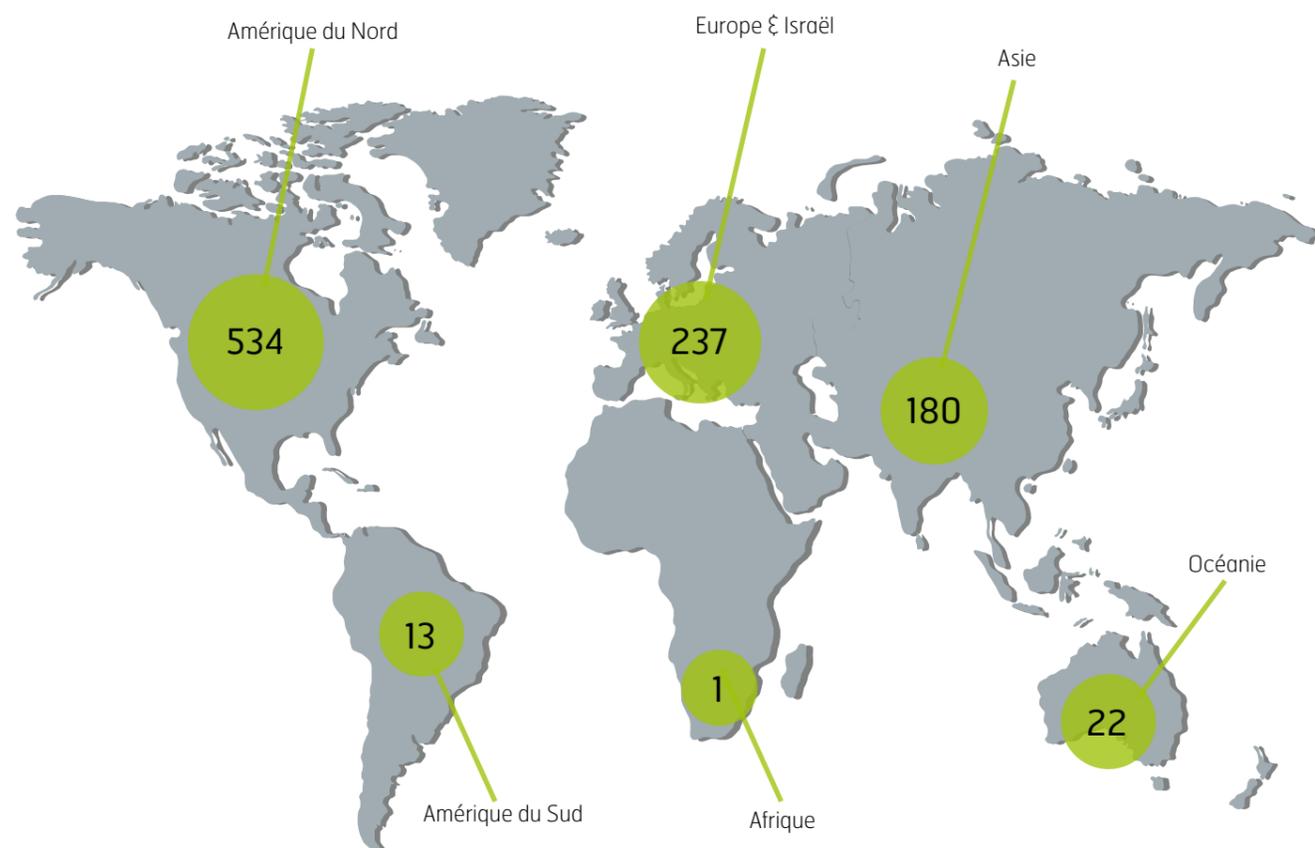
01 - Bis Research – Global cell and gene therapy market (2019)
02 - FROST & SULLIVAN – Global Cell & Gene Therapy Growth Opportunities (2022)

L'ENVIRONNEMENT INDUSTRIEL DE LA THÉRAPIE GÉNIQUE ET CELLULAIRE

Le secteur de la thérapie cellulaire et génique attire de plus en plus d'acteurs (académiques, industriels, investisseurs) participant à la croissance de ce marché. Au total, on comptait en 2019 plus de 900 entreprises développant des actifs dans le monde. Le marché se concentre principalement en Amérique du Nord qui regroupe 45,3% de part de marché en 2021 avec 23 thérapies approuvées par la FDA. L'Europe vient en deuxième position avec près de 29% des revenus.

Les sociétés développant des actifs de thérapie génique et cellulaire sont dans une large majorité des biotechs dont beaucoup sont issues de spins off d'équipes académiques. Ces entreprises développent des thérapies de plus en plus innovantes en intégrant de nouvelles technologies (CRISPR-Cas9, innovation sur les vecteurs, etc.) en élargissant le périmètre d'intervention de ces thérapies à de nouvelles aires thérapeutiques : gastroentérologie, cardiologie, ophtalmologie, etc.

CARTE DES ACTEURS DU DÉVELOPPEMENT DE LA THÉRAPIE GÉNIQUE ET CELLULAIRE EN 2020



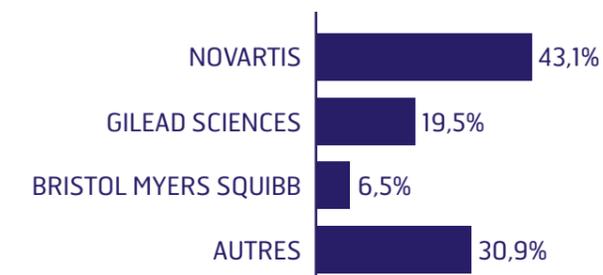
Des alliances stratégiques de plus en plus courantes

Face à l'émergence de ces thérapies innovantes et la mise sur le marché des premiers traitements, les opérations de partenariat (collaborations R&D, co-développement, joint-venture), accords de licence se sont multipliés et représentent près de 13% des deals opérés dans le secteur biopharmaceutique.

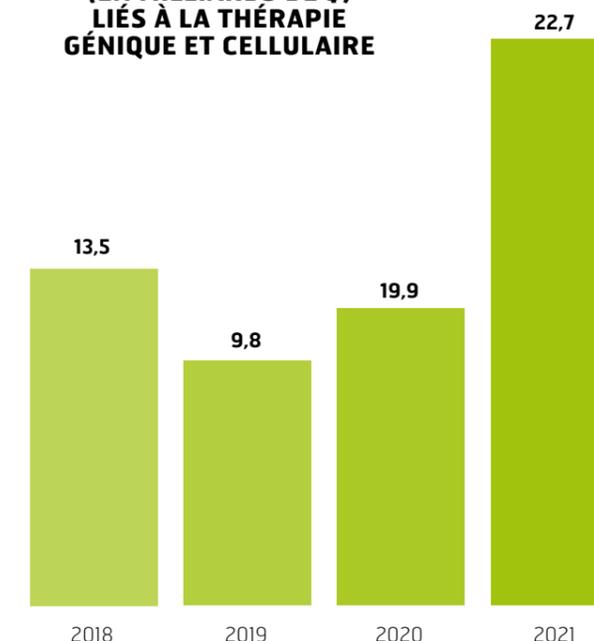
Le développement de ces médicaments à forte valeur ajoutée nécessite des investissements importants et est associé à des risques élevés. C'est pourquoi jusqu'à présent la majorité des acteurs menant des activités de R&D sont des biotechs qui se tournent vers des stratégies collaboratives et de licences avec des acteurs du monde académique (université de Pennsylvanie, université de Californie à Berkeley, etc.) et d'autres biotechs.

Durant cette dernière décennie, les grands groupes pharmaceutiques possédaient donc une faible activité R&D en interne, or aujourd'hui, elles souhaitent se repositionner sur le marché. Ces industriels ont opté pour une stratégie de croissance externe via l'acquisition de biotechs matures comme l'achat de Spark Therapeutics par Roche en 2019 pour 4,3 milliards de dollars en par l'obtention de licences (Novartis obtient la licence de Luxturna (Spark therapeutics pour le marché européen pour 170M\$ (upfront and milestones) sur des actifs en phase clinique avancée ou des deals d'accès à une plateforme technologique.

PART DES REVENUS DES PRINCIPAUX ACTEURS INDUSTRIELS MONDIAUX - 2021⁰¹



FINANCEMENT GLOBAUX (EN MILLIARDS DE \$) LIÉS À LA THÉRAPIE GÉNIQUE ET CELLULAIRE



Pluridisciplinarités des acteurs en termes de procédés et d'activités

La chaîne de valeur en thérapie génique et cellulaire est relativement dense. Le périmètre d'activité des entreprises sur cette chaîne de valeur est changeant et va varier d'une structure à une autre. Certaines entreprises principalement les petites structures se concentrent sur leur expertise première (par exemple développement de vecteur, de gène thérapeutique, de thérapie cellulaire, etc. ou pour les CMO la production de cellules souches, de cellules différenciées, etc.). D'autres ont choisi d'endosser plusieurs rôles de la chaîne de valeur par exemple en développant à la fois le vecteur et la thérapie génique ou en internalisant la production. Pour la plupart il s'agit de biotechs qui au fur et à mesure des développements et des accords de collaboration internalisent les compétences pour mieux maîtriser l'ensemble du développement. Enfin comme discuté précédemment, jusqu'à présent la majorité des big pharma se positionnaient en fin de chaîne par l'obtention de licences pour distribuer les actifs développés. Leur rôle est également évolutif est via l'acquisition de certains acteurs ces big pharma se positionnent sur le développement de nouveaux actifs.

