



## Présentation des projets financés au titre de l'édition du Programme BIOTECS 2010

<b>BLOODSECUR</b> – Sécurisation des composés sanguins vis-à-vis de la transmission du prion lors des transfusions sanguines.....	3
<b>DbaitTherap</b> – Preuve de concept clinique d'une nouvelle classe d'inhibiteur de la réparation de cassures double brin de l'ADN pour la thérapie anticancéreuse .....	5
<b>DEMENAGE</b> – Vectorisation de Méganucleases pour l'ingénierie des génomes.....	7
<b>DERMATHER</b> – La Dermaseptine B2 : une nouvelle molécule contre la croissance tumorale et l'angiogenèse.....	9
<b>HIFI-ASSAYS</b> – Analyses multiparamétriques haut débit par filtration d'échantillons biologiques : génotypage érythrocytaire et sérologie humaine .....	11
<b>HLA</b> – Souris HLA classe I monochaines, identification d'épitopes et calibration préclinique de tétramères d'intérêt en pathologie humaine.....	13
<b>INNODIAG</b> – Innovation en diagnostic moléculaire in vitro pour la Santé utilisant les derniers développements en Nanotechnologie : Application au pronostic du cancer du sein .....	14
<b>Onco-kappaB</b> – Nouveaux inhibiteurs de NF-kappaB ciblant l'interaction entre IkappaBalpha et l'E3 ligase $\beta$ -TrCP comme molécules anti-cancéreuses .....	16
<b>PEPTOMED</b> – Toxines peptidiques et médicaments innovants .....	18
<b>Prostirna</b> – Preuve de concept de l'effet de SXL01, ARN interférent dirigé contre le récepteur des androgènes, dans le traitement de tumeurs prostatiques résistantes à la castration.....	19
<b>SAFE-BETA</b> – Développement préclinique d'anticorps d'imagerie moléculaire ciblant ZnT8 pour le diagnostic et le suivi du diabète .....	21

<b>STROKININ</b> – Développement de NK-102, un inhibiteur de kinases cycline dépendantes, pour le traitement de l'accident ischémique cérébral .....	23
<b>TSH testing</b> – Validation d'un nouveau test TSH pour le dépistage précoce de l'hypothyroïdie et détermination de la valeur seuil pour un traitement thérapeutique.....	25
<b>ValiHybritest</b> – Validation clinique du test de diagnostic précoce du cancer colorectal "colohybritest" ..	28

# Programme BIOTECS

Edition 2010

<b>Titre du projet</b>	<b>BLOODSECUR</b> – Sécurisation des composés sanguins vis-à-vis de la transmission du prion lors des transfusions sanguines
<b>Résumé</b>	<p>La variante de la maladie de Creutzfeldt-Jakob (v-MCJ) est liée à la transmission de l'agent de l'Encéphalopathie Spongiforme Bovine (ESB) à l'Homme, vraisemblablement par voie alimentaire. Initialement identifiée en Grande-Bretagne en 1986, cette maladie aurait pu toucher jusqu'à un demi-million de consommateurs selon les premières estimations. On estime à près de 2 millions le nombre de bovins contaminés et non diagnostiqués entrés dans l'alimentation humaine. L'exposition humaine au risque fut excessivement hétérogène : les cas cliniques reportés jusqu'à présent (plus de 215 à l'échelle mondiale) correspondraient aux individus exposés à de très fortes doses, tandis que 10 à 100.000 fois plus de consommateurs auraient été exposés à des doses d'autant plus faibles. La situation exacte de ces individus vis-à-vis du prion (non infectés, porteurs sains, patient en incubation longue) reste cependant à définir. En parallèle du risque alimentaire, la présence d'agent infectieux dans les organes périphériques des patients atteints de v-MCJ a rapidement suggéré la possibilité d'une transmissibilité secondaire inter-humaine, par le biais d'instruments médicaux contaminés, de greffes d'organe ou de produits sanguins. C'est cette dernière source qui a pour le moment été observée, avec la description en Grande-Bretagne de 4 cas de contaminations potentielles par transfusion sanguine de concentrés de globules rouges (à l'époque non déleucocytés). Pour l'un d'entre eux, le donneur développa la maladie plus de trois ans après le don incriminé, suggérant une longue période à risque silencieuse en l'absence de tests diagnostiques sanguins à ce jour. Le spectre s'est étendu avec la découverte en 2009 d'un cas de vMCJ chez un patient britannique hémophile, surveillé pour avoir été traité avec des dérivés d'un lot de plasma dont l'un des donneurs a développé ultérieurement une vMCJ. Ce cas suggère que, malgré les étapes de dilution liées aux pools des plasmas et</p>

les différentes étapes mises en place pour sécuriser les produits plasmatisés, ceux-ci sont exposés au risque. En l'absence de test efficace des donneurs en incubation silencieuse de vMCJ, cette sécurisation passe nécessairement par la mise en place de méthodes d'élimination des prions, comme recommandé il y a quelques mois par un comité d'experts indépendants britannique. Au cours d'un précédent projet financé par l'ANR (RIB2005 PRIONSECUR), un filtre (P-CAPT) a été développé et validé pour sécuriser les concentrés de globules rouges. Le projet actuel a pour but de renforcer la sécurité des produits sanguins en complétant la validation du filtre P-CAPT sur la base de l'infectiosité sanguine endogène dans un modèle expérimental unique de primate, considéré comme le modèle le plus pertinent de la situation humaine. En parallèle, nous proposons de développer et de valider, selon la même approche et la même méthodologie, de nouveaux outils pour sécuriser le plasma. En effet, la sûreté du plasma et de ses dérivés vis-à-vis des prions est à ce jour hétérogène. Enfin, l'administration de faibles doses infectieuses au primate a permis de confirmer dans ce modèle l'existence de porteurs sains et d'individus sub-cliniques potentiellement sources de contaminations supplémentaires. Parmi ces individus, certains ont récemment développé des tableaux cliniques atypiques et les tests classiques sont négatifs, ce qui suggère que ces formes échapperaient au diagnostic chez l'homme. Ces animaux modélisent la majeure partie de consommateurs exposés à un faible risque, ce qui suggère un problème de santé publique majeur si la situation était identique chez l'Homme. Nous proposons, dans le cadre de ce projet, d'évaluer la pertinence de ce risque, et de s'assurer de l'efficacité des outils précédemment développés et proposés ici vis-à-vis de ces nouvelles formes de maladies à prion.

