



# ACADÉMIE NATIONALE DE PHARMACIE

SANTÉ PUBLIQUE - MÉDICAMENT - PRODUITS DE SANTÉ - BIOLOGIE - SANTÉ ET ENVIRONNEMENT

Fondée le 3 août 1803 sous le nom de Société de Pharmacie de Paris

Reconnue d'utilité publique le 5 octobre 1877

## VEILLE SCIENTIFIQUE

### LETTRE n° 14

éditée sous l'égide de la *Commission Prospective scientifique et Programmation*

*Spéciale maladies rares & cellules souches*

*Ce document résulte d'une veille prospective de l'Académie nationale de Pharmacie réalisée périodiquement dans le domaine de la santé et de l'innovation thérapeutique ainsi que dans le domaine de l'environnement/santé. Elle cherche également à mettre en relief les start-up ou Biotechs impliquées dans ces mêmes domaines.*

*Pour faciliter la lecture, les informations sont signalées par des lettres : F pour recherche fondamentale ; P pour recherche préclinique ; C pour recherche clinique.*

## SOMMAIRE

<b>Des généralités sur l'innovation ou des mesures pour l'innovation</b>	<b>2</b>
Accords récents ayant permis le développement des thérapies pour les maladies rares	2
<b>Innovations scientifiques &amp; thérapeutiques</b>	<b>3</b>
1. Les maladies rares en point de mire pour les pharma	3
2. Des statuts de médicaments orphelins	4
3. Le Cinryze® dans l'angioedème héréditaire, une maladie rare	4
4. De la progeria aux cosmétiques anti-âge	4
5. Utilisation des cellules souches pour une meilleure toxicologie prédictive	5
6. Pathologies psychiatriques et microbiotes	6
7. Des nanocatalyseurs pour accélérer les études pharmacologiques <i>in vivo</i>	7
8. Des cellules pulmonaires humaines créées à partir de cellules souches	7
9. Une pléthore de cellules souches pluripotentes	7
10. Des cellules souches pour la claudication intermittente	8
<b>Santé et Environnement</b>	<b>8</b>
11. Un procédé d'oxydation biomimétique - Chimie verte - Développement durable	8
<b>Entreprises &amp; Biotechs dans le domaine de la Santé</b>	<b>9</b>
Cell & Co Biorepository	9
Collectis	9

## DES GÉNÉRALITÉS SUR L'INNOVATION

### • Accords récents ayant permis le développement des thérapies pour les maladies rares

Depuis trois ans de nombreuses mesures ont été prises pour accélérer le développement des thérapies pour les maladies rares (MR).

<b>Octobre 2009</b>	Accord Glaxo SmithKline et Prosensa pour la maladie de Duchenne
	Pfizer achète les droits du taliglucerase alpha à Protalix Biotherapeutics
<b>Février 2010</b>	GSK crée une unité de recherche dédiée aux maladies rares
<b>Mars 2010</b>	Accord GSK/Isis Pharmaceuticals : thérapeutiques antisens pour MR
<b>Juin 2010</b>	Pfizer crée une unité de recherche dédiée aux MR
<b>Septembre 2010</b>	Pfizer rachète FoldRx Pharmaceuticals avec son portefeuille de composés pour MR
<b>Octobre 2010</b>	GSK et Telethon Fondation s'associe pour développer une thérapie génique pour MR
	GSK & Amicus Therapeutics développe Amigal, pour la maladie de Fabry
<b>Février 2011</b>	Sanofi achète Genzyme
<b>Avril 2011</b>	Etablissement de l'International Rare Diseases Research Consortium
<b>Novembre 2011</b>	Agios Pharma récolte des fonds pour maladies dues à des erreurs de métabolisme
	Roche achète les droits de PTC Therapeutics : programme sur l'atrophie musculaire
<b>Décembre 2011</b>	Association de Roche et d'Atlas Venture pour programme sur MR
<b>Février 2012</b>	Roche et Seaside Therapeutics = développement des antagonistes mGluR5 (autisme)
<b>Juin 2012</b>	Contrat de collaboration entre Sanofi et Spain's center for Genomic Regulation
<b>Novembre 2012</b>	Accord entre Shire / Boston Children Hospital : MR pédiatriques
	Pfizer et la Cystic fibrosis Fondation : Muscovidose avec mutation dF508
<b>Janvier 2013</b>	Shire achète Cambridge, Mass : thérapie de substitution de protéines
<b>Février 2013</b>	Roche & les droits de l'Octréoline : Tt acromégalie.
	La C.E. débloque la somme de 187 millions d'euros pour 26 projets MR
<b>Mars 2013</b>	Shire achète Premacure : rétinopathie des prématurés
<b>Avril 2013</b>	Roche + Isis : molécule antisens pour traiter la maladie de Huntington

