

Mots clés

Développement clinique | LAM | Thérapie ciblée | Thérapie cellulaire | Immunothérapie | Greffe de cellules souches hématopoïétiques | Chimiothérapie | Recherche clinique (TRL 3-8) |

Entité OPALE

Acute Leukemia French Association (ALFA)

Responsable



Pr Hervé Dombret

Responsable de l'Entité

Contact



Dr Anne Cromer

Responsable Partenariats R&D

ALFA est, dans le cadre réglementaire en vigueur, promoteur d'études cliniques multicentriques nationales dans le domaine des leucémies aigües myéloïdes (LAM) de l'adulte. Composé de cliniciens, biologistes et attachés de recherche clinique, le groupe dispose d'un réseau de structures opérationnelles centralisées et d'interfaces avec des laboratoires de recherche translationnelle.

Centrées sur l'amélioration du soin et ses bénéfices, les études cliniques indépendantes sous promotion académique (IIT, investigator initiated trial ; IST, investigator sponsored trial) sont d'une importance clé pour optimiser l'efficacité, la sûreté et le rapport coût/bénéfice des soins de santé. Menées à l'initiative des membres d'ALFA, ces études ont pour objectif d'apporter la meilleure option de traitement pour un patient (ou un groupe de patients) donné.

Description

Périmètre

Recherche clinique concernant les LAM, ayant pour objectif l'amélioration du soin et de la qualité de vie des patients :

- Recherches interventionnelles : essais cliniques testant de nouvelles approches thérapeutiques, en règle oligo- ou multi-centriques pour ALFA, mais possiblement uni-centriques
- Recherches non interventionnelles : études à partir des données d'observatoire en vie réelle, pour l'évaluation de l'efficacité et de la sécurité des traitements approuvés, mais aussi la recherche de biomarqueurs pronostiques ; ALFA privilégie les études observationnelles prospectives

Rôle

- Promoteur des essais/études cliniques
- Coordination opérationnelle des études cliniques, incluant la génomique somatique moderne et centralisée et le suivi de la maladie résiduelle détectable (MRD)

Centres d'investigation

33 centres investigateurs en France métropolitaine et à la Réunion

Organisation

- Dr Renaud Buffet, Coordination médicale
- Pr Raphaël Itzykson, Président du Conseil Scientifique

Infrastructure

- Revue centralisée des résultats de cytogénétique conventionnelle
- Laboratoire centralisé de biologie moléculaire (génomique somatique, MRD moléculaire)
- Réseau de laboratoires assurant le suivi de la maladie résiduelle par cytométrie de flux (CMF)
- Biobanque centralisée
- Data Center et Unité de Biostatistique indépendante
- Réseau de laboratoires de recherche translationnelle liés à ALFA

Assurance qualité

- "Standard Operating Procedures (SOP)"
- Cellule de coordination

Spécifications

Type de plateforme : réseau national multicentrique

Type d'études : études cliniques prospectives interventionnelles ou non interventionnelles dans le cadre réglementaire européen en vigueur

Phases : I à IV

Exemples de partenariats

Etude prospective non interventionnelle documentant la prise en charge et le devenir des patients adultes atteints de LAM (cohorte observationnelle ALFA-PPP) - Recueil prospectif de l'ensemble des données clinico-biologiques initiales et de suivi des patients adultes atteint de LAM nouvellement diagnostiquée ou en rechute/réfractaire, traités selon les options approuvées par les autorités de santé, incluant l'accès précoce aux nouveaux médicaments.

Partenaires Astellas, BMS-Celgene, Servier

Modalités

- Projet de recherche clinique à l'initiative d'ALFA qui en assure la promotion
- Accord de partenariat avec les industriels concernés pour le soutien à la réalisation de l'étude (fourniture des médicaments à l'étude et soutien financier)

Mots clés

Développement clinique | LAM | Thérapie ciblée | Thérapie cellulaire | Immunothérapie | Greffe de cellules souches hématopoïétiques | Recherche clinique (TRL 6-8) |

Entité OPALE

Acute Leukemia French Association (ALFA)

Responsable



Pr Hervé Dombret

Responsable de l'Entité

Contact



Dr Anne Cromer

Responsable Partenariats R&D

ALFA apporte son expertise et son réseau de spécialistes et de centres de recrutement, pour la conduite d'essais ou études cliniques concernant des traitements innovants dans le domaine des leucémies aiguës myéloïdes (LAM) chez l'adulte.

L'appui du réseau national ALFA permet d'optimiser l'accès aux centres pour les promoteurs et contribue à améliorer la qualité et la sécurité des essais. Ses laboratoires (génomique somatique, suivi de MRD, plateformes translationnelles), internationalement reconnus, sont susceptibles d'assurer l'évaluation centralisée de certains éléments clés du protocole. Enfin, à travers ses collaborations internationales, ALFA peut favoriser les contacts pour l'élargissement des essais ou études à d'autres régions du monde.

Description

Périmètre

Recherche clinique concernant les LAM, ayant pour objectif l'amélioration du soin et de la qualité de vie des patients :

- Recherches interventionnelles : essais cliniques testant de nouvelles approches thérapeutiques
- Recherches non interventionnelles : études à partir des données d'observation en vie réelle, pour l'évaluation de l'efficacité et de la sécurité des traitements approuvés

Rôle

- Accompagnement dans la conception d'un protocole d'essai/étude clinique
- Recommandations sur le choix des centres participants à l'étude ainsi que de leur nombre
- Recommandation d'experts (Key Opinion Leader) pour le comité de pilotage (steering committee) ou le comité indépendant de surveillance (data safety monitoring board) de l'étude
- Prise en charge des tâches déléguées par le promoteur dans la conduite opérationnelle de l'étude/essai, y compris la caractérisation et la surveillance biologique centralisée de la maladie
- Réalisation avec les laboratoires translationnels liés au groupe ALFA d'études biologiques corrélatives

Centres d'investigation

33 centres investigateurs en France métropolitaine et à la Réunion

Organisation

- Dr Renaud Buffet, Coordination médicale
- Pr Raphaël Itzykson, Président du Conseil Scientifique

Infrastructure

- Revue centralisée des résultats de cytogénétique conventionnelle
- Laboratoire centralisé de biologie moléculaire (génomique somatique, MRD moléculaire)
- Réseau de laboratoires assurant le suivi de la maladie résiduelle par cytométrie de flux (CMF)
- Data Center et Unité de Biostatistique indépendante
- Réseau de laboratoires de recherche translationnelle liés au groupe ALFA

Assurance qualité

- "Standard Operating Procedures (SOP)"
- Cellule de coordination

Spécifications

Type de plateforme : réseau national multicentrique

Type d'études : études cliniques prospectives interventionnelles ou non interventionnelles dans le cadre réglementaire européen en vigueur

Phases : I à IV

Exemples de partenariats

Efficacy of oral azacitidine plus best supportive care as maintenance therapy in subject with AML in complete remission (QUAZAR AML-001) - AH. Wei et al. N Engl J Med. 2020;383:2526-2537 - This study enrolled 472 participants, aged 55 or older, with a diagnosis of de novo acute myeloid leukemia (AML) or AML secondary to prior myelodysplastic disease or chronic myelomonocytic leukemia (CMML), and who have achieved first complete remission (CR)/ complete remission with incomplete blood count recovery (CRI) following induction with or without consolidation chemotherapy.

Partenaire : BMS-Celgene

Efficacy study of anti-KIR monoclonal antibody as maintenance treatment in AML (EFFIKIR) - N. Vey et al. Annual ASH Meeting, 2017 (abstract) - Double-Blind Placebo-Controlled Randomized Phase 2 Study evaluating the efficacy of lirilumab (IPH2102/BMS-986015) as Maintenance Treatment administered in elderly patients with Acute Myeloid Leukemia (AML) in first complete remission.

Partenaire : Innate-Pharma

Modalités

- Projet de recherche clinique sous promotion industrielle
- Accord de partenariat avec les industriels concernés pour le soutien à la coordination de l'étude

Mots clés

Collections | Bases de données | LAM | Thérapie ciblée | Thérapie cellulaire | Immunothérapie | Greffe de cellules souches hématopoïétiques | Recherche clinique (TRL 6-8) |

Entité OPALE

Acute Leukemia French Association (ALFA)

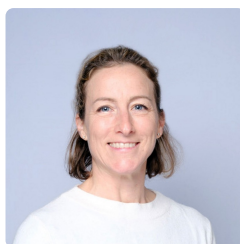
Responsable



Pr Hervé Dombret

Responsable de l'Entité

Contact



Dr Anne Cromer

Responsable Partenariats R&D

Accès aux bases de données et aux collections d'échantillons du groupe ALFA à des fins d'études clinico-biologiques de cohortes de patients adultes atteints de leucémie myéloïde aiguë (LAM) à tous les stades de la maladie, au diagnostic et sous traitement (réponse aux traitements, rechute, suivi).

Données clinico-biologiques complètes de patients inclus dans des études cliniques, associées à des prélèvements sanguins et médullaires qualifiés. Intérêt de pouvoir bénéficier de données/échantillons de patients traités de manière homogène. Intérêt de pouvoir accéder à des suivis longitudinaux individuels (diagnostic/rémission/rechute).

Description

Périmètre

Echantillons et jeux de données clinico-biologiques monitorées dans le cadre de protocoles thérapeutiques, permettant de conduire des projets dans le domaine de la LAM :

- Cohortes clinico-biologiques témoins (bras contrôles externes)
- Échantillons biologiques hautement qualifiés et annotés
- Étude translationnelle en collaboration avec les plateformes translationnelles du réseau

Mise à disposition de jeux de données anonymisées et/ou d'échantillons

- Soumission de la demande à ALFA
- Revue par le conseil scientifique d'ALFA
- Validation par le conseil d'administration ALFA
- Contractualisation avec l'intervention de la responsable juridique et partenariats d'OPALE

Organisation

- Dr Renaud Buffet, Coordination médicale
- Pr Raphaël Itzykson, Président du Conseil Scientifique

Infrastructure

- Hébergements des bases de données sur des serveurs sécurisés, chefs de projet, assistants de recherche clinique

Assurance qualité

Les procédures d'assurance qualité utilisées lors de la constitution de collections et le recueil de données autour de celles-ci, sont conformes à la législation en vigueur. Elles assurent notamment :

- L'information et le consentement du patient à l'utilisation à des fins de recherche des échantillons biologiques
- Le respect de la durée de conservation des données
- La sécurité des données et la confidentialité tout au long de la chaîne dès l'obtention du consentement jusqu'au stockage du matériel et de toutes les données associées

Spécifications

Collections

Collections annotées d'acides nucléiques (ADN et ARN, prélèvements réalisés chez plusieurs milliers de patients), cellules (blastes leucémiques, cellules mononuclées non leucémiques), de sérum ou plasma. Prélèvements réalisés au diagnostic initial, en phase de rémission, lors du diagnostic d'un état réfractaire ou d'une rechute.

Jeux de données

- Antécédents médicaux pertinents du patient
- Caractéristiques biologiques de la maladie incluant son paysage mutationnel somatique décrit selon les meilleurs standards en cours (ELN 2022)
- Documentation du traitement de première ligne (incluant lorsqu'elle est réalisée, des informations sur la greffe allogénique)
Documentation de l'état réfractaire et des éventuelles rechutes, du suivi de la maladie résiduelle en biologie moléculaire, et, de façon moins systématique, de la maladie résiduelle par cytométrie en flux
- Documentation de la réponse de la maladie, ou d'un état réfractaire, de la maladie résiduelle (MRD), de la rémission, d'éventuelles rechutes (dates, lignes de traitement), de la date et cause d'un éventuel décès

Type d'études : études cliniques interventionnelle et non interventionnelles

Phases : I-IV

Exemples de partenariats

An ALFA 2101 Multicenter Randomized Phase II Study: CPX-351 Versus Intensive Chemotherapy in Patients With de Novo Intermediate or Adverse Risk AML Stratified by Genomics (ALFA2101) -The trial is a randomized, open-label phase II study comparing CPX-351 vs conventional intensive chemotherapy in patients with newly diagnosed de novo AML and intermediate- or adverse-risk genetics (according to 2017 ELN criteria).

Partenaire : Jazz pharmaceutical

A Phase 2 Study of Gemtuzumab Ozogamicin (GO)-Gilteritinib Combination in Adults With FLT3-ITD Relapse/Refractory (R/R) AML (AGORA-1) - This is a national, open-label, single-arm, multicenter phase II trial evaluating the safety and efficacy of adding gilteritinib, a new FLT3 inhibitor to the AGORA platform, consisting of the combination of an intermediate dose of cytarabine and a divided dose of GO in adult patients with R / R AML with an FLT3-ITD mutation."

Partenaires : Astellas, Pfizer

Modalités

- Projet de recherche ayant reçu la validation du conseil d'administration ALFA
 - Mise à disposition d'échantillons - Accord de Transfert de Matériel Biologique
 - Mise à disposition des jeux de données - Accord de licence

Mots clés

Conseil d'experts | LAM | Thérapie ciblée | Thérapie cellulaire | Immunothérapie | Greffe de cellules souches hématopoïétiques | Recherche clinique (TRL 3-8) |

Entité OPALE

Acute Leukemia French Association (ALFA)

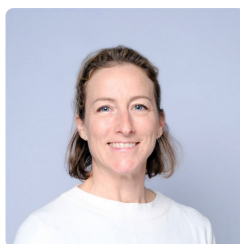
Responsable



Pr Hervé Dombret

Responsable de l'Entité

Contact



Dr Anne Cromer

Responsable Partenariats R&D

Fort de nombreuses années d'expertise dans la conduite d'études cliniques et translationnelles, les experts du groupe ALFA vous accompagnent dans l'établissement de la stratégie de recherche et de développement de traitement innovant dans la leucémie aiguë myéloïde (LAM).

Dans le cadre des enjeux réglementaires, cliniques, médico-économiques et d'accès au marché, ALFA vous guide dans la construction du plan de développement de votre traitement, y compris dans l'évaluation de nouvelles combinaisons thérapeutiques

Description

Périmètre

Notre proposition de conseil comprend :

- Un accompagnement personnalisé, adapté au stade de développement, depuis les études précliniques et corrélatives (en liaison avec les laboratoires translationnels du réseau) jusqu'aux essais d'enregistrement, en passant par les essais précoces de phase I/II
- La mise à disposition des expertises cliniques, scientifiques, réglementaire et notre connaissance du marché

Mise en place de l'accompagnement

- Advisory boards multidisciplinaires
- Définition des éléments de partenariats identifiés. Ces derniers peuvent être très variables et prendre la forme de rapport d'expertise, de projets d'études translationnelles, voire d'essais cliniques
- Rédaction de feuilles de route, de projets d'études et de rapports afférents

Organisation

- Dr Renaud Buffet, Coordination médicale
- Pr Raphaël Itzykson, Président du Conseil Scientifique

Assurance qualité

- Traçabilité de l'ensemble des étapes de collaboration

Spécifications

Approche thérapeutique : Chimiothérapie ; Thérapie ciblée ; Immunothérapie ; Thérapie cellulaire-Greffe de cellules souches hématopoïétiques

Phases de développement : I-IV

Etapes de l'accompagnement :

- Advisory boards multidisciplinaires
- Définition des éléments de partenariats identifiés. Ces derniers peuvent être très variables et prendre la forme de rapport d'expertise, de projets d'études translationnelles, voire d'essais cliniques
- Rédaction de feuilles de route, de projets d'études et de rapports afférents

Exemples de partenariats

Biomarkers study in relapsing/refractory AML patients - Expression of original markers of leukemic cells and potential targets of immunotherapeutic agents from patients with AML refractory to or relapsing after a first-line therapy and enrolled in ALFA-PPP study.

Partenaire : Advesya

Modalités

- Contrat de conseil

Mots clés

Développement clinique | LLC | Macroglobulinémie de Waldenström | LAM | SMP | Thérapie ciblée | Thérapie cellulaire | Immunothérapie | Chimiothérapie | Recherche clinique (TRL 6-8) |

Entité OPALE

FRENCH INNOVATIVE LEUKEMIA ORGANIZATION (FILO)

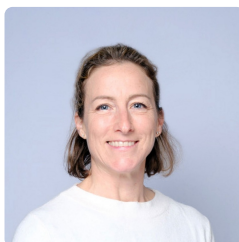
Responsable



Pr Arnaud Pigneux

Responsable de l'Entité

Contact



Dr Anne Cromer

Responsable Partenariats R&D

Le FILO est promoteur d'études cliniques multicentriques nationales en hématologie : leucémies aigües myéloïdes (LAM,) myélofibrose, thrombocythémies essentielles (en collaboration avec le [France Intergroupe des syndromes Myéloprolifératifs - FIM](#)), Leucémies Lymphoïdes Chroniques (LLC) et Macroglobulinémie de Waldenström (MW). Les membres du FILO représentent l'ensemble des spécialistes français et belges concernés par l'étude de ces pathologies (en dehors des membres du Groupe Acute Leukemia French Association - ALFA).

Centrées sur l'amélioration du soin et ses bénéfices, les études cliniques indépendantes (i.e. sous promotion académique) sont d'une importance clé pour optimiser l'efficacité, la sûreté et le rapport coût/bénéfice des soins de santé. Menées à l'initiative des membres du FILO, ces investigations ont pour objectif d'apporter la meilleure option de traitement pour un patient (ou groupe de patients) donné.

Description

Périmètre

Recherche clinique concernant les pathologies LAM, LLC et MW ayant pour objectif l'amélioration du soin et de la qualité de vie des patients :

- Recherches interventionnelles : essais cliniques multicentriques pour de nouvelles approches thérapeutiques
- Recherches non interventionnelles : études rétrospectives ou prospectives à partir des données d'observatoires en vie réelle, pour l'évaluation de l'efficacité et de la sécurité des traitements

Rôle

- Promoteur des études cliniques
- Coordination opérationnelle des études cliniques

Centres d'investigation

80 centres investigateurs en France (80 spécialisés en LLC-MW et 35 spécialisés en LAM)

Infrastructure

- Plateforme d'investigation opérationnelle : coordination de projet, monitoring des essais, gestion réglementaire
- Cahiers d'observations électroniques (eCRF)
- FILOTHEQUE : biobanque certifiée selon la norme ISO 20 387. Centralisation de prélèvements et préparation de plasma, sérum, cellules, échantillons ADN, ARN et ADNc, en conformité avec le cahier des charges de l'essai clinique, les exigences réglementaires et normatives
- Laboratoires d'analyses centralisés (LLC) : MRD très sensible, caryotypage, lecture FISH

Assurance qualité

- "Standard Operating Procedures (SOP)"
- Cellule de coordination
- Réseau d'attaché(e)s de recherche clinique (ARC) régionaux pour le contrôle qualité et assistance aux plus grands centres de recrutement.

Spécifications

Type de plateforme : réseau national multicentrique

Type d'études : études cliniques interventionnelles et non interventionnelles

Phases : I à IV

Exemples de partenariats

ERADIC : Evaluation of Risk-Adapted and MRD-Driven Strategy for Untreated Fit Patients With Intermediate Risk Chronic Lymphocytic Leukemia - The aim of this study is to test the potential benefit of an innovative combination of targeted therapy over the standard the immunochemotherapy (FCR).

Partenaires : AbbVie, Janssen-Cilag

LAMSA2020-VENCOSA : A phase II randomized study to assess the efficacy on outcome of Venetoclax combined with Cytarabine versus Idarubicin combined with Cytarabine administered as post-remission therapy to elderly patients with acute myeloid leukemia in first remission - The primary objective of this trial is to compare the Relapse free survival (RFS) at 2 years after follow-up between the two arms: Venetoclax with Cytarabine versus Idarubicin with Cytarabine.

Partenaire : AbbVie

ELEGANCE : A non-interventional ambispective real-world cohort of rEfractory and reLapsed FLT3 mutated Acute MyEloid Leukemia patients treated with Gilteritinib in FRANCE – The aim of the study is to describe gilteritinib effectiveness in FLT3-mutated AML patients in R/R situation treated in the context of early access program to gilteritinib in France through Temporary Authorisation of Use, the so-called ATU program, and the post ATU period from marketing authorisation to launch when reimbursement and price are published..

Partenaire : Astellas

FOLLOW : French Observational study of patients with chronic Lymphocytic Leukemia Or small lymphocytic lymphoma in real-World settings – The aim of the study is to set a prospective cohort of real-world CLL/SLL patients with symptomatic disease in order to evaluate medical practices and their change and representativity over time.

Partenaires : Abbvie, AtsraZeneca, Beigene, Janssen-Cilag

Modalités

- Projet de recherche clinique à l'initiative du FILO qui en assure la promotion
- Accord de partenariat avec les industriels concernés pour le soutien à la réalisation de l'essai ou de l'étude

Mots clés

Développement clinique | LLC | Macroglobulinémie de Waldenström | LAM | SMP | Thérapie ciblée | Thérapie cellulaire | Immunothérapie | Chimiothérapie | Recherche clinique (TRL 6-8) |

Entité OPALE

FRENCH INNOVATIVE LEUKEMIA ORGANIZATION (FILO)

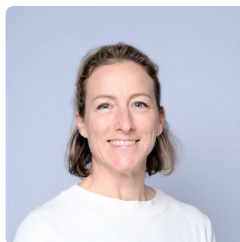
Responsable



Pr Arnaud Pigneux

Responsable de l'Entité

Contact



Dr Anne Cromer

Responsable Partenariats R&D

Le FILO apporte son expertise, ses plateformes technologiques et son réseau pour le développement d'études cliniques en hématologie, à promotion académique, à l'échelle nationale ou internationale : leucémies aiguës myéloïdes (LAM,) myélofibrose, thrombocytémies essentielles (en collaboration avec le [FIM](#)), Leucémies Lymphoïdes Chroniques (LLC) et Macroglobulinémie de Waldenström (MW). Les membres du FILO représentent l'ensemble des spécialistes français et belges concernés par l'étude de ces pathologies (en dehors des membres du Groupe Acute Leukemia French Association - ALFA).