**Partenaires**

MACOPRODUCTIONS  
CEA - DSV/iMETI/SEPIA - Emmanuel Comoy

**Coordinateur**

CHRYSLAIN SUMIAN - MACO  
chryslain.sumian@macopharma.com

**Aide de l'ANR**

980 829€

**Début et durée**

Novembre 2010 - 48 mois

**Label pôle**

# Programme BIOTECS

Edition 2010

<b>Titre du projet</b>	<b>DbaitTherap</b> – Preuve de concept clinique d'une nouvelle classe d'inhibiteur de la réparation de cassures double brin de l'ADN pour la thérapie anticancéreuse
<b>Résumé</b>	<p>Depuis les années 2000, les données structurales sont en fortes croissances (10 000 structures en 2000, 64 000 à ce jour) et sont à l'origine de plusieurs succès dans l'étude du fonctionnement des systèmes biologiques complexes et dans la découverte et le développement de nouveaux médicaments. L'analyse et la comparaison de ces structures fournissent les bases chimiques solides qui permettent d'identifier et de façonner les interactions avec des composés. Cependant, la quasi-totalité des outils existants ne permet de comparer ces structures que sur la base de ressemblance « globale » (structure tertiaire), ce qui ne permet pas toujours d'expliquer les différences de fonctions observées. Dans ce projet, BIONEXT S.A., en collaboration avec des laboratoires d'excellence, propose de développer, d'améliorer et d'apporter les preuves expérimentales de procédés innovants de criblages virtuels de molécules basés sur la comparaison de régions structurales. Cette nouvelle description des structures moléculaires en régions contigües permet d'identifier les différences fines entre sites de liaisons et d'expliquer d'une part pourquoi des molécules chimiquement très proches ne partagent pas la même fonction et d'autre part, pourquoi des molécules chimiquement très différentes sont capables de partager une même fonction.</p> <p>Le criblage de ces régions moléculaires apporte de plus plusieurs avantages : (1) les régions sont les plus petites unités fonctionnelles d'une molécule ; (2) il est possible de retrouver l'ensemble des molécules partageant une région fonctionnelle (logique de BLAST structuraux), indépendamment de la taille et de la ressemblance de leurs séquences et de leurs structures secondaires ou tertiaires ; (3) il est possible de retrouver des partenaires moléculaires (y compris des protéines et ARN) en cherchant les molécules portant des régions complémentaires; (4) l'identification d'un « code structurale » à partir de ces régions permet de caractériser fonctionnellement une molécule à partir de sa seule</p>

structure, en précisant notamment ses sites de liaisons et partenaires. La concrétisation de ce projet permettra de porter un regard nouveau sur l'analyse moléculaire et de commercialiser des solutions innovantes répondant à des interrogations majeurs des milieux académiques et industriels, notamment : (1) quelle est la spécificité (la fréquence) d'une région moléculaire dans un contexte cellulaire (problème d'efficacité en drug design); (2) quelles sont les cibles moléculaires d'un composé (mode d'action des médicaments); (3) quelles sont les causes moléculaires de certaines formes de toxicité (réglementation REACH).

**Partenaires**

DNA Therapeutics  
Institut Curie – Véronique DIERAS  
Hopital Cochin - Marie-Françoise AVRIL  
Hopital Ambroise Paré – Philippe SAIAG

**Coordinateur**

Jian-Sheng SUN - DNA Therapeutics  
sun@dna-therapeutics.com

**Aide de l'ANR**

772 504 €

**Début et durée**

Janvier 2011 - 24 mois

**Label pôle**

Medicen

# Programme BIOTECS

Edition 2010

## Titre du projet

## **DEMENAGE** – Vectorisation de Méganucléases pour l'ingénierie des génomes

### Résumé

Les partenaires de DEMENAGE disposent d'une expertise dans le design et l'utilisation d'endonucléases séquence spécifiques, les méganucléases, pour le ciblage génique dans des cellules de mammifère. Les méganucléases permettent d'inactiver des gènes ou d'insérer des séquences de façon ciblée dans le génome, pour des applications dans les biotechnologies, ou à des fins thérapeutiques. DEMENAGE vise le transfert de gènes à des fins thérapeutiques, et développera des méganucléases et des vecteurs spécialisés pour la vectorisation de ces méganucléases, pour permettre l'intégration ciblée de gènes thérapeutiques. Les partenaires de DEMENAGE développeront une approche dans laquelle les séquences thérapeutiques seront systématiquement ciblées vers un locus dédié, appelée « safe harbor », dans le génome humain. Ce locus safe harbor sera choisi dans le but de permettre une expression stable du transgène en limitant les risques liés au site d'insertion dans le génome. En parallèle, les questions de l'efficacité et de la toxicité seront systématiquement étudiées. Des méganucléases artificielles correspondant aux designs les plus avancés seront incorporées dans des vecteurs viraux dérivés de Lentivirus ou de Parvovirus (AAV). L'objectif principal du projet est de délivrer les nucléases de façon transitoire, de préférence sous la forme de protéines, dans les cellules cibles. En conséquence, les nucléases agiront de façon transitoire uniquement, sans la toxicité potentiellement associée à une exposition persistante du génome à ces nucléases. Les vecteurs dérivés de Lentivirus seront testés ex vivo sur des cellules souches hématopoïétiques et sur des kératinocytes, tandis que les vecteurs AAV seront utilisés pour atteindre le foie in toto. DEMENAGE produira donc des agents suffisamment sûrs et efficaces pour vectoriser les méganucléases dans les applications de thérapie génique, et à fortiori dans nombre d'autres applications.