Consulter également :

[www.orpha.net](http://www.orpha.net) : inventaire international des maladies rares

[www.maladiesraresinfo.org](http://www.maladiesraresinfo.org) : maladies rares info service

[www.eurordis.org](http://www.eurordis.org) : fédération européenne d'associations de malades actives

[www.ndparking.com/www.afm.fr](http://www.ndparking.com/www.afm.fr) : site de l'Association française contre les myopathies

[www.ela-asso.com](http://www.ela-asso.com) : association européenne contre les leucodystrophies

[www.alliance-maladies-rares.org](http://www.alliance-maladies-rares.org)

(Voir aussi Innovations paragraphes 1 à 4)

## 1. Les maladies rares en point de mire pour les pharma

Selon « *National Organisation for rare diseases, Global Genes project* » 30 millions de personnes vivent avec une maladie rare aux États-Unis : la maladie rare étant une maladie qui affecte moins de 200 000 personnes. On dénombre approximativement 7 000 maladies rares et parmi celles-ci, 95 % n'ont pas de médicaments approuvés par la FDA, 80 % sont d'origine génétique et 50 % touchent des enfants.

Le peu d'intérêt des compagnies pharmaceutiques dans ce domaine a considérablement évolué ces dernières années (*vide supra*). Pourquoi ? Parce que même avec peu de patients, les profits sont là et que par ailleurs, l'ère des blockbusters semble révolue.

### *Des problèmes socio-économiques*

À titre d'exemple, l'idursulfase ou Elaprase® de Shire, enzyme de remplacement pour traiter le syndrome de Hunter, mucopolysaccharidose de type II (MPS II), est l'un des médicaments les plus chers sur le marché (2 986 € le flacon): chaque flacon de 3 mL contient 6 mg d'idursulfase produite par technologie de l'ADN recombinant sur une lignée cellulaire continue humaine.

Rappelons également que la boîte de 60 gélules du crizotinib ou Xalkori® de Pfizer (2 gélules par jour) destiné à traiter 7 % des patients atteints d'un cancer du poumon avec mutation ALK est vendu au prix de 5 800 euros. L'exemple le plus ancien est probablement celui de Genzyme avec le premier traitement de la maladie de Gaucher par une glucocérébrosidase de substitution, Cerezyme®. Il s'agit d'un traitement à vie avec une administration IV, toutes les deux semaines au prix exorbitant de 420 000 € / an pour un patient de 65kg.

Le tableau suivant récapitule les différentes maladies liées à des déficiences en mucopolysaccharides et les avancées en termes de traitement.

Maladies	Nom commun	Enzyme déficiente	Incidence	Traitement
MPS I	Maladie de Hunter	$\alpha$ -L-iduronidase	1 / 144 000	Aldurazyme
MPS II		Iduronate-2-sulfatase	1 / 155 000	ERT- Intrathécal - Phase I/II
MPS IIIA	Sanfilippo type A	Heparan N-sulfatase	1 / 100 000	ERT-Intrathécal - Phase I/II
MPS IIIB	Sanfilippo type B	N-acétylglucosaminidase	1 / 200 000	Intrathécal - Préclinique
MPS IIIC	Sanfilippo type C	Heparan- $\alpha$ -glucosaminidase N-acétyltransférase	1 / 1 500 000	Aucun
MPS IIID	Sanfilippo type D	N-acétylglucosamine- 6-sulfatase	1 / 100 000	Aucun
MPS IVA	Morquio type A	Galactose 6-sulfatase	1 / 200 000	ERT - Phase III
MPS IVB	Morquio type B	$\beta$ -galactosidase		Aucun
MPS VI	Maroteaux-Lary	N-acétylgalactosamine- 4-sulfatase	1 / 250 000 à 1 / 600 000	Naglazyme
MPS VII	Sly	$\beta$ -glucuronidase	1 / 250 000	ERT - Préclinique
MPS IX	Aucun	Hyaluronidase	1 cas unique	Aucun
MPS	Pseudo-Hurler dystrophies	N-acétylglucosamine- phosphotransférase	2 à 3 / 1 000 000	Aucun

ERT = Thérapie par enzyme de substitution

Outre les exemples cités dans ce tableau et ceux cités plus haut dans le chapitre socio-économiques, parmi les autres maladies rares ayant fait l'objet d'avancées thérapeutiques, rappelons l'AMM pour l'ivacaftor ou VX770 [mucoviscidose avec la mutation G551D (une glycine remplacée par un acide aspartique) chez 5 à 6 % des patients].