Centrées sur l'amélioration du soin et ses bénéfices, les études cliniques indépendantes (i.e. sous promotion académique) sont d'une importance clé pour optimiser l'efficacité, la sûreté et le rapport coût/bénéfice des soins de santé. Menées à l'initiative d'organisations académiques, ces investigations ont pour objectif d'apporter la meilleure option de traitement pour un patient (ou groupe de patients) donné.

Description

Périmètre

Recherche clinique concernant les pathologies LAM, myélofibrose, thrombocytémies essentielles, LLC et MW ayant pour objectif l'amélioration du soin et de la qualité de vie des patients :

- Recherches interventionnelles : essais cliniques multicentriques pour de nouvelles approches thérapeutiques
- Recherches non interventionnelles : études rétrospectives ou prospectives à partir des données d'observatoires en vie réelle, pour l'évaluation de l'efficacité et de la sécurité des traitements

Rôle

- Investigateur-coordonateur des essais cliniques

Et/ou

- Coordination opérationnelle des essais

Centres d'investigation

80 centres investigateurs en France (80 spécialisés en LLC-MW et 35 spécialisés en LAM)

Infrastructure

- Plateforme d'investigation opérationnelle : coordination de projet, monitoring des essais, gestion réglementaire
- Cahiers d'observations électroniques (eCRF)
- FILOTHEQUE : biobanque certifiée selon la norme ISO 20 387. Centralisation de prélèvements et préparation de plasma, sérum, cellules, échantillons ADN, ARN et ADNc, en conformité avec le cahier des charges de l'essai clinique, les exigences réglementaires et normatives.
- Laboratoires d'analyses centralisés (LLC) : MRD très sensible, caryotypage, lecture FISH.

Assurance qualité

- "Standard Operating Procedures (SOP)"

- Cellule de coordination
- Réseau d'attaché(e)s de recherche clinique (ARC) régionaux pour le contrôle qualité

Spécifications

Type de plateforme : réseau national multicentrique

Type d'études : études cliniques interventionnelles et non interventionnelles

Phases : I à IV

Exemples de partenariats

BIG-1 : Study to Improve OS in 18 to 60 Year-old Patients, Comparing Daunorubicin Versus High Dose Idarubicin Induction Regimens, High Dose Versus Intermediate Dose Cytarabine Consolidation Regimens, and Standard Versus MMF Prophylaxis of GvHD in Allografted Patients in First CR (BIG-1) - This open label, multicenter phase II/III study with multiple randomization phases at different stages of AML treatment (induction, consolidation and HSCT where applicable) is designed to improve OS in younger (18 to 60 year-old) patients, with AML risk-adapted patient strategies.

Promoteur : CHU Angers

LLC2007SA : Single-agent rituximab as maintenance treatment versus observation after combined induction immunochemotherapy with fludarabine, cyclophosphamide and rituximab (FCR) in patients older than 65 years with previously untreated B-cell chronic lymphocytic leukemia (B-CLL): a phase III intergroup trial of the GOELAMS1 and the FCGCLL/WM2 groups – The aim of the study was to demonstrate superiority in 3-year progression-free survival, (in the intent-to-treat, from randomization) of rituximab maintenance over observation in patients in Complete or Partial Response after induction by FCR.

Promoteur : CHU Tours

Partenaire : ROCHE

ECWM-1 : Efficacy of first line Dexamethasone, Rituximab and Cyclophosphamide (DRC) +/- Bortezomib for patients with Waldenström's Macroglobulinemia. A multicenter open label two-arm randomized european phase III study - The aim of the study is to test whether the efficacy of the well tolerated DRC regime can be further improved by adding Bortezomib.

Promoteur : University Hospital Ulm, Germany (represented in France by CH Lens)

CLL6-RESIDUUM : An Australasian and French, Phase III, Multicentre, Randomised Trial Comparing Lenalidomide Consolidation Vs No Consolidation in Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia and Residual Disease Following Induction Chemotherapy - The primary objective is to investigate if lenalidomide consolidation is capable of extending progression free survival in previously untreated or minimally treated CLL patients with residual disease after chemotherapy

Promoteur : Australasian Leukaemia and Lymphoma Group (ALLG) (represented in France by FILO)

Modalités

- Projet de recherche clinique à promotion académique nationale ou internationale
- Accord de partenariat avec les industriels concernés pour le soutien à la réalisation de l'étude.

Mots clés

Bases de données | NMP | LLC | Macroglobulinémie de Waldenström | LAM | Thérapie ciblée | Thérapie cellulaire | Immunothérapie | Recherche clinique (TRL 6-8) |

Entité OPALE

FRENCH INNOVATIVE LEUKEMIA ORGANIZATION (FILO)

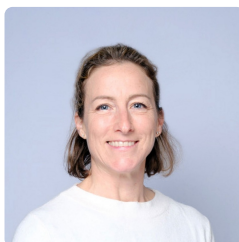
Responsable



Pr Arnaud Pigneux

Responsable de l'Entité

Contact



Dr Anne Cromer

Responsable Partenariats R&D

Les bases de données des études cliniques du FILO constituent une ressource unique pour des études rétrospectives dans le domaine de leucémies aiguës myéloïdes (LAM) myélofibrose, thrombocythémies essentielles, Leucémies Lymphoïdes Chroniques (LLC) et Macroglobulinémie de Waldenström (MW).

Les protocoles cliniques conduits sous la promotion du FILO prévoient l'utilisation d'un eCRF et des procédures de monitoring assurant des jeux de données complets et hautement annotés.

Description

Périmètre

Jeux de données cliniques dans le champ de la LAM, myélofibrose, thrombocythémies essentielles, LLC et MW à des fins de recherche rétrospective, comme :

- L'analyse de l'efficacité et de la sécurité des traitements
- L'identification de marqueurs prédictifs ou pronostiques
- L'identification de cohorte de patients pour la recherche clinique

Mise à disposition des données

- Soumission du projet d'étude rétrospective au FILO
- Revue du projet par le Conseil Scientifique du FILO (LLC-MW ou LAM)

Infrastructure

- Données hébergées dans un eCRF (webtrial® de Quanticsoft)
- Chefs de projets et data managers

Assurance qualité

- Données récoltées selon les bonnes pratiques cliniques et le RGPD
- Données issues d'essais cliniques monitorées par rapport aux données sources

Spécifications

Jeux de données

- Une quinzaine d'études cliniques dans le domaine des LAM, soient plus de 2 800 patients
- Une vingtaine d'études cliniques dans le domaine des LLC et MW, soient plus de 3 000 patients
- 5 études cliniques dans le domaine des SMP en collaboration avec le Groupe FIM, soient près de 2000 patients (dont 1700 dans un observatoire sur la COVID19).

Type d'études : études cliniques interventionnelles et non interventionnelles

Phases : I à IV

Modalités

- Projet de recherche ayant reçu l'accord du comité scientifique du FILO
- Accord de licence

Mots clés

Collections | LLC | LAM | Thérapie ciblée | Thérapie cellulaire | Immunothérapie | Chimiothérapie | Recherche clinique (TRL 6-8) |

Entité OPALE

FRENCH INNOVATIVE LEUKEMIA ORGANIZATION (FILO)

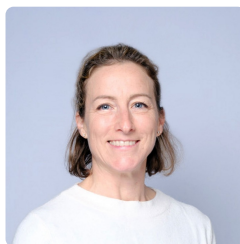
Responsable



Pr Arnaud Pigneux

Responsable de l'Entité

Contact



Dr Anne Cromer

Responsable Partenariats R&D

La [FILOThèque](#) est le centre des ressources biologiques du groupe FILO, spécialisée dans le biobanking des hémopathies malignes.

Forte de 15 années d'expérience dans le pré-analytique en onco-hématologie, la Filothèque utilise des modes opératoires soumis à des contrôles qualité et de la validation de méthodes. La qualité, le niveau d'annotation et l'étendue de la collection (environ 4500 patients) en font un vrai outil de recherche scientifique.

Description

Périmètre

Collections multicentriques, homogènes et annotées de données clinico-biologiques monitorées dans le cadre d'essais cliniques, permettant de conduire des projets dans le domaine de la LAM et la LLC, comme :

- La recherche de nouvelle cible
- La recherche de biomarqueur
- La stratification de patients

Mise à disposition des échantillons

Les échantillons conservés à la Filothèque peuvent être mis à disposition des chercheurs dans le cadre de projets académiques ou industriels. Cette valorisation se fait dans le respect des lois en vigueur et est prévue dans le consentement éclairé remis au patient lors de son inclusion dans un essais clinique FILO.

Les demandes d'accès aux échantillons et aux données associées peuvent se faire suite aux appels d'offres de la Filothèque ou spontanément en renseignant le [Formulaire de demande d'accès aux échantillons](#).

La mise à disposition des échantillons est soumise à une tarification pour couvrir les frais de réception, traitement, conservation et déstockage. L'ensemble des projets est soumis au Conseil Scientifique pour étude et accord de mise à disposition. Chaque projet accepté fait l'objet d'un Contrat de Transfert de Matériel entre le FILO et les parties concernées.

Infrastructure

- Les échantillons et produits dérivés sont conservés en miroir. Les plasmas, cellules en culots secs, cellules en trizol et les acides nucléiques sont conservés à -80°. Les cellules viables sont conservées en azote. Les cryo-conservateurs sont sous surveillance permanente dans des locaux à accès contrôlé.
- Le personnel technique est compétent sur la base de formation initiale et continue. Pour chaque tâche opérationnelle, un processus d'habilitation du personnel est mis en œuvre et surveillé.

Management de la qualité

- Certification ISO 20 387 version 2018

Spécifications

Nature des échantillons

A partir de prélèvements de sang, moelle osseuse, de bulbes de cheveux et de salive :

- Echantillons de plasma et sérum
- Echantillons de cellules viables
- Echantillons d'ADN et d'ARN leucémiques
- Echantillons d'ADN constitutionnel

Type d'études : études cliniques interventionnelles

Phases : I à IV

Exemples de partenariats

Impact pronostic de la mutation DDX41 dans la leucémie aiguë myéloïde (LAM) - Analyse moléculaire de la mutation DDX41 dans une large série de patients atteints de LAM et pris en charge dans le cadre de 5 essais cliniques des groupes ALFA et FILO. Les résultats des analyses moléculaires ont été interprétés en lien avec les données cliniques pour identifier l'impact pronostic de la mutation. ([Duployez N et al. Prognostic impact of DDX41 germline mutations in intensively treated acute myeloid leukemia patients: an ALFA-FILO study. Blood. 2022 Aug.](#))

Porteur de projet : Nicolas Duployez (Laboratoire d'hématologie, Unité 1277-Cancer Heterogeneity Plasticity and Resistance to Therapies (CANTHER), Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Lille, University of Lille, INSERM)

Intérêt de la Lomustine dans le traitement de la LAM - Analyse du profil moléculaire et des données cliniques de patients LAM âgés, à caryotype intermédiaire et à pronostic défavorable (classification ELN 2017), pour étudier le bénéfice thérapeutique de l'addition de la Lomustine à la chimiothérapie conventionnelle. ([Largeaud L et al. Lomustine is beneficial to older AML with ELN2017 adverse risk profile and intermediate karyotype: a FILO study. Leukemia. 2021 May.](#))

Porteur de projet : Laetitia Largeaud (Biologie Hématologie, Centre Hospitalier Universitaire de Toulouse, Institut Universitaire du Cancer de Toulouse Oncopôle, Université Toulouse III Paul Sabatier)

Modalités

- Projet de recherche ayant reçu l'accord du comité scientifique du FILO
- Contrat de mise à disposition des échantillons dans le cadre (ou non) d'un partenariat

Mots clés

Développement clinique | LAL | Thérapie cellulaire | Immunothérapie | Recherche clinique (TRL 6-8) |

Entité OPALE

GRAALL

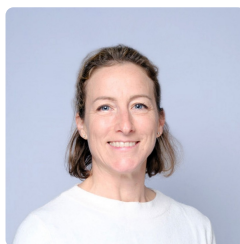
Responsable



Pr Nicolas Boissel

Responsable de l'Entité

Contact



Dr Anne Cromer

Responsable Partenariats R&D

L'intergroupe GRAALL est à l'initiative d'études cliniques multicentriques en Belgique, Suisse et France dans le domaine des leucémies aiguës lymphoblastiques (LAL) chez l'adulte. Il s'agit d'un réseau multidisciplinaire de recherche clinique et translationnelle, agissant à travers des centres opérationnels mutualisés. Les membres du GRAALL représentent 79 centres cliniques dont 60 en France, 9 en Belgique et 10 en Suisse.

Centrées sur l'amélioration du soin et ses bénéfices, les études cliniques indépendantes (i.e. sous promotion académique) sont d'une importance clé pour optimiser l'efficacité, la sûreté et le rapport coût/bénéfice des soins de santé. Conduites par les membres du GRAALL, ces investigations ont pour objectif d'apporter la meilleure option de traitement pour un patient (ou groupe de patients) donné.

Description

Périmètre

Recherche clinique concernant la pathologie LAL chez l'adulte et ayant pour objectif l'amélioration du soin et de la qualité de vie des patients :

- Recherches interventionnelles : essais cliniques multicentriques pour de nouvelles approches thérapeutiques
- Recherches non interventionnelles : études rétrospectives ou prospectives à partir des données d'observatoires en vie réelle, pour l'évaluation de l'efficacité et de la sécurité des traitements

Rôle

- Promoteur des études cliniques
- Coordination opérationnelle des études cliniques

Centres d'investigation

79 centres investigateurs : 60 en France, 9 en Belgique et 10 en Suisse.

Infrastructure

- Bureau central de coordination (Lyon)
- Laboratoire centralisé de biologie moléculaire
 - B-ALL (Paris Saint-Louis)
 - T-ALL (Paris Necker)
- Réseau centralisé IG/TR MRD
 - Bruxelles
 - Lille
 - Paris, Necker & Saint-Louis
 - Rennes
 - Toulouse
 - Zurich
- Centre de données indépendant & unité biostatistique (Paris Saint-Louis)

Assurance qualité

- "Standard Operating Procedures (SOP)"
- Cellule de coordination

Spécifications

Type de plateforme : réseau transnational multicentrique

Type d'études : études cliniques interventionnelles et non interventionnelles

Phase : II à IV

Exemples de partenariats

Efficacy and toxicity of Blinatumomab in the French ATU for adult BCP-ALL R/R, or with MRD+ (FRENCH-CYTO) – This study aimed at discovering the determinantes of the response to Blinatumomab based on a real-world data analysis of the compassionate use program in France.

Partenaire : Amgen

Multicenter protocol for the treatment of Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL) in young adults (18-59 years old) PROTOCOL GRAALL-2014 - The purpose of this protocol is to improve the outcome of Adult frontline ALL through the incorporation of new chemotherapy (Nelarabine), immunotherapy (Blinatumomab) and targeted therapy (Nilotinib).

Partenaires : Amgen, Novartis, Sandoz

Modalités

- Projet de recherche clinique à l'initiative du GRAALL, sous promotion académique
- Accord de partenariat avec les industriels concernés pour le soutien à la réalisation l'étude clinique

Mots clés

Développement clinique | SMD | Thérapie ciblée | Thérapie cellulaire | Immunothérapie | Chimiothérapie | Recherche clinique (TRL 6-8) |

Entité OPALE

Groupe Francophone des Myélodysplasies (GFM)

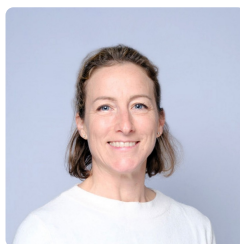
Responsable



Pr Pierre Fenaux

Responsable de l'Entité

Contact



Dr Anne Cromer

Responsable Partenariats R&D

Le GFM est promoteur d'études cliniques multicentriques en hématologie : syndromes myélodysplasiques (SMD). Le GFM rassemble l'ensemble des spécialistes Français, Européens et d'autres pays Francophones concernés par l'étude des SMD.

Centrées sur l'amélioration du soin et ses bénéfices, les études cliniques indépendantes (i.e. sous promotion académique) sont d'une importance clé pour optimiser l'efficacité, la sûreté et le rapport coût/bénéfice des soins de santé. Menées à l'initiative des membres du GFM, ces investigations ont pour objectif d'apporter la meilleure option de traitement pour un patient (ou groupe de patients) donné.

Description

Périmètre

Recherche clinique concernant les syndromes myélodysplasiques ayant pour objectif l'amélioration du soin et de la qualité de vie des patients :

- Recherches interventionnelles : essais cliniques multicentriques pour de nouvelles approches thérapeutiques
- Recherches non interventionnelles : études rétrospectives ou prospectives à partir des données d'observatoires en vie réelle, pour l'évaluation de l'efficacité et de la sécurité des traitements

Rôle

- Promoteur des études cliniques
- Coordination opérationnelle des études cliniques

Centres d'investigation

65 centres investigateurs en France.

Infrastructure

Coordination de projets, gestion réglementaire, monitoring des essais, gestion administrative.

- Equipe opérationnelle
- Equipe promotionnelle
- Coordinateurs
- Moniteurs

Assurance qualité

Procédures d'assurance qualité développées par le GFM pour la promotion d'études cliniques.

Spécifications

Type de plateforme : réseau multicentrique national et européen

Type d'études : études cliniques interventionnelles et non interventionnelles

Phases : I à III

Exemples de partenariats

COMBOLA Trial - A randomized phase I/ II multicenter study evaluating combination of luspatercept in LR-MDS without RS having failed or being ineligible to ESA.

Partenaire : BMS

AVENHIR trial - Phase II study with safety run-in of Azacitidine (AZA) combined with Venetoclax (VEN) in patients with higher-risk Chronic Myelomonocytic Leukemia (CMML).

Partenaire : ABBVIE

GFM-ONUVE-MDS - A phase I/II, open-label, single arm, multicenter dose-finding study to assess the safety and preliminary efficacy of Oral Azacitidine CC-486 (ONUREG®) in combination with Venetoclax (VENCLYXTO®) in previously untreated higher-risk myelodysplastic syndromes ineligible for allogeneic transplantation.

Partenaires : ABBVIE, Bristol-Myers Squibb (BMS)

GFM-DACORAL-DLI - A phase II prospective study: ASTX727 and donor lymphocyte infusions (DLI) after allogeneic stem cell transplantation (ALLO SCT) in very high-risk MDS or AML patients.

Partenaires : ASTEX, SANOFI

Modalités

- Projet de recherche clinique à l'initiative du GFM qui en assure la promotion
- Accord de partenariat avec les industriels concernés pour le soutien à la réalisation de l'essai ou de l'étude

Mots clés

Développement clinique | LAM | SMP | SMD | LAL | Thérapie ciblée | Thérapie cellulaire | Immunothérapie | Greffe de cellules souches hématopoïétiques | Chimiothérapie | Recherche clinique (TRL 6-8) |

Entité OPALE

SFCE

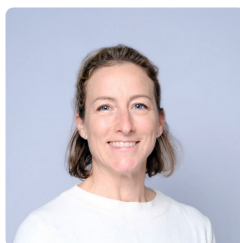
Responsable



Pr Arnaud Petit

Responsable de l'Entité

Contact



Dr Anne Cromer

Responsable Partenariats R&D

La Société Française de lutte contre les Cancers et les leucémies de l'Enfant et de l'adolescent (SFCE) est le partenaire référent qui coordonne, au niveau national, la prise en charge et la recherche sur les cancers de l'enfant. Elle contribue, avec les différents acteurs de l'oncologie et de l'hématologie pédiatrique, à l'amélioration de l'attractivité de la France en termes de recherche clinique et translationnelle.

Les centres de la SFCE participent à la conception et la conduite d'essais cliniques à dimension internationale et contribuent à augmenter les inclusions et à faire bénéficier les jeunes patients, de nouveaux traitements. Le comité leucémies de la SFCE assure la coordination des 28 centres cliniques prenant en charge les leucémies aiguës, en lien avec les équipes de biologistes et de chercheurs. Elle favorise l'émergence des projets de recherche clinique et translationnelle, qui sont labellisés par le conseil scientifique de la SFCE.

La SFCE est une association de professionnels de la santé (chirurgiens, pédiatres oncologues et hématologues, radiothérapeutes, radiologues, pathologistes, biologistes, infirmières, chercheurs, psychologues). Elle comporte plus de 500 membres (cliniciens, chercheurs, ingénieurs et techniciens de recherche cliniques), répartis dans 30 centres cliniques habilités par l'Institut du Cancer (INCa) à la prise en charge les enfants et adolescents atteints de cancers et leucémies.

Description

Périmètre

Le comité Leucémies de la SFCE est réparti en cinq sous-groupes :

- LAL 1ère ligne : réparti en 3 sous-sections : LAL, LAL à Ph1 et LAL < 1 an
- LAL 2ème ligne
- LAM
- Syndromes myéloprolifératifs (SMP)
- LMMJ et SMD

Rôle

Un grand nombre d'essais cliniques (www.u-link.eu) ont été conçus et menés par les membres de la SFCE. Les centres experts participent activement à l'inclusion des patients dans les études de phase 1 à 4. Pour les leucémies et les maladies apparentées, les protocoles de recherche clinique sont discutés au sein du comité Leucémies. Le comité collabore étroitement avec les structures de recherche nationales, européennes et internationales en particulier en participant de façon active à la réflexion sur les protocoles de prise en charge des enfants atteints de leucémies.

Un ou plusieurs référents pour les relations internationales est/sont défini(s) au sein des sous- comités et/ou sur proposition du bureau afin de faciliter cette collaboration. Parmi les objectifs du comité Leucémies de la SFCE :

- Concevoir et activer des essais thérapeutiques dans tous les domaines de la prise en charge globale des différentes leucémies au niveau national et international, participer aux efforts de recherche clinique internationale.
- Elaborer et coordonner des études de phase I-II dans le but d'évaluer des traitements innovants en relation étroite avec le groupe « nouveaux médicaments » de la SFCE, les CLIPP pédiatriques et le groupe européen « Innovative Therapies in Childhood Cancer » (ITCC).
- Développer des études biologiques dans les différentes pathologies.
- Interagir avec d'autres groupes nationaux et internationaux impliqués dans la prise en charge de ces pathologies.

