



Alsace BioValley labellise 10 projets d'innovations thérapeutiques développés au cœur de l'Alsace

Alsace BioValley, pôle de compétitivité dédié aux innovations thérapeutiques, vient de labelliser 10 nouveaux projets de recherche-développement portés par des acteurs alsaciens des sciences de la vie et de la santé, pour un montant global de R&D de plus de 28 millions d'euros. Un chiffre-record qui confirme le dynamisme de la filière alsacienne des sciences de la vie-santé et son rôle majeur dans la création d'innovations et d'activités économiques sur le territoire Alsace.

Depuis 2005, les partenaires du cluster Alsace BioValley (en particulier l'association de gouvernance du Pôle et Conectus®) accompagnent les entreprises et/ou laboratoires de la filière Vie-Santé Alsace dans le montage de leurs projets d'innovations thérapeutiques, de la recherche de partenaires à leurs financements, quel que soit le stade de maturité du projet.

Les projets sont étudiés par la Cellule d'Evaluation Scientifique et Economique (CESE) d'Alsace BioValley et par des experts externes. Si le projet est jugé véritablement innovant, à fort contenu technologique, avec des retombées significatives pour le territoire, il peut être, sous conditions, labellisé par Alsace BioValley. Ce label, reconnu par l'Etat et différents partenaires nationaux et régionaux, ouvre aux porteurs de projet les portes de financements dédiés ou de subventions bonifiées, éléments déterminants pour développer ces projets qui impliquent, par nature, une prise de risques importante.

Parmi les 10 projets labellisés sur ce premier semestre 2010, certains constituent une phase 2 de projets développés au cours des premières années d'activités du Pôle (ex. projet Athos, Orail, Cardiocell). Ces prolongements confirment la pertinence et la réussite du dispositif d'accompagnement proposé sur toute la durée des projets, quand bien même ceux-ci s'étalent sur plusieurs années, avec des partenaires différents. Depuis 2005, Alsace BioValley a ainsi labellisé près de 54 projets.

L'ensemble des projets qui viennent d'être labellisés entrent désormais dans la phase de demande de financements auprès de l'Agence Nationale pour la Recherche, du Fonds Unique Interministériel des pôles de compétitivité, des collectivités territoriales et d'Oséo Innovation. Les confirmations de financement seront annoncées courant de cet été.

Nature des 10 projets labellisés (voir détails en annexe) :

1 Projet ATHOS

Identification et développement de nouveaux traitements et médicaments pour le traitement de la schizophrénie

2 Projet Co-SAVE

Développement d'un test pour contrer les effets secondaires cardiovasculaires des coxibs (anti-inflammatoires puissants très efficaces, utilisés dans le traitement de nombreuses maladies mais présentant des effets secondaires potentiellement graves)

3 **Projet dMRI**

Création d'une IRM dédiée à l'imagerie préclinique employant un champ « clinique » de 1,5 T : un nouvel équipement plus compact offrant des contraintes d'installation et de maintenance minimisées

4 **Projet Transplantomics**

Développement de kits de diagnostic dans le domaine de la transplantation d'organe solides et moelle osseuse afin de mieux diagnostiquer et pronostiquer le phénomène de rejet chronique

5 **Projet ARTEMIS**

Développement de nouvelles techniques de réalité augmentée pour améliorer la chirurgie mini-invasive

6 **Projet SPIR-t**

Développement d'un dispositif clinique de spectroscopie proche infrarouge résolu en temps (méthode d'exploration fonctionnelle, utilisée pour étudier la physio-pathologie d'un organe)

7 **Projet OptimAbs**

Optimisation du développement d'anticorps thérapeutiques (mAbs), classe majeure de médicaments utilisés en particulier dans le traitement des cancers et des maladies inflammatoires et auto-immunes, afin d'offrir aux patients des bio-médicaments optimisés dans des délais plus courts.