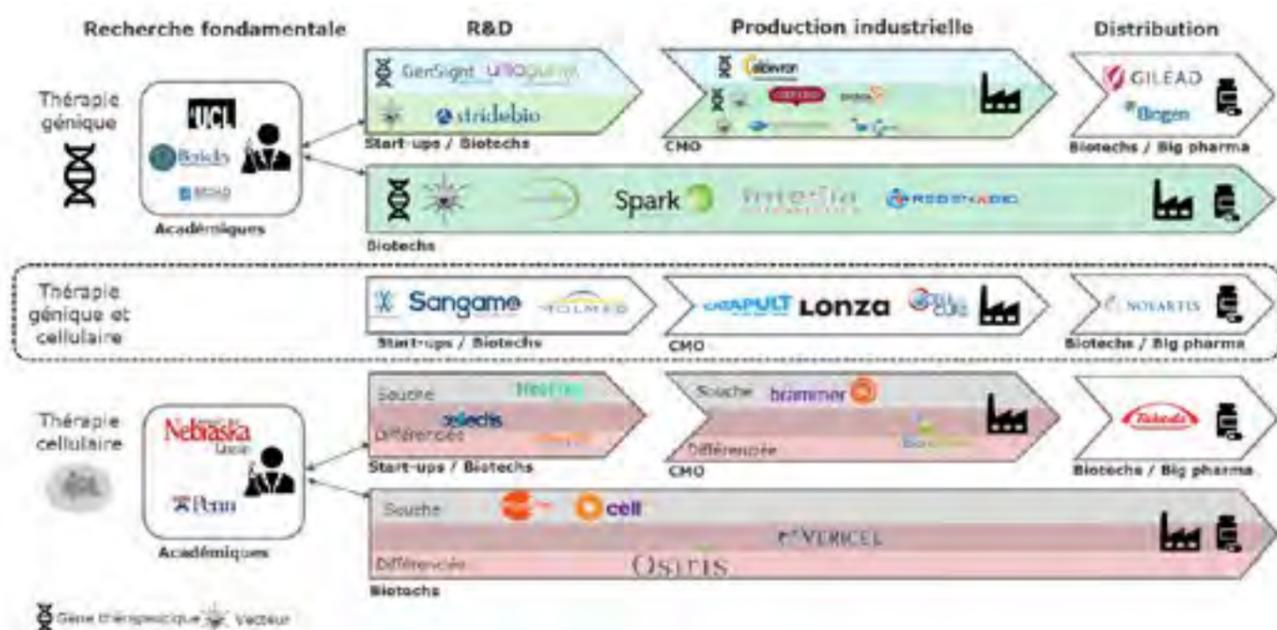
La majorité des entreprises produisant les actifs de thérapie génique et cellulaire centrent leurs activités sur leur corps de métier c'est-à-dire qu'ils fabriquent soit des produits de thérapie cellulaire, soit des produits de thérapie génique. Cependant quelques entreprises développant des actifs se situent à l'interface de ces deux champs d'activités comme Sangamo Therapeutics Inc. ou MolMed qui ont développé une expertise aussi bien en thérapie

génique qu'en thérapie cellulaire.

La plupart des sociétés du domaine font appel aux services de CMO afin de produire une partie les éléments composant les actifs (cellules, vecteurs, etc.) ou l'actif entier. À l'exception de certains leaders comme Lonza et Catapult qui ont choisi de se positionner à la fois sur le marché de la thérapie cellulaire et génique, la majorité des CMO adressent uniquement l'un des deux segments.

Cependant on peut voir cette tendance évoluer vers une internalisation progressive des activités de production dans une logique de maîtrise complète de la chaîne de valeur. Cette internalisation est faite via l'acquisition de CMO (comme celle de CELLforCURE par Novartis en 2019) ou par la construction de nouveau site de production.

A l'échelle mondiale, plus de 100 industriels et 60 académiques ont une capacité de production en thérapie cellulaire (CMO ou in-house) et un peu moins de 100 industriels et 80 académiques ont une capacité de production de vecteurs et de thérapie génique. Le nombre de produits en thérapie génique est plus faible, sur ce domaine la production est plutôt externalisée et il existe peu de sociétés possédant des capacités de production à l'échelle commerciale. Le secteur de la thérapie cellulaire est plus mature, les acteurs ont internalisé beaucoup de la production et les capacités commerciales sont plus importantes.



CHAÎNE DE VALEUR DU DEVELOPPEMENT DES ACTIFS EN THERAPIE GENIQUE ET CELLULAIRE

LES CHALLENGES DE LA THÉRAPIE GÉNÉRIQUE ET CELLULAIRE

Malgré l'arrivée sur le marché de ces thérapies, plusieurs défis techniques restent à relever pour les acteurs du domaine afin de démocratiser ces approches thérapeutiques.

La production des actifs et l'environnement réglementaire : des contraintes ralentissant le développement d'actifs

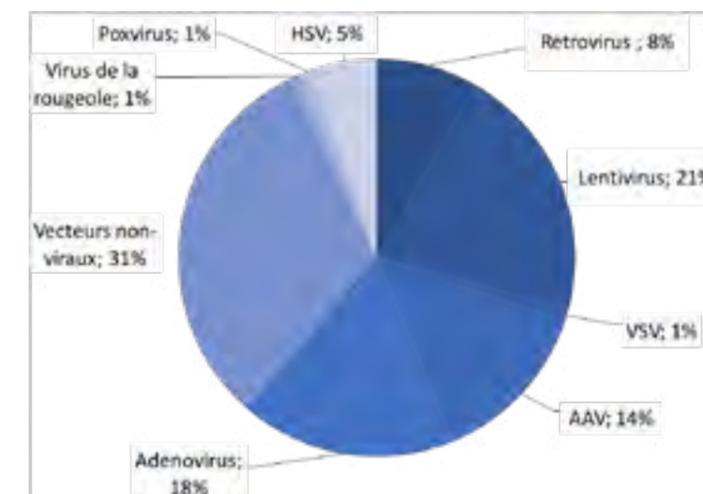
L'un des freins rencontrés par les équipes développant des produits de thérapie génique et cellulaire est la possibilité de produire l'ensemble du produit (cellules, gènes et vecteurs) dans les conditions réglementaires exigées et en quantité suffisante. À l'heure actuelle, les capacités de production sont restreintes, avec peu d'acteurs ayant les capacités de produire à grande échelle à des fins de commercialisation. De plus, malgré l'enregistrement de plusieurs produits, le chemin réglementaire est encore flou. La standardisation et la répliquabilité des lots de production restent un défi pour les producteurs de ces thérapies.

Prix des traitements : frein à la démocratisation de ces stratégies thérapeutiques pour des maladies à plus forte épidémiologie

Le prix des traitements de thérapie génique et cellulaire est particulièrement élevé, justifié par les entreprises pharmaceutiques par un coût de R&D plus important que les produits traditionnels. Cette question du prix se pose particulièrement pour les produits de thérapie génique et les CAR-T cells ciblant des groupes de patients très restreints obligeant le laboratoire d'établir un prix haut afin d'avoir son retour sur investissement. Cela se matérialise par exemple par le prix de 1 million de dollars pour Glybera, la première thérapie génique autorisée en Europe en 2012, ou plus récemment la polémique autour de Zolgensma mit sur le marché en 2019 au prix de 2 millions d'euros devenant le médicament le plus cher au monde. Le coût de la thérapie pour chaque patient étant important, ces traitements ne sont pas distribués dans les pays de l'Amérique du Sud ou en Asie et l'obtention du remboursement par les autorités de santé reste un véritable défi. Aujourd'hui pour pallier ce problème les laboratoires pharmaceutiques innovent sur les modèles d'affaires avec un étalement des paiements en prenant en compte l'efficacité du produit. Cependant dans le futur, afin de démocratiser les approches de thérapie génique notamment pour des indications à plus forte incidence, l'attrait du marché et l'opportunité commerciale devraient être évalués avant le lancement du produit.

La vectorisation, le plus important défi des produits de thérapie génique in-vivo

RÉPARTITION DE L'UTILISATION DES VECTEURS DANS LES ESSAIS CLINIQUES DE 2010 À 2020 EN THÉRAPIE GÉNÉRIQUE⁰¹



Le développement de la thérapie génique a rapidement fait face aux problèmes de délivrance de l'ADN thérapeutique. En effet, le matériel génétique injecté chez un patient se dégrade facilement avant qu'il atteigne la cellule à transduire.

Pour contourner cette problématique, des systèmes de délivrance des ADN ont rapidement été développés : plus de 75% des essais cliniques ont utilisé des vecteurs viraux qui par nature infectent les cellules humaines. Les 25% restant se divisent entre la vectorisation par plasmide et par liposome.

Parmi les vecteurs viraux, il est possible de différencier les vecteurs intégratifs (lentivirus, rétrovirus) intégrant le gène transporté dans l'ADN de la cellule garantissant sa répliquabilité lors de la division cellulaire et les vecteurs non intégratifs (adénovirus, AAV) qui transportent le gène dans la cellule où il est exprimé, mais n'intègre par le génome.

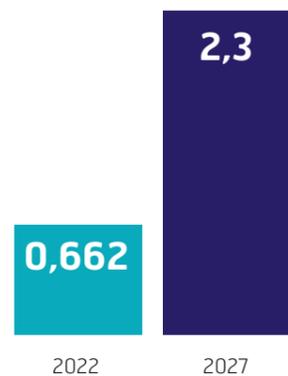
01 - Fatemeh Arabi et al., Gene therapy clinical trials, where do we go? An overview. Biomedicine & Pharmacotherapy, 153, 2022.

L'utilisation des vecteurs viraux dans les premiers essais cliniques a engendré des effets secondaires importants soulevant plusieurs contraintes à leurs utilisations :

- Immunogénicité : les virus peuvent déclencher des réactions immunitaires.
- Mutagénicité : certains virus sont intégratifs pouvant être mutagènes et favoriser l'apparition de cancers.
- Ciblage : afin d'avoir une meilleure efficacité à faible dose et garantir la sécurité, l'objectif est d'avoir des vecteurs ciblant un type cellulaire défini. Les thérapies actuelles ont un ciblage approximatif.

En 2022 le marché de la production de vecteurs viraux et plasmides ADN à destination de la thérapie génique est évalué à 622 millions de dollars et devrait atteindre 2,3 milliards de dollars en 2027. 90 acteurs industriels et académiques ont des capacités de production de vecteurs, cependant seulement 19 d'entre eux ont la capacité de produire ces vecteurs pour un actif commercialisé.