Centres d'investigation

- 30 centres experts
- Les équipes opérationnelles de recherche clinique des 30 centres échangent autour d'une réunion annuelle, coordonnée par la SFCE, sur la conduite des protocoles dans les centres.

Infrastructure

Base de données nationales des LAM pédiatriques (DOREMy), en lien avec le consortium [CONNECT-AML](#) : bases de Données cliniques et biologiques harmonisées pour une recherche intégrée à la prise en charge des leucémies aiguës Myéloïdes pédiatriques.

Spécifications

Type de plateforme : réseau national multicentrique.

Type d'études : études cliniques interventionnelles et non interventionnelles.

Phases : I à IV.

Exemples de partenariats

Projet ALARM - Le projet ALARM3 comprend 3 groupes de travail (WP). Le WP2 a pour objectif de comparer la sensibilité des cellules leucémiques à un panel de médicaments au diagnostic initial et à la rechute par des tests de sensibilité aux traitements ex vivo (drug testing). Une étude spécifique est réalisée sur le Vyxeos.

Partenaire : Jazz Pharmaceutical.

Modalités

- Projet de recherche clinique à l'initiative d'un membre de la SFCE qui en assure la promotion
- Accord de partenariat entre le membre de la SFCE et les industriels concernés pour le soutien à la réalisation de l'essai ou de l'étude

Mots clés

Développement clinique | LAM | SMD | Syndromes de prédisposition aux leucémies | Thérapie ciblée | Immunothérapie | Recherche clinique (TRL 6-8) |

Entité OPALE

CANTHER (UMR-9020/1277)

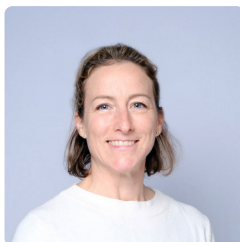
Responsable



Dr Nicolas Duployez

Responsable Opale

Contact



Dr Anne Cromer

Responsable Partenariats R&D

Le Laboratoire d'Hématologie du CHU de Lille apporte son expertise de biologie moléculaire pour l'annotation systématique des échantillons de patients dans le cadre d'essais cliniques.

Le laboratoire a l'expertise dans l'annotation des cohortes des groupes coopérateurs académiques.

Description

Périmètre des activités de recherche

Recherche clinique concernant les pathologies LAM, SMD, ARCH (age-related clonal hematopoiesis) ayant pour objectif l'amélioration du soin et de la qualité de vie des patients :

- Recherches cliniques interventionnelles

Rôle

- Participation à l'établissement du protocole clinique
- Conception des analyses
- Organisation, mise en œuvre et conduite des analyses
- Interprétation et communication des résultats

Infrastructure

Plateformes expérimentales et d'analyse :

- Génomique (séquenceur Novaseq)

Modèles :

- Cellules primaires des patients de l'étude clinique

Personnels techniques :

- Personnels qualifiés : ingénieurs, techniciens de laboratoire, biologistes moléculaires
- Support bioinformatique : Equipe de bioinformatique du plateau commun de biologie moléculaire du Centre de Biologie Pathologie du CHU de Lille (en partenariat)

Spécifications

La plateforme

Plateforme d'analyses génomiques standardisées pour l'annotation des échantillons de patients, dans le cadre d'essais cliniques de phase I à III :

- Panel NGS myéloïde complet (100 gènes)

Les études

Analyses génomiques

- Identification des variations nucléotidiques et insertions/délétions de l'ADN
- Seuil de sensibilité 2% de cellules mutées

Mesure de la maladie résiduelle

- Suivi d'un marqueur génétique préalablement identifié
- Seuil variable selon technique utilisée (10⁻⁴ à 10⁻⁶)

Exemples de partenariats

Annotation génomique de la cohorte ALFA-0702 (LAM de l'adulte jeune) - Cette étude visait à identifier les anomalies moléculaires des LAM de l'adulte jeune ainsi que de suivre la maladie résiduelle en cours de traitement afin d'établir un modèle de stratification pronostique basée sur une approche « banque de connaissance ».

Partenaire : Groupe ALFA

Annotation génomique de la cohorte AZA-PLUS (SMD de haut risque) - Cette étude visait à identifier les anomalies moléculaires dans les SMD de haut risque et définir l'impact des différentes thérapies proposées dans les sous-groupes moléculaires.

Partenaire : GFM

Modalités

- Projet de recherche clinique à promotion industrielle
- Accord de partenariat avec le promoteur de l'étude.

Mots clés

Développement clinique | LAM | Thérapie ciblée | Immunothérapie | Recherche clinique (TRL 6-8) |

Entité OPALE

CANTHER (UMR-9020/1277)

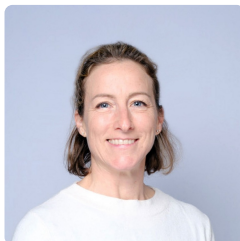
Responsable



Dr Nicolas Duployez

Responsable Opale

Contact



Dr Anne Cromer

Responsable Partenariats R&D

Analyses rétrospectives des données de patients de l'Observatoire LAM des Hauts de France.

L'observatoire des Hauts-de-France regroupe les données cliniques et biologiques initiales et de suivi des patients adultes atteints de LAM diagnostiqués dans les centres d'hématologie clinique de la région Hauts-de-France. En 2022, cet observatoire inclut les données d'environ 2500 malades.

Description

Périmètre des activités de recherche

Recherche clinique concernant la pathologie LAM, ayant pour objectif l'amélioration du soin et de la qualité de vie des patients :

- Recherches cliniques non interventionnelles

Rôle

- Mise à disposition de données cliniques et biologiques
- Participation à l'analyse des données extraites

Infrastructure

Plateformes d'analyse :

- Base de données / eCRF

Modèles :

- Cellules primaires des patients de l'étude clinique

Personnels techniques :

- 2 attachés de recherche clinique

Spécifications

La plateforme

Plateforme d'analyses rétrospectives des données de l'observatoire LAM.

Les études

Etude de données :

- Fréquence d'un paramètre clinique ou biologique
- Etude d'une population définie sur des critères cliniques, biologiques ou démographique

Exemples de partenariats

Etablissement d'une cohorte de validation de LAM de l'adulte âgé - L'étude visait à constituer une cohorte de patients présentant les mêmes caractéristiques que ceux inclus dans le protocole ALFA-1200 afin de valider un score pronostique basé sur les altérations génétiques.

Partenaire : Groupe ALFA

Modalités

- Projet de recherche clinique à promotion industrielle
- Accord de partenariat avec le promoteur de l'étude

Mots clés

Développement clinique | LAL | LAM | SMP | SMD | Thérapie ciblée | Immunothérapie | Recherche clinique (TRL 6-8) |

Entité OPALE

CRCM / IPC (UMR-1068)

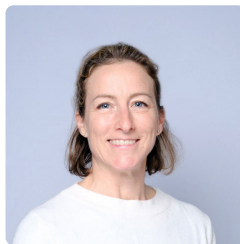
Responsable



Dr Sylvain Garciaz

Responsable Opale

Contact



Dr Anne Cromer

Responsable Partenariats R&D

Le centre d'investigations cliniques conduit des études, allant de la première administration chez l'homme aux études multicentriques de phases III, en collaboration avec les groupes coopérateurs [FILO](#), [GRAALL](#), [GFM](#) et [FIM](#). La promotion des études est assurée par le Département de Recherche Clinique et d'Innovation (DRCI).

Centrées sur l'amélioration du soin et ses bénéfices, les études cliniques indépendantes (i.e. sous promotion académique) sont d'une importance clé pour optimiser l'efficacité, la sûreté et le rapport coût/bénéfice des soins de santé. Menées à l'initiative des membres des groupes coopérateurs, ces investigations ont pour objectif d'apporter la meilleure option de traitement pour un patient (ou groupe de patients) donné.

Description

Périmètre

Recherche clinique concernant les pathologies LAM, SMP, SMD et LAL ayant pour objectif l'amélioration du soin et de la qualité de vie des patients :

Recherches interventionnelles : essais cliniques précoces (phase I) et multicentriques (phases II-III) pour de nouvelles approches thérapeutiques

Rôle

Coordination opérationnelle des études cliniques

Infrastructure

- Plateforme d'investigation opérationnelle : coordination de projet, monitoring des essais, gestion réglementaire
- Cahiers d'observation électroniques (e-CRF)
- Biobanque : échantillons sanguins et médullaires comportant cellules viables, acides nucléiques et sérum, provenant de patients LAM, SMP, SMD, LAL
- Laboratoires d'analyses : cytologie, cytogénétique, immunophénotypage, biologie moléculaire, immunomonitoring

Assurance qualité

La DRCI est certifiée ISO 9001 depuis 2013 (version 2008 puis 2015). Cette certification englobe dans son périmètre la promotion et l'investigation clinique.

Spécifications

Type de plateforme : Centre d'investigations cliniques disposant d'une unité d'essais précoces labellisée CLIP² par l'INCa (PHOCEA).

Type d'études : études cliniques interventionnelles

Phases : I à III

Exemples de partenariats

INA-03 - Etude en ouvert, de première administration chez l'homme, par escalade de dose de INA03 administré par voie intraveineuse chez des patients adultes atteints de leucémie aiguë récidivante/réfractaire

Partenaire : INATHERYS

Modalités

- Projet de recherche clinique à l'initiative du centre d'investigations cliniques qui en assure la promotion
- Accord de partenariat avec les industriels concernés pour le soutien à la réalisation de l'étude

Mots clés

Développement clinique | LAL | LAM | SMP | SMD | Thérapie ciblée | Immunothérapie | Recherche clinique (TRL 6-8) |

Entité OPALE

CRCM / IPC (UMR-1068)

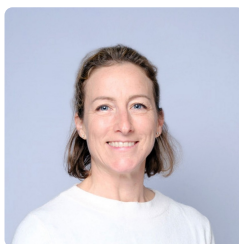
Responsable



Dr Sylvain Garciaz

Responsable Opale

Contact



Dr Anne Cromer

Responsable Partenariats R&D

Le centre d'investigations cliniques apporte, son expertise, ses plateformes technologiques et son réseau, pour le développement d'essais à promotion industrielle, allant de la première administration chez l'homme aux études multicentriques de phases III.

L'appui du centre d'investigations cliniques permet d'améliorer la qualité et la sécurité des essais pour les patients et d'optimiser l'accès pour les promoteurs. A travers ses collaborations nationales, le centre favorisent les contacts pour l'élargissement des études sur le territoire.

Description

Périmètre

Recherche clinique concernant les pathologies LAM, SMP, SMD et LAL ayant pour objectif l'amélioration du soin et de la qualité de vie des patients :

- Recherches interventionnelles : essais cliniques précoces (phase I) et multicentriques (phases II-III) pour de nouvelles approches thérapeutiques

Rôle

Coordination opérationnelle des études cliniques.

Infrastructure

- Plateforme d'investigation opérationnelle : coordination de projet, monitoring des essais, gestion réglementaire
- Cahiers d'observation électroniques (e-CRF)
- Biobanque : échantillons sanguins et médullaires comportant cellules viables, acides nucléiques et sérum, provenant de patients LAM, SMP, SMD, LAL
- Laboratoires d'analyses : cytologie, cytogénétique, immunophénotypage, biologie moléculaire, immunomonitoring

Assurance qualité

La DRCI est certifiée ISO 9001 depuis 2013 (version 2008 puis 2015). Cette certification englobe dans son périmètre la promotion et l'investigation clinique.

Spécifications

Type de plateforme : Centre d'investigations cliniques disposant d'une unité d'essais précoces labellisée CLIP² par l'INCa (PHOCEA).

Type d'études : études cliniques interventionnelles

Phases : I à III

Exemples de partenariats

ICT01-101- EVICTION - Étude clinique de première administration chez l'homme en ouvert, en deux parties, visant à évaluer la sécurité, la tolérance et l'activité de doses d'ICT01 administrées par voie intraveineuse en monothérapie et en association avec un inhibiteur de check-point (ICP), chez des patients en rechute/réfractaires atteints d'un cancer avancé, dont des leucémies.

Promoteur : Imcheck Therapeutics

CPX-351 TA-SMP : Etude de phase II d'une monothérapie par CPX-351 dans les leucémies aigües secondaires à un syndrome myeloprolifératif.

Promoteur : FILO

Partenaire : Jazz Pharmaceuticals

Modalités

- Projet de recherche clinique sous promotion industrielle
- Accord de partenariat avec les industriels concernés pour le soutien à la réalisation de l'étude

Mots clés

Développement préclinique | LAL | LAM | Toutes thérapies | Recherche préclinique (TRL 4-5) |

Entité OPALE

CRCM / IPC (UMR-1068)

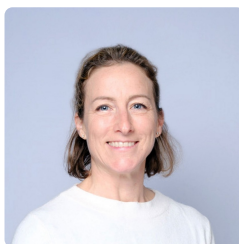
Responsable



Dr Rémy Castellano

Responsable d'équipe

Contact



Dr Anne Cromer

Responsable Partenariats R&D

TrGET est une plateforme d'essai préclinique, spécialisée dans la mise en œuvre et le développement de tests in vitro et in vivo permettant d'évaluer l'implication d'un gène cible dans la tumorigenèse ou l'activité biologique de solutions thérapeutiques innovantes simples ou combinées.

La plateforme est le résultat d'un important développement technologique (développement de tests, d'outils et des modèles cellulaires et animaux proposés). Elle offre une variété de tests flexibles et adaptables, reposant principalement mais non exclusivement sur la technologie de la bioluminescence. Les modèles sont développés en collaboration étroite avec le département d'hématologie et du centre d'investigation clinique de phase précoce de l'Institut Paoli-Calmettes (CLCC).

Description

Périmètre des activités de recherche

Recherche préclinique utilisant des modèles in vivo et in vitro pour la découverte de nouvelles pistes thérapeutiques :

- Validation de cibles
- Evaluation de candidats médicaments
- Evaluation d'effets de combinaison

Conduite des études

Les étapes :

- Conception de l'étude en co-construction avec le partenaire
- Définition des moyens/ressources et proposition d'un calendrier (étapes, GO/NO-GO, ...)
- Réalisation de l'expérimentation en relation constante avec le partenaire (et ajustements éventuels)
- Analyses des données et rendu d'un rapport d'étude avec recommandations

Organisation

- Dr Yves Collette, Directeur scientifique
- Dr Rémy Castellano, Responsable opérationnel

Infrastructure de recherche

Plateformes expérimentales et d'analyse :

- Accès au système de distribution acoustique haut débit ECHO550 (nL) intégré dans une station robotisée ACCESS (Beckman Coulter) et système de lecture Pherastar (BMG Labtech)
- Générateur RX RS2000 (RadSource)
- Système d'imagerie du petit animal (Optima Photon Imager, BioSpace Lab) équipé d'un module RX, poste d'anesthésie gazeuse MiniHub (TEM-SEGA)
- laboratoire L2 de culture cellulaire
- Animalerie SOPF.

Modèles :

- Modèles CDX leucémies aiguës (>20 dont bioluminescence)

- Modèles PDX leucémies aiguës (>30)
- Lignées cellulaires dérivées de tumeurs murines LAM
- Xénobanque annotée et caractérisée (in vivo et ex vivo)
- Collection d'échantillons primaires (leucémies aiguës)

Personnels techniques :

- 1 responsable scientifique et 1 responsable ingénieur opérationnel
- 2 ingénieurs et 2 techniciens hautement qualifiés
- 2 ingénieurs

Assurance qualité

- Démarche Qualité de niveau 3 (normes GIS IBiSA)
- Label IBiSA
- Labellisation Plateformes Technologiques Aix Marseille Université

Spécifications

La plateforme

Ensemble de technologies pour le développement de tests in vitro et in vivo spécialisés, pour la validation de cible thérapeutique ou candidat médicament pour le traitement des leucémies aiguës.

Les études

Tests in vitro

- Tests multiplex (format 96/384 puits) : prolifération/cytotoxicité ; voie de mort cellulaire (apoptose, ferroptose, nécroptose, ...) clonogénicité ; migration
- Profils de sensibilité/résistance à des collections de drogues (design possible)
- Evaluation d'effet de combinaison (synergie, additivité, antagonisme)

Tests in vivo

- Prise de greffe (modèles syngéniques, souris immunodéprimées, orthotopique, ...)
- Suivi par cytométrie de flux et/ou par imagerie intravitale non invasive du petit animal : mesure (nombre de cellules leucémiques/ μ L sang, photons) ; temps de progression ou de doublement / dissémination (sang, moelle, rate, ...) / survie
- Dilution limite (LSC)
- Modalités et calendrier d'administration de solutions thérapeutiques, efficacité, combinaison

Exemples de partenariats

Preclinical evaluation of BTN3A antibodies in combination with LTgd in AML xenograft models – Contract studies to develop a proof-of-concept model and evaluate the activity of antibodies targeting a new innate immune checkpoint in preclinical models of AML. This programme has also resulted in a publication co-authored with the partners (De Gassart A et al, Science Translational Medicine 2021, PMID: 34669444) and is part of an early phase trial involving the Institut Paoli-Calmettes (clinicaltrials.gov : NCT04243499).

Partenaire : Imcheck Therapeutics

DIAC2010 preclinical evaluation in AML – Contract studies to evaluate the preclinical anti-leukemic efficacy of a selective KIF20A inhibitor: DIAC2010. In this study, we have characterized anti-tumoral activity against acute myeloid leukemia models (AML), both in vitro (cytotoxic activity, cell cycle blockade, apoptosis induction) and in vivo, in mice models (both in bioluminescent CDX and PDX-models). This programme has also resulted in publications co-authored with the partners (Blood, ASH 2022 abstract DOI: 10.1182/BLOOD-2022-166820. And Cancer Research, AACR 2017, abstract DOI: 10.1158/1538-7445.AM2017-4140).

Partenaire : Diaccurate

Modalités

- [Partenariat de recherche](#)
- [Dispositifs publics d'aide au financement des entreprises](#)
- [Projet collaboratif \(partenariat multi-bénéficiaire\)](#)

Mots clés

Drug design | LAL | LAPM | LAM | Thérapie ciblée | Recherche fondamentale (TRL 1-3) |

Entité OPALE

CRCM / IPC (UMR-1068)

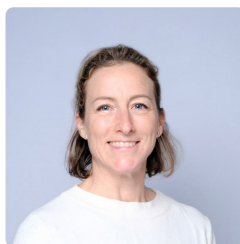
Responsable



Dr Xavier Morelli

Responsable d'équipe

Contact



Dr Anne Cromer

Responsable Partenariats R&D

Réunion d'un ensemble de compétences et de technologies pour l'accélération de l'identification et de l'optimisation de petites molécules chimiques à visées thérapeutiques.

Nos objectifs sont d'identifier, comprendre, valider et cibler les voies de signalisation impliquant des cibles clés du développement tumoral (enzymes, surfaces d'interaction protéine/protéine ...) avec l'objectif spécifique de faciliter le transfert de cibles thérapeutiques / pharmacologiques identifiées aux programmes de développement préclinique et clinique en oncologie. Le but étant de diminuer le temps « de la découverte au dépôt du brevet ».

Description

Périmètre des activités de recherche

Etudes pour l'identification, la validation et l'optimisation de nouveau candidat-médicament :

- Criblage expérimental miniaturisé et automatisé in vitro ou in cellulo
- Caractérisations biophysiques et validations orthogonales
- Optimisation de candidat-médicament (hit-to-lead) par une approche semi automatisée (Chemo)DOTS

Conduite des études

Les étapes :

- Conception de l'étude
- Définir les moyens/ressources et proposition d'un calendrier (étapes, GO/NO-GO, devis)
- Organisation, mise en œuvre et conduite de l'étude
- Analyses des données et rendu d'un rapport d'étude avec recommandations

Infrastructure de recherche

Plateformes expérimentales et d'analyse :

- Plateforme intégrée et robotisée ACCESS (Beckman) avec en ligne un système de transfert acoustique Echo 650 (goutte de 2.5nl), une centrifugeuse, une scelleuse de plaque, un distributeur multimodal (Certus gyger) et un lecteur de microplaques (Pherastar FS BMG Labtech)
- RT-PCR 384 puits pour TSA (CFX384 Biorad)
- FPLC (Akta Pure Cytivia)
- Microcalorimètre ITC200 (Malvern)
- Incubateurs (Culture cellulaire & cristallographie)
- Base de données et serveurs de calculs

Technologies :

- Fluorescence
- Luminescence
- Absorbance
- TR-FRET (HTRF®)
- Thermostabilité des protéines (Thermal Shift Assay)
- Titration calorimétrique isotherme

- Cytotoxicité (cellules adhérentes et non adhérentes)
- Chémoinformatique (ChemoDOTS, CovaDOTS, Chemaxon, SeeSar, MOE)

Personnels :

- 1 responsable scientifique et 1 responsable ingénieur opérationnel
- 1 chercheur et 2 ingénieurs – criblage cellulaire et HTS
- 1 chercheur et 1 assistant ingénieur – modélisation moléculaire & chémoinformatique

Assurance qualité

- Labellisation IBiSA
- Labellisation Plateformes Technologiques Aix Marseille-Université

Spécifications

Les études

Identification et caractérisation de la cible

- Expression dans différents systèmes procaryotes
- Production, purification et caractérisation biochimiques

Criblage expérimental

- Mise au point de tests miniaturisés et automatisés en plaques 384 ou 1536 puits (tests enzymatiques, interaction protéine-protéine, cytotoxicité)
- Criblage à haut débit sur protéines purifiées ou sur différents types cellulaires (lignées adhérentes ou en suspensions, primaires). Utilisation de la technologie acoustique Echo pour le transfert de nanogouttes de liquide permettant de préparer les plaques de criblage
- Validation des 'molécules touches' en combinaison ou en dose-réponse
- Mise à disposition de chimiothèques commerciales ou « maison »

Optimisation

- Cristallisation & co-cristallisation. Résolution et analyse de la structure cristallographique du complexe « cible / ligand » (si pas de structure 3D du complexe, service de modélisation possible)
- Approche intégrée 'DOTS' : Chémoinformatique (ChemoDOTS), criblage virtuel
- Recherche de 'poches' adjacentes
- Proposition de nouvelles molécules sur la base de la molécule de départ – Plan d'étude
- Liste de nouvelles molécules à prioriser pour la synthèse – Demande de validation
- Synthèse à façon / chimie médicinale (service possible)

Exemples de partenariats

Optimisation de composés pour une cible en épigénétique - Sur la base d'une structure chimique de départ (hit), proposition d'optimisations par cycle (fragment-based drug design) pour accélérer le hit-to-lead.