8 **Projet Cardiocell**

Validation & finalisation d'un automate d'expansion cellulaire et de kits à usage unique associés permettant la préparation de greffons cellulaires autologues pour la régénération du myocarde après infarctus (nouvelle thérapie de réparation tissulaire du myocarde après infarctus)

9 **Projet KinVAR**

Kit de pronostic in vitro pour le cancer de la prostate

10 **Projet ORAIL2**

Administration orale d'insuline pour le traitement du diabète

Projet ATHOS :

RCPGs orphelins : identification de nouvelles cibles thérapeutiques pour les maladies du système nerveux central et de nouveaux candidats médicaments pour le traitement de la schizophrénie

Durée du projet : 3 ans

Coût total du projet : 5 151 620 €

Présentation « grand public » :

ATHOS est un projet collaboratif associant deux sociétés alsaciennes - Domain Therapeutics et Prestwick Chemical, spécialisées dans la découverte de nouveaux médicaments potentiels - à l'équipe universitaire du Pr. Brigitte Kieffer de l'Institut de Génétique et de Biologie Moléculaire et Cellulaire (IGBMC) experte dans l'étude du rôle des cibles de médicaments dans les troubles psychiatriques et neurologiques.

Ce projet a pour but de découvrir à la fois de nouvelles cibles thérapeutiques et de nouveaux traitements de la schizophrénie. La schizophrénie est une maladie qui débute généralement à l'adolescence et évolue de manière chronique la vie durant. Elle se caractérise par des hallucinations auditives et des sentiments de persécution mais aussi des troubles de l'attention et de la mémoire. Ils atteignent les patients dans leur personnalité et font de cette affection un drame personnel à nul autre pareil. La maladie est à l'origine d'une désinsertion sociale et professionnelle dont le coût humain pour le patient et son entourage, et le coût financier pour la société, sont considérables.

Un pour cent de la population générale souffre de cette maladie qui n'affecte pas seulement la santé mentale mais aussi l'espérance de vie des patients, qui est réduite de 12 à 14 ans par rapport à la population générale. Si certains décès sont liés au suicide, cet excès de mortalité est lié au manque d'accès aux soins médicaux et à l'augmentation des facteurs de risque (mauvaise hygiène alimentaire, manque d'exercice physique, obésité et tabagisme).

La prise en charge actuelle des patients schizophrènes permet de contrôler la maladie, mais non de la guérir. Les traitements actuels n'améliorent pas les troubles cognitifs de la maladie et 30 % environ des patients continuent de présenter des hallucinations. Enfin, certains patients sont totalement résistants aux traitements disponibles et doivent être hospitalisés au long cours.

Il est donc essentiel de développer de nouveaux médicaments sur des concepts thérapeutiques innovants et de poursuivre l'identification de nouvelles cibles pharmacologiques. Ce sont les deux objectifs que se fixent les chercheurs du consortium ATHOS.

Les partenaires concernés :

- **Domain Therapeutics (Illkirch, 67) – coordinateur du projet**
- **Prestwick Chemical (Illkirch, 67)**
- **Département de Neurobiologie et Génétique de l'IGBMC (GIE-CERBM) (Illkirch, 67)**

Projet Co-SAVE :

Test compagnon pour les effets secondaires cardiovasculaires des coxibs

Durée du projet : 30 mois

Coût total du projet : 2 442 826,8€

Présentation « grand public » :

Les coxibs sont des anti-inflammatoires puissants utilisés dans le traitement de nombreuses maladies telles que l'ostéoarthrite, l'arthrite rhumatoïde et les douleurs chroniques. Ils sont aussi en cours d'étude pour la prévention et le traitement du cancer. Bien que très efficaces, ils peuvent chez certains patients, provoquer des effets secondaires graves et souvent mortels au niveau du système cardiovasculaire.

Le projet présenté a pour objectif de mettre au point un test pour identifier les patients qui développeront des effets secondaires cardiovasculaires provoqués suite à un traitement par coxibs. Ceci permettra une utilisation plus sûre de cette classe de médicaments.

Le test compagnon sera basé sur une série de marqueurs biologiques mesurés dans le sang et dont le niveau permettra de prédire l'apparition de dommages cardiovasculaires associés aux coxibs. Firalis a déjà identifié certains marqueurs de la toxicité des coxibs chez le singe. La première étape de ce projet sera la sélection des marqueurs et la mise au point des tests de mesure de ceux-ci. Les marqueurs seront ensuite quantifiés chez des patients traités par des coxibs, ce qui conduira à l'élaboration finale du test.

Les partenaires concernés :

- **Firalis (Huningue, 68) - coordinateur du projet**
- **EFS Bourgogne et Franche-Comté**, Etablissement Français du sang, associant l'UMR645, Equipe Thérapies immuno-moléculaires et cellulaires des cancers, oncologie médicale (**Besançon, 25**)
- **Université Pierre & Marie Curie (UPMC) - UMR CNRS 7211 (Paris, 75)**
- **Microbiochips (Paris, 75)**

Projet dMRI :

IRM dédiée préclinique à champ clinique de 1,5T

Durée du projet : 3 ans

Coût total du projet : 1 371 936 €

Présentation « grand public » :

Notre objectif est de placer sur le marché une IRM dédiée à l'imagerie préclinique employant un champ « clinique » de 1,5 T. Cette IRM préclinique sera compacte avec des contraintes d'installation et de maintenance minimisées.