PRODUCTION DE VECTEURS VIRAUX ET PLASMIDES ADN À DESTINATION DE LA THÉRAPIE GÉNIQUE
(EN MILLIARDS DE DOLLARS)

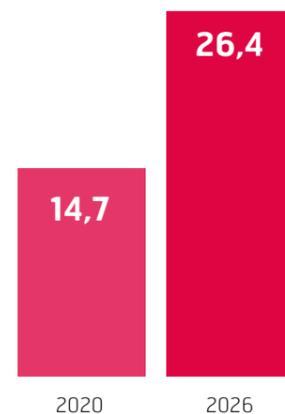


L'accès aux cellules souches : un challenge pour les thérapies cellulaires

La large majorité des produits de thérapie cellulaire se base sur l'utilisation des cellules souches dans le but de les faire différencier vers le type cellulaire souhaité pour l'indication. Plusieurs types de cellules souches peuvent être utilisés. Aujourd'hui la majorité des applications utilisent des cellules souches mésenchymateuses disponibles dans tout l'organisme. Cependant ces cellules sont multipotentes signifiant qu'elles ne peuvent se différencier qu'en un nombre limité de types

cellulaires. Le « gold standard » en thérapie cellulaire reste l'utilisation des cellules souches embryonnaires, car pluripotentes. Cependant, leur utilisation soulève de nombreux problèmes éthiques dus aux conditions de leurs prélèvements et leurs accessibilités. Face à cette contrainte, depuis plusieurs années, les acteurs du domaine ont cherché à contourner le problème en reprogrammant des cellules adultes, faciles d'accès, pour obtenir des cellules à un état pluripotent. Ces recherches ont abouti en 2006 à la technique permettant d'obtenir des cellules dites iPS pour « induced pluripotent stem cells ». Cependant, cette méthode reste encore complexe et chère à mettre en œuvre, car l'étape de reprogrammation des cellules présente un très faible rendement (0,5 à 1%) et nécessite plus de 6 mois de travail pour obtenir l'ensemble d'une lignée cellulaire. De plus, cette reprogrammation du matériel génétique des cellules n'est actuellement pas totalement maîtrisée et sécurisée. En effet, la reprogrammation peut soit entraîner des mutations altérant le fonctionnement de la cellule reprogrammée soit n'être pas complète ouvrant la possibilité d'une présence résiduelle d'anomalies acquises.

MARCHÉ MONDIAL À BASE DE CELLULES SOUCHES
(EN MILLIARDS DE DOLLARS)



L'émergence des cellules souches pluripotentes induites (iPSC) a entraîné une augmentation du marché mondial des thérapies à base de cellules souches. On estime que le marché global des cellules souches utilisées en thérapie en 2020 valait 14,7 milliards de dollars et devrait atteindre en 2026 plus de 26,4 milliards de dollars.

LES OUVERTURES DE LA THÉRAPIE GÉNIQUE ET CELLULAIRE

Amélioration de la vectorisation des produits de thérapie génique

La meilleure compréhension des techniques de vectorisation des gènes thérapeutiques permet aujourd'hui de concevoir des vecteurs capables de protéger et de transduire le matériel génétique aux cellules du patient. C'est sur cette connaissance que les acteurs de la thérapie génique aujourd'hui basent leurs travaux d'amélioration des vecteurs notamment viraux. Ceux qui hier utilisaient les vecteurs naturels (Wild Type) cherchent aujourd'hui à modifier leurs capsides afin de les adapter à leurs utilisations. Dans les années à venir, nous devrions voir émerger des méthodes de modifications de plus en plus précises permettant de créer des vecteurs offrant un ciblage cellulaire précis et une possible réinjection actuellement impossible.

CRISPR-CAS9 : nouvel outil de modifications du génome humain

Cet outil moléculaire permettant la modification rapide du génome, issu de plus de 30 ans de recherche ayant abouti en 2012 à une preuve de concept, est souvent appelé l'innovation de XXIe siècle. Aussi appelé « ciseau génétique » offre la possibilité de rapidement couper une séquence très précise de l'ADN pour la remplacer par une autre. Si aujourd'hui CRISPR-Cas9 est principalement utilisé en recherche afin d'étudier la fonction précise d'un gène, d'établir un profil génétique pour des maladies multigéniques, etc. les perspectives d'utilisations thérapeutiques sont immenses. Actuellement l'utilisation chez l'Homme reste limitée, car seulement 40% des cellules sont correctement corrigées. En effet, CRISPR-Cas9 est très efficace sur la suppression de la section ADN, cependant la seconde partie du procédé qui consiste en l'insertion du bon modèle de gène n'est pas systématique. Malgré le besoin de sécurisation de la méthode, CRISPR-Cas9 ouvre le champ des possibilités pour le développement de produits de thérapie génique dans de multiples indications.

Cellules T-CAR : la nouvelle immunothérapie

L'immunothérapie consistant à la stimulation du système immunitaire contre les cellules cancéreuses s'est imposée pour le traitement de certains types de cancers notamment métastasés. L'utilisation des cellules T-CAR est une approche récente combinant l'immunothérapie à la thérapie génique en jouant sur le génome des cellules immunitaires. Quelques produits basés sur cette technologie ont reçu l'autorisation de mise sur le marché ouvrant cette voie à de nouveaux développements. Les cellules T-CAR ont un potentiel énorme sur une aire thérapeutique, l'oncologie en quête constante de nouvelles approches et dont les investissements en R&D sont colossaux. Cependant ce traitement personnalisé pour chaque patient et son coût associé restent des freins à sa démocratisation.

THÉRAPIE GÉNIQUE ET CELLULAIRE

LA CARTOGRAPHIE DES BREVETS

Une cartographie brevets a été réalisée par la SATT Ouest Valorisation afin de caractériser la dynamique en matière d'activité inventive, d'identifier l'origine géographique et la stratégie de protection PI des innovations ainsi que les principaux acteurs, plus gros déposants de brevets au niveau mondial et en France sur le domaine de la thérapie génique et cellulaire. Cet outil d'aide à la décision permet notamment d'analyser des tendances en termes d'innovation, d'identifier des experts et de repérer des opportunités commerciales ou partenariales.

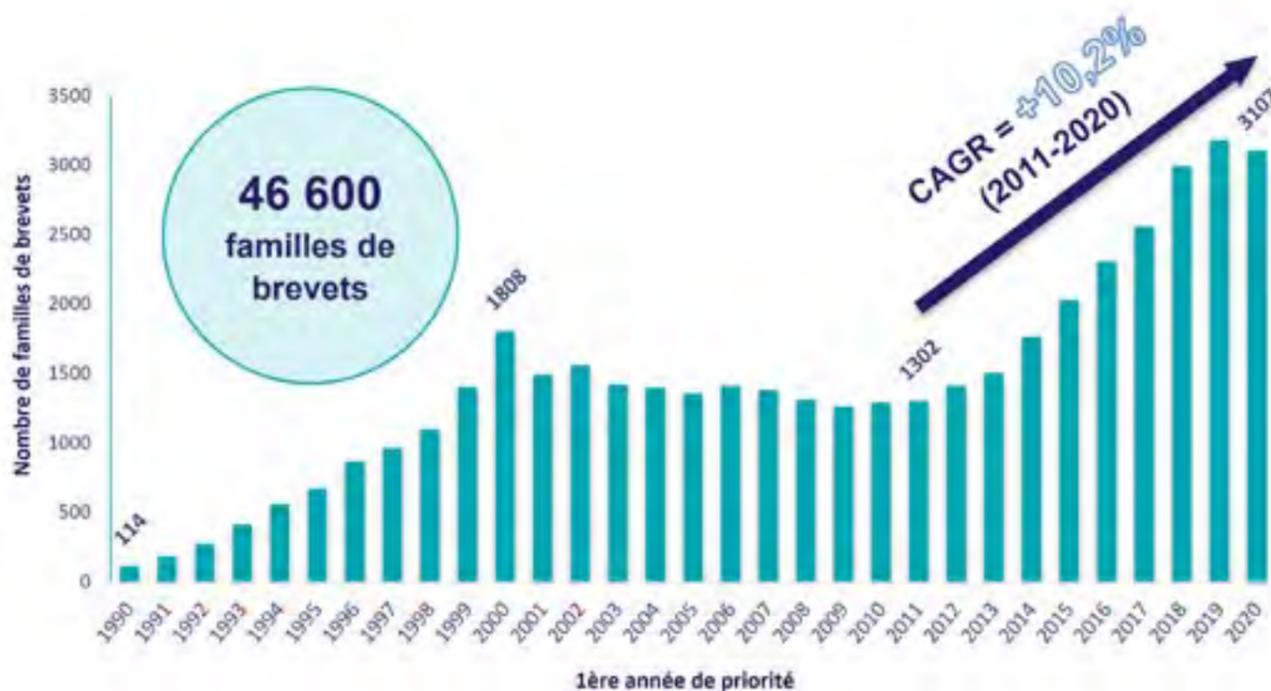
Un accroissement significatif de l'innovation sur ces 10 dernières années

Avec près de 46 600 de familles de brevets publiées au niveau mondial, ce domaine connaît un accroissement significatif de l'investissement technologique sur cette dernière décennie avec un taux de croissance annuel composé (CAGR) de 10,2% (2012-2020). Le graphique ci-dessous illustre l'évolution temporelle des dépôts de brevets prioritaires dans le monde depuis 1990 revendiquant spécifiquement des technologies relatives à la thérapie génique et cellulaire.

Les années 1990 à 2000 voient éclore une première période d'accélération du nombre de dépôts de demandes de brevets prioritaires, traduisant d'un fort engouement en recherche et développement des déposants industriels et institutionnels pour ces stratégies thérapeutiques. On remarque un CAGR de dépôts de demandes de brevets prioritaires de +31,8% pour atteindre un pic de dépôts en 2000 s'élevant à 1808 dépôts prioritaires. Entre 2001 et 2010, on remarque une relative stagnation des dépôts prioritaires.

Depuis 2011, on note une augmentation du nombre de dépôts de demandes de brevets prioritaires sur la thématique, avec un CAGR constaté de 10,2% pour la période 2011-2020. Cette croissance de dépôts sur ces dernières années est révélatrice de l'appétence des parties prenantes de conserver leur avantage compétitif sur le marché relatif aux thérapies géniques et cellulaires en protégeant leurs innovations par le biais du dépôt de brevets.

THÉRAPIE GÉNIQUE ET CELLULAIRE - EVOLUTION TEMPORELLE DES FAMILLES DE BREVETS DANS LE MONDE



L'année de publication correspond à l'année de publication de la première demande de la famille de brevets. Une famille de brevets se définit comme un ensemble de brevets (brevets prioritaires + extensions) déposés dans divers pays pour protéger une même invention.
Source : SATT Ouest Valorisation (Outil ORBIT-QUESTEL)

Les Etats-Unis, leader des demandes de dépôts de brevets prioritaires

Les États-Unis et la Chine sont les principaux pays en termes d'innovation sur la thématique recevant la majorité des dépôts prioritaires avec respectivement 51% et 22% des dépôts. Les autres juridictions majeures sont l'Europe (spécialement la Grande-Bretagne, l'Allemagne et la France), la Corée du Sud et le Japon.