Partenaire : EISAI

Synthèse à façon de composés chimiques - Synthèse à façon de composés pour une étude de faisabilité.

Partenaire : CISBIO

Modalités

- [Partenariat de recherche](#)
- [Dispositifs publics d'aide au financement des entreprises](#)
- [Projet collaboratif \(partenariat multi-bénéficiaire\)](#)

Mots clés

Etudes fonctionnelles | NMP | Thérapie ciblée | Thérapie alternative | Recherche fondamentale (TRL 1-3) |

Entité OPALE

IDMIT (UMR-1184)

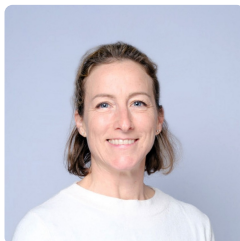
Responsable



Dr Stéphane Prost

Responsable de l'Entité

Contact



Dr Anne Cromer

Responsable Partenariats R&D

Etude des mécanismes de l'activité du récepteur nucléaire PPAR-Y dans les cellules souches hématopoïétiques et leur microenvironnement.

Equipe de recherche mixte composée de chercheurs CEA et d'hospitalo-universitaires permettant d'aborder les aspects fondamentaux et cliniques de la thématique.

Description

Périmètre des activités de recherche

Recherche fondamentale pour l'étude fonctionnelle de PPAR-Y dans l'hématopoïèse et le stroma médullaire.

Conduite des études

Les étapes :

- Définition des hypothèses et conception de l'étude
- Rédaction des plans de l'étude
- Réalisation et validations des modèles « vitro » et « vivo » nécessaires pour répondre aux hypothèses
- Conduite de l'étude
- Analyse et communication des résultats

Infrastructure de recherche

Plateformes expérimentales et d'analyse :

- Cytométrie de flux
- Biologie moléculaire
- Laboratoires de sécurité de type 2 et 3
- Imagerie du petit animal
- Animalerie

Modèles

- Culture de lignées cellulaires hématopoïétique ou de stroma médullaires
- Cultures de cellules primaires issues de patients (hématopoïétiques ou de stroma médullaire)
- Modèles d'inactivation de PPARy « in vitro » sur lignées cellulaires (Crispr/Cas9) ou « ex-vivo » (shRNA)
- Modèle murin d'inactivation de PPARy dans les cellules médullaires stromales exprimant le récepteur à la leptine (C57BL/6 (B6.129(Cg)-Leprtm2(cre)Rck/J (008320) _ B6.129-Ppargtm2Rev/J (004584))

Personnels techniques

- Personnel de la société « animaliance » pour la gestion de l'animalerie
- Plateforme d'anatomopathologie

Spécifications

L'approche

Développement de modèles et de tests « in vitro » et « in vivo » pour l'évaluation de candidats médicaments pour la prise en charge des

néoplasies myéloprolifératives (NMP) et des leucémies aiguës myéloïdes (LAM). Etude du potentiel thérapeutique de l'activation du récepteur PPAR-γ dans ces hémopathies.

Les études

Etude de candidats médicaments sur la myéloprolifération et la persistance des cellules leucémiques dans les NMP et les LAM :

- Evaluation de l'utilisation des agonistes de PPAR-γ comme candidats thérapeutiques dans la prise en charge des NMPs. Approche « in vitro » sur lignée cellulaire, « ex vivo » sur cellules de patients et dans les modèles murins précliniques des NMPs (JAK2 V617F, CALRdel52, TPOhigh). In vitro et ex-vivo, tests de viabilité, de prolifération, de clonogénicité (CFC ; LTC-IC). Analyse sur population proliférantes ou quiescentes (CFSE), screening de candidats thérapeutiques. In vivo, suivi du compartiment hématologique (normal et/ou pathologique, traité ou non traité) par numération formule sanguine et cytométrie en flux. Analyses anatomopathologiques en point final.

Etude de l'impact de la pré-fibrose/fibrose du stroma médullaire dans l'histoire naturelle des hémopathies myéloïdes :

- Analyse et caractérisation du rôle de PPARγ dans les cellules stromales mésenchymateuses de la moelle osseuse. Effet sur 1) le soutien hématopoïétique, 2) le « homing » des cellules hématopoïétiques, 3) la susceptibilité au développement de la fibrose médullaire, 4) la mise en place/ l'absence de résorption d'un syndrome inflammatoire.

Exemples de partenariats

Etude ACTIM (NCT02888964) - Une étude de phase II pour évaluer l'efficacité et la sécurité de la pioglitazone (ACTOS®) comme thérapie additionnelle au mésylate d'imatinib (GLEEVEC®) en phase chronique patients de leucémie myélogène chronique (CP-CML) en réponse moléculaire majeure (RMM).

Partenaire : CH de Versailles (PI : Pr Philippe Rousselot), étude biologique associée (UMR-1184) (tests clonogéniques et expression du facteur STAT5).

Etude du potentiel thérapeutique de l'activation du récepteur nucléaire PPARγ dans la myélofibrose - Evaluation d'un traitement utilisant des agonistes de PPARγ dans la prise en charge de la myélofibrose (in vitro, ex vivo et dans les modèles murins précliniques de la pathologie).

Partenaires : UMR 1287 ; CIC 1427

Modalités

[Partenariat de recherche](#)

Mots clés

Développement préclinique | NMP | Thérapie ciblée | Thérapie alternative | Recherche préclinique (TRL 4-5) |

Entité OPALE

IDMIT (UMR-1184)

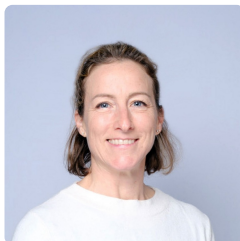
Responsable



Dr Stéphane Prost

Responsable de l'Entité

Contact



Dr Anne Cromer

Responsable Partenariats R&D

Modèles d'étude « in vivo » permettant d'évaluer le rôle de PPAR-Y dans le processus de développement de la fibrose médullaire et l'évolution des hémopathies malignes.

Description

Périmètre des activités de recherche

Dans les hémopathies myéloïdes, la présence de fibrose médullaire est associée à un pronostic défavorable. Les objectifs sont :

1. De déterminer si la présence d'une fibrose est un simple indicateur ou si le remodelage médullaire est un acteur de la pathologie ayant directement un impact sur l'histoire naturelle des hémopathies
2. De caractériser les paramètres impactés par la fibrose médullaire
3. De déterminer si la prise en charge de la fibrose médullaire par un agoniste de PPARy constitue un bénéfice thérapeutique par rapport aux traitements conventionnels ciblant les cellules hématopoïétiques seules
4. D'évaluer des traitements combinés (agonistes de PPARy +/- traitement conventionnel)

Conduite des études

- Définition des hypothèses et conception de l'étude
- Rédaction des plans de l'étude, calcul des effectifs, validation des drogues et obtention des autorisations réglementaires
- Conduite de l'étude
- Analyse et communication des résultats

Infrastructure de recherche

Plateformes expérimentales et d'analyse :

- Cytométrie de flux
- Biologie moléculaire
- Laboratoires de sécurité de type 2 et 3
- Imagerie du petit animal
- Animalerie

Modèles :

- Modèles murins des néoplasies myéloprolifératives (souris donneuses)
- Modèles murins de souris présentant une haplo-insuffisance ou une déplétion du gène Ppar-y dans les cellules stromales mésenchymateuses de la moelle (souris receveuses)

Personnels techniques :

- Personnel de la société « animaliance » pour la gestion de l'animalerie
- Plateforme d'anatomopathologie

Spécifications

L'approche

Modèles murins prédisposés à la fibrose médullaire permettant d'évaluer 1) l'impact de la fibrose médullaire sur l'histoire naturelle des

hémopathies, 2) le potentiel pro ou anti fibrosant de nouvelles molécules.

Les études

Etude de l'impact de la pré-fibrose/fibrose du stroma médullaire dans l'histoire naturelle des hémopathies myéloïdes :

- Analyse et caractérisation du rôle de PPAR γ dans les cellules stromales mésenchymateuses de la moelle osseuse. Effet sur 1) le soutien hématopoïétique, 2) le « homing » des cellules hématopoïétiques, 3) la susceptibilité au développement de la fibrose médullaire, 4) la mise en place/ l'absence de résorption d'un syndrome inflammatoire.

Exemples de partenariats

Etude du potentiel thérapeutique de l'activation du récepteur nucléaire PPAR γ dans la myélofibrose - Evaluation d'un traitement utilisant des agonistes de PPAR γ dans la prise en charge de la myélofibrose (in vitro, ex vivo et dans les modèles murins précliniques de la pathologie).

Partenaires : UMR 1287 ; CIC 1427

Modalités

[Partenariat de recherche](#)



CENTRE D'ESSAIS CLINIQUES POUR LA CONCEPTION, LA PROMOTION ET LA CONDUITE D'ÉTUDES CLINIQUES INTERVENTIONNELLES DE PHASE I À IV ET NON INTERVENTIONNELLES DANS LE DOMAINE DES LEUCÉMIES

(LMC/LAM/LAL)

Mots clés

Développement clinique | LAL | LMC | LAM | Thérapie ciblée | Thérapie alternative | Médecine de précision | Recherche clinique (TRL 6-8) |

Entité OPALE

IDMIT (UMR-1184)

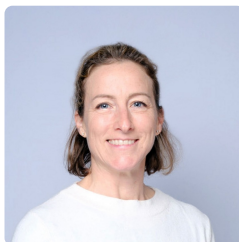
Responsable



Pr Philippe Rousselot

Responsable d'équipe

Contact



Dr Anne Cromer

Responsable Partenariats R&D

Le centre hospitalier de Versailles est promoteur d'études cliniques multicentriques en hématologies dans le domaine de la Leucémie Myéloïde Chronique, Des Leucémies Aiguës Myéloblastiques et lymphoblastiques.

Centrées sur l'amélioration du soin et ses bénéfices, les études cliniques indépendantes (i.e. sous promotion académique) sont d'une importance clé pour optimiser l'efficacité, la sûreté et le rapport coût/bénéfice des soins de santé. Menées à l'initiative du Centre hospitalier de Versailles et en collaboration avec des partenaires industriels et académiques, ces investigations ont pour objectif d'apporter la meilleure option de traitement pour un patient (ou groupe de patients) donné. La réactivité de la structure est un atout pour réduire les temps d'instruction administrative des dossiers. L'expérience de la structure permet de mener des études nationales ou internationales. La DRCI collabore aussi avec les associations de patients.

Description

Périmètre des activités de recherche

Recherche clinique concernant les pathologies ayant pour objectif l'amélioration du soin et de la qualité de vie des patients :

- Recherches interventionnelles : essais cliniques multicentriques pour de nouvelles approches thérapeutiques
- Médecine de précision avec essais pragmatiques et observatoires

Rôle

- Promoteur des études cliniques
- Coordination opérationnelle des études cliniques

Centres d'investigation

Les centres investigateurs associés aux études promues vont de 5 à plus de 60 selon le périmètre. La plupart des études s'appuient sur des structures collaboratives existantes ([ALFA](#), [GRAALL](#), EWALL, FiLMC).

Infrastructure

- Cellule de promotion
- Cellule d'investigation
- Cellule qualité
- Cellule pharmacovigilance
- Cellules data et protection des données
- Cahiers d'observation électroniques (eCRF)
- Laboratoires d'analyses
- Bases de données de l'observatoire ALL TARGET OBS (Centre Hospitalier de Versailles). Un observatoire des patients traités pour une leucémie aiguë lymphoblastique à cellules T récidivante/réfractaire à caractérisation oncogénétique. Premier observatoire de mise en pratique courante de la médecine de précision en hématologie.

Assurance qualité

- "Standard Operating Procedures (SOP)"
- Cellule de promotion

- Cellule d'investigation

Spécifications

La plateforme

Le centre de recherche clinique (Centre Hospitalier de Versailles) comprend une cellule de promotion qui gère les essais initiés par les équipes du CH de Versailles. Une Cellule d'Investigation chargée du montage et du suivi des études.

Type d'études : études cliniques interventionnelles, RIPH1 à 5

Phases : II à III

Exemples de partenariats

A combination of ponatinib and 5-azacitidine in chronic myelogenous leukaemia in accelerated phase or in myeloid blast crisis (PONAZA) – This project is aiming to improve the survival of patients with chronic myelogenous leukemia in advanced phase and myeloid blast crisis. The basis of this strategy is to add the demethylating agent 5-Azacitidine to the tyrosine kinase inhibitor ponatinib and evaluate its activity in 2 cohorts of patients with either chronic myelogenous leukemia in advanced phase or myeloid blast crisis.

Partenaire : Incyte

Therapies in combination or sequentially with tyrosine kinase inhibitors (TKIS) in chronic phase chronic myelogenous leukemia patients in ccr (ACTIW) – This study aims to select, according to an adaptive plan, molecules of interest capable of inducing the deep molecular response of patients with CML (MR4.5) by targeting quiescent stem cells.

Partenaire : Pfizer

Philadelphia positive B-cell ALL. EWALLPH-03-study - European study. An open label, 3-arm, Randomised phase II study to Compare the Safety and Efficacy of Ponatinib in combination with either Chemotherapy or Blinatumomab with Imatinib plus Chemotherapy as front-line therapy for patients aged 55 years and over with Philadelphia chromosome positive (Ph+ or BCR-ABL+) acute lymphoblastic leukemia (ALL).

Partenaire : Incyte

B-cell ALL in the elderly. EWALL-INO study - European study. A Phase 2 Study of Inotuzumab Ozogamicin (INO) Combined to Chemotherapy in Older Patients with Philadelphia Chromosome-negative CD22+ B-cell Precursor Acute Lymphoblastic Leukemia - EWALL INO.

Partenaire : Pfizer

Modalités

- Projet de recherche clinique à l'initiative du Centre hospitalier de Versailles qui en assure la promotion
- Accord de partenariat avec les industriels concernés pour le soutien à la réalisation de l'étude.

Mots clés

Développement préclinique | NMP | LAL | LAM | SMD | Thérapie ciblée | Médecine de précision | Chimiothérapie | Recherche préclinique (TRL 4-5) |

Entité OPALE

U1069-N2COx

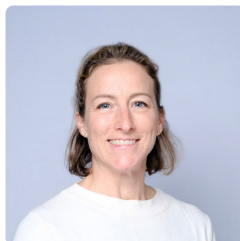
Responsable



Pr Olivier Hérault

Responsable de l'Entité

Contact



Dr Anne Cromer

Responsable Partenariats R&D

Modèles in vitro pour l'évaluation de l'impact fonctionnel de médicaments antileucémiques dans une niche leucémique modélisée avec microenvironnement médullaire optimisé (cellules stromales mésenchymateuses, hypoxie, pression intra-médullaire).

Ces modèles permettent d'évaluer l'impact de candidats médicaments sur les cellules leucémiques au sein de la moelle osseuse, notamment en ce qui concerne le métabolisme oxydatif et énergétique de la niche en rapport avec la chimiorésistance et la pharmacomodulation.

Description

Périmètre des activités de recherche

Recherche préclinique utilisant différents modèles in vitro pour tester l'action de médicaments métaboliques sur la niche médullaire :

- Evaluation de la toxicité

Conduite des études

Les étapes :

- Analyse de la stratégie de développement de produit innovant
- Conception de l'étude en fonction des données scientifiques et des hypothèses mécanistiques
- Rédaction des plans d'étude
- Analyse et communication des résultats

Infrastructure de recherche

Plateformes expérimentales et d'analyse :

- Stations de modélisation de l'hypoxie et de la pression intra-médullaire (Avatar®)
- Cytométrie de flux : FACS (BD Melody®)
- Analyses métaboliques en temps réel (Seahorse®, Omnilog®)
- Irradiateur de petits animaux (Faxitron®)
- Systèmes d'analyse en single cell (dont Chromium Controller 10X Genomics)
- Analyses génomiques, transcriptomiques, métabolomiques, lipidomiques

Modèles :

- Modèles de niche tumoral avec MSC primaires et lignées (MS5, HS27a, HS5)
- Cellules primaires de patients
- Lignées cellulaires leucémiques (plus de 20 disponibles)
- Leucémies murines (FLA2, FLB1)

Personnels techniques :

- 4 ingénieurs PhD
- 3 techniciens

Spécifications

La plateforme

Ensemble d'études précliniques utilisant des modèles leucémiques in vitro pour l'évaluation fonctionnelle de l'impact de médicaments métaboliques sur l'environnement tumoral.

Les études

Evaluation de la toxicité du candidat médicament :

- Analyses du cycle cellulaire, de l'apoptose, des cassures de l'ADN
- Analyses du métabolisme oxydatif (quantification des ROS par CMF, antioxydogrammes, voie NRF2, signalisation MAPK) et énergétique (glycolyse, phosphorylation oxydative)
- Analyses transcriptomiques (RNAseq, scRNAseq, RT-qPCR), génomiques (profils mutationnels par NGS) et épigénomiques (méthylation ADN)
- Analyses fonctionnelles (cultures de progéniteurs hématopoïétiques, LTC-IC en dilution limites, différenciation des MSCs).
- Modèles murins de leucémies de cellules souches (leucémies FLA2 & FLB1 / Cf. Herault O et al, J Exp Med 2012, 209:895-901)

Modalités

- [Partenariat de recherche](#)
- [Dispositifs publics d'aide au financement des entreprises](#)
- [Projet collaboratif \(partenariat multi-bénéficiaire\)](#)

Mots clés

Développement clinique | NMP | LAL | LAM | SMD | Thérapie ciblée | Médecine de précision | Chimiothérapie | Recherche clinique (TRL 6-8) |

Entité OPALE

U1069-N2COx

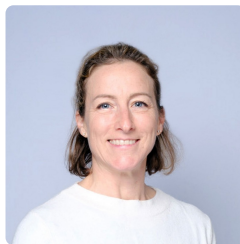
Responsable



Pr Olivier Hérault

Responsable de l'Entité

Contact



Dr Anne Cromer

Responsable Partenariats R&D

Le service d'hématologie biologique du CHRU de Tours (Pr Olivier HERAULT) apporte son expertise des mécanismes liés à la chimiorésistance et ses plateformes d'analyses métaboliques, génomiques, transcriptomiques et fonctionnelles pour les études cliniques de phase I, dans le domaine des leucémies.

Le Service d'Hématologie Biologique assure le développement, la réalisation, l'interprétation et le suivi des examens spécialisés en hématologie cellulaire pour l'ensemble du CHRU de Tours, et plus largement pour la région Centre dans les domaines des hémopathies malignes et des greffes de cellules souches hématopoïétiques.

Description

Périmètre des activités de recherche

Recherche clinique concernant les pathologies LAM, NMP, SMD et LAL ayant pour objectif l'amélioration du soin et de la qualité de vie des patients :

- Recherches interventionnelles : essais cliniques précoces pour de nouvelles approches thérapeutiques

Rôle

- Participation à la rédaction du protocole clinique sur le versant des analyses biologiques
- Conception des analyses
- Organisation, mise en œuvre et conduite des analyses
- Interprétation et communication des résultats

Infrastructure

Plateformes expérimentales et d'analyse :

- Stations de modélisation de l'hypoxie et de la pression intra-médullaire (Avatar®)
- Cytométrie de flux : FACS (BD Melody®)
- Analyses métaboliques en temps réel (Seahorse®, Omnilog®)
- Systèmes d'analyse en single cell (dont Chromium Controller 10X Genomics)
- Systèmes d'analyse en single cell (dont Chromium Controller 10X Genomics)
- Analyses génomiques, transcriptomiques, métabolomiques, lipidomiques

Modèles :

- Cellules primaires des patients de l'étude clinique, avec possibilités de tri FACS au sein de l'entité pour étudier des sous-populations d'intérêt

Personnels techniques :

- 4 ingénieurs PhD
- 3 techniciens

Assurance qualité

Analyses réalisées dans un laboratoire hospitalier accrédité par le COFRAQ. Analyses de grade clinique avec un circuit intra-CHU exclusif

(services cliniques, Centre d'Investigation clinique, service d'hématologie biologique).

Spécifications

La plateforme

Analyses métaboliques (énergétique / oxydatif) couplées aux analyses génomiques, transcriptomiques et fonctionnelles des acteurs de la niche leucémique (cellules hématopoïétiques, cellules stromales mésenchymateuses) pour les essais de phase I, à partir des cellules primaires des patients (moelle, sang).

Les études

Évaluation de la toxicité du candidat médicament :

- Analyses du cycle cellulaire, de l'apoptose, des cassures de l'ADN
- Analyses du métabolisme oxydatif (quantification des ROS par CMF, antioxydogrammes, voie NRF2, signalisation MAPK) et énergétique (glycolyse, phosphorylation oxydative)
- Analyses transcriptomiques (RNAseq, scRNAseq, RT-qPCR), génomiques (profils mutationnels par NGS) et épigénomiques (méthylation ADN)
- Analyses fonctionnelles (cultures de progéniteurs hématopoïétiques, LTC-IC en dilution limites, différenciation des MSCs)

Modalités

- Projet de recherche clinique à promotion industrielle
- Accord de partenariat avec le promoteur de l'étude

Mots clés

Développement préclinique | LAM | Myélobrose | SMD | LMMC | Thérapie ciblée | Immunothérapie | Thérapie alternative | Recherche préclinique (TRL 4-5) |

Entité OPALE

C3M (UMR-1065)

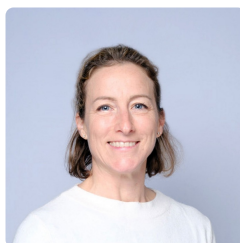
Responsable



Dr Arnaud Jacquet

Responsable d'équipe

Contact



Dr Anne Cromer

Responsable Partenariats R&D

Plateforme d'analyses (MACROTOOLS) pour l'identification de composés ayant la capacité de moduler ou de reprogrammer le phénotype et la fonction des macrophages.