Elle intègrera une électronique innovante très compacte pilotée par PC et une cellule d'imagerie adaptée au maintien de l'homéostasie des animaux. L'interface utilisateur sera d'un usage simple inspirée des consoles cliniques mais intégrant les spécificités des études précliniques. Cet imageur dédié résulte d'un assemblage d'éléments différents (aimant, antennes, cellules d'imagerie, console d'acquisition, logiciel utilisateur) optimisés pour atteindre les objectifs du projet :

- ensemble compact d'encombrement réduit
- mise en place dans un environnement standard hospitalier
- pas d'influence du champ sur les équipements annexes proches
- coûts d'installation et de maintenance réduits
- console IRM innovante
- logiciel utilisateur « clinique » d'emploi simple
- cellule d'imagerie assurant l'homéostasie de l'animal (rat et souris) pendant l'acquisition
- monitoring des paramètres cardio-respiratoires de l'animal
- prix de vente concurrentiel par rapport à l'ensemble des autres techniques d'imagerie préclinique.

La mise sur le marché d'un tel instrument ne vise pas à concurrencer les IRM précliniques haut et très haut champ. L'IRM préclinique est aujourd'hui majoritairement réservée à des machines dédiées mais employant des champs magnétiques d'intensités très élevées (de 7T à 17T) ou, à défaut, à des équipements cliniques dans des conditions pratiques difficiles et discutables.

Bien que fournissant une imagerie haute résolution, les installations à haut et très haut champs sont d'un emploi complexe et restent coûteuses en installation comme en fonctionnement et en maintenance, restreignant ainsi leur usage à un trop petit nombre de centres dans le monde où, souvent, recherche applicative et recherche en IRM sont mélangées.

Enfin, de nombreuses questions biologiques peuvent se résoudre sur des cohortes de modèles animaux avec des équipements IRM employant des champs magnétiques « modérés ».

C'est par conséquent pour répondre aux limites de diffusion des équipements haut et très haut champ que nous sommes convaincus de l'intérêt de proposer à la communauté biomédicale un appareil dédié simple et performant, fonctionnant à « champ clinique » dans le droit fil de l'imagerie translationnelle.

Nous sommes confortés dans notre approche par les études de marché tant européennes que pour les USA qui indiquent un taux de croissance important du marché de l'imagerie préclinique en soulignant que les coûts de l'IRM haut et très haut champ sont malheureusement des freins à la diffusion de la méthode.

Les partenaires concernés :

- **RS2D (Bischwiller, 67)**
- **Minerve (Esternay, 51)**
- **Service de biophysique et médecine nucléaire HUS-Hautepierre/IMFS (Strasbourg, 67)**
- coordinateur du projet

Projet Transplantomics :

Nouveaux tests diagnostiques et pronostiques en greffes d'organes de par l'arrivée de nouveaux acteurs : les gènes d'histocompatibilité MIC

Durée du projet : 4 ans

Coût total du projet : 995 000 €

Présentation « grand public » :

BIOMICA est une jeune entreprise innovante dans le domaine du diagnostic in vitro. BIOMICA a pour ambition de développer des kits de diagnostic dans le domaine de la transplantation d'organe solides et moelle osseuse afin de mieux diagnostiquer et pronostiquer le phénomène de rejet chronique. Pour cela, BIOMICA s'appuie sur les travaux menés depuis plus de 15 ans par le professeur Bahram du laboratoire d'immunogénétique moléculaire humaine de Strasbourg.

Récemment, S. Bahram et ses collègues ont décrit une nouvelle famille de gènes de classe I du Complexe Majeur d'Histocompatibilité. Ces gènes appelés MIC (MHC class I chain-related genes) sont les seuls gènes d'histocompatibilité identifiés à ce jour à côté des gènes HLA eux-mêmes. Tout en partageant des caractéristiques avec les gènes HLA, les gènes MICA et MICB ont des particularités uniques les différenciant des gènes HLA précédemment cités.