Source : Orphans find a home. *Chemical & Engineering News* May 13, 2013; 91: 10-12  
<http://cen.acs.org/content/dam/cen/91/19/09119-cover.pdf>

## 2. Des statuts de médicaments orphelins

Le comité des médicaments orphelins de l'agence européenne du médicament a donné un avis favorable au statut de médicament orphelin :

- à la thérapie génique *in vivo* du syndrome de Wiskott-Aldrich du Généthon. Ici, un vecteur lentiviral est utilisé pour transférer le gène WASP dans les cellules hématopoiétiques CD34+ de patients atteints de ce déficit immunitaire lié au chromosome X. Une étude de phase I-II est en cours en France, au Royaume-Uni et aux États-Unis et doit inclure quinze patients, soit cinq par site, qui seront traités d'ici 2013-2014.
- à la protéine de fusion rVIIa-FP du GSL Behring pour le traitement du déficit congénital du facteur VII.
- à l'anticorps monoclonal de Patrys dirigé contre la protéine chaperonne GRP78 pour le traitement du myélome multiple. Cet anticorps est capable d'induire la mort programmée des cellules tumorales en interagissant avec une isoforme de la GRP78 présente à leur surface mais pas à celle des cellules normales.
- au polypeptide d'Araim Pharma Europa pour le traitement de la sarcoïdose.
- à l'oligonucléotide ciblant la mutation délétion phénylalanine 508 pour le traitement de la mucoviscidose.
- au chlorhydrate du mexilétine de l'agence *Industria - Difesa - Stabilimento Chimico Farmaceutico Militare* pour le traitement des myotonies.
- au naproxénol de Nicox pour la myopathie de Duchenne.
- à l'acide 5-diiodothyropropionique de CATS Consultants pour le traitement du syndrome d'Allan-Herndon-Dudley. Ce syndrome rare lié à l'X affecte le développement cérébral et est associé à des problèmes neuromusculaires et des déficiences intellectuelles.

Source : BioPharma analyses 2013 n° 31

consultable sur : <http://www.afssi.fr/doc/presse/rp-BioPharmAnalyses-16-09-2013.pdf>

## 3. Cinryze® dans l'angioedème héréditaire, une maladie rare

L'angioedème héréditaire ou AOH est une maladie génétique, chronique, rare et invalidante. Cette maladie se caractérise par des épisodes d'œdèmes sous-cutanés et/ou sous muqueux, transitoires et récidivants, de localisation variable (cutanée, digestives, pharyngée...). L'AOH peut mettre en jeu le pronostic vital en cas de localisation laryngée.

Le principe actif de Cinryze®, l'inhibiteur C1 humain est une protéine extraite du sang humain. Cet inhibiteur est nécessaire pour contrôler le système du complément et le système de contact des ensembles de protéines présentes dans le sang, qui luttent contre l'infection et provoquent l'inflammation. Chez les patients qui présentent de faibles taux de cette protéine, l'activité de ces deux systèmes devient trop importante, ce qui conduit à des symptômes d'angioedème. Cinryze® est utilisé pour remplacer l'inhibiteur manquant et corriger cette déficience.

Développé par Viropharma, ce produit qui a eu l'AMM en juin 2011, a été acquis par la firme irlandaise, Shire, pour la bagatelle de 4,2 billion de dollars. Ce qu'il faut savoir, c'est que le coût du traitement est estimé à 400 000 dollars par an.

On estime à 50 000 personnes le nombre de patients atteints d'AOH en Europe. Pour la France, l'estimation se situe autour de 1 000 malades, mais le nombre de cas non déclarés est probablement supérieur. La plupart du temps, les premiers symptômes apparaissent vers l'âge de 10 ou 20 ans. L'AOH concerne les femmes et les hommes à la même fréquence.

Source : <http://ir.viropharma.com/releasedetail.cfm?ReleaseID=543058>

#### 4. De la progeria aux cosmétiques anti-âge

En 2003, Nicolas LÉVY, directeur de l'unité 910 « *Génétique médicale et génomique fonctionnelle* » et son équipe ont réussi à identifier le gène responsable de la progeria ou maladie de Hutchinson-Gilford et d'autres maladies apparentées<sup>1</sup>.

Ces affections rares sont dues à une mutation du gène LMNA, situé sur le chromosome 1, qui code pour les lamines A et C, des protéines structurales de la matrice nucléaire. Sous sa forme de prélamine A, la protéine se trouve dans l'enveloppe nucléaire des cellules. Elle est normalement clivée pour former la lamine A et se propager dans le noyau cellulaire et en particulier à la lamina. Sous sa forme mutée, la lamine A perd une cinquantaine d'acides aminés pour devenir la progérine. Cette protéine mutée, en fixant le farnésyl, un acide gras ancré à la membrane nucléaire et normalement éliminé, ne peut migrer dans le noyau cellulaire. Elle reste ancrée à la membrane nucléaire.