L'effet immunomodulateur des composés est évalué dans des modèles ex vivo humain de macrophages issus de sujets sains ou de patients, selon une approche d'analyse intégrative. La plateforme permet de tester chaque jour une trentaine de composés différents.

Description

Périmètre des activités de recherche

Recherche préclinique utilisant des modèles ex vivo pour la sélection de composés immunomodulateurs des macrophages :

- Criblage
- Evaluation de la toxicité, de reprogrammation

Conduite des études

Les étapes :

- Analyse de la stratégie de l'étude
- Conception de l'étude
- Rédaction des plans d'étude
- Organisation, mise en œuvre et conduite des études
- Analyse et communication des résultats

Infrastructure de recherche

Plateformes expérimentales et d'analyse :

- Cytométrie de flux
- RT-qPCR
- ELISA (Simple PlexTM assays)
- Métabolomique : Seahorse, Ysi, Omnilog
- Polarisation des lymphocytes T
- Tests de phagocytose

Modèles cellulaires :

- Modèles ex vivo de macrophages : macrophages immatures (macrophages de type M0), macrophages pro-inflammatoires (macrophages de type M1) et macrophages anti-inflammatoires (macrophages de type M2)

Personnels techniques :

- 2 ingénieurs

Spécifications

La plateforme

Plateforme d'analyses ex vivo pour l'évaluation de l'effet de composés sur la reprogrammation des macrophage humains.

Les études

Criblage :

- Cytométrie de flux : analyse par cytométrie en flux de l'expression de marqueurs membranaires pro ou anti-inflammatoires (CD80, CD86, HLA-DR, CD163, CD206, CD209, CD200R)
- RT-qPCR : Analyse de l'expression d'ARNm codant pour des cytokines pro ou anti-inflammatoires
- ELISA (Simple Plex™ assays) : Analyse de l'expression des cytokines pro ou anti-inflammatoires sécrétées dans le milieu de culture des cytokines
- Métabolomique (Seahorse, Ysi, Omnilog) : détecter et quantifier au niveau cellulaire les processus métaboliques oxydatifs et glycolytiques afin d'évaluer les effets métaboliques des molécules d'intérêt
- Polarisation des lymphocytes T : la capacité immunosuppressive des macrophages traités ou non avec les molécules d'intérêt est évalué en co-cultivant les macrophages avec des cellules T naïves. L'impact de la co-culture sur les lymphocytes T est analysé par cytométrie en flux en s'intéressant à l'expression de marqueurs membranaires ou intracytoplasmiques spécifiques des Lymphocytes Treg, Th1 ou Th2
- Tests de phagocytose : ce test a pour vocation de déterminer la capacité des molécules d'intérêt à moduler la capacité des macrophages à phagocyter des cellules leucémiques

Evaluation de la toxicité :

- La toxicité des molécules d'intérêt est évalué par des marquages DAPI et permet ainsi d'évaluer la dose non toxique à utiliser sur les macrophages

Modalités

- Contrat de prestation de recherche



PLATEFORME D'ISOLEMENT D'ORGANITES DANS LES CELLULES LEUCÉMIQUES POUR L'ÉVALUATION DES MODULATIONS FONCTIONNELLES LIÉES A UNE PATHOLOGIE OU UN TRAITEMENT CHIMIOTHÉRAPEUTIQUE (LAM/SMD/LMMC)

Mots clés

Développement préclinique | LAM | SMD | LMMC | Thérapie ciblée | Immunothérapie | Chimiothérapie | Recherche préclinique (TRL 4-5) |

Entité OPALE

C3M (UMR-1065)

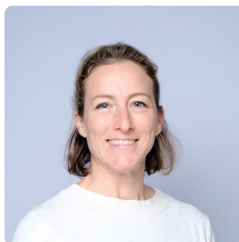
Responsable



Dr Guillaume Robert

Responsable d'équipe

Contact



Dr Anne Cromer

Responsable Partenariats R&D

Isolement d'organites cellulaires pour l'évaluation des modulations fonctionnelles liées à une pathologie ou un traitement chimiothérapeutique.

Les lysosomes et mitochondries que nous purifions gardent une très bonne intégrité et des fonctionnalités intactes.

Description

Périmètre des activités de recherche

Recherche préclinique à partir de fraction subcellulaire de cellules leucémiques myéloïdes :

- Localisation subcellulaire
- Etudes fonctionnelles

Conduite des études

Les étapes :

- Analyse de la stratégie de l'étude
- Conception de l'étude
- Rédaction des plans d'étude
- Organisation, mise en œuvre et conduite des études
- Analyse et communication des résultats

Infrastructure de recherche

Plateformes expérimentales et d'analyse :

- Cavitation à l'azote
- Ultracentrifugation sur gradient
- Cytométrie en Flux
- Western blot

Modèles cellulaires :

- Cellules primaires
- Cellules tumorales
- Lignées cellulaires

Personnels techniques :

- Un ingénieur

Spécifications

La plateforme

Isolement d'organites cellulaires pour l'évaluation des modulations fonctionnelles liées à une pathologie ou un traitement chimiothérapeutique.

Les études

Localisation subcellulaire :

- Noyau/Cytoplasme /Membrane
- Lysosome
- Mitochondrie
- Autophagosomes

Etudes fonctionnelles :

- Mitochondries (Perméabilisation ; Perte de potentiel)
- Lysosomes (Analyse du pH intra-lysosomal)

Modalités

- [Partenariat de recherche](#)

CARACTÉRISATION DE LA MORT CELLULAIRE DANS LES CELLULES LEUCÉMIQUES POUR L'EVALUATION DE L'EFFICACITE DE SOLUTIONS THERAPEUTIQUES DANS LE TRAITEMENT DES LEUCEMIES MYELOÏDES (LAM/SMD/LMMC)

Mots clés

Développement préclinique | LAM | SMD | LMMC | Thérapie ciblée | Immunothérapie | Thérapie alternative | Chimiothérapie | Recherche préclinique (TRL 4-5) |

Entité OPALE

C3M (UMR-1065)

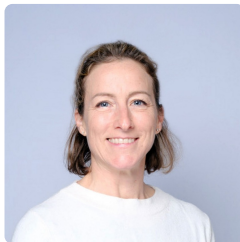
Responsable



Dr Guillaume Robert

Responsable d'équipe

Contact



Dr Anne Cromer

Responsable Partenariats R&D

Etude de la caractérisation de la mort cellulaire pour l'évaluation de l'efficacité de solutions thérapeutiques dans le traitement des leucémies myéloïdes.

Démonstration de l'action anti-tumorale directe ou permettant de vaincre la résistance au traitement classique.

Description

Périmètre des activités de recherche

Recherche préclinique pour la démonstration de l'efficacité de candidats médicaments pour induire la mort des cellules leucémiques.

- Démonstration d'efficacité

Conduite des études

Les étapes :

- Analyse de la stratégie de l'étude
- Conception de l'étude
- Rédaction des plans d'étude
- Organisation, mise en œuvre et conduite des études
- Analyse et communication des résultats

Infrastructure de recherche

Plateformes expérimentales et d'analyse :

- Apoptose
- Autophagie,
- Ferroptose,
- BH3 profiling,

Modèles :

- Modèles cellulaires (lignées), cellules primaires (sang moelle osseuses), modèles murins

Personnels techniques :

- 1 ingénieur

Spécifications

La plateforme

Analyses de l'efficacité de candidats médicaments sur l'induction (directe ou indirecte) de la mort cellulaire dans des modèles leucémiques.

Les études

Démonstration de l'induction de la mort cellulaire :

- Apoptose : BH3 profiling, dosage Caspases, SiRNA, AV/Dapi, perte de potentiel mitochondriale
- Autophagie : LC3 conversion, dosage Cathepsines, MET
- Ferroptose : Peroxydation des lipides, réversion par inhibiteurs spécifiques, dosage de l'activité GPX4, évaluation des ROS intracellulaires

Modalités

- [Partenariat de recherche](#)



IDENTIFICATION OU VALIDATION IN CELLULO DE CIBLES THÉRAPEUTIQUES DANS LES LEUCÉMIES MYÉLOÏDES PAR LA TECHNOLOGIE CHIMIE CLICK POUR DÉVELOPPER DE NOUVELLES MÉTHODES DE DIAGNOSTIC OU DE THÉRAPIES CIBLÉE

Mots clés

Développement préclinique | LAM | SMD | LMMC | Thérapie ciblée | Immunothérapie | Chimiothérapie | Recherche préclinique (TRL 4-5) |

Entité OPALE

C3M (UMR-1065)

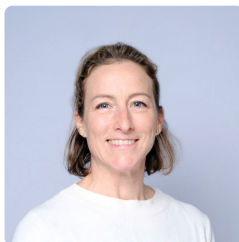
Responsable



Dr Guillaume Robert

Responsable d'équipe

Contact



Dr Anne Cromer

Responsable Partenariats R&D

Identification ou validation de cibles thérapeutiques *in cellulo* par la technologie de chimie click, pour développer de nouvelles méthodes de diagnostic ou des thérapies ciblées.

La technologie de chimie click, qui consiste à précipiter une molécule avec sa cible après leur interaction *in cellulo*, offre de nombreuses opportunités en recherche biologique et médicale. Appliquée dans le domaine des hémopathies malignes, elle est utilisée pour l'identification des cibles protéiques dans leur environnement cellulaire.

Description

Périmètre des activités de recherche

Recherche préclinique pour l'étude de cibles protéiques dans les cellules leucémiques.

- Démonstration du mécanisme d'action

Conduite des études

Les étapes :

- Analyse de la stratégie de l'étude
- Conception de l'étude et faisabilité
- Rédaction des plans d'étude
- Organisation, mise en œuvre et conduite des études
- Analyse et communication des résultats

Infrastructure de recherche

Plateformes expérimentales et d'analyse :

- Click-chimie *in cellulo*
- Western blot (1D, 2D)
- Spectrométrie de masse

Modèles : (humains ou murins)

- Cellules primaires
- Cellules tumorales
- Lignées cellulaires

Personnels techniques :

- 1 ingénieur

Spécifications

La plateforme

Identification ou validation de cibles thérapeutiques in cellulo par la technologie de click chimie.

L'étude

Les étapes :

- Click-chimie in cellulo
- Western blot (1D, 2D)
- Spectrométrie de masse

Identification et validation des cibles thérapeutiques :

- Identification des cibles d'un composé en cours de développement thérapeutique
- Validation de cibles d'un composé déjà validé cliniquement

Modalités

- [Partenariat de recherche](#)

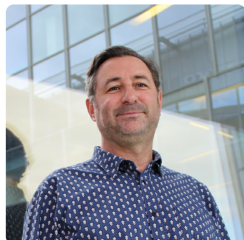
Mots clés

Développement préclinique | LAM | Thérapie ciblée | Chimiothérapie | Recherche préclinique (TRL 4-5) |

Entité OPALE

CRCT (UMR-1037)

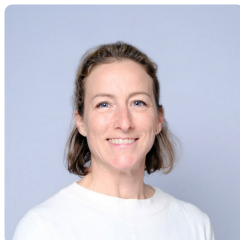
Responsable



Dr Jean-Emmanuel Sarry

Responsable de l'Entité (METAML)

Contact



Dr Anne Cromer

Responsable Partenariats R&D

Modèles in vivo de la leucémie aiguë myéloblastique permettant de valider la preuve de concept de l'action thérapeutique de nouvelles molécules.

Les modèles PDX de différents sous-types de LAM permettent de mimer l'hétérogénéité de la maladie chez le patient et d'étudier le comportement des cellules tumorales et de leur microenvironnement pour comprendre leurs différents degrés de sensibilité à plusieurs traitements.

Description

Périmètre des activités de recherche

Recherche préclinique utilisant différents modèles spécifiques de la LAM pour tester des candidats médicaments :

- Etude du mécanisme d'action
- Evaluation d'efficacité
- Evaluation de la toxicité

Conduite des études

Les étapes :

Analyse bibliographique de la cible et du candidat médicament

- Conception des études préliminaires in vitro
- Conception des études in vivo
- Mise en place des cohortes d'études
- Analyses cellulaires, moléculaires et multi-omiques des échantillons ex vivo

Infrastructure de recherche

Plateformes expérimentales et d'analyse :

- Cytométrie et tri cellulaire
- Séquençage Single-Cell
- Métabolomiques
- Zootechnie expérimentale

Modèles :

- Modèles murins de xénogreffe dérivée de patient (PDX) LAM
- Modèles murins de xénogreffe de lignées cellulaires LAM

Personnel technique :

- Ingénieur in vivo

Assurance qualité

Statut sanitaire SOPF (Specific and Opportunistic Pathogen Free) de la zone d'expérimentation animale.

Spécifications

La plateforme

Ensemble d'études précliniques utilisant des modèles in vivo spécifiques de la LAM.

Les études

Etude du mécanisme d'action de l'effet anti-leucémique des candidats médicaments :

- Tri cellulaire des populations leucémiques résistantes
- Etudes moléculaires de l'expression de gènes de ces populations

Evaluation de l'activité anti-leucémique des candidats médicaments :

- Mesure de la réduction tumorale dans les tissus leucémiques par cytométrie en flux

Evaluation de la toxicité des candidats médicaments :

- Autopsie terminale des animaux traités avec vérification de l'absence de dysfonctionnement macroscopique des organes
- Suivi du poids des animaux pour vérifier l'absence de perte de poids suite au traitement administré

Exemples de partenariats

Développement d'anticorps monoclonaux anti-CALCRL - Sélection et validation d'un lead candidat bloquant la cible. Mesure de spécificité et efficacité anti-leucémique et signalétique in vitro et in vivo. Objectif de développement préclinique du lead candidat.

Partenaires : METATherapeutix, Biocluster MIB (Pr Daniel Olive), plateforme Mabs de Montpellier (GenAc)

Développement d'anticorps monoclonaux anti-CD39 - Effet anti-leucémique in vivo par blocage de la réponse au stress après traitement.

Partenaires : Innate Pharma, Evitria

Développement de CAR-T cells - Développement d'un CAR-T cell anti-CALCRL basé sur un anticorps monoclonal anti-CALCRL développé et produit. Efficacité in vitro démontrée. Objectif de démontrer une efficacité et faible toxicité in vivo.

Partenaire : University of Geneva (Dr Jérôme Tamburini, Dr Federico Simonetta)

Modalités

- [Partenariat de recherche](#)
- [Dispositifs publics d'aide au financement des entreprises](#)
- [Projet collaboratif \(partenariat multi-bénéficiaire\)](#)

Mots clés

Développement préclinique | LAL | Thérapie ciblée | Chimiothérapie | Recherche préclinique (TRL 4-5) |

Entité OPALE

CRCT (UMR-1037)

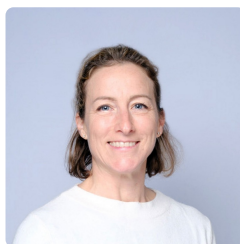
Responsable



Dr Bastien Gerby

Équipe IGAALD

Contact



Dr Anne Cromer

Responsable Partenariats R&D

Utilisation de modèles murins transgéniques pour le développement d'approches pharmacologiques par criblage de composés chimiques sur les cellules initiatrices et/ou propagatrices de la LAL-B.

L'originalité de l'approche repose sur :

- L'utilisation d'un modèle de criblage chimique sur des cellules primaires murines enrichies en cellules souches pré-leucémiques de la LAL-B
- L'évaluation de composés chimiques sur des cellules portant uniquement un oncogène primaire (cellules initiatrices)
- La lecture multiparamétrique par FACS prenant en considération l'hétérogénéité phénotypique du système B normale et pré-leucémique
- L'évaluation simultanée de l'impact de chaque molécule sur les cellules pré-leucémiques et sur l'ensemble des sous-populations du compartiment B normal (du stade pré-pro-B au stade mature B)
- La prise en considération de la dépendance des cellules B normales et pré-leucémiques pour leur microenvironnement (co-culture miniaturisée sur cellules stromales)
- Criblage chimique possible également sur cellules leucémiques transformées (cellules propagatrices porteuses de l'oncogène primaire et des altérations génétiques secondaires)

Description

Périmètre des activités de recherche

Recherche préclinique utilisant un modèle de souris transgénique pour le criblage de candidats médicaments sur les cellules souches pré-leucémiques des LAL-B.

- Modèle murin exprimant l'oncogène primaire PAX5-ELN et récapitulant le développement multi-étapes de la LAL-B par acquisition d'événements secondaires ([Jamrog et al., 2018](#))
- Cellules pré-leucémiques (oncogène PAX5-ELN) initiatrices mimant les mécanismes moléculaires de la rechute de la maladie chez les patients ([Fregona et al., 2024](#))
- Cellules leucémiques transformées propagatrices porteuses de mutations secondaires
- Criblage de candidats médicaments

Conduite des études

Les étapes :

- Analyse/définition de la stratégie de l'étude
- Identification des bibliothèques de composés pertinentes à cribler en fonction de la question posée, incluant bibliothèques commercialisées, bibliothèques à façon et bibliothèque académique (Chimiothèque Nationale)
- Criblage des composés candidats sur cellules pré-leucémiques (initiatrices) ou leucémiques (propagatrices) murines
- Sélection des molécules candidates capables d'inhiber la viabilité des cellules (pré-)leucémiques et/ou restaurant leur différenciation
- Contre criblage en dose-réponse afin de déterminer les IC50 des molécules candidates
- Collaboration avec chimistes pour la génération d'analogues pharmacologiques
- Synthèse et évaluation de l'activité biologique des analogues
- Développement et investigation poussée (in vitro et in vivo) de l'analogue sélectionné
- Test de la molécule sur d'autres modèles murins de LAL-B (PAX5-P80R, TCF3-PBX1) et sur PDXs ([en savoir plus](#))
- Analyse et communication des résultats

Infrastructure de recherche

Plateformes expérimentales et d'analyse :

- Animalerie
- Plateforme de tri cellulaire
- Cytomètre d'analyse
- Chimiothèque commercialisées ou chimiothèque à façon
- [Chimiothèque nationale française du CNRS](#) ([Mahuteau-Betzer, 2015](#))

Modèles :

- Modèles murins de LAL-B

Personnels techniques :

- Ingénieur d'étude pour la réalisation et l'analyse du criblage

Spécifications

La plateforme

Ensemble de modèles précliniques in vitro et in vivo spécifiques des LAL-B pour l'identification de candidats médicaments.

Les études

Criblage primaire de candidats médicaments :

- J0 : Ensemencement de cellules stromales MS5 en plaque 96 puits
- J1 : Enrichissement et ensemencement de cellules (pré-)leucémiques issus des souris transgéniques sur les cellules stromales
- J1 : Traitement (dose à déterminer) des cellules (pré-)leucémiques (1 composé par puits)
- J3 : Analyse multiparamétriques par FACS (12 anticorps) couvrant l'ensemble des étapes de la différenciation B (du stade pré-pro-B au stade mature-B) et discriminant les cellules (pré-)leucémiques (Fregona et al., 2024)
- Read out : Calcul du pourcentage et du nombre absolu de chaque sous-populations B normales et (pré-)leucémiques
- Impact de chaque composé sur les cellules des sous-populations B normales et (pré-)leucémiques

Contre-cribles de candidats médicaments :

- Contre-crible des hits sélectionnés en dose-réponse (plaque 96 puits, triplicata/dose)
- Calcul des IC50 de chaque hit sélectionné
- Read out : Idem que criblage primaire pour chaque dose

Validation fonctionnelle du médicament candidat :

- Traitement in vitro et transplantation pour déterminer si le médicament affecte la fonction d'auto-renouvellement des cellules initiatrices de la LAL-B
- Traitement in vivo des souris transgéniques
- Traitement in vivo de PDXs de LAL-B ([en savoir plus](#))

Modalités

- [Partenariat de recherche](#)

Mots clés

Développement préclinique | LAL | Thérapie ciblée | Chimiothérapie | Recherche préclinique (TRL 4-5) |

Entité OPALE

CRCT (UMR-1037)

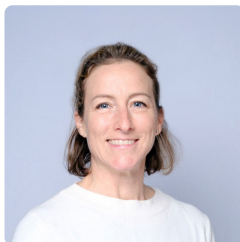
Responsable



Dr Bastien Gerby

Équipe IGAALD

Contact



Dr Anne Cromer

Responsable Partenariats R&D

Utilisation de modèles précliniques par l'utilisation de xénogreffes de LAL-B humaines.

L'originalité de l'approche repose sur :

- Accès privilégié au centre de ressources biologiques de l'Institut Universitaire du Cancer de Toulouse (CRB-IUC) et en particulier à la tumorothèque HIMIP (Hémopathie malignes de l'Inserm en Midi-Pyrénées, rassemblant des collections d'échantillons biologiques congelés (sang, moelle osseuse) et les informations associées (données cliniques)
- Accès à des échantillons de cellules de LAL-B issues de patients au diagnostic et à la rechute
- Génération de modèles PDXs (Patient-derived xenograft) de LAL-B à partir des cellules leucémiques de patients au diagnostic et à la rechute
- Stock de cellules congelées issues de PDXs transplantables en souris immunodéficientes NOD-SCID $gc^{-/-}$ pour expansion de cellules leucémiques de patients in vivo
- Évaluation de la cinétique de reconstitution leucémique in vivo par ponction de moelle osseuse sur animaux vivants
- Évaluation de l'efficacité d'un médicament candidat in vivo par ponction de moelle osseuse sur animaux vivants

Description

Périmètre des activités de recherche

Recherche préclinique utilisant un modèle de PDXs pour l'évaluation de médicaments candidats sur les cellules leucémiques des LAL-B humaines.