En voici quelques-unes : un polymorphisme unique et donc différent de celui des gènes HLA. Le nombre total d'allèles publiés de MICA est actuellement de 68 et celui de MICB de 30. Ils sont ainsi, juste derrière les gènes HLA, les gènes les plus polymorphes/variables connus dans notre génome. Ils présentent un profil d'expression tissulaire unique. Enfin MICA et MICB n'interagissant pas avec le récepteur des lymphocytes T (ces derniers reconnaissant les molécules HLA) mais reconnaissent spécifiquement le récepteur NKG2D; un puissant récepteur activateur du système immunitaire exprimé sur des sous-types particuliers de lymphocytes T et NK.

Les données récemment obtenues par plusieurs équipes à travers le monde commencent à établir de manière irréfutable le rôle capital de MICA et MICB dans le devenir des greffes indépendamment des loci HLA. En voici quelques unes : La molécule MICA est sur-exprimée dans les allogreffes rénales ayant fait l'objet de rejets aigus et/ou chroniques. En l'absence d'anticorps anti-HLA, les anticorps anti-MICA présents avant la greffe peuvent provoquer un rejet humoral immédiatement après la transplantation. Enfin une étude rétrospective internationale montre de manière convaincante l'importance de MICA et des anticorps anti-MICA dans le sort des greffes, et ce indépendamment des allèles HLA. Ainsi en présence desdits anticorps la durée de vie du greffon est significativement raccourcie. Comme pour les anticorps anti-HLA, des anticorps anti-MICA peuvent apparaître après la transplantation et ainsi provoquer l'échec de la greffe. Concernant MICB, il a été montré que l'expression de la protéine MICB dans le greffon contribue significativement à la production d'anticorps anti-MICB de la part du receveur dans les couples donneurs-receveurs non compatibles.

BIOMICA a pour but de développer et de commercialiser un système d'aide à la décision (kits de diagnostic + logiciel) à destination des praticiens des hôpitaux afin d'aider au diagnostic et pronostic du phénomène complexe du rejet de greffe.

Les partenaires concernés :

- **BIOMICA (Strasbourg, 67) - coordinateur du projet**
- **Laboratoire d'immunogénétique moléculaire humaine – LIMH (Strasbourg, 67)**

Projet ARTEMIS :

Techniques de réalité augmentée pour une chirurgie mini-invasive améliorée

Durée du projet : 3 ans

Coût total du projet : 4 176 198€

Présentation « grand public » :

La chirurgie mini-invasive représente l'une des évolutions majeures dans le domaine des techniques chirurgicales qui offre le plus de bénéfices aux patients.

La chirurgie mini-invasive augmente toutefois la difficulté opératoire. En matière de pathologies hépatiques, une telle difficulté, cumulée avec un manque d'informations sur le patient, limite actuellement l'éligibilité chirurgicale.

Le projet européen du 7ème Programme Cadre, le projet PASSPORT, a réduit ces restrictions en développant la planification et la simulation chirurgicale patient-spécifique. A partir d'une image médicale d'un patient, ces techniques peuvent offrir une modélisation efficace des structures anatomiques et pathologiques. La planification et la simulation chirurgicale patient-spécifique permet alors de définir la meilleure procédure chirurgicale possible. Les résultats de PASSPORT ne peuvent néanmoins pas garantir que la procédure planifiée ou simulée sera exécutée de la même manière que l'évaluation préopératoire. **Une telle aide peropératoire pourrait être apportée à travers le développement d'un système de réalité augmentée consistant à recalcr les modèles préopératoires sur la vue peropératoire réelle du patient grâce à l'extraction d'informations dynamiques en temps réel.**

Les travaux existants proposent de recalcr le modèle préopératoire sur la base des images médicales acquises de manière peropératoire (IRM, échographique), mais ces méthodes sont grandement limitées car elles ne fournissent pas l'information en temps réel. En effet, la position de l'organe au cours de l'acquisition de l'image médicale ne peut pas être identique à la position et à la forme de l'organe qui bouge en permanence durant l'intervention de par les interactions des chirurgiens. Dans ce cas, le modèle extrait de l'image est relativement différent de la réalité et l'erreur de recalcr atteint plusieurs centimètres.