<b>Partenaires</b>	Cellectis SA Inserm U-845 – Olivier Danos
<b>Coordinateur</b>	Frédéric Pâques - Cellectis SA
<b>Aide de l'ANR</b>	748 108€
<b>Début et durée</b>	Novembre 2010 - 36 mois
<b>Label pôle</b>	Medicen

## Programme BIOTECS

Edition 2010

<b>Titre du projet</b>	<b>DERMATHER</b> – La Dermaseptine B2 : une nouvelle molécule contre la croissance tumorale et l'angiogenèse
<b>Résumé</b>	<p>Depuis une quinzaine d'année, le rôle de l'angiogenèse dans la croissance et le développement tumorale a été de plus en plus étudié. Il est maintenant bien démontré que l'angiogenèse est un mécanisme clef, participant directement à la croissance tumorale faisant intervenir de nombreux peptides de régulation qui mènent à la formation de nouveaux vaisseaux. Il est donc important de considérer qu'en bloquant ce processus, on puisse bloquer également la progression tumorale. Ainsi, parmi les nouvelles thérapies développées pour améliorer les traitements du cancer, l'utilisation de combo-thérapie associant des molécules cytotoxiques avec des molécules angiostatiques soient d'une grande efficacité. L'utilisation d'une telle combinaison a déjà donné des résultats prometteurs. Dans ce contexte le programme présenté dans cette demande consiste à explorer l'effet de la Dermaseptin B2 (Drs B2) ayant des effets cytotoxiques sur les cellules tumorales et également un rôle angiostatique. La Drs B2 est un peptide issu du monde de la biodiversité animale purifié à partir des sécrétions de peau d'une grenouille Amazonienne. Ce peptide est sans effet sur les cellules non-tumorales. Les propriétés biologiques de DrsB2 ont été brevetées par le CNRS en juillet 2009. Le but de ce projet est de poursuivre et compléter nos études correspondant à la recherche d'une structure minimale active, à élucider le mécanisme d'action et à déterminer les biomarqueurs cliniques associés à un traitement d'une tumeur par la Drs B2. L'ensemble du programme est réalisé en coordination avec la société AnyGenes. La réalisation de ce projet permettra d'établir les paramètres thérapeutiques de la Drs B2 pour un développement pharmaceutique futur.</p>

<b>Partenaires</b>	AnyGenes EAC CNRS 7149 – José COURTY
<b>Coordinateur</b>	Ben Youssef NAIMI - AnyGenes ben.naimi@anygenes.com
<b>Aide de l'ANR</b>	584 732€
<b>Début et durée</b>	Mars 2011- 36 mois
<b>Label pôle</b>	Medicen

## Programme BIOTECS

Edition 2010

<b>Titre du projet</b>	<b>HIFI-ASSAYS</b> – Analyses multiparamétriques haut débit par filtration d'échantillons biologiques : génotypage érythrocytaire et sérologie humaine.
<b>Résumé</b>	<p>Le projet HiFi-assays s'est fixé comme objectif de développer un outil d'analyse multiparamétrique haut-débit pour la caractérisation d'échantillons biologiques. La technologie proposée utilise une architecture innovante de « microarrays » filtrantes (HiFi) associées à une méthode bas-coût de coloration des spots positifs (Brevet No. FR09356049.8 and US61/227 666). Dans ce concept, différentes sondes biologiques peuvent être immobilisées sous la forme de « microarrays » moyenne densité (100 spots). Cette immobilisation se fait à la surface externe de fonds de puits de microplaques de titration modifiées par une membrane polymère. Les échantillons sont alors incubés/filtrés à travers cette membrane, optimisant de fait les interactions entre molécules cibles et sondes. Les plus de la technologie sont : - Une plateforme automatisée et générique pour les essais haut-débits multiplexés (ADN, Protéines, Peptides). - Une détection quantitative du niveau d'interaction entre cibles et sondes sur chaque spot (quantification des niveaux de gris des spots colorés). - Un protocole de filtration amplifiant les interactions sonde/cible et éliminant une grande partie du bruit de fond. Deux applications de cette technologie innovante, ayant un impact fort sur la santé publique et la sécurité, seront développées au cours de ce projet : - Un outil de type puce à ADN utilisé, dans le domaine de la transfusion, pour le génotypage érythrocytaire et la détermination approfondie de groupes sanguins. - Une plateforme de type puce à protéines/peptides pour le suivi sérologique des infections par les virus de l'hépatite (diagnostic) et leur évolution vers des cancers du foie (pronostic). Dans chaque cas, le projet tendra à développer une solution globale allant de la préparation de l'échantillon (par exemple extraction de l'ADN et PCR multiplex) jusqu'au traitement des données en passant par l'automatisation des protocoles. Chaque</p>

application sera validée, à moyenne échelle (1 000 à 10 000 échantillons), au cours d'une tâche de démonstration/validation spécifique. Le projet est un projet de Recherche Industriel coordonné par l'entreprise AXO Science SAS et dont le but est la maturation d'un produit satisfaisant les standards du diagnostic in vitro. Comme livrable final et grâce à la coordination par l'entreprise, un prototype de produit nommé HiFi sera produit à une échelle préindustrielle et utilisé lors des phases de validation du projet. Le développement de deux produits différents nommés HiFi Blood 96 et HiFi Sero 96, respectivement pour le génotypage et la sérologie hépatite, est d'ores et déjà projeté dans la continuité du projet. Ici, la présence dans le consortium de deux utilisateurs finaux, l'Etablissement Français du Sang et l'Institut Albert Bonniot, permettra d'augmenter de manière significative l'impact du projet.