- Transplantation de cellules de LAL-B humaines (issues du diagnostic et/ou de la rechute) dans des souris immunodéficientes NOD-SCID $gc^{-/-}$ (NSG)
- Cinétique de reconstitution leucémique sur animaux vivants
- Traitement in vivo par voie intrapéritonéale, intraveineuse ou par l'utilisation de pompes osmotiques
- Évaluation de l'efficacité du médicament candidat sur le développement leucémique

Conduite des études

Les étapes :

- Analyse/définition de la stratégie de l'étude
- Caractérisations clinico-biologiques (sous-type oncogénique, mutations secondaires, classification phénotypique) des cellules du ou des patients avec lesquelles l'étude sera conduite
- Achat des ampoules de cellules primaires stockées en DMSO et disponibles au CRB de l'HIMIP
- Transplantation, expansion et suivi de prise de greffe des cellules de patients dans les souris immunodéficientes NSG
- Test de la molécule sur le développement in vivo des cellules leucémiques en xénogreffe
- Test de la molécule sur des modèles murins de LAL-B ([en savoir plus](#))
- Analyse et communication des résultats

Infrastructure de recherche

Plateformes expérimentales et d'analyse :

- Animalerie
- Plateforme de tri cellulaire

- Cytomètre d'analyse

Modèles :

- LAL-B humaine et souris immunodéficientes NSG

Personnels techniques :

- Ingénieur d'étude pour la réalisation et l'analyse du criblage

Spécifications

La plateforme

Ensemble de modèles précliniques in vivo de LAL-B humaine pour évaluation de médicaments candidats.

Les études

- Décongélation des échantillons issus de patients ou de PDX et transplantation dans des souris immunodéficientes NSG.
- La cinétique du développement de la LAL-B humaine (% de hCD45+hCD19+) sera analysée par des ponctions médullaires régulières.
- Les souris greffées seront traitées (n=5) ou non (Véhicule, n=5) par le médicament candidat par voie intrapéritonéale, intraveineuse ou à l'aide de pompes osmotiques (Alzet Model 2001, 1 mL/h) implantées dans l'animal pendant une semaine.
- L'efficacité du traitement sur le développement leucémique sera évaluée par la présence de blastes humains dans le sang périphérique, la MO et la rate des souris (pourcentage et nombre absolu).
- Les effets du médicament candidat sur la propagation et l'auto-renouvellement des cellules leucémiques humaines pourront être évalués par des transplantations en série suivies de courbes de survie des souris

Modalités

- [Partenariat de recherche](#)

Mots clés

Diagnostic médical | NMP | LAL | LLC | LAM | Thérapie ciblée | Chimiothérapie | Recherche clinique (TRL 6-8) | Recherche dans le monde réel (TRL 9) |

Entité OPALE

CRCT (UMR-1037)

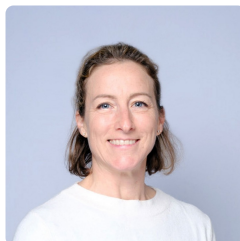
Responsable



Pr Eric Delabesse

Responsable de l'Entité (IGAALD)

Contact



Dr Anne Cromer

Responsable Partenariats R&D

Développement de kits diagnostics médicaux par technologie NGS, pour la détection de mutations dans les leucémies aiguës, au laboratoire d'hématologie du CHU de Toulouse.

La prise en charge clinique des leucémies repose sur les résultats de cytologie, de cytométrie en flux, de cytogénétique et de biologie moléculaire dans un délai de plus en plus contraint par l'arrivée de nouvelles thérapies ciblées utilisées en induction des traitements. Pour répondre à cet enjeu, nous avons développé des méthodes de diagnostics rapides (3 jours) et sensibles (0.5%) basés sur des panels restreints adaptées à des demandes précises cliniques éprouvées depuis 7 ans dans le laboratoire d'hématologie du CHU de Toulouse. Ces techniques sont accréditées Cofrac et EFI (chimérisme).

Description

Périmètre de l'offre

Diagnostic médical moléculaire des leucémies.

Notre offre originale (conception, réalisation, validation de méthodes, accréditation Cofrac) de diagnostic moléculaire complémentaire des analyses extensives des leucémies permet de répondre à 2 demandes cliniques :

- Une réponse rapide en 3 jours
- Une analyse très spécifique de mutations de leucémies, répondant à des questions cliniques très précises, importantes soit pour le suivi du patient, soit pour son diagnostic, soit pour l'utilisation d'un traitement ciblé sans besoin nécessaire d'une analyse extensive, permettant une économie de coût (coût réactif de l'ordre de 15€ par échantillon)

Les analyses réalisées par une procédure similaire permettant leur combinaison portent sur :

- Les leucémies aiguës myéloïdes (392 réalisés en 2022)
- Les syndromes myélodysplasiques et syndromes myélodysplasiques/syndromes myéloprolifératifs (622 réalisés en 2022)
- Les néoplasies myéloprolifératives (thrombocyémie essentielle, polyglobulie de Vaquez, myélofibrose, mastocytose, LMC atypiques ; 2.083 réalisés en 2022)
- Les syndromes lymphoprolifératifs (641 réalisés en 2022)
- Les résistances aux thérapies innovantes (364 réalisés en 2022)
- Le chimérisme post-allogreffe (1149 réalisés en 2022)

Conduite des études

Les étapes :

- Analyse du besoin diagnostic
- Conception
- Réalisation
- Validation de méthodes
- Accréditation Cofrac

Infrastructure de recherche

Le secteur de biologie moléculaire du laboratoire d'hématologie du CHU de Toulouse analyse 5.000 patients suspects d'hémopathies malignes et 10.000 échantillons par an. Plus de la moitié des analyses moléculaires sont réalisées par séquençage de nouvelle génération,

soit par panel restreint (offre proposée), soit par panel élargi (regroupant 80 à 100 gènes selon les panels).

Plateformes expérimentales et d'analyse :

- Génomique : les analyses sont réalisées sur séquenceurs Illumina (MiSeq, NextSeq500, NovaSeq6000). La plateforme dispose de 3 robots Hamilton et d'un robot Magnis dans un circuit sécurisé par l'utilisation de tubes 2D permettant une traçabilité du suivi analytique

Personnels techniques :

- 5 techniciens
- 2 ingénieures
- 3 biologistes médicaux

Assurance qualité

Le secteur de biologie moléculaire du laboratoire d'hématologie du CHU de Toulouse est accrédité Cofrac, EFI, ERICLL et est adossé à des évaluations externes de la qualité du GBMHM et de UKNeqas.

Spécifications

La plateforme

Développement d'analyses NGS pour le diagnostic médical dans les hémopathies malignes.

Les études

Analyses NGS :

- Les leucémies aiguës myéloïdes (Panel restreint LAM: ASXL1 (exon 1), DDX41 (exon 15), DNMT3A (exon 23), FLT3 (exons 16 et 20), IDH1 (exon 4), IDH2 (exon 4), NPM1 (exon 12))
- Les syndromes myélodysplasiques et syndromes myélodysplasiques/syndromes myéloprolifératifs (Panel restreint LAM + Panel restreint SMD: SF3B1 (exons 14 et 15), SRSF2 (exon 1), U2AF1 (exons 2 et 6), UBA1 (exon 3) +/- Panel restreint RAS : KRAS (exons 2 et 3), NRAS (exons 2 et 3))
- Les néoplasies myéloprolifératives (thrombocythémie essentielle, polyglobulie de Vaquez, myélofibrose : Panel restreint SMP : CALR (exon 9, JAK2 (exons 12 et 14), MPL (exon 10) ; mastocytose : Panel restreint mastocytoses: KIT (exons 8, 9, 11, 13 et 17) ; LMC atypiques : Panel restreint LMC atypiques : CSF3R (exons 14, 15, 16 et 17), ETNK1 (exon 3), SETBP1 (exon 4))
- Les syndromes lymphoprolifératifs (Panel restreint SLP-B: BRAF (exon 15), CXCR4 (exon 2), MYD88 (exon 5), SPI1 (exon 5) ; Panel restreint SLP-T : STAT3 (exons 20 et 21), STAT5B (exon 16))
- Les résistances aux thérapies innovantes (Panel restreint résistance : BCL2 (exon 2), BTK (exons 15 et 16), PLCG2 (exons 19, 20, 24, 27 et 30) ; Panel restreint TP53 : TP53 (exons 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 et 11))
- Le chimérisme post-allogreffe (44 marqueurs évalués au diagnostic, 2 par chromosome; 6 marqueurs distinguant receveur et donneur au cours du suivi)

Exemples de partenariats

COVENIDAC, randomisation R4, NCT02416388 - Typage moléculaire rapide des patients inclus dans le protocole BIG1, randomisation R4-COVENIDAC à l'aide du panel restreint LAM (454 patients testés).

Partenaire : FILO-LAM

PHRC INTER REGIONAL EVATRYMS, NCT02441166 - Typage moléculaire rapide des patients inclus dans le PHRC Evatryms à l'aide du panel restreint KIT pour validation du statut de mastocytose (219 patients testés).

Partenaire : Service de dermatologie du CHU de Toulouse]

Modalités

- [Partenariat de recherche](#)

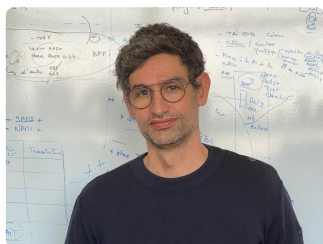
Mots clés

Découverte de cibles | LAM | Thérapie ciblée | Thérapie alternative | Recherche fondamentale (TRL 1-3) |

Entité OPALE

CRSA (UMR-938)

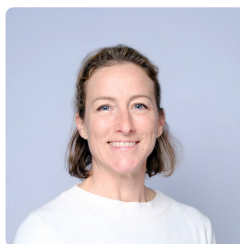
Responsable



Pr François Delhommeau

Responsable de l'Entité

Contact



Dr Anne Cromer

Responsable Partenariats R&D

Étude du rôle du microenvironnement (i.e. cellules stromales, composition du plasma médullaire) dans la transformation des cellules souches hématopoïétiques dans la leucémie aiguë myéloïde (LAM) pour la compréhension de l'action des médicaments anti-leucémiques agissant sur la sélection clonale dans les LAM. Etude comparative avec les phénomènes de somatic genetic rescue dans des pathologies hématopoïétiques constitutionnelles.

Expertise sur le dialogue entre cellules hématopoïétiques et cellules stromales, identification de cibles du microenvironnement. Perspective d'action combinée sur les cellules leucémiques et le microenvironnement médullaire pathologique.

Description

Périmètre des activités de recherche

Etudes mécanistiques de la transformation des cellules souches hématopoïétiques dans la LAM.

Conduite des études

Les étapes :

- Evaluation des questions posées et objectifs
- Conception des études et des plans expérimentaux
- Mise en œuvre expérimentale et analytique
- Valorisation des résultats

Infrastructure de recherche

Plateformes expérimentales et d'analyse :

- Culture cellulaire, co-culture,
- Cytométrie
- Microscopie/imagerie
- Génomique, transcriptomique, single cell RNAseq
- Dosages cytokiniques, analyse protéique

Modèles :

- Cellules hématopoïétiques et mésenchymateuses primaires d'individus sains
- Cellules hématopoïétiques et mésenchymateuses primaires de patients LAM
- Lignées stromales et leucémiques

Personnels techniques :

- Techniciens / Ingénieurs

Spécifications

L'approche

Stratégie basé sur notre connaissance de l'architecture clonale des LAM et nos outils pour comprendre l'initiation et l'évolution des clones

leucémiques et pré-leucémiques, en intégrant les paramètres du microenvironnement médullaire ainsi que les paramètres dépendant de situations de prédisposition. Etude du dialogue entre cellules hématopoïétiques et le microenvironnement en fonction de la pathologie.

Les études

- Analyses génomiques (bulk et single cell)
- Analyses transcriptomiques (bulk et single cell)
- Analyses fonctionnelles hématopoïétiques

Modalités

- [Partenariat de recherche](#)
- [Dispositifs publics d'aide au financement des entreprises](#)
- [Projet collaboratif \(partenariat multi-bénéficiaire\)](#)

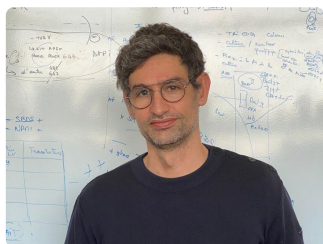
Mots clés

Développement préclinique | LAM | Thérapie ciblée | Immunothérapie | Chimiothérapie | Recherche préclinique (TRL 4-5) |

Entité OPALE

CRSA (UMR-938)

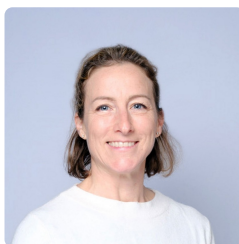
Responsable



Pr François Delhommeau

Responsable de l'Entité

Contact



Dr Anne Cromer

Responsable Partenariats R&D

Plateforme utilisant l'intelligence artificielle (IA) pour l'intégration de données d'imagerie cellulaire de nouvelle génération avec des données biologiques (cytogénétique, cytométrie en flux, moléculaire, génomique).

Une nouvelle technologie de microscopie cellulaire pour le diagnostic, le pronostic, et les évaluations préclinique de médicaments ou stratification de population de patients.

Description

Périmètre des activités de recherche

Recherche préclinique utilisant une nouvelle technologie de microscopie cellulaire augmentée, par une technologie d'IA, avec des données biologiques.

- Evaluation de candidats médicament
- Stratification de population de patients

Conduite des études

Les étapes :

- Evaluation des questions posées et objectifs
- Conception des études et des plans expérimentaux
- Mise en œuvre expérimentale et analytique
- Valorisation des résultats

Infrastructure de recherche

Plateformes expérimentales et d'analyse :

- Microscopie cellulaire intégrant des données biologiques par une technologie d'IA

Modèles :

- Echantillons primaires de patients

Personnels techniques :

- Techniciens / Ingénieurs

Spécifications

La plateforme

Nouvelle technologie de microscopie cellulaire pour la corrélation de données d'imagerie avec des données biologiques.

Les études

Production d'un jumeau optique par holographie de synthèse : représentation 3D des éléments figurés du sang et de la moelle osseuse.

Intégration des données d'imagerie avec :

- L'examen cytomorphologique de la moelle osseuse
- L'analyse du sang et/ou de la moelle osseuse : cytométrie en flux, cytogénétique, biologie moléculaire ou génomique
- Apprentissage profond

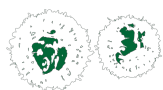
Exemples de partenariats

LABCOM Optical Twin For Diagnosis OT4D - Développement de nouvelles approches en microscopie optique de nouvelle génération de façon à mieux alimenter les outils de l'intelligence artificielle pour le diagnostic, la stratification pronostique et le suivi des maladies du sang.

Partenaires : TRIBVN - Sorbonne Center for Artificial Intelligence - Telecom Sud Paris - APHP

Modalités

- [Partenariat de recherche](#)
- [Dispositifs publics d'aide au financement des entreprises](#)
- [Projet collaboratif \(partenariat multi-bénéficiaire\)](#)



DÉVELOPPEMENT D'IMMUNOTHÉRAPIES CIBLANT L'ACTIVITÉ CYTOTOXIQUE DES CELLULES NK (LAL/SMD)

CLyMi

Mots clés

Développement préclinique | LAM | SMD | Immunothérapie | Recherche préclinique (TRL 4-5) |

Entité OPALE

EMiLy (INSERM U1160)

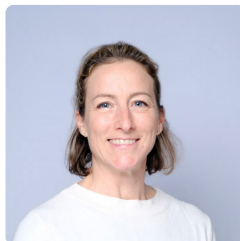
Responsable



Dr Karl Balabanian

Responsable de l'Entité

Contact



Dr Anne Cromer

Responsable Partenariats R&D

Modèle 3D d'étude de l'activité cytotoxique des cellules NK humaines pour l'évaluation in vitro de nouvelles immunothérapies dans des conditions mimant la complexité de l'environnement tumoral.

Le modèle 3D, par la mise en place d'interactions tridimensionnelles entre les différents types cellulaires, permet de prendre en compte les rôles respectifs des cellules immunes et stromales dans le développement d'une réponse anti-leucémique efficace.

Description

Périmètre des activités de recherche

Recherche préclinique utilisant des modèles 3D in vitro des SMD et de la LAM :

- Criblage
- Démonstration du mécanisme d'action
- Evaluation d'efficacité

Conduite des études

Les étapes :

- Conception de l'étude de produits innovants visant à moduler les réponses immunitaires anti-leucémiques
- Organisation, mise en œuvre et conduite des études
- Rédaction des plans d'étude
- Analyse statistique et interprétation des résultats

Infrastructure de recherche

Plateformes expérimentales et d'analyse :

- Cultures cellulaires (populations lymphocytaires ou stromales)
- Cytométrie en flux spectrale (40 marqueurs simultanés)
- Plateforme multiplex de dosage de molécules solubles (Luminex)
- Microscopie à fluorescence
- Pipelines bioinformatiques d'analyse de données (cytométrie en flux, RNA-seq, etc.)

Ressources biologiques :

- Modèle 3D d'organoïde médullaire

Spécifications

La plateforme

Plateforme de criblage sur modèle 3D in vitro (coculture de cellules stromales/souches mésenchymateuses, cellules blastiques, cellules NK issues de patients, de donneurs sains ou de lignées suivant la question posée) permettant de mimer la complexité de l'environnement tumoral.

Les études

Criblage de candidats médicaments ciblant l'activité anti-leucémique des cellules NK :

- Dosages cytokiniques (IFN-g, TNF-a)
- Activité cytotoxique

Evaluation de l'activité de candidats médicaments sur l'action anti-leucémique des cellules NK :

- Dosages cytokiniques (IFN-g, TNF-a)
- Activité cytotoxique

Mécanisme d'action du candidat médicament sur l'activité anti-leucémique des cellules NK :

- Dosages cytokiniques (IFN-g, TNF-a)
- Activité cytotoxique
- Analyses moléculaires (qRT-PCR multiplex, RNA-seq)

Modalités

- [Partenariat de recherche](#)

Mots clés

Développement préclinique | Macroglobulinémie de Waldenström | Thérapie ciblée | Recherche préclinique (TRL 4-5) |

Entité OPALE

EMiLy (INSERM U1160)

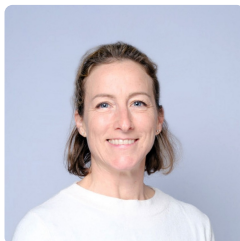
Responsable



Dr Karl Balabanian

Responsable de l'Entité

Contact



Dr Anne Cromer

Responsable Partenariats R&D

Modèle unique de souris MW, mutée pour CXCR4 et MyD88 permettant d'évaluer l'impact de traitements sur la biologie des cellules immunitaires et du microenvironnement de la moëlle osseuse.

Premier modèle murin, reproduisant avec précision des caractéristiques clés de la biologie de la maladie de Waldenström, pour la validation de candidat médicament.

Description

Périmètre des activités de recherche

Recherche préclinique utilisant un modèle de souris MW, mutée pour CXCR4 et MyD88 :

- Analyses phénotypiques et fonctionnelles pré et post traitement
- Evaluation de traitements
- Mécanisme d'action

Conduite des études

Les étapes :

- Conception de l'étude de produits innovants visant à moduler les cellules malignes et/ou leur environnement
- Organisation, mise en œuvre et conduite des études
- Rédaction des plans d'étude
- Analyse statistique et interprétation des résultats

Infrastructure de recherche

Plateformes expérimentales et d'analyse :

- Cytométrie en flux spectrale (40 marqueurs simultanés)
- Culture cellulaire
- Animalerie
- Microscopie confocale

Ressources biologiques :

- Modèle murin Cxcr4+/1013 x Myd88B-L252P reproduisant certaines caractéristiques de la Maladie de Waldenström

Spécifications

La plateforme

Modèle préclinique de souris portant les mutations avec un gain de fonction pour les protéines Cxcr4 et MyD88 et disposant de certaines caractéristiques de la Maladie de Waldenström (Hyper IgM, atteinte de la moëlle osseuse, survie réduite).

Les études

Criblage de candidats médicaments ciblant les axes de signalisation Btk et CXCR4 :

- Production d'IgM
- Signes cliniques
- Phénotypage des cellules B et des compartiments immuns et stromal

Évaluation de l'activité de traitement (ou combinaison de traitements) :

- Production d'IgM
- Signes cliniques
- Phénotypage des cellules B et des compartiments immuns et stromal

Mécanisme d'action du candidat médicament :

- Survie et migration des cellules B
- Différenciation, signalisation et activation des cellules B
- Hématopoïèse de la moelle osseuse
- Microenvironnement de la moelle osseuse

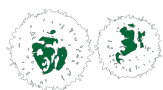
Exemples de partenariats

CXCR4 antagonism in mouse models for hematological disorders associated with gain-of-CXCR4 function - Impact on how B cells adapt to and shape the bone marrow ecosystem.

Partenaire : X4 Pharmaceuticals

Modalités

- [Partenariat de recherche](#)



ETUDE DE LA BIOLOGIE DES CELLULES IMMUNITAIRES EN RÉPONSE AU TRAITEMENT CHEZ LES PATIENTS LAM/SMD/MW

CLyMi

Mots clés

Développement préclinique | Macroglobulinémie de Waldenström | LAM | SMD | Immunothérapie | Recherche préclinique (TRL 4-5) |

Entité OPALE

EMiLy (INSERM U1160)

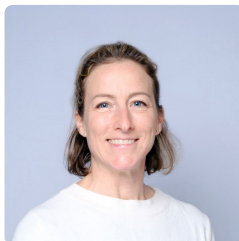
Responsable



Dr Karl Balabanian

Responsable de l'Entité

Contact



Dr Anne Cromer

Responsable Partenariats R&D

Analyses des cellules lymphoïdes de la réponse innée (NK) et adaptative (T) normales et chez les patients (LAM, SMD, MW). Etudes longitudinales pré et post traitement des patients par immunothérapie ou par agents immunomodulateurs.