On entend par progeria un ensemble de maladies génétiques rares, caractérisées par un vieillissement accéléré. Les enfants atteints ont une espérance de vie extrêmement courte de l'ordre de 13 ans. Les principaux symptômes sont un retard de croissance majeur, une ostéolyse, une chevelure éparse, des raideurs articulaires et des troubles cardiovasculaires importants avec notamment un risque d'infarctus du myocarde généralement responsable du décès de ces enfants. Cette maladie, qui touche aussi bien les filles que les garçons, concerne 1 naissance sur 4 millions. Trois cas sont connus en France et 25 en Europe.

Pour ralentir ce vieillissement l'idée a été d'administrer une association de pravastatine (pour éviter les risques cardiovasculaires) et d'acide zolédronique (prescrit habituellement dans l'ostéoporose). Les deux composés agissent en symbiose, stimulant le renouvellement cellulaire dont les cellules souches. Ils agissent en tant qu'inhibiteur de farnésyltransférase<sup>2</sup>. Une étude, démarrée en octobre 2008, est terminée : le dernier participant inclus dans cet essai a effectué sa dernière visite fin avril 2013. Réalisé à l'Hôpital de la Timone à Marseille, cet essai a inclus 12 patients de 6 pays européens. Les résultats ont été communiqués aux patients lors d'une réunion en mars 2013.

En 2009, les responsables de cette découverte avaient créé le laboratoire Prényl B. Fort de ce succès et grâce aux brevets couvrant ces découvertes, est né la gamme de produits Neo Stem<sup>®</sup> cosmétique une gamme de produits anti-âge. Une partie du chiffre d'affaire généré par la gamme Neo Stem<sup>®</sup> est reversée aux universités propriétaires des brevets au titre des royalties pour l'exploitation des brevets aux copropriétaires des brevets, les Universités, l'Assistance Publique- Hôpitaux de Marseille et l'AFM, une autre est consacrée à la recherche sur la progeria et des maladies apparentées.

Enfin, en 2011, cette même équipe a mis au point un modèle animal portant la même mutation que celle des enfants malades, qui devrait permettre de progresser dans ce domaine.

D'autres essais cliniques ont prôné l'utilisation d'un autre inhibiteur de farnésyltransférase, le lonafarnib, tel l'essai mené aux États-Unis par l'équipe de KIERAN<sup>3</sup>.

Sources :

1. Combined treatment with statins and aminobisphosphonates extends longevity in a mouse model of human premature aging, Varela I. *et al.*; *Nature Medicine* 2008; 14 (7): 767-72 [doi: 10.1038/nm1786]
2. Farnesyltransferase inhibitors: a comprehensive review based on quantitative structural analysis, Moorthy N.-S. *et al.*; *Current Med Chem.* 2013 ; 20 (38): 4888-923
3. Clinical trial of a farnesyltransferase inhibitor in children with Hutchinson-Gilford progeria syndrome, Gordon L.-B. *et al.*; *PNAS* 2012; 109 (41): 16666-71 [doi: 10.1073/pnas.1202529109]

#### 5. Utilisation des cellules souches pour une meilleure toxicologie prédictive

Il existe un champ d'application émergent des cellules souches pluripotentes humaines : la toxicologie prédictive. La diversité des phénotypes cellulaires humains que les hES permettent d'atteindre offre potentiellement à la recherche pharmacologique l'accès à des populations prioritaires dans la recherche toxicologique, tels que les hépatocytes, les cardiomyocytes ou les kératinocytes, types cellulaires pour lesquels il n'existait pas jusqu'ici de modèles satisfaisants. Des études appuyées sur ces populations cellulaires humaines

permettraient alors de prédire avec plus de sensibilité et de spécificité les éventuels effets délétères de substances chimiques et d'évaluer l'efficacité et l'innocuité de molécules à visée thérapeutique.

Montrant l'importance de ce champ d'application, le gouvernement et l'association britannique des industries pharmaceutiques (ABPI pour *Association of the British Pharmaceutical Industry*, équivalent du LEEM en France) ont considéré la question si importante qu'ils en ont fait un thème prioritaire ces dernières années, créant dans ce but le consortium SC4SM (*Stem Cells for Safer Medicine*).

De même, en janvier 2011, la commission européenne a lancé à Paris le projet SCR&Tox (*Stem cells for relevant, efficient, extended and normalized toxicology*)<sup>1</sup>, qui vise à évaluer la toxicité des médicaments via l'utilisation de cellules souches. Lors du développement de produits destinés à l'homme, identifier au plus tôt les composés toxiques est indispensable. Toutefois, les limites des études classiques de toxicologie prédictive sont clairement reconnues. Il existe désormais un consensus général soulignant la nécessité de mieux comprendre les mécanismes moléculaires induits suite à l'exposition à un composé toxique, et ce, dans des modèles à haute prédictivité<sup>2</sup>.