Les principaux pays/procédures de protection des inventions sont localisés aux Etats-Unis (représentant 26% des dépôts), en Europe (25%), en Asie du Sud-Est (Chine, Japon, Corée du Sud) et au Canada indiquant que ces pays suscitent un intérêt notamment commercial pour de nombreux déposants. En effet, les pays de protection visés témoignent des territoires où sont localisés les marchés et où les détenteurs espèrent donc obtenir un avantage concurrentiel (fabrication, production, importation et commercialisation).

L'INSERM, 4ème déposant au niveau mondial et 1er déposant en FRANCE

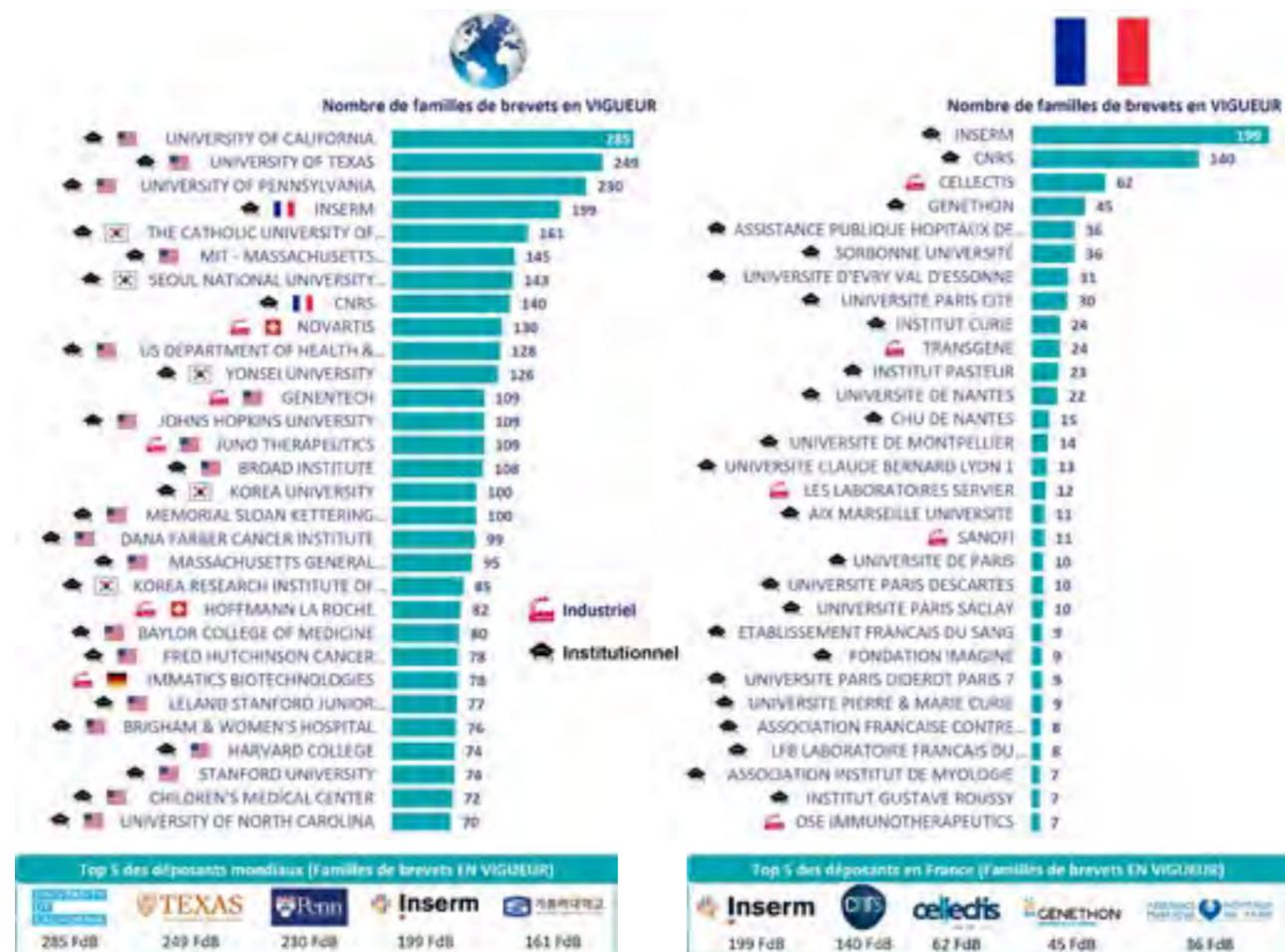
Les 5 principaux déposants mondiaux (suivant le nombre de familles de brevets composées de brevets EN VIGUEUR) sur la thérapie génique et cellulaire sont des institutionnels, à savoir: UNIVERSITY OF CALIFORNIA (285 Familles de brevets FdB) suivi de UNIVERSITY OF TEXAS (249 FdB), UNIVERSITY OF PENNSYLVANIA (230 FdB), l'INSERM (199 FdB) et THE CATHOLIC UNIVERSITY OF KOREA (161 FdB).

Parmi le top 30 des déposants en France (Nombre de familles de brevets composées de brevets en vigueur) :

- 5 sont des déposants industriels : CELLECTIS, TRANSGENE, LES LABORATOIRES SERVIER, SANOFI et OSE IMMUNOTHERAPEUTICS.
- 25 sont des déposants institutionnels parmi les principaux: l'INSERM, le CNRS, LE GÉNÉTHON, l'ASSISTANCE PUBLIQUE HOPITAUX DE PARIS, SORBONNE UNIVERSITÉ, l'UNIVERSITE D'EVRY VAL D'ESSONNE, l'INSTITUT CURIE, l'INSTITUT PASTEUR, l'UNIVERSITE DE NANTES, et le CHU DE NANTES.

THÉRAPIE GÉNIQUE ET CELLULAIRE - CLASSEMENT DES PRINCIPAUX DÉPOSANTS MONDIAUX ET EN FRANCE

(sur la base des familles de brevets pour lesquelles au moins une procédure est en vigueur au sein de la famille)



Vous voulez en savoir plus ? L'étude complète et détaillée de cartographie brevets est disponible ici : <https://www.orbit.com/reportviewer/DA1CA222-EC12-46AB-BC83-637917038300/#1>

LES OFFRES DE TECHNOLOGIES

CE QU'IL FAUT RETENIR !

- ➔ C'est un marché en forte croissance avec un CAGR de 44,1% d'ici à 2027. À l'heure actuelle la majorité des essais cliniques sont fait dans le domaine de l'oncologie.
- ➔ Le marché se concentre principalement en Amérique du Nord et en Europe. Les grands groupes pharmaceutiques se positionnent sur le marché en acquérant des biotechs matures.
- ➔ Les prix de ces traitements sont élevés car ils s'adressent à des groupes de patients très restreints, le remboursement par les autorités de santé reste un défi.
- ➔ De nouvelles techniques, comme les cellules souches pluripotentes induites ou la création de vecteurs viraux modifiés, permettront de surmonter certains challenges de la thérapie génique et cellulaire.

Quest Valorisation investit dans la détection, la protection et la maturation de projets qui peuvent répondre aux besoins du marché. Voici quelques technologies issues de son portefeuille liées à la thématique de la thérapie génique et cellulaire.

NOUVELLE MÉTHODE D'OBTENTION DE CELLULES T À PARTIR DE CELLULES SOUCHES PLURIPOTENTES ET LEURS UTILISATIONS

L'utilisation thérapeutique des cellules T est en plein essor. Il existe donc un besoin pour des méthodes de culture permettant l'obtention de cellules T efficaces et en quantité suffisante pour permettre leur application thérapeutique. La présente invention concerne une méthode pour obtenir une population de cellules T à partir de cellules souches pluripotentes. La population ainsi obtenue est utilisée dans le traitement d'une pathologie en lien avec un dérèglement immunitaire telles que les infections, les maladies auto-immunes, les maladies inflammatoires, le cancer, les allergies, le rejet de greffe et la réaction du greffon contre l'hôte (GVHD).

L'objet de cette innovation brevetée est une méthode pour obtenir une population de cellules T à partir de cellules souches pluripotentes, comprenant les étapes suivantes :

- Cultiver les cellules souches pluripotentes dans des conditions permettant d'obtenir des corps embryoides comprenant au moins 15% de cellules CD34+CD43+
- Dissocier lesdits corps embryoides
- Placer lesdits corps embryoides dissociés en culture avec au moins un ligand de Notch, de préférence avec cocultures de cellules exprimant Notch
- Optionnellement, introduire un vecteur comprenant une séquence d'acides nucléiques codant pour Foxp3

INFORMATIONS COMPLÉMENTAIRES

STADE DE DEVELOPPEMENT :
IN VITRO

LABORATOIRE DE RECHERCHE :
UMR 1064 - CR2TI

EQUIPE DE RECHERCHE :
Ingénierie génétique et cellulaire dans la tolérance et la médecine régénératrice

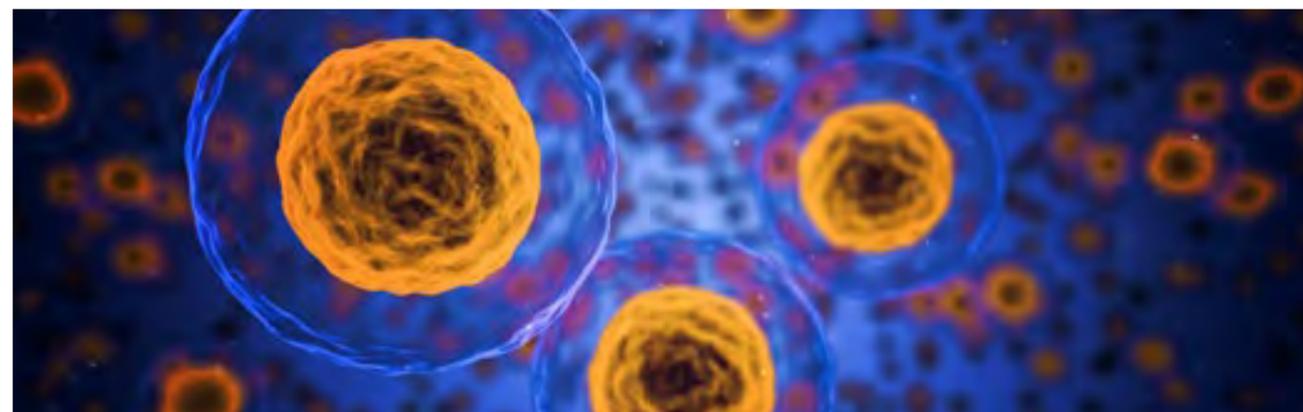
PROPRIÉTÉ INTELLECTUELLE ASSOCIÉE :
FR : FR1852531 - déposé le 23/03/2018
WO - JP,US

SES BÉNÉFICES

- Obtention de cellules T régulatrices à partir de cellules souches pluripotentes
- Amélioration des rendements de production

SES APPLICATIONS

Thérapie cellulaire pour le traitement d'une pathologie en lien avec un dérèglement immunitaire tel que les infections, les maladies auto-immunes, les maladies inflammatoires, le cancer, les allergies, le rejet de greffe et la réaction du greffon contre l'hôte (GVHD)



NOUVELLE SOUS-POPULATION DE CELLULES T RÉGULATRICES CD8+/CD45LOW POUR L'IMMUNOTHÉRAPIE

L'innovation est basée sur l'identification d'une sous-population de cellules T régulatrice CD8+CD45low hautement immunosuppressive sécrétant l'IFN γ , IL10 et IL34.