Permet de mesurer les impacts phénotypiques et fonctionnels des molécules utilisées, seules ou en combinaison, et au cours du temps, sur les potentiels anti-leucémiques des lymphocytes innés NK et adaptatifs T. Nos approches expérimentales et analytiques associent les différents paramètres mesurés afin de dresser un portrait intégré des fonctions immunitaires au décours du traitement.

Description

Périmètre des activités de recherche

Recherche préclinique / translationnelle utilisant des cellules primaires de donneurs sains et de patients (essais cliniques, cohortes et observatoires) :

- Études des profils phénotypiques et fonctionnels des cellules Natural Killer
- Études d'inhibiteurs de checkpoint
- Analyses phénotypiques et fonctionnelles à différents stades de la maladie
- Analyses phénotypiques et fonctionnelles pré et post traitement

Conduite des études

Les étapes :

- Conception de l'étude de produits innovants visant à moduler les réponses immunitaires anti-leucémiques
- Organisation, mise en œuvre et conduite des études
- Rédaction des plans d'étude
- Analyse statistique et interprétation des résultats

Infrastructure de recherche

Plateformes expérimentales et d'analyse :

- Cultures cellulaires (populations lymphocytaires ou stromales)
- Cytométrie en flux spectrale (40 marqueurs simultanés)
- Plateforme multiplex de dosage de molécules solubles (Luminex)
- Microscopie à fluorescence
- Pipelines bioinformatiques d'analyse de données (cytométrie en flux, RNA-seq, etc.)

Ressources biologiques :

- Accès à des cellules primaires de donneurs sains via des collaborations avec des services cliniques et l'Établissement français du sang (EFS)
- Accès à des cellules primaires de patients LAM, SMD, MW via des collaborations avec des services cliniques parisiens

Spécifications

La plateforme

Caractérisation des cellules lymphoïdes innées (NK) et adaptatives (T) à partir de culture de cellules primaires.

Les études

Phénotypage des cellules lymphoïdes innées (NK) et adaptatives (T) chez les donneurs sains et chez les patients, au cours de la progression de la maladie.

- Caractérisation phénotypique par cytométrie en flux
- Dosages Cytokiniques (IFN-g, TNF-a)
- Activité Cytotoxique
- Analyses moléculaires (qRT-PCR multiplex, RNA-seq)

Phénotypage des cellules lymphoïdes innées (NK) et adaptatives (T) en réponse au traitement.

- Caractérisation phénotypique par cytométrie en flux
- Dosages Cytokiniques (IFN-g, TNF-a)
- Activité Cytotoxique
- Analyses moléculaires (qRT-PCR multiplex, RNA-seq)

Études de cytotoxicité des médicaments sur les cellules immunitaires (cellules NK et T).

- Dosages Cytokiniques
- Activité Cytotoxique
- Analyses moléculaires (qRT-PCR multiplex, RNA-seq)
- Analyses métaboliques

Études d'inhibiteur de checkpoint utilisant des cellules primaires humaines normales et leucémiques.

- Dosages Cytokiniques
- Activité Cytotoxique
- Analyses moléculaires (qRT-PCR multiplex, RNA-seq)

Exemples de partenariats

Biologie des cellules NK et T en réponse au traitement - Analyse de la progression de la maladie sur le phénotype des cellules NK et T chez les patients AML et SMD : suivi pré et post traitement.

Partenaire : Sanofi R&D

Modalités

- [Partenariat de recherche](#)

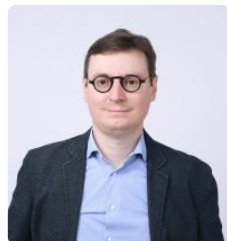
Mots clés

Biomarqueur | LAM | Médecine de précision | Recherche translationnelle (TRL 4-5) |

Entité OPALE

GenCellDis (UMR-944)

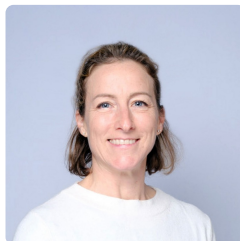
Responsable



Pr Raphaël Itzykson

Responsable Opale

Contact



Dr Anne Cromer

Responsable Partenariats R&D

Plateforme d'analyse omique unicellulaire pour étudier les changements longitudinaux au cours du traitement (y compris pendant l'aplasie) chez les patients traités pour une leucémie aiguë myéloïde (LAM).

La LAM se caractérise par son hétérogénéité, et des populations de cellules rares au sein du bulk leucémique peuvent avoir un impact significatif sur les résultats du traitement. Notre plateforme d'analyse omique unicellulaire permet un profilage complet des cellules leucémiques individuelles, offrant une précision et une spécificité inégalées. Ce niveau de détail permet d'identifier des biomarqueurs uniques qui peuvent ne pas être détectés par une analyse globale, offrant ainsi un reflet plus précis de l'état de la maladie et de la réponse au traitement.

Description

Périmètre des activités de recherche

Recherche translationnelle pour analyser les changements longitudinaux dans le génotype ou le phénotype des cellules leucémiques et immunitaires à la résolution de la cellule unique chez les patients LAM en cours de traitement et découvrir des biomarqueurs prédictifs grâce à :

- L'omique unicellulaire (ADN, ARN, protéine de surface, méthylation),
- Des tests fonctionnels de cytométrie de flux (par exemple profilage BH3, efflux PgP, SCENITH) couplés à l'analyse de l'expression des protéines de surface,
- Y compris dans des sous-populations rares (CSL) ou des cellules non leucémiques (cellules T infiltrantes),
- Analyse d'échantillons frais ou congelés viables,
- Suivi longitudinal, y compris dans les échantillons hypocellulaires (par exemple, aplasie induite par les médicaments).

Conduite des études

Les étapes :

- Conception de l'étude
- Définir les moyens/ressources et proposer un calendrier (étapes, GO/NO-GO, estimation des coûts)
- Organisation, mise en œuvre et réalisation de l'étude
- Analyse des données et remise d'un rapport d'étude avec des recommandations

Infrastructure de recherche

Plateformes d'expérimentation et d'analyse :

- Tapestri, Mission Bio
- Chromium X, 10X Genomics
- Distribution automatisée de liquides (Biomek i5, Beckmann Coulter)
- Enrichissement cellulaire magnétique (MACS, Miltenyi)
- Tri cellulaire spectral (BigFoot, ThermoFisher)
- Cytomètre en flux pour le criblage à haut débit (3 lasers, 13 paramètres, iQUE3, Sartorius)
- Cytomètre en flux conventionnel (2 lasers, 8 paramètres, Cytoflex, Beckmann Coulter)

Modèles :

- Cellules primaires de patients atteints de LAM (y compris les LAM R/R ; entièrement annotées - données démographiques, thérapies antérieures et génétique)

- Lignées cellulaires humaines de LAM (étalonnage de l'essai)

Essais :

- ADN unicellulaire $\pm$ protéine de surface $\pm$ méthylation ciblée
- ADN unicellulaire $\pm$ protéine de surface $\pm$ accessibilité à la chromatine
- Cytométrie en flux
- Profilage BH3
- Efflux de PgP
- SCENITH
- Apoptose / Ferroptose

Personnels techniques :

- 1 clinicien-chercheur (supervision scientifique, analyse de données)
- 1 Manager (ingénieur) opérationnel
- 1 ingénieur et 1 assistant ingénieur (cytométrie en flux et essais unicellulaires)

Quality assurance

Certification des plateformes technologiques de l'Université Paris Cité (en cours)

Spécifications

La plateforme

Études translationnelles utilisant des cellules primaires de patients atteints de LAM, pour l'analyse des changements dynamiques de biomarqueurs génétiques ou fonctionnels à la résolution d'une seule cellule.

Les études

Omique unicellulaire :

- Dynamique clonale sous traitement
- Différenciation sous traitement (avec ou sans information génétique)
- Changements dans l'expression génétique des biomarqueurs à une résolution unicellulaire sous traitement (cellules leucémiques ou cellules immunitaires, y compris dans le contexte de la moelle osseuse aplasique induite par les médicaments)
- Dynamique des CSL sous traitement

Cytométrie en flux fonctionnelle

- Expression des protéines (de surface ou intracellulaires) à une résolution unicellulaire et modifications sous traitement
- Dépendance à l'égard de BCL-2/BCL-xL/MCL-1 et modifications sous traitement
- Dépendance à l'égard de l'OXPLOS/glycolyse et modifications sous traitement
- Phénotype MDR (activité PgP) à une résolution unicellulaire et modifications sous traitement
- Mort cellulaire apoptotique (Annexin V) ou ferroptotique (C11-BODIPY) et modifications sous traitement

Exemples de partenariats

Expression de surface d'une cible d'immunothérapie sur les cellules leucémiques et leucémiques résiduelles – Expression de surface d'un biomarqueur dans des échantillons primaires de LAM R/R avec annotations cliniques, y compris l'expression différentielle dans les compartiments leucémiques (e.g. CSL)

Partner : ADVESYA

Dynamique de la résistance au vénétoclax azacitidine – Suivi longitudinal des modifications de l'expression génique, de la dépendance à l'égard de BCL-2 et des changements métaboliques au cours des premières phases de traitements à base de vénétoclax dans la LAM nouvellement diagnostiquée.

Partner : INCa / DGOS (PRT-K)

Modalités

- [Partenariat de recherche](#)
- [Dispositifs publics d'aide au financement des entreprises](#)
- [Projet collaboratif \(partenariat multi-bénéficiaire\)](#)

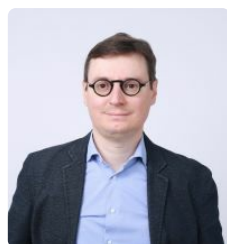
Mots clés

Biomarqueur | Optimisation des leads | Identification des combinaisons médicamenteuses | LAM | Médecine de précision | Recherche translationnelle (TRL 4-5) |

Entité OPALE

GenCellDis (UMR-944)

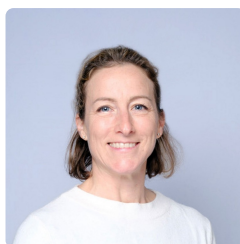
Responsable



Pr Raphaël Itzykson

Responsable Opale

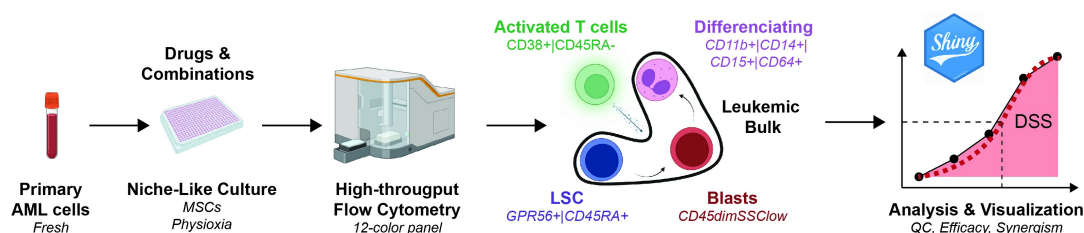
Contact



Dr Anne Cromer

Responsable Partenariats R&D

Plateforme de médecine de précision fonctionnelle basée sur la cytométrie de flux à haut débit pour les tests de sensibilité aux médicaments et la découverte de biomarqueurs dans la leucémie aiguë myéloïde (LAM).



Notre plateforme de pointe pour les tests de sensibilité aux médicaments ex vivo offre une approche unique en combinant la culture ex vivo personnalisée d'échantillons primaires de patients, pour mieux imiter la niche de la leucémie avec la cytométrie de flux multiparamétrique. Cela nous permet de mesurer plusieurs paramètres, y compris la différenciation et l'activation des cellules T, en plus de la viabilité cellulaire.

Nous utilisons des échantillons primaires de LAM, y compris des LAM en rechute/réfractaire (R/R), provenant du registre prospectif multicentrique [ALFA](#). Ces échantillons sont enrichis avec des annotations cliniques et génétiques approfondies.

En outre, notre plateforme utilise des techniques de criblage à haut débit (HTS) et de modélisation prédictive pour faciliter la hiérarchisation des leads. Nos méthodes bayésiennes permettent d'identifier et d'optimiser les combinaisons synergiques de médicaments, garantissant ainsi une stratégie thérapeutique ciblée et efficace.

Description

Périmètre des activités de recherche

Recherche préclinique et translationnelle sur la LAM :

- Optimisation des leads en testant leur activité sur des échantillons primaires de LAM
- Hiérarchisation des combinaisons de médicaments en testant leur activité et leur synergie sur des échantillons primaires de LAM
- Découverte de biomarqueurs en corrélant l'activité ex vivo avec les annotations cliniques et génétiques
- Validation in vivo de l'activité d'un seul agent ou d'une combinaison dans des modèles PDX

Conduite des études

Les étapes :

- Conception de l'étude
- Définir les moyens/ressources et proposer un calendrier (étapes, GO/NO-GO, estimation des coûts)
- Organisation, mise en œuvre et conduite de l'étude
- Analyse des données et remise d'un rapport d'étude avec des recommandations

Infrastructure de recherche

Plateformes d'expérimentation et d'analyse :

- Distribution automatisée de liquides (Biomek i5, Beckmann Coulter)
- Enrichissement cellulaire magnétique (MACS, Miltenyi)
- Tri cellulaire spectral (BigFoot, ThermoFisher)
- Cytomètre en flux pour le criblage à haut débit (3 lasers, 13 paramètres, iQUE3, Sartorius)
- Cytomètre en flux conventionnel (2 lasers, 8 paramètres, Cytoflex, Beckmann Coulter)
- NSGS and NOG-EXL receveuses pour PDXs

Modèles :

- Cellules primaires de patients atteints de LAM annotées (y compris les LAM R/R) du registre prospectif [ALFA](#), données démographiques, thérapies antérieures, données génétiques
- Lignées cellulaires humaines de LAM (étalonnage de l'essai)
- Modèles PDX

Personnels techniques :

- 1 clinicien-chercheur (supervision scientifique, analyse de données)
- 1 Manager (ingénieur) opérationnel
- 1 ingénieur (modèle PDX)
- 1 ingénieur et 1 assistant-ingénieur (ex vivo drug testing)

Assurance qualité

- Certification des plateformes technologiques de l'Université Paris Cité (en cours)
- L'animalerie de l'IRSL est conforme aux réglementations européenne et française. (Directive 2010/63; Décret 2013-118)

Spécifications

La plateforme

Études précliniques et translationnelles utilisant des cellules primaires de patients atteints de LAM (ou des PDX), pour l'étude de l'activité d'un seul agent ou d'une combinaison et une validation in vivo additionnelle.

Les études

- Activité d'un agent unique ou d'une combinaison d'agents sur la viabilité des cellules leucémiques
- Activité d'un agent unique ou d'une combinaison d'agents sur la différenciation des cellules leucémiques
- Activité différentielle d'un agent unique ou d'une combinaison d'agents entre les cellules souches leucémiques phénotypiquement définies et les cellules non-souches
- Activité différentielle d'un agent unique ou d'une combinaison d'agents entre les cellules leucémiques et les cellules T circulantes
- Activité différentielle d'un agent unique ou d'une combinaison d'agents entre des populations de patients atteints de LAM définies cliniquement ou génétiquement

Exemples de partenariats

Étude préclinique d'un inhibiteur de kinase « first-in-class » dans la LAM - Exploration ex vivo de l'activité en monothérapie d'un inhibiteur de kinase « first-in-class » dans la LAM, priorisation des combinaisons, validation in vivo dans des modèles PDX.

Partenaire : SERVIER

Étude préclinique d'un inhibiteur « first-in-class » de BET dans la LAM - Exploration ex vivo de l'activité en monothérapie d'un inhibiteur « first-in-class » de BET dans la LAM, hiérarchisation des combinaisons, cultures dédiées à long terme pour explorer l'impact sur les CSL.

Partenaire : ONCOETHIX

Modalités

- [Partenariat de recherche](#)
- [Dispositifs publics d'aide au financement des entreprises](#)
- [Projet collaboratif \(partenariat multi-bénéficiaire\)](#)

Mots clés

Développement préclinique | LAM | Thérapie ciblée | Recherche préclinique (TRL 4-5) |

Entité OPALE

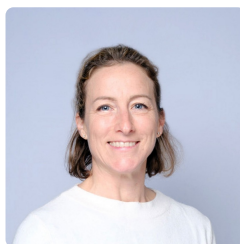
Gustave Roussy (UMR-1170)

Responsable

Pr Olivier Bernard

Responsable Opale

Contact



Dr Anne Cromer

Responsable Partenariats R&D

Etudes translationnelles in vitro pour l'évaluation de nouvelles thérapies ciblées différenciantes pour le traitement de la leucémie aigüe myéloïde (LAM).

L'UMR-1170 travaille en lien avec le Département d'Innovation Thérapeutique et d'Essais Précoces (DITEP) de Gustave Roussy, qui possède une expertise en hématologie et dont les missions sont d'offrir aux patients en échec thérapeutique l'accès à des molécules innovantes et d'accélérer le développement de nouveaux traitements en cancérologie.

Description

Périmètre des activités de recherche

Recherche préclinique utilisant des cellules primaires de patients LAM pour tester des candidats médicaments :

- Evaluation d'efficacité de petites molécules ciblées
- Démonstration du mécanisme d'action

Conduite des études

Les étapes :

- Organiser la mise en place de l'étude, le développement de la technique, les contrôles qualité
- Organiser la gestion des données de cytométrie
- Assister l'ingénieur en bioinformatique de la plateforme d'imagerie et de cytométrie dans l'analyse de l'ensemble de données et l'interprétation des résultats

Infrastructure de recherche

Plateformes expérimentales et d'analyse :

- Plateforme de recherche préclinique (hébergement de modèles précliniques de cancer ; évaluation préclinique de modèles et de thérapies, phénotypage, pathologie expérimentale)
- Plateforme de biologie intégrée (génomique, protéomique et métabolomique)
- Plateforme d'imagerie et de cytométrie

Modèles :

- Cellules primaires de patients LAM

Personnels techniques :

- Technicien

Spécifications

La plateforme

Etudes in vitro sur des cellules primaires de patients LAM pour l'évaluation et la compréhension du mécanisme d'action de nouvelles molécules ciblant des mutations impliquées dans les stades précoces de la transformation des cellules hématopoïétiques.

Les études

Evaluation de l'activité anti-leucémique :

- Morphologie (cytologie)
- Expression de marqueurs cellulaires de surface étudiées par cytométrie en flux et cytométrie spectrale pour analyser le processus de levée de blocage de différenciation

Exemples de partenariats

L'inhibiteur FHD-286 induit une différenciation dans des modèles précliniques de LAM - L'objectif de l'étude était d'évaluer l'activité cytotoxique d'un inhibiteur pharmacologique de la sous-unité catalytique BRD9 (complexes SWI/SNIF) sur des échantillons primaires de patients atteints de LAM par différents tests, incluant une analyse par cytométrie spectrale.

Partenaire : Foghorn Therapeutics

Efficacité du FT-2102 (olutasidenib) dans la leucémie myéloïde aiguë IDH1 - L'objectif de l'étude était de rechercher par séquençage de l'ARN les voies cellulaires/moléculaires associées aux premières étapes de levée du blocage de différenciation induite par le composé FT-2102 seul ou en combinaison avec le 5AZAdC

Partenaire : Forma Therapeutics

Étude de l'AG-120 administré par voie orale chez des sujets atteints d'hémopathies malignes avancées présentant une mutation IDH1 - L'objectif de l'étude était d'évaluer l'activité pro-différenciante de l'AG-120 sur des échantillons de patients atteints de LAM avec mutation IDH1 (IDH1m).

Partenaire : Agios Pharmaceuticals

Modalités

- [Partenariat de recherche](#)

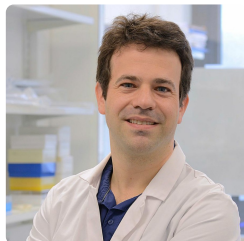
Mots clés

Développement préclinique | LAM | Thérapie ciblée | Recherche préclinique (TRL 4-5) |

Entité OPALE

Gustave Roussy (UMR-1170)

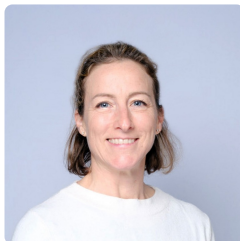
Responsable



Dr Thomas Mercher

Responsable d'équipe

Contact

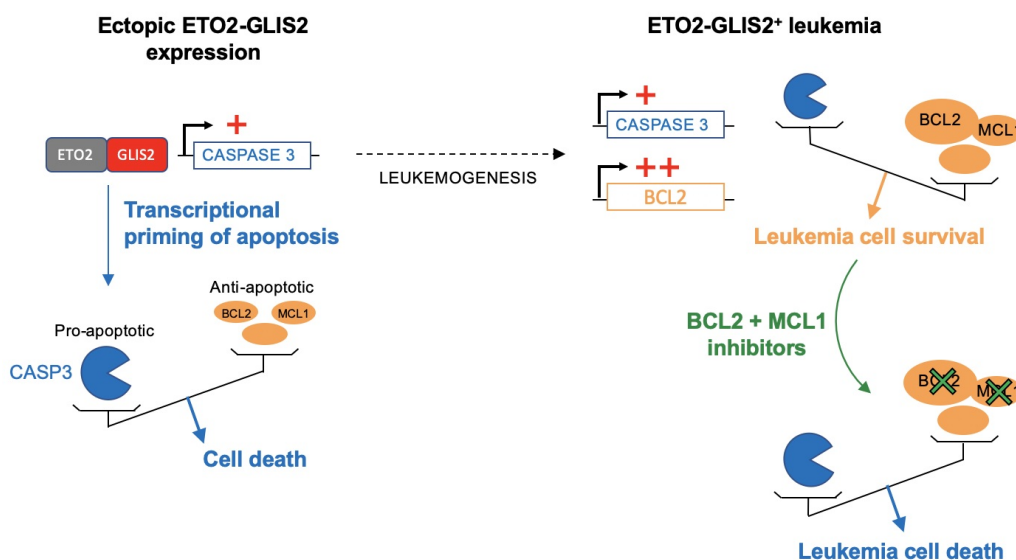


Dr Anne Cromer

Responsable Partenariats R&D

Etudes in vitro et in vivo des mécanismes moléculaires impliqués dans la leucémie aigüe myéloïde (LAM) pédiatrique.