Afin de fournir une vue de réalité augmentée précise, il est donc nécessaire de prendre en compte tous ces mouvements et de calculer un recalcr non rigide en temps réel. **Le projet ARTEMIS propose de surmonter les limites techniques actuelles en introduisant une nouvelle approche qui repose sur la déformation temps réel des organes qui sont suivis en utilisant la reconstruction surfacique et l'analyse d'images vidéo échographiques et laparoscopiques.**

ARTEMIS est un projet de recherche industrielle d'une durée de trois ans, coordonné par l'IRCAD France. ARTEMIS repose par ailleurs sur un partenariat fort entre la France et Taïwan qui exploitera l'expertise des partenaires dans des domaines tels que la chirurgie, l'analyse d'images échographiques, la simulation de déformation d'organes et la réalité augmentée. **Ce projet mènera au développement de logiciels et de matériel évalués cliniquement qui pourraient aboutir à une valorisation industrielle.**

Les partenaires concernés :

- Ircad (Strasbourg, 67) - coordinateur du projet
- AITS / Ircad Taïwan
- Inria Shaman (Lille, 59)
- Institute of Biomedical Engineering Taïwan, National Central University
- Institute of Biomedical Engineering Taïwan, National Taïwan University
- Société Altran (Illkirch, 67)
- CEA LIST (Gif-sur-Yvette, 91)

Projet SPIR-t :

Développement d'un dispositif clinique de spectroscopie proche infrarouge résolu en temps

Durée du projet : 3 ans

Coût total du projet : 2 370 046,5 €

Présentation « grand public » :

La Spectroscopie Proche InfraRouge (SPIR) est une méthode diagnostique largement utilisée en clinique qui est basée sur l'absorption optique des tissus, principalement due à l'hémoglobine. La SPIR permet ainsi d'obtenir directement des informations sur la vascularisation et l'oxygénation des tissus. Le débit sanguin, le volume sanguin et la consommation d'oxygène peuvent également être appréciés par cette méthode. **La SPIR est donc une méthode d'exploration fonctionnelle, utilisée pour étudier la physio-pathologie d'un organe.** Ses principaux avantages résident dans sa simplicité de principe, qui donne un accès direct aux paramètres recherchés avec une excellente résolution de leurs décours temporels, sa portabilité et son faible coût.

Les méthodes SPIR aujourd'hui commercialisées utilisent des sources de lumière infrarouge continues ou modulées en fréquence et présentent deux limitations majeures :

- une quantification délicate et critiquée des paramètres mesurés
- une très mauvaise résolution spatiale, avec un effet important des couches superficielles traversées par la lumière.

Le projet présenté se propose de développer un dispositif de spectroscopie proche infrarouge résolu en temps (SPIR-t) construit à partir de composants élémentaires : diodes lasers, photodiodes à avalanche et convertisseurs temps-numériques. Les optodes, interfaces entre l'instrument et l'organe exploré, seront conçues en collaboration avec des cliniciens pour s'adapter à plusieurs spécialités médicales : neurologie, pédiatrie, oncologie, myologie et différents environnements : IRM, per-opératoire ... Afin d'optimiser la quantification des paramètres recherchés, l'appareil disposera de 4 diodes laser picoseconde, à autant de longueurs d'onde différentes.

Afin d'étendre les applications potentielles de l'appareil à la détection d'agents de contraste optique, ces quatre longueurs d'onde seront choisies par l'utilisateur final, en fonction de sa spécialité et de domaine d'intérêt, avant l'acquisition de l'équipement, parmi un choix plus vaste de longueurs d'onde entre 630 et 900 nm. L'appareil sera proposé avec une ou deux voies de mesures, en particulier pour permettre des explorations avec un référentiel sur le même sujet et des examens bilatéraux. Enfin, pour répondre à la demande croissante de détection d'agents fluorescents utilisés en recherche préclinique, il est prévu de proposer d'utiliser une des deux voies de réception pour la détection des photons de fluorescence résolus en temps. Le temps de vie de fluorescence est une information essentielle pour l'étude fonctionnelle des marqueurs fluorescents.

L'équipement évoluera au cours du projet du stade de modules assemblés dans un premier boîtier expérimental à celui de prototype qui subira les tests de pré-qualification. **Trois prototypes seront finalement livrés aux trois équipes d'évaluation qui les testeront** sur les études du fonctionnement du cerveau et du muscle, dans différentes situations et pathologies, plus particulièrement myopathie et maladie d'Alzheimer, en comparaison avec des données d'IRM, et en oncologie pour des études précliniques et cliniques avec des agents de contraste, en percutané et en per-opératoire.