**Partenaires**

AXO Science  
Institut de Chimie et Biochimie Moléculaires et  
Supramoléculaires – UCBLI - Christophe MARQUETTE  
Etablissement Français du Sang - Jean-Charles BRES  
Institut Albert Bonniot – Inserm – Patrice MARCHE

**Coordinateur**

Othello CHARTIER - AXO Science  
othello.chartier@axoscience.com

**Aide de l'ANR**

768 589 €

**Début et durée**

Janvier 2011 - 36 mois

**Label pôle**

LYON BIOPOLE

## Programme BIOTECS

Edition 2010

<b>Titre du projet</b>	<b>HLA – Souris HLA classe I monochaines, identification d'épitopes et calibration préclinique de tétramères d'intérêt en pathologie humaine.</b>
<b>Résumé</b>	<p>Des souris HLA class I monochaine correspondant à 9 des allèles les plus fréquents dans l'ensemble des différentes populations humaines (A01.3, A02.01, A24.2, B08.1, B27.5, B35.1, B44.2 et Cw7.1) et exprimant ces molécules HLA transgéniques dans un contexte H-2 class I totalement négatif, ont été créées. Ces souris vont être utilisées pour l'identification d'épitopes d'intérêt vaccinal potentiel dans Muc1 (antigène tumoral du cancer du poumon non à petites cellules) et l'identification d'épitopes potentiellement autoimmuns pour les patients diabétiques de type 1 dans les autoantigènes de cellules ??pancréatiques (GAD, IA-2, IGRP, ZnT8) et la préproinsuline humaine. Les tétramères correspondant à ces molécules HLA de classe I et à ces épitopes seront précliniquement validés à l'aide de ces souris. La pertinence humaine de ces candidates épitopes évaluée à l'aide de lymphocytes de patients atteints de cancers ou de diabète.</p>
<b>Partenaires</b>	Transgene INSERM U986 – Roberto MALLONE
<b>Coordinateur</b>	Ronald ROOKE - Transgene rooke@transgene.fr
<b>Aide de l'ANR</b>	600 000 €
<b>Début et durée</b>	Février 2011 - 48 mois
<b>Label pôle</b>	

## Programme BIOTECS

Edition 2010

<b>Titre du projet</b>	<b>INNODIAG</b> – Innovation en diagnostic moléculaire in vitro pour la Santé utilisant les derniers développements en Nanotechnologie : Application au pronostic du cancer du sein
<b>Résumé</b>	<p>Le projet intitulé « INNODIAG » concerne d'une part la sélection et la validation de nouveaux gènes biomarqueurs dans le traitement du cancer du sein par l'application de méthodes originales d'apprentissage par logique floue développée par le groupe DISCO du LAAS. Cet outil utilisé pour la première fois sur des jeux de données de tumeurs de cancer du sein s'est avéré présenter un gain augmenté de 10% sur la fiabilité du pronostic par rapport à ceux obtenus par d'autres tests existant, dont en particulier celui utilisant la biopuce « Mammaprint® » portant 70 gènes sélectionnés par des méthodes de classification hiérarchique. Parallèlement à ce travail, un prototype de biopuces de nouvelle génération, conçu par l'application des technologies innovantes de dépôt par lithographie douce et de détection optique par diffraction s'affranchissant de marquage sera réalisé. Ce développement représentera une avancée technologique majeure amenant la biopuce au niveau du marché du diagnostic grâce à la réduction de ses coûts de fabrication, de la simplification du système de lecture et de la rapidité dans l'acquisition des informations. Il sera mis à profit pour concevoir un premier pré-prototype de biopuces pour le test de pronostic de cancer du sein portant les gènes marqueurs identifiés et validés précédemment par des méthodes de biopuce 'classiques'. Du fait de sa simplicité, de sa robustesse et de son coût qui la rendra accessible aux laboratoires d'analyse clinique, ce nouveau type de biopuce devrait permettre d'entrer de plein pied dans la médecine personnalisée et d'aider le clinicien et le cancérologue à déterminer le traitement le plus approprié au cancer, et plus largement, il devrait amener la biopuce comme outil courant de diagnostic. Ce projet s'effectuera dans un contexte stratégique d'intégration des technologies convergentes BIO-NANO-INFO dans le domaine des Sciences du Vivant en tirant le meilleur parti du potentiel de</p>

recherche publique et privée en faveur du développement économique régional et national. Ce projet couvre à la fois le volet 'développement expérimental' (développer une nouvelle technologie de fabrication de biopuces à caractère générique, pouvant atteindre le marché entre 2 et 4 ans) et 'Recherche industrielle' (recherche pré-clinique ayant l'aptitude de mettre au point un nouveau test pronostic basé sur les microréseaux d'ADN développé précédemment et susceptible de déboucher sur le marché dans un délai de 5 à 10 ans). De plus, ce projet cadre parfaitement avec l'axe thématique 3 « Outils et produits innovant en diagnostic en santé » et l'axe thématique 4 «Outils technologiques ».