A l'heure actuelle, les cellules souches pluripotentes humaines (CSPH) représentent sans conteste la ressource cellulaire la mieux adaptée pour accompagner ce changement de paradigme. En effet, leur potentiel d'auto-renouvellement illimité à l'état indifférencié et leur pluripotence leur permettent d'offrir l'accès à des modèles physiologiques pour tous les types cellulaires, permettant en outre d'intégrer une représentativité de la diversité observée au sein de la population.

L'utilisation des CSPH, et plus particulièrement de leurs progénies du muscle et de la peau, devrait permettre la mise au point des modèles *in vitro* permettant d'explorer les mécanismes de la toxicité chronique subaiguë et de contribuer à définir le « toxome » associé<sup>3</sup>.

Sources :

1. Les cellules souches embryonnaires et la pharmacologie, Laustriat D. et coll.; *Medecine & Sciences* 2009; 25 (hors-série n° 2): 32-8
2. Regenerative toxicology: the role of stem cells in the development of chronic toxicities, Canovas-Jorda D. et al.; *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2014; 10 (1): 39-50 [doi: 10.1517/17425255.2013.844228]
3. Stem cell models for drug discovery and toxicology studies, Liu W. et al.; *J Biochem Mol Toxicol.* 2013; 27 (1): 17-27 [doi: 10.1002/jbt.21470]

## 6. Pathologies psychiatriques et microbiotes

Trois publications, récemment parues, font état des relations entre le microbiote et le cerveau. La première, une revue<sup>1</sup>, confirme ce que l'on s'accorde à reconnaître, de plus en plus, l'existence de ces relations. Pour preuve, les auteurs citent divers exemples de médicaments qui agissent selon cet axe : les sédatifs et les anxiolytiques, les antidépresseurs tricycliques, les inhibiteurs de recapture de la sérotonine, les antagonistes du récepteur 5HT<sub>3</sub>, les agonistes du récepteur de la somatostatine.

Une seconde publication<sup>2</sup> rapporte le résultat d'une étude randomisée menée chez la femme en bonne santé. Durant quatre semaines, ces femmes ont absorbé, deux fois par jour, des produits issus de lait fermenté avec un mélange de probiotiques (*Bifido bacterium animalis*, subsp Lactis, *Streptococcus thermophiles*, *Lactobacillus bulgaricus* et *Lactococcus lactis*). A l'issue de ce régime, les auteurs ont noté chez ces femmes, une modification de l'activité cérébrale dans les régions qui contrôlent les sensations et l'émotion.

Enfin, une troisième publication<sup>3</sup>, met en relief les effets de l'olanzapine ou Zyprexa<sup>®</sup>, un médicament utilisé dans le traitement de certaines formes de schizophrénie et de troubles bipolaires. Son administration est souvent accompagnée de troubles métaboliques secondaires comme un gain de poids et de graisses viscérales. La cause de ces effets est probablement multifactorielle et mal connue. Certaines évidences suggèrent cependant, que le microbiote aurait un rôle clef dans la régulation énergétique et le contrôle de l'obésité. Pour preuve, ces auteurs ont montré qu'une administration chronique d'olanzapine, altère la composition du microbiote intestinal, chez le rat.

Sources :

1. Review article: modulation of the brain–gut axis as a therapeutic approach in gastrointestinal disease, Mayer E.-A., Tillisch K., Bradesi S.; *Aliment Pharmacol & Ther* 2006; 24 (6): 919-33
2. Consumption of fermented milk product with probiotic modulates brain activity, Tillisch K. *et al.*; *Gastroenterology* 2013; 144 (7): 1394-1401
3. Antipsychotics and the gut microbiome: olanzapine-induced metabolic dysfunction is attenuated by antibiotic administration in the rat, Davey K.-J. *et al.*; *Transl Psychiatry* 2013; 3: e309 [doi:10.1038/tp.2013.83]

## 7. Des nanocatalyseurs pour accélérer les études pharmacologiques *in vivo*

Des chercheurs du CEA (iBiTec-S/ SCBM et IRAMIS) et du CNRS ont mis au point une nouvelle méthode qui permet de marquer des molécules biologiques complexes dans des conditions de chimie douce (température et pression proches de l'environnement atmosphérique). Basée sur l'utilisation de nanocatalyseurs, cette méthode pourrait permettre de gagner plusieurs mois dans l'étude et l'évaluation pharmacologique de molécules. Ce résultat est publié en ligne sur le site web d'Angewandte Chemie International Edition.