La valorisation du projet se fera par les communications et publications qui résulteront des travaux technologiques et des applications biomédicales réalisées, et par une possible mise sur le marché d'un équipement innovant, à un prix comparable à la concurrence, dans un secteur déjà bien implanté en clinique. Les choix technologiques retenus et les expériences et compétences complémentaires des partenaires du projet rendent ce projet opportuniste et ses objectifs réalistes.

Les partenaires concernés :

- **Laboratoire d'Imagerie et de Neurosciences Cognitives - LINC (Strasbourg 67) - coordinateur du projet**
- **Institut d'Électronique du Solide et des Systèmes - InESS (Strasbourg 67)**
- **Laboratoire de RMN AIM-CEA (Paris 75)**
- **CRAN-CAV (Nancy 54)**
- **Eurorad - (Strasbourg 67)**
- **Sedi Fibres optiques (Courcouronnes 91)**

Projet OptimAbs

Optimisation de la « développabilité » d'anticorps monoclonaux, du lead au candidat médicament : études des relations structures-fonctions de complexes Anticorps/Antigènes par des méthodes structurales émergentes

Durée du projet : 3 ans

Coût total du projet : 4 759 339 €

Co-labellisation avec LyonBiopôle

Présentation « grand public » :

Ces 15 dernières années, les anticorps thérapeutiques (mAbs) sont devenus une classe majeure de médicaments en particulier dans le traitement des cancers et des maladies inflammatoires et auto-immunes.

Cependant, le développement clinique de ces molécules biologiques devient de plus en plus concurrentiel. Des propriétés physico-chimiques et pharmaceutiques défavorables peuvent retarder considérablement leur entrée en clinique et limiter leur potentiel.

L'objectif du projet **OptimAbs** est de transformer des anticorps *leads* « Recherche » en candidats médicaments « Clinique ». Pour cela des complexes mAb/Ag seront étudiés en profondeur par des méthodes analytiques et structurales émergentes et dans des contextes biologiques de complexités croissantes. Ces plates-formes analytiques innovantes seront mises en place pour optimiser la structure d'anticorps anti-tumoraux, dirigés contre des cibles originales associées aux tumeurs et accompagner leurs développements pharmaceutiques et cliniques.

OptimAbs est vecteur d'innovation et de valorisation sur le plan technologique, pharmaceutique et médical, qui permettra d'offrir aux patients des bio-médicaments optimisés dans des délais plus courts.

Les partenaires concernés :

- **Centre d'Immunologie Pierre Fabre – CIPF (St-Julien-en-Genevois, 74) - coordinateur du projet**
- **Promise Advanced Proteomics (Grenoble, 38)**
- **Plateforme Biopark - CNRS UMR 5525 (Université Josef Fournier/ UJF) Archamp (74)**
- **IPHC - CNRS UMR 7178 (Université de Strasbourg, UNISTRA) (Strasbourg, 67)**

Projet Cardiocell

Validation & finalisation d'un automate d'expansion cellulaire et de kits à usage unique associés permettant la préparation de greffons cellulaires autologues pour la régénération du myocarde après infarctus.

Durée du projet : 2 ans

Coût total du projet : 3 421 084,4€

Co-labellisation par le Pôle de compétitivité Medicen (Paris Région)

Présentation « grand public » :

CellProthera, société de biotechnologie médicale installée à Mulhouse (68, France), se consacre au développement d'une technique thérapeutique permettant la réparation tissulaire du myocarde après infarctus. Elle consiste en l'injection, directement dans la lésion cardiaque, mais sans intervention chirurgicale, d'un greffon cellulaire préparé à partir de cellules souches sanguines (CSS) prélevées dans le propre sang du patient (cellules autologues).

Une étude clinique préliminaire, réalisée chez des malades atteints d'infarctus sévère récent, a permis l'obtention de résultats sans équivalent au regard des techniques de chirurgie cardiaque et de cardiologie interventionnelle existantes. Ces résultats ont récemment fait l'objet d'une publication scientifique dans *Cytotherapy*, revue officielle de la Société Internationale de Thérapie cellulaire. Outre la démonstration de la faisabilité et de l'innocuité de cette technique de greffe cellulaire intracardiaque, avec un recul moyen actuel de 60 mois, une régénération anatomique et fonctionnelle du muscle cardiaque théoriquement irrémédiablement lésé a été observée chez tous les malades - comme en témoignent les images obtenues par PET Scan- évitant même le recours à la transplantation cardiaque chez les plus gravement atteints.