**Partenaires**

Dendris  
Centre Pierre Potier -Jean-Marie François  
Innopsys – Stéphane Lebrun  
Laboratoire d'Architecture et Analyse des Systèmes  
laboratoire d'Architecture et Analyse des Systemes  
Laboratoire d'Ingénierie des Systèmes Biologiques et des Procédés  
Institut Claudius Regaud

**Coordinateur**

Michel Corbarieu - Dendris  
michel.corbarieu@club-internet.fr

**Aide de l'ANR**

949 425€

**Début et durée**

Février 2011 - 36 mois

**Label pôle**

Cancer-Bio-Santé

## Programme BIOTECS

Edition 2010

<b>Titre du projet</b>	<b>Onco-kappaB</b> – Nouveaux inhibiteurs de NF-kappaB ciblant l'interaction entre IkappaBalpha et l'E3 ligase $\beta$ -TrCP comme molécules anti-cancéreuses
<b>Résumé</b>	<p>La dérégulation de l'activité des facteurs de transcription NF-kB est retrouvée dans de nombreuses formes de cancers humains, tumeurs solides et cancers hématopoïétiques. NF-kB participe au développement des tumeurs en activant des gènes de résistance à l'apoptose, rendant ainsi certaines tumeurs résistantes aux chimiothérapies et radiothérapies. Cibler l'activation anormale de NF-kB dans les cellules cancéreuses, devrait conduire à l'émergence de nouvelles drogues anti-cancer qui pourraient potentialiser la sensibilité des tumeurs à la chimiothérapie ou la radiothérapie. Notre projet a deux objectifs majeurs, portés par la collaboration d'une société de Biotechnologie CellVir chargée du développement de nouvelles drogues anti-NF-kB, basées sur une cible originale protégée par un brevet INSERM licencié à CellVir : criblage in cellulo et in silico et optimisation par Chimie Médicinale, d'inhibiteurs de l'interaction de IkB avec l'ubiquitine ligase <math>\beta</math>-TrCP, pour bloquer la dégradation d'IkB par le protéasome, la translocation nucléaire et l'activation de NF-kB. Xentech et CellVir bénéficient pour la validation structurale et biologique de l'activité anti-tumorale des inhibiteurs d'activation de NF-kB, de la collaboration avec des experts académiques de grande qualité : V. Baud (Institut Cochin) spécialiste des voies d'activation NF-kB qui est membre du réseau NF-kB à la Cancéropole IdF, L'équipe de G. Bertho (anciennement JP. Girault-UMR 8601), qui étudie avec R. Benarous les interactions des substrats de la <math>\beta</math>-TrCP par RMN et qui sera chargé d'un criblage in silico d'inhibiteurs. Par ailleurs les trois partenaires du consortium bénéficieront de l'expertise technologique remarquable de deux sous traitants : Biophenics, la plateforme de phénotypage de l'Institut Curie pour les criblages in cellulo d'inhibiteurs de la délocalisation cytoplasmique de la <math>\beta</math>TrCP médiée par l'expression d'un compétiteur de IkBa, la protéine Vpu HIV-</p>

1, et de la translocation nucléaire de NF- $\kappa$ B ; Xentech qui possède une plateforme d'évaluation préclinique de l'activité anti-tumorale par Xénogreffes de tumeurs humaines en souris immunodéprimées. CellVir engagera des contacts avec des industriels de la Pharmacie pour l'exploitation /co-développement des produits de ce projet.

**Partenaires**

BIODIM  
INSERM –Véronique Baud  
UPD – Nathalie Evrard

**Coordinateur**

Richard Benarous - BIODIM  
richard.benarous@mutabilis.fr

**Aide de l'ANR**

904 781€

**Début et durée**

Janvier 2011 - 36 mois

**Label pôle**

Medicen

## Programme BIOTECS

Edition 2010

<b>Titre du projet</b>	<b>PEPTOMED – Toxines peptidiques et médicaments innovants</b>
<b>Résumé</b>	<p>Les venins animaux sont constitués d'entités moléculaires (toxines) utilisées pour paralyser les proies. Ces molécules biologiquement actives montrent une sélectivité et une efficacité qui ont été hautement optimisées par le processus de sélection naturelle. Les toxines sont des outils moléculaires pour l'étude de leurs récepteurs ainsi que des modèles pour le développement de nouvelles molécules à visée thérapeutique. Leurs récepteurs sont impliqués dans différentes grandes pathologies humaines. Les venins représentent l'équivalent naturel des bibliothèques chimiques utilisées dans l'industrie pharmaceutique pour la découverte de nouveaux médicaments, avec l'avantage de ne contenir que des molécules biologiquement actives. Le projet PEPTOMED a pour mission la découverte et le développement de nouvelles molécules thérapeutiques à partir des peptides de venins. La vision développée est l'exploitation au moyen d'une technologie innovante, de la richesse structurale et pharmacologique des toxines peptidiques pour le développement de médicaments plus efficaces (haute affinité), et montrant moins d'effets secondaires (haute sélectivité). Notre objectif à long terme, est d'assumer une place de leader dans ce domaine, par une exploration systématique et à grande échelle des venins animaux, en corrélation avec le choix de cibles moléculaires impliquées dans de grandes pathologies humaines comme la douleur, le cancer ou les maladies du système nerveux central.</p>
<b>Partenaires</b>	VENOMETECH SAS CEA Saclay – Nicolas GILLES CNRS – Emmanuel BOURINET
<b>Coordinateur</b>	Pierre Escoubas - VENOMETECH SAS escoubas@venometech.com
<b>Aide de l'ANR</b>	955 234€
<b>Début et durée</b>	Janvier 2011 - 36 mois
<b>Label pôle</b>	EuroBioMed (ex ORPHEME)