Le potentiel immunosuppressif de cette sous-population est supérieur aux cellules Treg classique CD4+CD25highCD127low. Cette nouvelle sous-population peut être utilisée en immunothérapie pour notamment traiter ou prévenir les maladies auto-immunes, les allergies ou les complications suite à une transplantation.

Par ingénierie génétique, cette population de Treg peut être modifiée pour exprimer des "chimeric antibody receptor" (CAR) ou des "chimeric antigen receptor" (TCR) ou tout autre récepteur afin d'induire de façon efficace une tolérance immunitaire antigène spécifique.

Ces populations de Treg sont particulièrement intéressantes dans les domaines de l'inflammation chronique, l'auto-immunité, les allergies, la transplantation et la thérapie génique.

SES BÉNÉFICES

Cette sous-population présente une meilleure capacité immunosuppressive comparativement aux cellules T régulatrices classiquement utilisées en thérapie cellulaire

SES APPLICATIONS

Immunothérapie (thérapie cellulaire) pour les domaines de l'inflammation chronique, l'auto-immunité, les allergies, la transplantation et la thérapie génique.

INFORMATIONS COMPLÉMENTAIRES

STADE DE DEVELOPPEMENT :
IN VIVO - PREUVE DE CONCEPT

LABORATOIRE DE RECHERCHE :
UMR 1064 - CR2TI

EQUIPE DE RECHERCHE :
Ingénierie génétique et cellulaire dans la tolérance et la médecine régénératrice

PROPRIÉTÉ INTELLECTUELLE ASSOCIÉE :
EP : EP15306366 - déposé le 07/09/2015
WO - AU, BE, BR, CA, CH, DE, ES, FR, GB, IL, IT, JP, KR, LI, MX, NZ, RU, SG, ZA



MÉTHODE D'OBTENTION DE CELLULES T RÉGULATRICES HUMAINES À PARTIR DE CELLULES MONONUCLÉAIRES DE SANG PÉRIPHÉRIQUE

L'invention concerne une méthode pour obtenir une population de cellules Treg humaines comprenant les étapes suivantes :

- a- Culture d'une population de monocytes avec un milieu comprenant de l'interleukine 34 afin d'obtenir une population de macrophages immunosuppresseurs ;
- b- Culture d'une population de cellules mononucléaires de sang périphérique avec la population de macrophages immunosuppresseurs obtenus à l'étape a).

Les cellules Treg ainsi obtenues peuvent être utilisées pour le traitement des maladies auto-immunes ou inflammatoires.

INFORMATIONS COMPLÉMENTAIRES

STADE DE DEVELOPPEMENT :
IN VIVO - PREUVE DE CONCEPT

LABORATOIRE DE RECHERCHE :
UMR 1064 - CR2TI

EQUIPE DE RECHERCHE :
Ingénierie génétique et cellulaire dans la tolérance et la médecine régénératrice

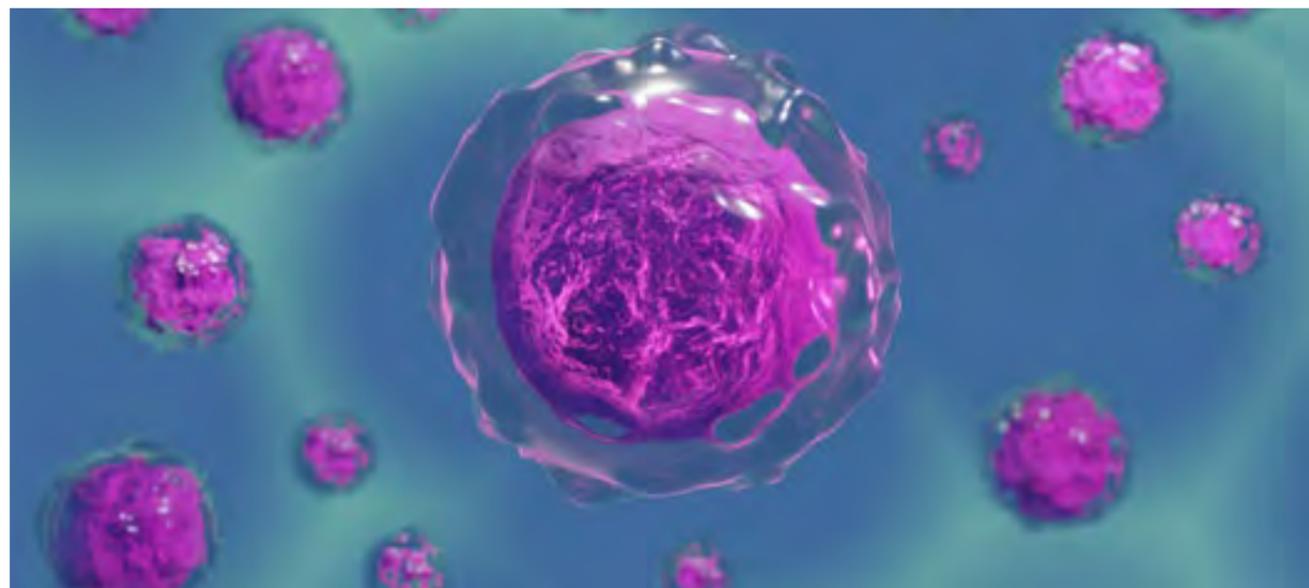
PROPRIÉTÉ INTELLECTUELLE ASSOCIÉE :
EP : EP15306092 - déposé le 03/07/2015
WO - AU,CA,CN,HK,IN,JP,KR,SG,US,US

SES BÉNÉFICES

- Prévention de la réponse immunitaire ou inflammatoire indésirable
- Réduction des symptômes liés à la réponse immunitaire ou inflammatoire indésirable

SES APPLICATIONS

Prévention et traitement des maladies immunitaires et inflammatoires



FONCTIONNALISATION DE LA SURFACE DES CAPSIDES DES AAVR

L'innovation concerne une méthode de modification chimique des "Adeno-Associated Virus" (AAVr) pour une bioconjugaison de ligands sur les tyrosines présentes sur la capsid.

La thérapie génique à l'aide de vecteurs viraux recombinants a été envisagée pour traiter de nombreuses maladies. Parmi les vecteurs viraux les plus efficaces qui ressortent des études précliniques et cliniques, on trouve les virus Adéno-Associés Recombinants (AAVr). Cependant, même si l'AAVr permet de transporter un gène sain dans les cellules dans lesquelles il est muté ou manquant, afin d'exprimer la protéine valide, il n'en reste pas moins des limites pour son utilisation comme candidat médicament.

Tout d'abord, aucun des AAVr ne possède à l'heure actuelle un tropisme exclusif pour un organe ou un tissu donné. Cela implique l'administration de fortes doses pouvant entraîner une immuno-toxicité et activer une réponse immunitaire conduisant à l'élimination des cellules transduites. De surcroît, une grande partie de la population a déjà été infectée par des AAVr sauvages et possède donc des anticorps anti-AAVr neutralisants pouvant exclure des patients des protocoles expérimentaux.

Les résultats obtenus in vivo d'injection dans la rétine d'AAVr modifiés chimiquement avec du mannose montre un niveau de transduction élevé pour tous les types cellulaires comparativement à un AAVr non modifié.

Ainsi, la nouveauté, l'originalité et la pertinence de l'innovation est l'utilisation d'AAVr natifs dont la production est maîtrisée et de greffer de façon covalente n'importe quel type de molécules à sa surface. En effet, la percée technologique concerne l'émergence d'un nouveau concept de vectorisation en modifiant chimiquement les tyrosines à la surface de la capsid d'AAVr avec des ligands spécifiques.

INFORMATIONS COMPLÉMENTAIRES

STADE DE DEVELOPPEMENT :
IN VIVO - PREUVE DE CONCEPT

LABORATOIRE DE RECHERCHE :
UMR 1089 - THÉRAPIE GÉNIQUE

EQUIPE DE RECHERCHE :
Thérapie génique pour les maladies de la rétine et les maladies neuromusculaires

PROPRIÉTÉ INTELLECTUELLE ASSOCIÉE :
EP : EP19185879.4 - déposé le 11/07/2019
WO - AU,CA,CN,EP,IL,JP,US

SES BÉNÉFICES

- Amélioration de l'index thérapeutique : augmentation du nombre de cellules transduites
- Baisse du coût du traitement : diminution des doses à administrer
- Limitation des effets secondaires : contrôle de la biodistribution

SES APPLICATIONS

Traitement des maladies ophtalmiques par thérapie génique.

SYSTÈMES HYBRIDES AMÉLIORÉS DE VECTEURS AAV DOUBLES RECOMBINANTS POUR LA THÉRAPIE GÉNIQUE

L'invention concerne des constructions, des vecteurs, des cellules hôtes apparentées et des compositions pharmaceutiques qui permettent une thérapie génique efficace, en particulier de gènes de taille supérieure à 5 Kb, par utilisation d'un système amélioré de vecteurs AAV de recombinaison doubles hybrides.

Le virus adéno-associé (AAV) est un petit virus qui infecte les humains et certaines autres espèces de primates. Bien que la thérapie génique médiée par l'AAV soit efficace dans les modèles animaux et chez les patients atteints de maladies cécitantes héréditaires, son application aux maladies affectant la rétine et nécessitant un transfert de gènes de plus de 5 kb (appelés grands gènes) est inhibée par la capacité de chargement limitée de l'AAV. Pour surmonter ce problème, diverses stratégies basées sur les AAV pour la transduction de gènes de grande taille ont été développées, notamment les vecteurs AAV Oversize (OZ) et les stratégies de double AAV telles que les systèmes de vecteurs doubles AAV overlapping (OV), AAV trans-splicing (TS) et AAV hybrides (avec les séquences recombinogènes AP (phosphatase alcaline)).