Dans l'industrie pharmaceutique, cette technique innovante de marquage isotopique est susceptible de faire gagner plusieurs mois dans des études visant le développement de molécules à but thérapeutique. En effet, la large gamme de molécules concernées et la possibilité d'utiliser le tritium gaz comme source d'isotopes devrait permettre un accès rapide à des molécules radiomarquées complexes à coût réduit, ainsi qu'une diminution de la quantité d'effluents radioactifs par rapport aux méthodes classiquement employées. Les chercheurs travaillent désormais à l'utilisation de ces nanocatalyseurs pour le marquage de molécules d'intérêt biologique comportant d'autres types de fonctions chimiques.

Sources : Communiqué de presse CEA & CNRS du 22 novembre 2013

[http://www2.cnrs.fr/sites/communiquedepresse/fichier/cp\\_nanocatalyse\\_marquage.pdf](http://www2.cnrs.fr/sites/communiquedepresse/fichier/cp_nanocatalyse_marquage.pdf)

La lettre de l'iBiTec-S n° 75, novembre 2013

Regioselective and Stereospecific Deuteration of Bioactive Aza Compounds by the Use of Ruthenium

Nanoparticles, Pieters G. *et al.*; *Angew Chem Int Ed Engl.* 2014; 53 (1): 230-4 [doi: 10.1002/anie.201307930]

## 8. Des cellules pulmonaires humaines créées à partir de cellules souches

Des chercheurs de l'Université de Columbia (New York) ont réussi à transformer expérimentalement des cellules souches humaines en cellules pulmonaires et épithéliales bronchiques fonctionnelles. Une telle avancée peut permettre de réaliser un modèle d'étude de maladies pulmonaires, le criblage de médicaments, l'étude du développement pulmonaire humain et la synthèse de tissu *de novo* pour la greffe.

Les cellules résultantes expriment six marqueurs de cellules épithéliales alvéolaires de type II qui produisent le surfactant. La recherche pourrait s'avérer riche de potentiel pour la fibrose pulmonaire idiopathique, où le défaut des cellules alvéolaires de type II est au centre de la maladie. Cette avancée ouvre des perspectives positives pour la transplantation pulmonaire, dont le pronostic est particulièrement pauvre. On peut espérer utiliser les cellules souches du patient pour synthétiser des cellules pulmonaires autologues. En matière de médecine régénérative, à partir de cellules souches jusqu'ici, les recherches ont abouti à la création de cellules cardiaques, hépatiques, bêta-pancréatiques, intestinales et nerveuses.

Source : Efficient generation of lung and airway epithelial cells from human pluripotent stem cells,

Huang S.-X.-L. *et al.*; *Nature Biotechnol.* 2013 [doi: 10.1038/nbt.2754] Epub 2013 December 1<sup>st</sup>

## 9. Une pléthore de cellules souches humaines pluripotentes

Lors des premiers stades du développement de mammifères, il existe un grand nombre de cellules qui possèdent la capacité de conduire à pratiquement tout type de cellules différenciées. Outre les cellules souches embryonnaires (ESCs) et les cellules souches pluripotentes (iPSCs), de récentes études ont montré qu'une variété d'autres cellules ont le même caractère pluripotent, à savoir les *small embryonic-like stem cells* (VSELs), les cellules souches du liquide amniotique qui entoure le fœtus (AFSCs), les cellules MIAMI (*marrow-isolated adult multilineage inducible cells*) extraite de la crête iliaque de patients, et les cellules adultes *multipotent adult precursor cells* (MAPCs). Cette revue résume les caractéristiques de ces six sortes de précurseurs (ESCs, iPSCs, VSELs, AFSCs, MIAMI and MAPCs).

Source : A plethora of human pluripotent stem cells,  
Gao L. *et al.*; *Cell Biol Int.* 2013; 37 (9): 875-87 [doi: 10.1002/cbin.10120]

## 10. Des cellules souches pour le traitement de la claudication intermittente

Le terme de claudication intermittente désigne une douleur ou une faiblesse musculaire survenant lors de la marche et imposant l'arrêt de l'effort (on se base alors sur le périmètre de marche pour en évaluer la sévérité). Les causes peuvent être vasculaires, neurologiques, ou articulaires.

Pluristem Therapeutics Inc, une société biothérapeutique centrée sur les produits de thérapie cellulaire avec donneurs non apparentés (allogénique) destinés à traiter plusieurs maladies, avait reçu en mars 2009, l'accord de la FDA pour débiter la Phase I d'un essai clinique pour le traitement de l'ischémie aiguë des membres (IAM), la phase finale de la maladie artérielle périphérique (MAP), utilisant PLX-PAD de Pluristem. Il s'agissait du premier essai clinique au monde utilisant PLX-PAD, les cellules souches de Pluristem dérivées de placenta et mises en culture à l'aide de la technologie propriétaire 3D PluriX™. Le PLX-PAD est un produit prêt à l'usage, de « taille unique » qui ne nécessite pas de recherche de compatibilité tissulaire avant d'être administré aux patients.