## Programme BIOTECS

Edition 2010

<b>Titre du projet</b>	<b>Prostirna</b> – Preuve de concept de l'effet de SXL01, ARN interférent dirigé contre le récepteur des androgènes, dans le traitement de tumeurs prostatiques résistantes à la castration
<b>Résumé</b>	<p>Les cancers de la prostate sont la seconde cause de décès par cancer chez l'homme, responsables de plus de 200000 décès annuels, dont 10000 en France. L'ablation hormonale est le traitement de choix pour les tumeurs invasives ou métastatiques mais son efficacité est limitée dans le temps. Il y a donc une forte demande pour des traitements efficaces sur les tumeurs résistantes à la castration (CRCaP). Le récepteur des androgènes reste exprimé dans les CRCaP et contrôle la prolifération et la survie des cellules tumorales. Dans différents modèles il a été montré que l'inhibition de sa synthèse par ARN interférence empêche la croissance tumorale in vivo. Le siRNA correspondant, SXL01, a été breveté. L'objectif principal de ce projet est d'établir une preuve de concept thérapeutique pour SXL01 dans le traitement des CRCaP dans un essai clinique de phase I/IIA. Le projet est innovant tant par la cible, le récepteur des androgènes dans les CRCaP, que dans la méthodologie, l'administration systémique de siRNAs. Seuls trois essais cliniques utilisant des ARN interférents en oncologie sont en cours, aucun en Europe et aucun pour traiter les cancers de la prostate. Ce projet s'appuie sur des données précliniques solides démontrant notamment : - L'effet antitumoral spécifique de SXL01 administré par voie systémique (120 µg/kg) sur les CRCaP - L'absence complète de stimulation de la réponse immunitaire innée (TLRs, IFN, cytokines) par SXL01, même à forte dose - Une pharmacocinétique et une biodistribution montrant une accumulation préférentielle de SXL01 dans la prostate, significative dans les os et la peau et presque nulle dans les muscles et le cœur. Le plan de développement préclinique réglementaire et clinique a été discuté avec l'AFSSaPS et a obtenu un avis favorable. Un des problèmes majeurs concernant les carcinomes prostatiques est leur capacité à métastaser. Une tâche du projet est dédiée à l'étude de l'inhibition par deux siRNAs brevetés de la dissémination métastatique induite par</p>

l'hypoxie en réponse à la castration ou au traitement par des inhibiteurs de l'angiogénèse. Une tâche de ce projet est consacrée au développement de méthodes innovantes d'administration systémique de siRNAs. Du fait du grand nombre d'applications thérapeutiques potentielles pour les siRNAs, qui permettent de cibler des gènes codant pour des protéines non accessibles à des petites molécules ou des anticorps, le potentiel clinique social et économique de ce projet s'étend bien au-delà des applications de SXL01 en oncologie. Les partenaires ont des compétences fortes et complémentaires les plaçant à la pointe de la compétition. Le projet implique deux sociétés de biotechnologies, SeleXel et BioAlliance Pharma, une équipe académique du CNRS et deux départements hospitaliers, l'Institut Claudius Regaud et l'Hôpital Européen Georges Pompidou. Ce projet est déterminant pour apporter de nouvelles solutions thérapeutiques en oncologie, acquérir de nouvelles connaissances scientifiques, renforcer la position des partenaires et leur propriété intellectuelle. Les résultats attendus ouvriront d'importantes perspectives de développements industriels et d'emplois.

**Partenaires**

SeleXel  
Institut Claudius Regaud - Jean Pierre Delord  
INSERM U589 – Florence Cabon  
Hopital Européen Georges Pompidou (ARTIC) –Stéphane Oudard  
Bioalliance Pharma – Aude Michel

**Coordinateur**

Pierre Attali - SeleXel  
fcabon@selexel.com

**Aide de l'ANR**

1 681 303€

**Début et durée**

Février 2011 - 48 mois

**Label pôle**

Medicen Cancer-Bio-Santé

## Programme BIOTECS

Edition 2010

<b>Titre du projet</b>	<b>SAFE-BETA</b> – Développement préclinique d'anticorps d'imagerie moléculaire ciblant ZnT8 pour le diagnostic et le suivi du diabète
<b>Résumé</b>	<p>Le diabète résulte d'un déclin de la masse de cellules beta pancréatiques (BCM) qui aboutit à une sécrétion d'insuline déficiente et l'hyperglycémie. Dans le diabète de type I, l'hyperglycemia survient quand les cellules beta sont détruites de manière auto-immune. Dans le type II, le stress métabolique induit une résistance à l'insuline et une demande accrue d'insuline sécrétée. La mesure de cette sécrétion est actuellement utilisée comme marqueur de la BCM, bien que trop imprécise. Le pancréas est un organe difficile d'accès, aussi aucune mesure pertinente de la BCM n'est disponible et il est impossible de distinguer des défauts anatomiques/fonctionnels de sécrétion d'insuline. De nombreux efforts sont fournis pour mettre au point un outil d'imagerie in vivo de la BCM pour la recherche fondamentale ou clinique. Des agents d'imagerie spécifiques de la cellule beta ou de sa fonction sont indispensables à la réussite de tels projets. Selon l'OMS, la progression du diabète atteint des niveaux épidémiques: 30 millions de diabétiques en 1985, 135 millions en 1995, 217 millions de patients aujourd'hui, et en 2030 il est prédit que 366 millions de patients seront atteints. La prévalence croissante du diabète de type 2, largement alimentée par la progression de l'obésité (définie par une indice de masse corporelle de plus de 30 kg•m<sup>-2</sup> (11,3% en 2003), une condition fréquemment associée au diabète de type 2) est le moteur principal de cette progression. Cependant une progression significative des cas de diabète de type 1 est également observée. Le diabète représente environ 10% du budget de santé dans de nombreux pays, dont les USA et la France. L'American Diabetes Association a estimé que le coût du diabète aux USA en 2002 était approximativement de 132 milliards \$, coûts qui pourraient d'élever à 192 milliards \$ en 2020. En conséquence, un accroissement des connaissances des mécanismes du diabète, de nouveaux bio-marqueurs pour la classification clinique et la stratification des patients et leur orientation et suivi</p>