La nouvelle construction double comprenant la région recombinogène AP surmonte les problèmes précédemment rencontrés avec le double AAV hybride AP, cette construction dimérique conduisant à une expression optimale des transcrits complets dans les cellules rétinienne, suite au processus de recombinaison/transcription/épissage se produisant avec le système de vecteur hybride double AAV.

En conséquence, nous avons observé une amélioration significative de la production de l'ARNm ABCA4 complet dans les cellules rétinienne sur la base dudit système amélioré de vecteur hybride AAV double.

INFORMATIONS COMPLÉMENTAIRES

STADE DE DEVELOPPEMENT :
IN VIVO - PREUVE DE CONCEPT

LABORATOIRE DE RECHERCHE :
UMR 1089 - THÉRAPIE GÉNIQUE

EQUIPE DE RECHERCHE :
Thérapie génique pour les maladies de la rétine et les maladies neuromusculaires

PROPRIÉTÉ INTELLECTUELLE ASSOCIÉE :
EP : EP15307104 - filed on the 12-22-2015
WO - BE,CA,CH,DE,FR,GB,JP,US

SES BÉNÉFICES

Transduction de gènes de grande taille (> 5 Kb)

SES APPLICATIONS

Thérapie génique, de préférence pour le traitement et/ou la prévention d'une pathologie ou d'une maladie caractérisée par une dégénérescence rétinienne.

LES PLATES-FORMES TECHNOLOGIQUES



Une plate-forme est un ensemble d'équipements et/ou expertises scientifiques mutualisés au sein d'établissements publics de recherche dont les moyens sont organisés sous forme d'une offre qualifiée à destination d'acteurs socio-économiques. Ainsi, les entreprises peuvent avoir recours à des grands équipements d'excellence et des compétences humaines pour une prestation de R&D à forte valeur ajoutée. Ouest Valorisation vous propose des ressources d'innovation issues de plus de 20 plates-formes à l'échelle de la Bretagne et des Pays de la Loire.

Nous vous accompagnons dans la construction de votre projet de R&D :

- Exprimez-nous vos besoins industriels : interlocuteur unique, nous conduisons la recherche des compétences, expertises ou moyens correspondants auprès des plates-formes;

- Osez sous-traiter ou co-traiter votre R&D : une réponse aussi bien à des besoins proches du marché que plus en amont, formalisant les moyens, le prix et les échéances dans une confidentialité totale et réciproque;

- Sécurisez la propriété intellectuelle des résultats obtenus et des évolutions ultérieures de la technologie et gagnez l'avance concurrentielle essentielle à votre compétitivité en vous réservant l'exclusivité d'exploitation sur les résultats.

B-FHIT DÉVELOPPEMENT DE PROCÉDÉS DE BIOPRODUCTION

La plateforme Bioproduction For Health and Innovative Therapies (B-FHIT) est une plateforme unique sur le territoire français en termes de variétés d'équipements et de compétences dans le domaine de bioproduction.

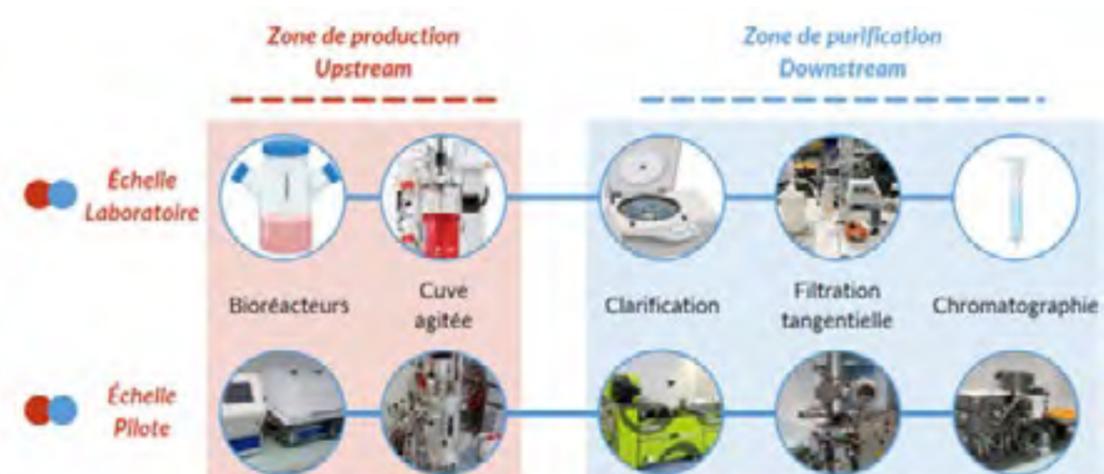
Elle propose la continuité des étapes upstream et downstream au sein d'une même structure avec tous les outils de caractérisation des biothérapies et plus particulièrement des vésicules extracellulaires.

Elle dispose d'équipements à l'échelle du laboratoire et à l'échelle pilote afin d'optimiser et d'évaluer l'impact du changement d'échelle du procédé sur les attributs qualités des biothérapies.

Compétences :

- Upstream & downstream process
- Contrôle qualité, efficacité, immunogénicité
- Production de lots pré-cliniques et affaires réglementaires
- Scale-up et transfert à l'industrie

Equipements :



LENTIVEC PLATEFORME DE PRODUCTION DE VECTEURS LENTIVIRAUX



La plate-forme est spécialisée dans la production de lentiviraux : production d'ADN plasmidique, amplification des cellules d'encapsulation et transfection, récolte de particules virales, concentration et purification de ces dernières, puis titration (cytométrie en flux, qPCR, ...)

Projet NeuroVec : Développé en partenariat avec le Dr François Cossais de l'université de Kiel en Allemagne, ce projet a pour objectif de caractériser l'origine des populations neuronales de ganglions mésentériques, en ciblant spécifiquement l'expression de gènes rapporteurs au sein des cellules candidates par l'emploi de protéines d'enveloppe neurotrope et de promoteurs tissus spécifiques.

Offre de services

- Construction à façon d'un vecteur lentiviral spécifique au gène d'intérêt que l'on souhaite exprimer
- Production de lentivirus recombinants dans un environnement classé L2 ou L3 si les inserts génomiques contiennent des oncogènes



CPV PRODUCTION DE VECTEURS VIRAUX



La plateforme CPV Centre de Production de Vecteurs Viraux offre un service intégré de développement d'un vecteur viral « candidat médicament » depuis la preuve de concept jusqu'à la production de lots pré cliniques caractérisés pour les études de toxicologie réglementaire.

Ce service est accompagné de l'expertise technique et réglementaire acquise depuis 20 ans dans le domaine de la thérapie génique.

Offre de service

- Développement d'outils biologiques et de procédés pour la production et la caractérisation de vecteurs viraux conformes à une utilisation en clinique humaine
- Preuve de concept, développement, scale-up, validation
- Design, construction, amplification et caractérisation d'adénovirus recombinants
- Design et construction de plasmides vecteurs
- Production et purification d'AAVr de sérotype 1, 2, 4, 5, 6, 7, 8, 9 et rh10 et variants selon différentes méthodes (HEK293/transfection, Sf9/Baculorecombinants)
- Production de lentivecteurs dérivés de HIV-1 de 3ème génération SIN
- Conseil technique, scientifique et réglementaire.
- Bionformatique (analyse de données par séquençage haut débit)

GTI IMMUNO-MONITORAGE DES ÉTUDES DE THÉRAPIE GÉNIQUE



La plateforme GTI (Gene Therapy Immunology core) met à votre service son expertise dans le suivi de la réponse immunitaire lors de l'étude de produits de thérapie génique en particulier à l'aide d'AAV. Nous proposons de multiples analyses pour le suivi de la réponse immunitaire contre le vecteur mais également contre le produit du transgène (développement de tests à façon).

Offre de service

- Immunité humorale
 - Recherche de facteurs neutralisants (AAV, Adenovirus)
 - Détection d'anticorps (ELISA, Western Blot)
 - Quantification de cytokines
- Immunité cellulaire
 - Evaluation de la réponse T :
 - ELISpot
 - Tests de proliférations
 - Détection et enrichissement par multimères
 - Phénotypage cellulaire multiparamétrique (cytométrie en flux)