Cette thérapeutique innovante, mise au point avec l'Institut de Recherche en Hématologie et Transplantation de Mulhouse, est considérée par les experts comme l'une des plus prometteuses pour le traitement de l'IDM sévère et la prévention de l'insuffisance cardiaque en résultant.

CellProthera a, dans une première phase, souhaité faciliter la pratique et la diffusion de cette thérapeutique « de rupture » en développant, en collaboration avec Bertin Technologies, le prototype d'un automate permettant la fabrication « industrielle », à partir d'un simple prélèvement sanguin initial, d'un greffon cellulaire approprié. La réalisation de ce prototype est en voie d'achèvement, puisque le premier exemplaire en sera disponible en juillet 2010, dans les délais prévus.

En parfaite continuité de cette première phase du programme et de son avance technologique, le Projet CardioCell représente une étape cruciale du projet global de CellProthera. Elle comportera la validation biologique du prototype selon les normes GMP et son marquage CE, permettant la réalisation d'une pré-série de prototypes d'évaluation et la préparation du schéma d'industrialisation de l'automate définitif. Dans le même temps, la définition et la mise en place d'un essai clinique international, indispensable pour constituer un dossier de demande de mise sur le marché, seront développées au travers de discussions avec les autorités réglementaires nationale (AFSSAPS), européenne (EMA), et américaine (FDA).

CellProthera pourrait ainsi être l'une des premières sociétés de biotechnologie au monde en mesure de proposer une solution « industrielle » de réparation fonctionnelle du myocarde, utilisable soit en remplacement soit en association à d'autres thérapeutiques existantes (pontage coronarien, pose de stent), pouvant même être considérée comme une alternative à la transplantation cardiaque. A moyen terme, le succès d'une telle approche de thérapie régénératrice permettra d'envisager son extension à d'autres organes que le cœur.

Les partenaires concernés :

- **CellProthera (Mulhouse, 68) - coordinateur du projet**
- **Bertin Technologies (Montigny le Bretonneux, 78)**
- **Institut de Recherche en Hématologie et Transplantation – IRHT (Mulhouse, 68)**
- **Unité INSERM UMR 893 (Université Pierre et Marie Curie, Paris, 75)**

Projet KinVAR

Kit de pronostic in vitro pour le cancer de la prostate

Durée du projet : 3 ans

Coût total du projet : 1 153 111€

Présentation « grand public » :

Le cancer de la prostate (CaP) représente le premier cancer de l'homme de plus de 50 ans dans les pays occidentaux. En France, de nos jours, la prévalence du CaP est estimée à 250 000 hommes et son incidence est de 62 000 nouveaux cas par an. Environ un homme sur 9 serait concerné par cette pathologie. Le CaP est la deuxième cause de mortalité par cancer chez l'homme en France, et représente un véritable problème de santé publique. D'un pronostic favorable au stade précoce, le CaP à un stade avancé est responsable en France de près de 10 000 décès par an.

A ce jour, nous ne disposons pour le cancer au stade avancé d'aucun facteur prédictif de réponse aux traitements standards que représentent l'hormonothérapie, mais également la chimiothérapie ou encore les différentes thérapies ciblées en cours d'évaluation. Afin d'identifier de nouveaux facteurs prédictifs, nous avons étudié les altérations de la voie de signalisation des androgènes et de leur récepteur, le récepteur des androgènes (RA). Au cours de cette étude, nous avons identifié dans 15 % des CaP localisés et 83 % des CaP métastatiques des formes tronquées du RA qui démontrent des activités transcriptionnelles ligand-indépendantes et différentes de celles du récepteur sauvage. En étudiant les propriétés fonctionnelles de ces formes tronquées du RA, nous avons montré qu'elles sont impliquées dans les trois étapes clés de la progression de la maladie, l'invasion, l'évolution métastatique et l'échappement à l'hormonothérapie.

Le présent projet expérimental a pour objectif le développement d'un kit de détection des formes tronquées du RA aux différents stades évolutifs du CaP : stade localisé, stade de récurrence après traitement local et stade métastatique. Ce kit est constitué d'un test fonctionnel de type « gène rapporteur » basé sur les activités transcriptionnelles ligand-indépendantes des formes tronquées du RA et réalisé dans une souche de levure recombinante. **L'identification des formes tronquées du RA aux différents stades évolutifs du CaP est un pré-requis qui amènerait à une prise en charge thérapeutique adaptée à chaque patient.** En effet, le RA est susceptible de constituer un facteur prédictif décisionnel et/ou pronostique dans la stratégie thérapeutique du CaP.