En août 2012, cette société recevait le feu vert des autorités américaines pour une étude de phase 2 destinée à déterminer l'efficacité de deux doses de cellules PLX pour le traitement d'un des signes les plus fréquents d'une insuffisance artérielle des membres inférieurs, la claudication intermittente. Cet essai devait être suspendu en juin dernier 2013 par la FDA après la survenue d'un cas de réaction allergique sérieuse ayant nécessité une hospitalisation. Au moment de l'arrêt, 74 des 150 patients prévus avaient déjà été inclus dans cette étude évaluant ce produit de thérapie cellulaire à base de cellules placentaires PLX-PAD pour le traitement de la claudication intermittente.

La FDA a jugé satisfaisantes les réponses apportées par la société israélienne et l'a donc autorisée à poursuivre l'étude initiée en septembre dernier. Le protocole de l'étude devra néanmoins être modifié avec l'introduction de critères d'éligibilité plus stricts et l'addition d'un traitement anti-histaminique par voie orale et d'une période de suivi de 24 h après ce traitement.

Source : BioPharma analyses 2013 n° 31 (cf paragraphe 2).

## SANTÉ & ENVIRONNEMENT

### 11. Un procédé d'oxydation biomimétique - Chimie verte - Développement durable

Les procédés d'oxydation nécessitent généralement des oxydants puissants comme le peroxyde d'hydrogène. Pour s'en affranchir et réaliser l'oxydation à partir de l'oxygène de l'air seul, les chercheurs de l'iBiTec-S et de l'Institut de Chimie Moléculaire et des Matériaux d'Orsay (Université Paris-Sud) ont associé à un complexe bi-nucléaire de fer, analogue de la méthane mono-oxygénase, un complexe de ruthénium (II) photosensible. Cette approche biomimétique leur a permis de réaliser une oxydation " photo-assistée " en s'affranchissant des oxydants puissants, et donc d'oxyder plus proprement.

Dans le cadre d'un développement durable, la mise au point de procédés d'oxydation sélectifs respectueux de l'environnement est un enjeu majeur. Pour atteindre cet objectif, une approche biomimétique consiste à élaborer des complexes métalliques modèles des métalloenzymes que la nature a développés pour catalyser diverses réactions d'oxydation. Les cytochromes P450, qui présentent un site de fer(II), sont les mieux connus et les plus étudiés de ces enzymes. Mais la méthane mono oxygénase, qui présente deux sites de fer, fait également l'objet d'intenses recherches, depuis quelques années. En effet, ces deux systèmes sont capables d'oxyder une large variété de substrats organiques par activation réductrice du dioxygène de l'air pour conduire à l'entité active responsable de l'oxydation. Grâce à la synthèse de composés modèles de ces enzymes, des progrès importants ont été réalisés dans la compréhension du fonctionnement des sites actifs de ces enzymes : des intermédiaires clé tels que des entités fer(IV)-oxo à haut degré d'oxydation ou fer(III)-peroxo ont ainsi été mis en évidence et leur rôle dans le processus d'oxydation démontré.



Cependant, dans la plupart des cas, ces intermédiaires sont générés par réaction avec des oxydants chimiques puissants comme le peroxyde d'hydrogène, qui présente à la fois les propriétés oxydantes du dioxygène et les électrons nécessaires à la régénération du fer(II) (réduction de l'espèce intermédiaire Fe(III)-peroxo à haut degré d'oxydation) ( $\text{H}_2\text{O}_2 = \text{O}_2 + 2\text{e}^- + 2\text{H}^+$ ). En revanche, leur obtention directe à partir du dioxygène de l'air seul, plus propre puisque ne faisant pas intervenir d'eau oxygénée, est limitée par l'incapacité des catalyseurs actuels à apporter les électrons nécessaires à la catalytique.

C'est sur ce point que les chercheurs de l'iBiTec-S et de l'ICMMO apportent une nouvelle contribution pour une utilisation future du dioxygène en catalyse d'oxydation. Ils ont synthétisé un complexe bi-nucléaire de fer (deux sites de fer), modèle de la méthane mono-oxygénase, et l'ont associé à un complexe de ruthénium(II) photosensible (voir figure). Utilisé seul, le complexe bi-nucléaire de fer à l'état réduit bis-Fe(II) peut activer le dioxygène pour former une espèce bis-Fe(III)-peroxo similaire à celle observée avec la méthane mono-oxygénase. Malheureusement, en fin de réaction, le complexe oxydé bis-Fe(III) obtenu est inerte vis-à-vis du dioxygène. C'est là qu'intervient le complexe de ruthénium(II) photo-activable. En effet, une irradiation à 450 nm porte ce complexe dans un état excité qui se désactive en éjectant un électron qui vient alors réduire Fe(III) en Fe(II) et ainsi permettre de boucler le cycle catalytique inspiré par les mono-oxygénases à fer. Ce travail ouvre la voie vers une nouvelle catalyse d'oxydation " photoassistée " qui permettrait de s'affranchir de l'utilisation d'oxydants puissants, et donc d'oxyder plus proprement.