PAC PRECLINICAL ANALYTICS CORE

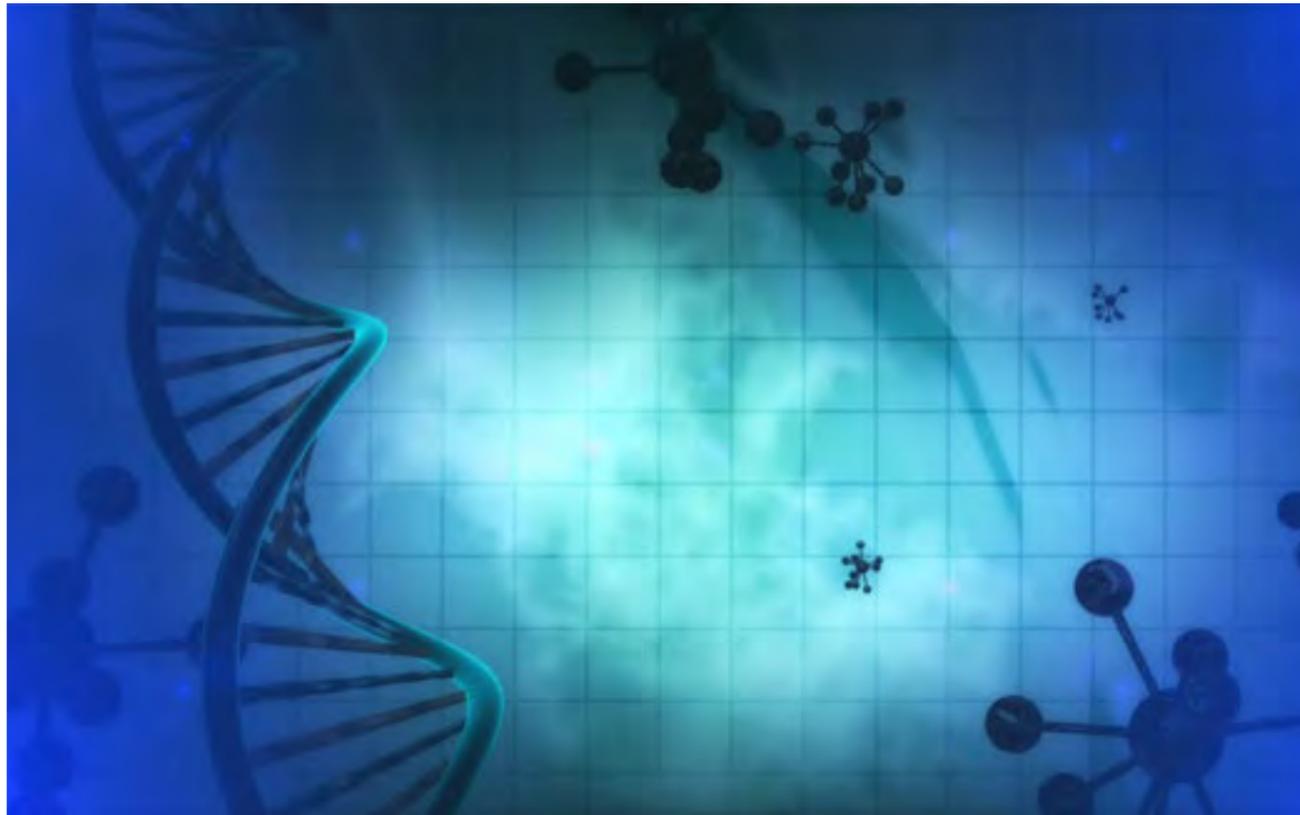


La plateforme technologique « Preclinical Analytics Core » (PAC) propose son expertise pour l'évaluation de la biodistribution et du profil d'expression de transgènes suite à l'administration in vivo de produits de thérapie génique.

Une telle analyse est nécessaire pour comprendre la pharmacologie et la pharmacocinétique d'un produit thérapeutique, c'est-à-dire pour déterminer la présence, la persistance et le niveau d'expression de ce produit dans le tissu ciblé, mais aussi sa dissémination dans les tissus non ciblés et les liquides biologiques.

Offre de service

- Analyse de la biodistribution des produits de thérapie génique dans les tissus et les fluides biologiques par qPCR (quantification absolue du génome transgénique)
- Analyse de l'expression des produits de thérapie génique dans les tissus par :
 - RT-qPCR (quantification relative du messenger transgénique),
 - Western-Blot ou ELISA (détection spécifique de la protéine transgénique).



CULTURE CELLULAIRE L3 SECTEUR DE CULTURE L3

Le Secteur culture L3 est un laboratoire de culture aux normes L3 permettant la manipulation d'agents infectieux de classe 3 dont les vecteurs lentiviraux en phase de production.



Projets

- Etude des processus moléculaires survenant lors du cycle biologique du Virus de l'Hépatite C
- Etude de l'entrée du Virus de l'Hépatite B. Identification de facteurs du liquide séminal modulant la transmission sexuelle du VIH/SIV .

Offre de service

- Location de salles équipées pour la culture cellulaire et le test d'échantillons (microscopes, lecteurs de plaques, ultracentrifugeuse, autoclave, ...)
- Expérimentations sur des modèles du virus de l'hépatite B (effet de molécules sur le virus, multiplication, persistance, ...)



SYNNANOVECT PLATEFORME DE PRODUCTION DE VECTEURS DE SYNTHÈSE ET VECTORISATION DE BIOMOLÉCULES

La plate-forme SynNanoVect propose une large gamme de vecteurs synthétiques efficaces pour le transfert de constructions d'acides nucléiques et de molécules thérapeutiques que ce soit pour des applications *in vitro* ou *in vivo*. Cette plate-forme offre un service de caractérisation des nanocomplexes lipidiques et de leurs propriétés physicochimiques, un système d'imagerie du petit animal par bioluminescence et fluorescence, des appareillages pour l'étude préclinique de la tolérance des complexes, ainsi qu'un service d'électroporation.

Projets

- Synthèse de dérivés lipidiques Physico-chimie
- Transfections de gènes et de biomolécules *in vitro*
- Bioluminescence *in vivo*
- Fluorescence *in vivo*
- Vectorisation à façon

Offre de services

- Conception et production de vecteurs synthétiques.
- Caractérisation physico-chimique des complexes associant agents synthétiques et molécule d'intérêt thérapeutique (ADN, oligonucléotides, siRNA, peptides, molécules bioactives).
- Evaluation par imagerie *in vivo* (par bioluminescence et par fluorescence).
- Etudes de biodistribution et d'évaluation pré-clinique (toxicité et inflammation).
- Conception, amplification et production de transgènes.
- Conseils techniques à la réalisation d'études



IPSC CELLULES SOUCHES PLURIPOTENTES INDUITES



La plate-forme iPSC est dédiée à la culture et aux techniques spécifiques des cellules souches pluripotentes (humaines et non-humaines) et plus particulièrement à la reprogrammation de cellules adultes en cellules souches pluripotentes induites (iPSC) avec des techniques insertionnelles et non-insertionnelles.

Projets

- Reprogrammation de cellules somatiques en cellules souches pluripotentes naïves.
- Utilisation d'iPSC reprogrammées à partir de patients porteurs de maladies génétiques rares afin d'étudier la physiopathologie de la maladie.
- Différenciation d'hiPSC en cellules notochordale pour comprendre la mise en place de la notochorde humaine lors du développement.

Offre de service

- Reprogrammation à façon de cellules adultes d'intérêt en cellules souches pluripotentes (iPSC)
- Caractérisation de cellules souches pluripotentes : caryotypes, recherche de marqueurs, capacités de différenciation, etc.
- Expertise sur les cellules souches pluripotentes : étude de faisabilité, conseil, élaboration de plans expérimentaux, aide à la décision (choix technologique)
- Différenciation en cellules CD34+, cellules progénitrice neurales, cardiomyocytes
- Mise à disposition de cellules souches pluripotentes (PSC) humaines, murines et de rats
- Formation spécialisée de haut niveau aux techniques de culture cellulaire de reprogrammation de cellules souches pluripotentes (iPSC)

GENOCELLEDIT EDITION DE GÈNES À FAÇON

La plate-forme GenoCellEdit a pour objectif de promouvoir l'édition à façon du génome des cellules, où la spécificité nucléasique est guidée par un petit ARN, appelé sgRNA.

Projets

- Invalidation d'un gène (KO)
- Introduction d'une séquence d'intérêt dans un locus spécifique (KI)
- Introduction d'une mutation spécifique
- Correction d'une maladie génétique
- Transgénése dans de nombreux systèmes (végétaux, mammifères, ...) et organismes biologiques (cellules humaines, souris, rat, riz, ...)

Offre de service

- Design *in silico* des sgRNA ciblant le site génomique d'intérêt
- Validation fonctionnelle in cellulo des sgRNA
- Design du donneur ADN pour modifier à façon le génome et sa détection
- Vectorisation de l'outil (plasmides, ARN, vecteurs viraux)

IMPACT INTERACTIONS MOLÉCULAIRES PUCES ACTIVITÉS

La plateforme IMPACT offre une expertise diversifiée en protéomique fonctionnelle dans le profiling de l'expression protéique, le criblage d'activités d'interactions biologiques, la modulation et la caractérisation des interactions

Offre de service

- Analyse de profils d'abondance protéique, de phosphorylation, de signalisation ou encore d'interaction avec des puces à protéines dédiées (protein microarray, SPR imaging) et des technologies multiparamétriques (label free, alpha screen).
- Caractérisation des interactions moléculaires grâce à des technologies analytiques (SPR, microcalorimétrie, interférométrie).
- Criblage de modulateurs protéiques ou chimiques grâce à des technologies de screening haut-débit et des bibliothèques validées (HTRF, BRET, alpha screen).
- Intégration de données et métadonnées issues des technologies de profiling ou de screening grâce à des outils bio-informatiques (analyse de données sur une interface Galaxy).

UTCG UNITÉ DE THÉRAPIE CELLULAIRE ET GÉNIQUE

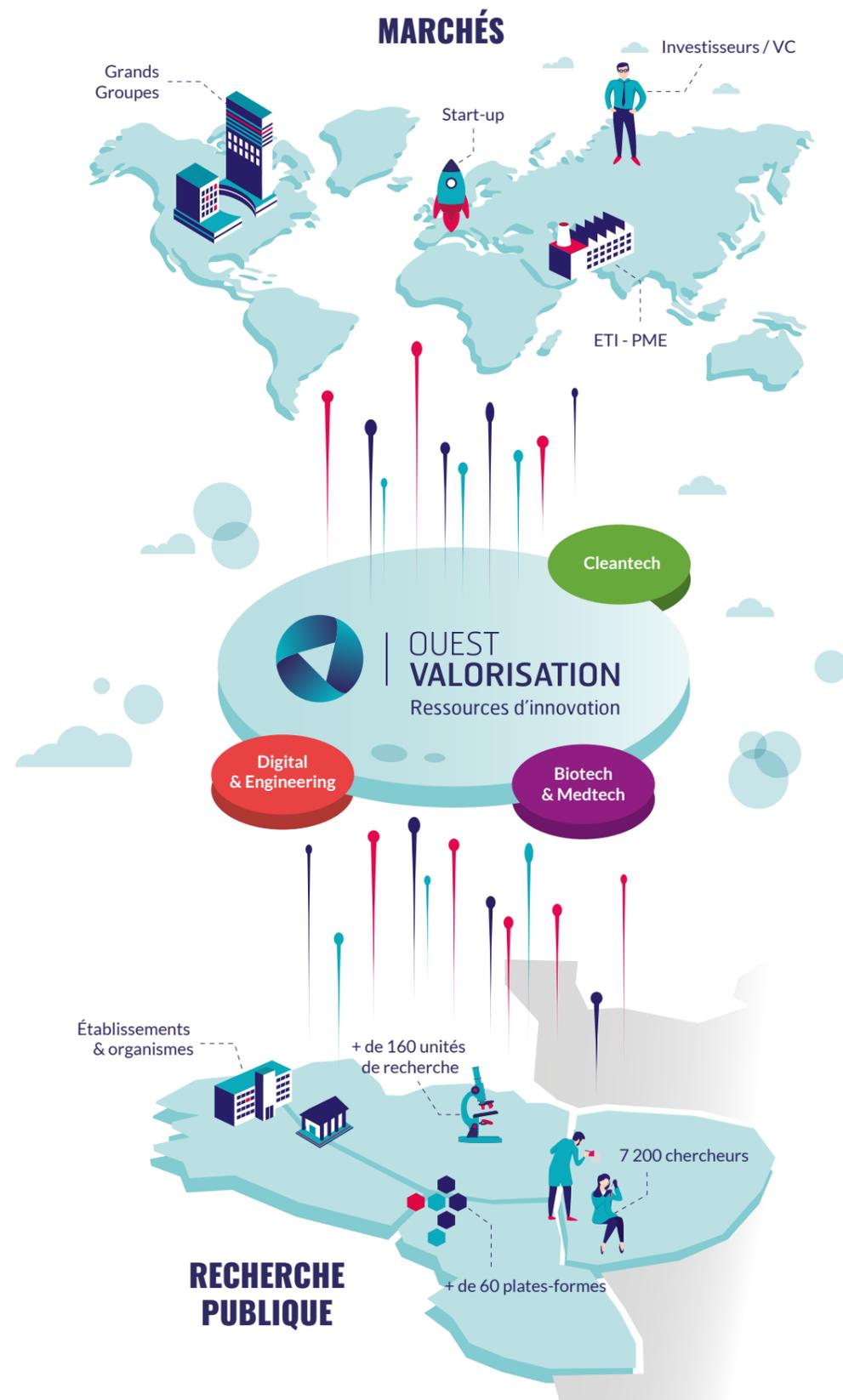
Unité dédiée à l'ingénierie cellulaire et plus particulièrement, à la production de cellules humaines manipulées *ex vivo* de produits de thérapie cellulaire et génique destinés à être administrés à des patients dans le cadre d'une recherche biomédicale, à la demande de promoteurs ou au titre de prises en charges médicales de routine (contextes autologue et allogénique).