Les partenaires concernés :

- **Anda Biologicals (Strasbourg, 67) - coordinateur du projet**
- **Université de Strasbourg, équipe de signalisation et cancer de la prostate – EA4438 (Strasbourg, 67)**

Projet ORAIL-2

Administration orale d'insuline pour le traitement du diabète

Durée du projet : 4 ans

Coût total du projet : 2 897 276,2 €

Présentation « grand public » :

Si la patient diabétique pouvait recourir demain à de l'insuline absorbée par voie orale, au lieu de subir l'obligation d'injections pluriquotidiennes, ce procédé serait révolutionnaire et bouleverserait la qualité de vie de millions de patients dans le monde.

Bien que la prise de médicaments par voie orale est la méthode la plus confortable pour les patients car elle élimine la douleur, le risque d'infection ainsi que le stress associé aux injections multiples quotidiennes, elle reste limitée par les possibilités d'absorption de ces médicaments par le tractus gastro-intestinal avant diffusion dans le flux sanguin : ils sont rapidement **dégradés par le milieu gastrique acide et par les différentes enzymes de l'estomac et de l'intestin grêle.**

C'est dans ce contexte que le projet ORAIL a vu le jour en 2006 suite au brevet concept déposé conjointement par le CNRS (équipe d'encapsulation de l'Institut Charles Sadron) et le Centre européen d'étude du Diabète. **L'idée originale consiste à associer l'insuline à un vecteur qui la protégerait de l'agression par l'environnement digestif tout en facilitant son absorption intestinale : c'est le principe de la double encapsulation.**

Afin de mener à bien ce projet, il s'est avéré indispensable de construire un consortium pluridisciplinaire regroupant des industriels spécialisés dans la formulation et l'encapsulation de médicaments (CATALENT) et dans la fonctionnalisation de support (PnP) et d'une équipe CNRS qui est spécialisée dans la muco-adhésion et qui interviendra donc dans la potentialisation des nanoparticules.

Ce consortium s'appuiera sur un partenariat existant depuis plus de 4 ans entre le CeeD et l'ICS et sur les résultats encourageants obtenus lors du **projet ORAIL qui a permis de valider le concept de double encapsulation pour l'administration d'insuline par voie orale chez le rat.**

Ce deuxième projet s'inscrit donc dans la continuité du premier mais avec pour objectif de d'évaluer la toxicité du système qui pourrait être dû à sa forme nanoparticulaire, tout en potentialisant la mucoadhésion et le passage de la barrière intestinale, afin d'envisager un développement industriel de la fabrication des capsules pour leur validation chez le mini-porc.

Le présent projet intitulé ORAIL-2 d'une durée de 4 ans a donc pour objectif de fabriquer de l'insuline administrable par voie orale avec une efficacité maximum en absence de toute toxicité et de démontrer son efficacité sur le mini-porc.

Les partenaires concernés :

- **Centre européen d'étude du Diabète - CeeD (Strasbourg, 67) - coordinateur du projet**
- **CATALENT (Beinheim, 67)**
- **Institut Charles Sadron - CNRS-DR10 (Strasbourg, 67)**
- **Photon & Polymer - PnP (Luthersbach, 68)**
- **Université Paris Sud -UMR CNRS 8612 (Châtenay-Malabry, 92)**

INFORMATIONS COMPLEMENTAIRES :

Alsace BioValley

Cluster français dédié aux sciences de la vie et de la santé, Alsace BioValley est la porte d'entrée idéale pour développer efficacement et rapidement tout projet de bio-business à l'échelon européen. Situé en Alsace, au cœur de l'Europe, son environnement offre un cadre particulièrement propice aux sciences de la vie et de la santé. En témoigne la présence in situ d'experts de renommée mondiale, de multiples plateformes de services scientifiques, sans parler de son très dynamique réseau fort de 400 entreprises, 60 laboratoires de recherche et 20 000 forces vives.

Sa mission ? Fédérer tous les acteurs - entreprises, laboratoires de recherche, universités - des sciences de la vie-santé et accompagner efficacement leur croissance en Alsace. Le cluster Alsace BioValley leur offre un accès simplifié à une multitude de ressources et services spécialisés, grâce notamment à un solide réseau structuré de partenaires institutionnels et socio-économiques
www.alsace-biovalley.com / www.biovalley.com