Sources : Photoassisted Generation of a Dinuclear Iron(III) Peroxo Species and Oxygen-Atom Transfer, Avenier F. *et al.*; *Angew. Chem. Int. Ed.* 2013; 52, 3634-3637

[http://www-dsv.cea.fr/var/plain/storage/original/media/File/IBITECS/Actusscientifiques/LaLettre/2013-06Juin\\_LettreBiTecS\\_web.pdf](http://www-dsv.cea.fr/var/plain/storage/original/media/File/IBITECS/Actusscientifiques/LaLettre/2013-06Juin_LettreBiTecS_web.pdf)

## ENTREPRISES & BIOTECHS DANS LE DOMAINE DE LA SANTÉ

### • Cell & Co Biorepository

Une lignée cellulaire à conserver pour des développements futurs ? Un échantillon précieux d'essai clinique (traitement de sang, biopsie) ? Dans la pharmacie, la cosmétique ou l'agroalimentaire, les échantillons biologiques peuvent être un maillon central de la chaîne de valeur d'une société. Pourtant, nombreuses sont celles qui négligent leur conservation. C'est le constat fait en 2010 par deux jeunes ingénieurs en génie biologique issus de Polytech Clermont. Pour cela ils ont donc créé un service de conservation sécurisée, confidentielle et qualitative pour ces échantillons. " *Nous sommes les premiers en France à proposer du biobanking privé dans le respect des référentiels de l'industrie pharmaceutique*, explique Florent BELON, le cofondateur avec Sofien DESSOLIN de Cell & Co Biorepository. *C'est un modèle économique qui a fait ses preuves aux États-Unis et ailleurs en Europe.* " Hébergée par l'incubateur de la région Auvergne et soutenue par Michel PAUTRAT, le patron de Creapharm Europe, un sous-traitant en recherche clinique, leur société est née à Clermont-Ferrand en novembre 2012.

La levée de 800 000 euros a permis de financer un local de 380 m<sup>2</sup>, avec deux laboratoires P2 dédiés aux activités de manipulation des échantillons, dont la capacité de stockage est de plus de 3 millions d'échantillons (humain, animal, végétal, micro-organismes, éléments biochimiques). Après avoir débuté son activité commerciale en juin 2013, la société a obtenu cet été l'agrément Crédit d'impôt recherche et a reçu le soutien d'Oséo pour sa R&D. Auditée par des grands groupes de la pharmacie, du vétérinaire et de la cosmétique, la start-up de quatre salariés vise un chiffre d'affaires de 250 000 euros pour 2013, après six mois d'exercice. Et espère s'approcher du million d'euros d'ici à trois ans.

Source : L'Usine Nouvelle 2013; n° 3350

<http://www.usinenouvelle.com/article/cell-co-biorepository-chouchoute-les-echantillons.N210972>

- **Collectis**

La *Business Unit Collectis stem cells* regroupe deux sociétés du Groupe Collectis dont les activités sont dédiées aux cellules souches : Ectycell, implantée au sein du Genopole d'Evry (France) et Cellartis, établie à Göteborg (Suède), acquise par Collectis en octobre 2011

Collectis a pris une longueur d'avance dans la recherche de futurs traitements en abordant un champ d'investigation majeur qui consiste à mettre au point des cellules souches productrices d'insuline. Une fois greffées elles viendraient combler cette fonction déficitaire chez les patients diabétiques. Des études scientifiques ont prouvé dès 2009 la validité de cette approche révolutionnaire relevant de la médecine régénératrice. Pour produire de l'insuline à partir de cellules souches, Collectis a donc fait l'acquisition de Cellartis, une société de biotechnologie suédoise leader européen des cellules souches. Les connaissances de Collectis en matière de cellules souches iPS, cellules adultes reprogrammées notamment s'allient désormais à celles de Cellartis en matière de cellules souches et de différenciation cellulaire. A la clé un ensemble unique de compétences qui devrait permettre d'accélérer la recherche de traitements pour des maladies incurables, dont le diabète précédemment cité. Le rapprochement des deux sociétés permettra aussi d'exploiter la plus grande banque de cellules souches au monde.

Sources : <http://www.medicen.org/en/node/1477>  
<http://www.collectis.com/fr/qui-sommes-nous/filiales/collectis-stem-cells>