Offre de service

- Développement
 - Mise au point d'outils cellulaires
 - Création de modèles d'étude et de dispositifs de production
- Transfert technologique
 - Validation : stabilité PTC, transposition d'échelle, MP grade clinique, QC
 - Encadrement : e.g. Dossier réglementaire,
- Optimisation
 - Adaptation & Amélioration de process : Rendement, efficacité, facilité, temps, exigences réglementaires, etc.
- Production
 - Production de thérapie cellulaire
 - Médicament de Thérapie Innovante
 - Conditionnement vaccins
- Contrôle Qualité

Quest Valorisation

La Société d'Accélération du Transfert de Technologies vous propose un accompagnement sur-mesure de vos projets d'innovation.



TRANSFÉRER DES TECHNOLOGIES ÉPROUVÉES & DES EXPERTISES DE POINTE

La SATT Ouest Valorisation propose des technologies protégées, mûries et validées grâce à ses investissements massifs en R&D pour renforcer le leadership technologique des entreprises.

L'équipe de la SATT apporte des réponses concrètes aux besoins de R&D et d'innovation des entreprises. Elle facilite l'accès aux laboratoires et simplifie la négociation des contrats.

FACILITER LES LIENS PUBLIC-PRIVÉ

La SATT Ouest Valorisation intensifie et diversifie les formes de coopération industrielle pour accélérer l'accès des entreprises aux technologies, compétences et équipements scientifiques des laboratoires de recherche publics.

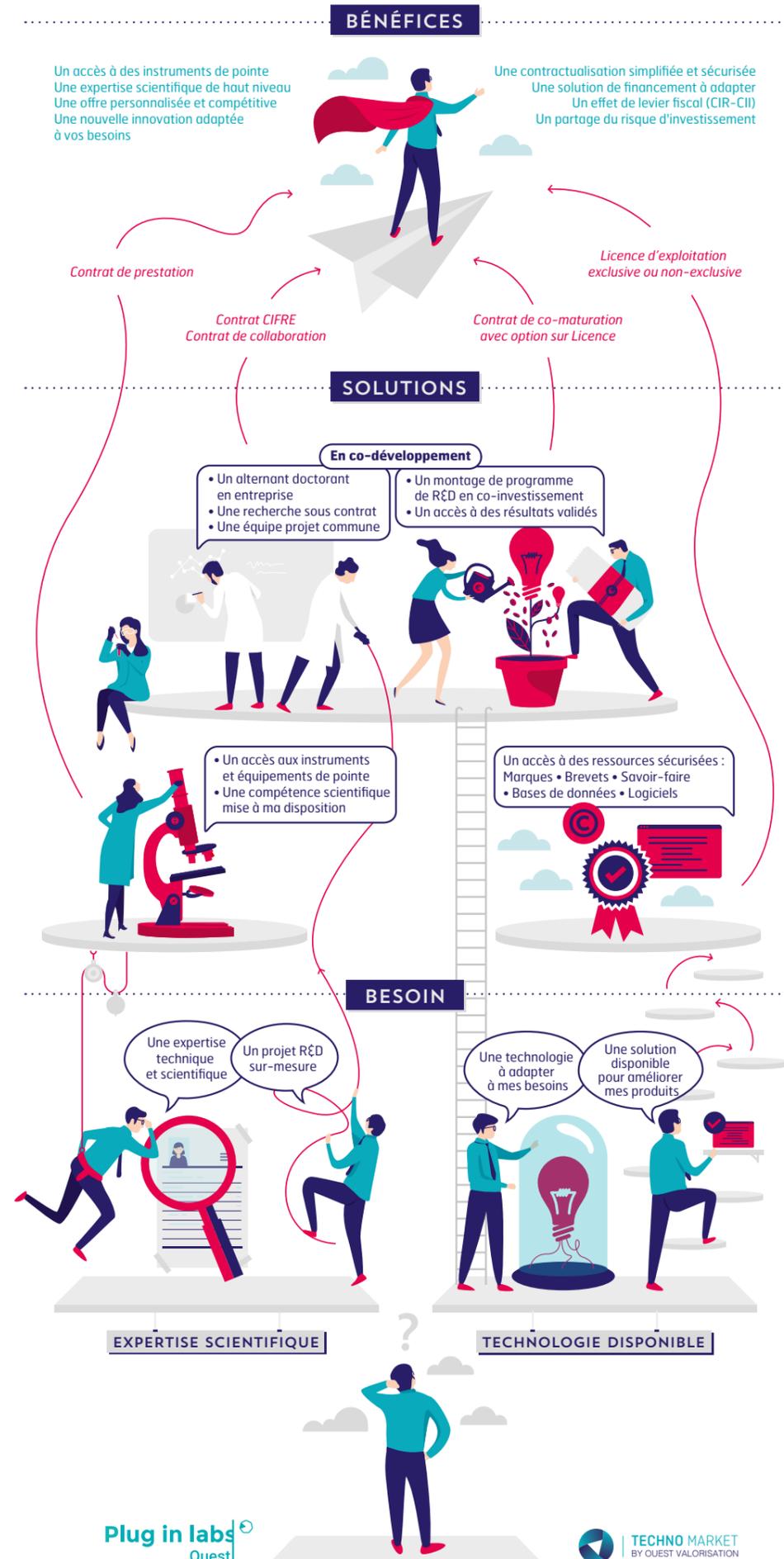
L'équipe construit les programmes de R&D pour passer du résultat de recherche au prototype préindustriel convaincant pour les entreprises et les faire gagner en compétitivité.



DÉTECTER & PROTÉGER LES RÉSULTATS DE LA RECHERCHE

La SATT Ouest Valorisation identifie des projets présentant un fort potentiel innovant, les évalue et élabore avec les chercheurs la meilleure stratégie de protection et de valorisation.

L'équipe de la SATT accompagne au quotidien les chercheurs, développe le portefeuille de propriété industrielle des établissements et amplifie l'impact socio-économique de leurs recherches.



Plug in labs Ouest

Le portail des laboratoires et plateformes de la recherche publique du Grand Ouest opéré par Ouest Valorisation

Plug In Labs Ouest est la plateforme de mise en relation qui aide les entreprises des régions Bretagne et Pays de la Loire à trouver les expertises complémentaires à leur stratégie d'innovation.

Plug In Labs Ouest, qu'est-ce que c'est ?

Plug In Labs Ouest, lancé en 2014 en Bretagne et étendu en 2017 aux Pays de la Loire recense, au sein d'une même plateforme web, les laboratoires et plates-formes technologiques des établissements de recherche publique des deux Régions.

Aujourd'hui, ce sont plus de 800 laboratoires et 350 plates-formes référencés, couvrant toutes les filières économiques du territoire.

En quelques clics, Plug In Labs Ouest donne la possibilité aux entreprises et acteurs économiques du territoire de trouver une compétence, une expertise, des équipements leur permettant de booster leur innovation.

Cette solution, adaptée aux politiques d'innovation des entreprises, participe à leur compétitivité en proposant des expertises et technologies en adéquation avec leurs marchés. Une manière également de se démarquer de la concurrence en gagnant parfois du temps en matière de recherche et développement.

PLUG IN LABS OUEST C'EST LE TRAIT D'UNION QUI RELIE SCIENCES & MARCHÉS

- UN MOTEUR DE RECHERCHE** qui vous permet de trouver en quelques clics un laboratoire, une plateforme technologique ou une expertise.
- UNE CARTOGRAPHIE PRÉCISE** de la Recherche publique du Grand Ouest.
- UNE ÉQUIPE À VOTRE ÉCOUTE** pour vous accompagner et vous aider à concrétiser votre projet.



Plug In Labs Ouest, comment ça marche ?

C'est simple : saisissez vos mots-clés dans la barre de recherche ou explorez par région ou thématique.

Chaque fiche présente les spécificités du laboratoire, les types de travaux sur lesquels il travaille et propose un formulaire de contact pour une mise en relation directe.

Et si d'aventure vous ne trouviez pas, un formulaire vous permet d'exprimer votre demande ou de solliciter un contact direct pour garantir toute confidentialité.

Impusé par :





RETROUVEZ-NOUS SUR
www.ouest-valorisation.fr

Votre contact au sein de la SATT Ouest Valorisation :



Hervé Le Deit
Ingénieur commercial Santé
Business Developer Biotech & Medtech
SATT Ouest Valorisation
hervé.le-deit@ouest-valorisation.fr
Tél : +33 (0)6 18 70 35 04

Votre contact Plug in Labs Ouest :



Sandra MARTINEAU
Cheffe de projet
Plug in Labs Ouest
sandra.martineau@ouest-valorisation.fr
Tél. : +33 (0)6 18 70 32 21



Réfa 2942