thérapeutiques, ainsi que de nouvelles stratégies thérapeutiques sont indispensables à l'amélioration de la vie des patients diabétiques et réduire des coûts de santé qui explosent pour cette indication. Ceci requiert la mise au point d'innovations permettant d'identifier les patients avant qu'ils ne deviennent complètement hyperglycémiques, de monitorer les thérapies et de mieux comprendre les mécanismes physio-pathologiques du diabète. SAFE-BETA opère une stratégie innovante exploitant la découverte du transporteur de zinc ZnT8, nouveau bio-marqueur du diabète exprimé spécifiquement dans l'îlot pancréatique, majoritairement dans la cellule beta, et atteignable par des anticorps au moment de la sécrétion d'insuline. MELLITECH est expert dans la modulation de ZnT8 à des fins thérapeutiques et son potentiel en tant que bio-marqueur de la BCM. En faisant converger cette expertise et celles des partenaires dans le domaine du diabète (INSERM U986 & U859), de l'immunologie (CEA/SPI & INSERM U986) et de l'imagerie optique/SPECT (UJF/INSERM U823 & U877), le consortium vise à développer des anticorps d'imagerie ciblant un biomarqueur du diabète exclusivement exprimé dans le pancréas et témoin de la fonctionnalité de la cellule beta. L'objectif est de distinguer les cellules beta fonctionnelles et de mettre sur le marché un outil de développement préclinique et clinique de médicaments, et d'orientation/suivi thérapeutique des patients, pour mieux prévenir et traiter le diabète.

**Partenaires**

MELLITECH SAS  
U986 – Christian Boitard  
Université Lille II / INSERM U859 – François PATTOU  
SPI – Nathalie MOREL  
UJF/INSERM U823 – Véronique JOSSERAND  
UJF / INSERM U877 – Pascale PERRET

**Coordinateur**

Fabrice CHIMIANTI - MELLITECH  
contact@mellitech.com

**Aide de l'ANR**

1 226 891€

**Début et durée**

Octobre 2010 - 36 mois

**Label pôle**

## Programme BIOTECS

Edition 2010

<b>Titre du projet</b>	<b>STROKININ</b> – Développement de NK-102, un inhibiteur de kinases cycline dépendantes, pour le traitement de l'accident ischémique cérébral
<b>Résumé</b>	<p>L'accident vasculaire cérébral (AVC): 3ème cause de mortalité, 1ère cause de handicap de l'adulte, 2ème cause de démence après la maladie d'Alzheimer, totalise 1 500 000 cas par an dans les pays industrialisés. Aujourd'hui un seul médicament est disponible à la phase aiguë de la maladie, le tPA. Cependant, ce traitement nécessite un scanner avant d'être administré afin d'éliminer une possible hémorragie. De ce fait, seulement 5% des patients peuvent en bénéficier. Par ailleurs, la fenêtre thérapeutique du tPA est très courte, entre 3hrs et 4hr30. C'est pourquoi il est nécessaire de développer des molécules neuroprotectrices, plus sûres et ne nécessitant pas d'imagerie préalable: 1) ciblant différents types cellulaires, 2) inhibant plusieurs voies de mort cellulaire, 3) faisant l'objet d'études approfondies dans différents modèles et espèces animales. NEUROKIN développe des agents neuroprotecteurs dans les maladies neurologiques aiguës. Ses travaux ont montré que l'inhibition pharmacologique de kinases dépendantes de cyclines (CDKs) avait un effet neuroprotecteur in vitro et in vivo dans le domaine de l'ischémie cérébrale. Le candidat le plus avancé, NK-102, ne présente pas de toxicité aiguë et passe la barrière hématoencéphalique. Le laboratoire INSERM U919 a une expertise dans les modèles d'AVC chez le rongeur et le primate, et possède une plateforme d'imagerie unique (IRM, PET scan). L'INSERM U615 est une unité de génétique moléculaire et épidémiologique possédant une large expertise en génomique chez l'homme. Les objectifs principaux de ce projet sont 1) de réaliser des études pharmacologiques approfondies chez le rongeur en utilisant différents modèles expérimentaux d'ischémie cérébrale (recommandations STAIR), 2) de valider le mode d'action de notre composé après ischémie dans le cerveau de primates non-humains, et 3) d'initier les études précliniques réglementaires dans le but d'augmenter la probabilité de succès en clinique.</p>

**Partenaires** NEUROKIN S.A.  
U919 SP2U – Denis VIVIEN  
INSERM U613 – Serge Timsit

**Coordinateur** Benedicte Menn - NEUROKIN S.A.  
menn@inmed.univ-mrs.fr

**Aide de l'ANR** 813 540€

**Début et durée** mars 2011 - 24 mois

**Label pôle** EuroBioMed (ex ORPHEME)

## Programme BIOTECS

Edition 2010

<b>Titre du projet</b>	<b>TSH testing</b> – Validation d'un nouveau test TSH pour le dépistage précoce de l'hypothyroïdie et détermination de la valeur seuil pour un traitement thérapeutique
<b>Résumé</b>	<p>Les pathologies thyroïdiennes concernent 100 M de patients en Europe et sont essentiellement diagnostiquées sur le dosage de la thyrotropine (TSH) circulante. La TSH est le 1er marqueur protéique prescrit en analyses médicales et cependant, l'intervalle de normalité est sans cesse remis en cause sans qu'il en ressorte de valeurs consensuelles. Un diagnostic précoce de l'hypothyroïdisme est donc difficile et ce d'autant plus qu'il existe des discordances notoires entre les dosages actuels (36%). Depuis 10 ans, les Directives Européennes exercent une pression sur les Industriels du Diagnostic en leur demandant de résoudre leurs discordances, d'harmoniser leurs dosages et d'exprimer les valeurs rendues en unités de masse et non plus en unités internationales. Aucune de ces difficultés n'étant résolues à ce jour, le projet TSH testing est destiné à établir de nouveaux tests ainsi qu'un groupe de travail avec les Fabricants pour valider un diagnostic précoce. L'entreprise Siamed'Xpress propose de valider la détection précoce de l'hypothyroïdisme (4-10mIU/L) et de définir si le seuil de 7mIU/L est adéquat pour prescrire un traitement par des hormones thyroïdiennes. Le projet TSH testing est susceptible d'apporter des tests first-in-class car 1) il résout plusieurs limitations d'importance, 2) apporte, pour la première fois, un index thérapeutique qui permettra aux cliniciens de traiter ses patients sans délai et avec certitude 3) dans un contexte où n'existe aucun Système de Mesure Référencé pour le dosage de la TSH. Nos travaux antérieurs (projet européen) avaient montré que la TSH circulante chez des patients hypothyroïdiens est hypersialylée/hypofucosylée et plus immunoréactive que la TSH normale. Diverses TSHs recombinantes peuvent reproduire ce profil et ces résultats ont été brevetés. Une preuve de concept (ANR EMPB) a été établie et il convient à présent de valider les nouveaux tests ainsi définis. Le</p>

programme de travail comprend, outre le pilotage du projet

- La constitution de sérothèques (CHU Lyon Sud). Les prélèvements d'échantillons sanguins seront assurés par les CHUs de la Région Rhône Alpes sous forme de 3 collections: TSH 0.5-4 mIU/L, TSH 4-10 mIU/L et TSH 10-50mIU/L. Environ 1400 patients présentant une TSH faiblement élevée seront recrutés et ceux dont la TSH sera supérieure à 7mIU/L, seront traités par le Levothyrox® pendant 1 mois. Leur TSH sera à nouveau mesurée et collectée sur une période de 1 à 6 mois jusqu'à normalisation. Des échantillons de chaque groupe seront rassemblés pour permettre aux Fabricants de tester en interne les nouvelles préparations de TSH sur la base d'un même protocole.
- La construction de nouveaux tests (SiaMed'Xpress). Des TSHs hyperglycosylées recombinantes seront produites par Siamed'Xpress grâce à une méthodologie propriétaire qui fait appel à des cellules CHO équipées d'une activité 6-sialyltransferase. Ces préparations seront envoyées aux Fabricants pour qu'ils calibrent leurs propres tests. Des anticorps seront produits contre ces préparations afin de construire de nouveaux tests ELISA qui seront validés grâce aux sérothèques afin d'établir leurs performances.
- Un groupe de travail assurant la dissémination des résultats (Roche Diagnostics). Les Fabricants européens, représentés par l'EDMA, testeront ces nouvelles préparations dans leurs analyseurs en utilisant tous des échantillons sanguins identiques. Un protocole de criblage des anticorps pourra être établi si nécessaire. Ce groupe informera l'IFCC de son activité afin de disséminer les résultats de l'étude à tous les Fabricants. Les données seront anonymisées, traitées statistiquement et les résultats publiés. Siamed'Xpress établira un rapport à chaque Fabricant et livrera des recommandations afin de lui permettre d'optimiser ses propres tests ou d'en changer. On espère que le projet TSH testing tracera la voie pour optimiser d'autres marqueurs tout aussi discordants, une trentaine selon nos estimations.

**Partenaires**

SIAMED'Xpress  
Laboratoire de Médecine Nucléaire (Lyon) – A. Charrié  
Centre Hospitalier de Chambéry  
European Diagnostics Manufacturer Association - A-S.  
Gauchez

**Coordinateur**

Catherine Ronin - SIAMED  
Catherine.Ronin@univ-provence.fr

**Aide de l'ANR**

851 090€

**Début et durée** Janvier 2011 - 36 mois

**Label pôle** EuroBioMed (ex ORPHEME)

## Programme BIOTECS

Edition 2010

<b>Titre du projet</b>	<b>ValiHybriTest</b> – Validation clinique du test de diagnostic précoce du cancer colorectal "colohybritest"
<b>Résumé</b>	<p>Les cancers constituent la première cause de décès dans les pays développés où ils sont responsables d'une partie considérable des dépenses de santé. L'amélioration du pronostic et la diminution des coûts générés par le cancer colo-rectal (CCR), l'un des cancers les plus fréquents, passe par la disponibilité de dispositifs peu coûteux permettant d'établir un diagnostic précoce. La coloscopie (à haut coût direct), qui est la méthode de référence de détection des tumeurs coliques ou rectales, est proposée à ceux ayant un symptôme ou un test Hemocult positif réalisé dans le cadre du dépistage organisé. Ce dernier est très critiqué en raison du pourcentage élevé (?50 %) de faux positifs et de faux négatifs qu'il génère. Il existe une véritable opportunité pour la création de tests de diagnostic moléculaire du CCR montrant une sensibilité et une spécificité plus élevée. Ces tests représentent un énorme marché. L'Assistance Publique des Hôpitaux de Paris (AP-HP), est co détenteur d'un brevet portant sur un test biologique de sélection de sujets atteints de CCR. Il est basé sur la mise en évidence dans le sang et/ou les selles d'anomalies de méthylation de l'ADN du gène WIF1. Profilome, jeune société innovante, lauréat 2008 du concours national de création d'entreprises, développe la commercialisation de ce test. Un test Multiplex (ciblant plusieurs gènes) dont le but est d'améliorer les performances en termes de sensibilité et de spécificité du test Monoplex WIF1 a eu le soutien financier de l'ANR (émergence Bio 2008 ; projet Colohybritest du Pr. I. Sobhani). Le but est de réunir en une PCR unique la cible la plus sensible et la cible la plus spécifique du CCR afin d'obtenir une meilleure sensibilité sans altérer la spécificité du test Monoplex WIF1. La société Profilome, en partenariat avec l'APHP, souhaite développer et industrialiser ce test après validation clinique.</p>

<b>Partenaires</b>	PROFILOME CHU Henri Mondor - ÉPIDÉMIOLOGIE CLINIQUE – Iradj Sobhani
<b>Coordinateur</b>	Claude Hennion - PROFILOME hennion@free.fr
<b>Aide de l'ANR</b>	1 046 630€
<b>Début et durée</b>	Janvier 2011 - 24 mois
<b>Label pôle</b>	