Nous développons des modèles d'études fonctionnelles in vitro et in vivo permettant d'adresser les bases moléculaires des leucémies aiguës myéloïdes pédiatriques. Nos analyses génétiques et épigénétiques visent à mieux comprendre l'activité des facteurs de transcription ainsi que l'influence des facteurs extrinsèques sur le développement tumoral, pouvant conduire à de nouvelles stratégies thérapeutiques.



Description

Périmètre des activités de recherche

Recherche préclinique utilisant des modèles in vitro et in vivo pour le développement de nouvelles thérapies ciblées de la LAM chez l'enfant :

- Validation de cible moléculaire
- Évaluation de l'efficacité de candidats médicaments

Conduite des études

Les étapes :

- Analyse de la stratégie de développement de produit innovant
- Conception de l'étude
- Rédaction des plans d'étude
- Organisation, mise en œuvre et conduite des études
- Analyse et communication des résultats

Infrastructure de recherche

Plateformes expérimentales et d'analyse :

- Plateforme de recherche préclinique (hébergement de modèles précliniques de cancer ; évaluation préclinique de modèles et de thérapies, phénotypage, pathologie expérimentale)
- Plateforme de biologie intégrée (génomique, protéomique et métabolomique)
- Plateforme d'imagerie et de cytométrie
- Criblage CRISPR/Cas9 individuel ou criblage
- Bioinformatique (transcriptome, single cell transcriptome, accessibilité à la chromatine, inférence d'activité)

Modèles :

- Modèles PDX LAM
- Modèles murins transgéniques: modèle inductible à la doxycycline d'expression de la fusion ETO2-GLIS2 dans un fond C57BL/6
- Lignées cellulaires leucémiques: MO7e, CMS, CMK, HEL, lignées avec oncogènes exprimant un tag fluorescent (GFP ou Scarlet) ou un degron
- Lignées humaines de cellules souches pluripotentes induites (CSPi) exprimant des oncogènes

Personnels techniques :

- Technicien/Ingénieur d'expérimentation préclinique

Spécifications

La plateforme

Analyses précliniques de l'efficacité de nouvelles molécules sur le développement leucémique. Analyses génétiques et caractérisation fonctionnelle des anomalies moléculaires dans la LAM chez l'enfant.

Les études

Etudes transcriptomiques / épigénétiques :

- Expression de gènes en population ou au niveau unicellulaire
- Accessibilité à la chromatine (ATAC-seq)

Etudes d'interaction protéine-protéine :

- Co-immunoprécipitation

Ingénierie moléculaire (approche CRISPR/Cas9) :

- Inactivation de gène
- Criblage à partir de librairie d'inactivation de différente taille

Visualisation de la progression leucémique dans des modèles précliniques :

- Latence
- Phénotype (cytométrie en flux)

Exemples de partenariats

Ciblage des LAM agressives – Test de formulation de liposomes chargés avec des inhibiteurs de l'apoptose.

Partenaire : Université Paris-Saclay

Modalités

- [Partenariat de recherche](#)
- [Dispositifs publics d'aide au financement des entreprises](#)
- [Projet collaboratif \(partenariat multi-bénéficiaire\)](#)

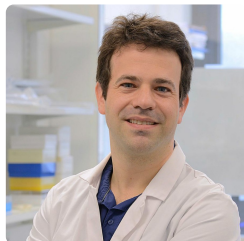
Mots clés

Découverte de cibles | LAM | Thérapie ciblée | Recherche fondamentale (TRL 1-3) |

Entité OPALE

Gustave Roussy (UMR-1170)

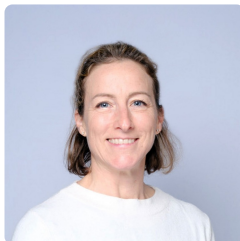
Responsable



Dr Thomas Mercher

Responsable d'équipe

Contact



Dr Anne Cromer

Responsable Partenariats R&D

Etudes de la régulation de la transcription dans les cellules hématopoïétiques normales et tumorales.

Connaissance des facteurs de transcription impliqués dans la régulation de l'expression des gènes et épigénétique dans les cellules hématopoïétiques normales et tumorales. Les perspectives sont d'identifier des marqueurs spécifiques de la cellules leucémiques qui pourraient être ciblées avec des conséquences minimales sur les cellules hématopoïétiques normales .

Description

Périmètre des activités de recherche

Recherche fondamentale sur les cellules hématopoïétiques normales et tumorales.

Conduite des études

Les étapes :

- Analyse de la stratégie de développement de produit innovant
- Conception de l'étude
- Rédaction des plans d'étude
- Organisation, mise en œuvre et conduite des études
- Analyse et communication des résultats

Infrastructure de recherche

Plateformes expérimentales et d'analyse :

- Plateforme de recherche préclinique (hébergement de modèles précliniques de cancer ; évaluation préclinique de modèles et de thérapies, phénotypage, pathologie expérimentale)
- Plateforme de biologie intégrée (génomique, protéomique et métabolomique)
- Plateforme d'imagerie et de cytométrie
- Criblage CRISPR/Cas9 individuel ou criblage
- Bioinformatique (transcriptome, single cell transcriptome accessibilité à la chromatine, inférence d'activité)

Modèles :

- Modèles murins transgéniques : modèle inductible à la doxycycline d'expression de la fusion ETO2-GLIS2 dans un fond C57BL/6
- Lignées cellulaires leucémiques : MO7e, CMS, CMK, HEL, lignées avec oncogènes exprimant un tag fluorescent (GFP ou Scarlet) ou un degron
- Lignées humaines de cellules souches pluripotentes induites (CSPi) exprimant des oncogènes

Personnels techniques :

- Technicien/Ingénieur d'expérimentation biologique

Spécifications

L'approche

Caractérisation de l'expression génique et du statut épigénétique dans des cellules leucémiques transformées.

Les études

Analyse des régulateurs épigénétiques :

- Transcriptome, single cell transcriptome
- ATAC-seq
- ChIP-seq (Facteurs de transcription, Marques d'histones)

Modalités

- [Partenariat de recherche](#)
- [Dispositifs publics d'aide au financement des entreprises](#)
- [Projet collaboratif \(partenariat multi-bénéficiaire\)](#)

Mots clés

Développement préclinique | NMP | SMD | LMMJ | Thérapie ciblée | Chimiothérapie | Recherche préclinique (TRL 4-5) |

Entité OPALE

INSERM UMR-S 1131 (UMR-1131)

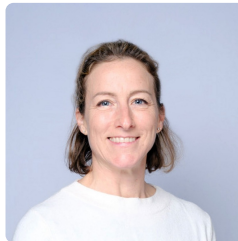
Responsable



Pr Stéphane Giraudier

Responsable de l'Entité

Contact



Dr Anne Cromer

Responsable Partenariats R&D

Modèles in vitro et in vivo des néoplasies myéloprolifératives pour les tests précliniques permettant la sélection et la validation de candidats médicaments.

Notre équipe utilise des modèles in vitro tels que des lignées porteuses, de manière isogénique, des mutations initiatrices de NMP. Ceci permet de tester l'impact d'une mutation avec l'avantage et les inconvénients des lignées.

Nous utilisons également des prélèvements de malades, sanguins le plus souvent car les cellules malades sont circulantes dans les NMP. Ces cellules sont étudiées dans des tests de culture liquide ou clonogénique, avec ou sans tri CD34. L'avantage est de pouvoir comparer le devenir de cellules directement issues des malades, porteuses des anomalies relevantes. Dans les différents tests on peut comparer le devenir et la sensibilité aux drogues des cellules malades et des cellules normales résiduelles, issues du même patient.

Description

Périmètre des activités de recherche

Recherche préclinique utilisant différents modèles spécifiques de leucémie myéloïde ou NMP pour tester des candidats médicaments :

- Démonstration du mécanisme d'action
- Evaluation d'efficacité
- Evaluation de la toxicité

Conduite des études

Les étapes :

- Conception et rédaction du plan d'étude
- Organisation, mise en œuvre et conduite des études
- Analyse et communication des résultats

Infrastructure de recherche

Plateformes expérimentales et d'analyse :

- Cytométrie de flux
- Génomique
- Culture cellulaire

Modèles :

- Modèles murins leucémiques
- Cellules primaires de patients NMP : cellules hématopoïétiques sanguines ou médullaires, cellules stromales.
- Lignées de leucémies secondaires à des NMP

Spécifications

La plateforme

Ensemble d'études précliniques utilisant des modèles in vitro et in vivo des NMP.

Les études

Les études in vitro sont menées soit en milieu liquide, soit en milieu semi-solide (culture clonogénique) sur des cellules mononucléées totales ou bien triées sur le CD34. Un modèle murin porteur de la mutation JAK2 initiatrice de NMP est aussi utilisé dans l'entité.

Evaluation de l'activité anti-leucémique des candidats médicaments :

- Survie cellulaire ou taux d'apoptose
- Nombre de colonies et rapport par rapport au non-traité
- % de colonies résiduelles sous traitement et porteuses de la mutation initiatrice
- Charge allélique de la mutation initiatrice et des mutations additionnelles après culture avec le candidat médicament
- Modèle murin : suivi des paramètres sanguins et de la survie des souris

Mécanisme d'action de l'activité anti-leucémique du candidat médicament :

- Etude des voies de signalisation activées par les mutations initiatrices

Evaluation de la toxicité du candidat médicament :

- Mêmes items que pour l'activité anti-leucémique mais portant sur la population non mutée des prélèvements de patients
- Survie, apoptose, clonogénicité sur des prélèvements de sujets sains obtenus auprès de l'EFS

Exemples de partenariats

Etude de l'efficacité du Ropeg Interferon alpha sur les cellules de NMP mutées JAK2 - Test de l'action antiproliférative sur des lignées mutées JAK2 et inhibition de la pousse clonogène des progéniteurs hématopoïétiques mutés JAK2. Comparaison avec la forme de référence d'Interféron alpha pégylé.

Partenaire : AOP Orphan

Tester l'efficacité d'un inhibiteur de MDM2 dans les NMP - Tests in vitro et in vivo dans des modèles de NMP mutés JAK2 de l'efficacité de l'inhibiteur de MDM2

Partenaire : KARTOS

Modalités

- [Partenariat de recherche](#)

Mots clés

Développement préclinique | Etudes fonctionnelles | LAM | SMD | Thérapie ciblée | Immunothérapie | Chimiothérapie | Recherche préclinique (TRL 4-5) |

Entité OPALE

Institut Cochin (UMR-1016)

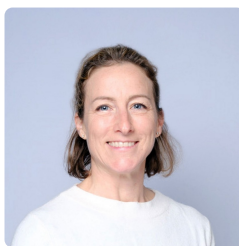
Responsable



Pr Didier Bouscary

Responsable de l'Entité

Contact



Dr Anne Cromer

Responsable Partenariats R&D

Etudes translationnelles pour l'identification du mécanisme d'action de candidats médicaments pour le traitement des syndromes myélodysplasiques (SMD) et de la leucémie aigüe myéloïde (LAM).

Découverte de mécanismes d'action dans des modèles de lignées.

Validation dans les cellules primaires humaines de LAM et SMD.

Description

Périmètre des activités de recherche

Recherche préclinique pour la preuve de concept du mécanisme d'action de nouvelles molécules dans des modèles in vitro des SMD et de la LAM :

- Recherche de biomarqueurs
- Recherche de voies de létalité synthétique

Conduite des études

Les étapes :

- Etablissement de lignées modèles par invalidation de la cible
- Analyse des modifications intracellulaires
- Recherche de voies de létalité synthétique
- Validation dans les cellules leucémiques humaines primaires in vitro et in vivo en PDX
- Analyse et communication des résultats

Infrastructure de recherche

Plateformes expérimentales et d'analyse :

- Plateforme CYBIO de cytométrie
- Plateforme IMAG'IC d'imagerie confocale
- Plateforme GENOM'IC d'analyses transcriptomiques
- Plateforme PROTEOM'IC d'analyses protéomiques
- Animaleries EOPS (modèles de xenogreffes de cellules humaines chez la souris immunoincompétente)

Modèles :

- Lignées cellulaires hématopoïétiques
- Cellules primaires de patients LAM
- Cellules primaires de patients SMD

Personnels techniques :

- 1 assistant ingénieur
- 1 technicien de recherche

Assurance qualité

Institut Cochin Genomics (DNA-seq, RNA-seq, methylation) platform - GENOM'IC : Certifications : ISO 9001 – Labellisation IBISA.

Institut Cochin Proteomics platform – PROTEOM'IC : Certifications : ISO 9001/NF X 50-900 – Labellisation IBISA.

Spécifications

La plateforme

Plateforme de recherche translationnelle pour l'étude in vitro du mécanisme d'action de candidats médicaments sur des cellules primaires de patients SMD et LAM.

Les études

Mécanisme d'action de l'activité anti-leucémique du candidat médicament :

- Analyse des voies métaboliques mitochondriales et des voies de mort cellulaire

Exemples de partenariats

Biological studies of phase 2 clinical trial IMerge - Evaluation of gene expression profile of bone marrow mononuclear cells and of peripheral blood immune cell populations upon treatment. In vitro effect of MDS erythropoiesis.

Partenaire : GERON

Modalités

- [Partenariat de recherche](#)
- [Dispositifs publics d'aide au financement des entreprises](#)
- [Projet collaboratif \(partenariat multi-bénéficiaire\)](#)

Mots clés

Développement préclinique | LAM | Thérapie ciblée | Chimiothérapie | Recherche préclinique (TRL 4-5) |

Entité OPALE

U1312 BRIC

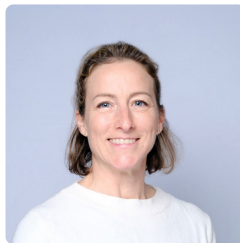
Responsable



Dr Jean-max Pasquet

Responsable de l'Entité

Contact



Dr Anne Cromer

Responsable Partenariats R&D

Modèle de niche tissulaire par co-culture en physioxie (concentration physiologique d'oxygène) pour la sélection et la validation de candidats médicaments pour le traitement de la leucémie aiguë myéloïde (LAM).

La plateforme de culture cellulaire Celloxia propose des équipements (XVivo Biosphérix) permettant de réaliser des études en conditions atmosphériques contrôlées, pour reproduire in vitro et ex vivo les paramètres physiologiques ou physiopathologiques existant au sein de la niche tissulaire comme est le cas pour la moelle osseuse leucémique.

Description

Périmètre des activités de recherche

Recherche préclinique utilisant un modèle in vitro et ex vivo de niche leucémique pour la sélection et la validation de nouvelles molécules pour le traitement des LAM :

Criblage

- Démonstration du mécanisme d'action
- Evaluation d'efficacité
- Validation in vivo en PDX AML

Conduite des études

Les étapes :

- Conception de l'étude après définition de la question posée et des services demandés.
- Proposition d'un cahier des charges en fonction du service requis (prestation ou utilisation simple des équipements).
- Mise en place des services et des expérimentations.
- Conduites des expérimentations et analyses des résultats
- Rendu d'un rapport d'étude pour les prestations ou accompagnement des expérimentateurs

Infrastructure de recherche

Plateformes expérimentales et d'analyse :

- XVivo modèle X1 (Biosphérix)
- Laboratoire de culture P2
- Système d'imagerie cellulaire intelligent PAULA (Leica)
- Microscope inversé Nikon Ti avec imagerie contraste de phase et fluorescence Modèles cellulaires :
- Cellules primaires de patients LAM (blastés leucémiques)
- Cellules mésenchymateuses ou adipocytaires
- Lignées humaines de LAM et cellules stromales humaines et murines

Personnels techniques :

- Ingénieur spécialisé pour le design et la réalisation des études en hypoxie

Assurance qualité

La plateforme Celloxia fait partie de L'UAR CNRS 3427/US005 Inserm comprenant 11 plateformes. Créée en 2016 et labellisée par le Siric Brio elle a intégré l'UAR en 2021. Elle a à ce jour 12 laboratoires académiques et deux entreprises qui ont ou utilisent toujours ses services et ses équipements.

Spécifications

La plateforme

Ensemble de tests in vitro, reproduisant les conditions physiopathologiques de la niche leucémique, pour la sélection et la validation de candidats médicaments pour le traitement de la LAM.

Les études

Criblage de candidats médicaments :

- Test de prolifération et d'apoptose +/- drogues en hypoxie
- Dose-réponse d'agents à différentes concentrations en oxygène
- Criblage de molécules

Évaluation de l'activité anti-leucémique des candidats médicaments :

- Test in vitro (lignées), ex vivo (cellules primaires) ou in vivo (xenogreffe avec suivi de réponse et de survie)

Mécanisme d'action de l'activité anti-leucémique du candidat :

- Analyse du signaling et des points clés par les techniques adaptées (Western-blot, cytométrie, PCR-Q, RNASeq)
- Modélisation par génération de lignées cellulaires modifiées

Exemples de partenariats

Recherche des gènes de résistance au Giltéritinib dans les LAM - Afin d'identifier les gènes impliqués dans les résistances au Giltéritinib, un criblage pan génomique CrispR a été utilisé dans les conditions de la niche (coculture et 3% oxygènes).

Partenaire : Astellas Pharmaceutical

Recherche des gènes de résistance aux combinaisons thérapeutiques dans les LAM - Afin d'identifier les gènes impliqués dans les résistances aux différentes combinaisons utilisées à ce jour dans les LAM (Ara-C, (-aza, Giltéritinib, vénétoclax), un criblage pan génomique CrispR a été utilisé dans les conditions de la niche (coculture et 3% oxygènes) avec ces agents seuls ou en combinaison.

Partenaire : Bristol Meyers Squibb

Modalités

- [Partenariat de recherche](#)

Mots clés

Découverte de cibles | LAM | Thérapie ciblée | Recherche fondamentale (TRL 1-3) |

Entité OPALE

U1312 BRIC

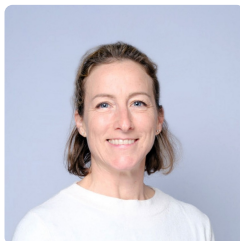
Responsable



Dr Jean-max Pasquet

Responsable de l'Entité

Contact



Dr Anne Cromer

Responsable Partenariats R&D

Études pour le développement de thérapies ciblées dans la Leucémie Myéloïde Aiguë (LMA) à partir de l'identification de nouvelles anomalies moléculaires dans les tumeurs.

L'identification et la caractérisation des anomalies moléculaires associée à la recherche de biomarqueurs permettent de proposer de nouvelles cibles thérapeutiques pour le traitement de la LAM. En collaboration avec le service d'hématologie clinique du CHU de Bordeaux, les nouveaux variants identifiés peuvent être évalués, dans le cadre de projets translationnels, en tant que marqueurs moléculaires pour le pronostic et le suivi de la maladie résiduelle.

Description

Périmètre des activités de recherche

Etudes pour l'identification de nouvelles cibles thérapeutiques pour le traitement de la LAM :

- Identification et caractérisation de la cible
- Études de signalisation
- Recherche de biomarqueurs
- Analyse fonctionnelle

Conduite des études

Les étapes :

- Conception de l'étude après définition de la question posée
- Proposition d'un calendrier en fonction des étapes
- Mise en place du calendrier et des expérimentations
- Conduite des expérimentations et analyses des résultats
- Rendu d'un rapport d'étude par les expérimentateurs

Infrastructure de recherche

Plateformes expérimentales et d'analyse :

- Plateformes de cytométrie en flux, de vectorologie, d'imagerie
- Plateforme de culture en physioxie tissulaire
- Animalerie A2

Modèles :

- Modèles de souris LAM
- Modèles murins de xénogreffe dérivée du patient (PDX) LAM
- Cellules primaires de patients LAM

Personnels techniques :

- 2 ingénieurs
- 1 technicienne

Assurance qualité

Tous les membres des plateformes ont suivi les formations qualité et plusieurs plateformes sont certifiées.

Spécifications

Les études

Identification et caractérisation de la cible

- Criblage CrispR pan génome pour identifier les gènes impliqués dans la réponse ou la résistance aux traitements
- Validation des cibles et modélisation

Études de signalisation

- Analyse et caractérisation par western-blot, cytométrie en flux et test fonctionnels des voies de signalisation
- Modélisation des voies de signalisation in vitro

Recherche de biomarqueurs

- Analyse de cohorte (PCR-Q, NGS, cytométrie en flux)

Analyse fonctionnelle

- Validation in vitro et ex vivo en système physioxique de la réponse et/ou résistance
- Validation in vivo en modèle murin immunodéficient (PDX LAM)

Exemples de partenariats

Validation fonctionnelle in vitro et in vivo du Giltérinib dans les LAM FLT3-ITD - Recent development of dual inhibitor against FLT3 and AXL allow to treat elderly patients, to get deeper response but no change in overall survival. We identify a new cell subpopulation persistent in the hematopoietic niche

Partenaire : Astellas Pharma

Recherche d'une nouvelle isoforme du FLT3 chez les patients LAM - Identification of new oncogenic isoform of FLT3 in resistant AML lead to characterize the response to FLT3 inhibitors of this isoform and to identify it as a prognostic marker.

Partenaire: Bristol Meyers Squibb

Modalités

- [Partenariat de recherche](#)

Mots clés

Développement préclinique | LAL | LAM | SMP | SMD | Thérapie cellulaire | Immunothérapie | Recherche préclinique (TRL 4-5) |

Entité OPALE

U976 - HIPI

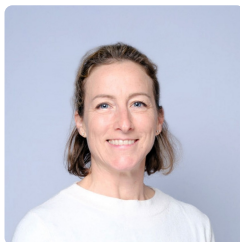
Responsable



Pr David Michonneau

Responsable Opale

Contact



Dr Anne Cromer

Responsable Partenariats R&D

Analyses multiomiques d'échantillons de patients allogreffés pour l'étude de nouvelles cibles thérapeutiques ayant pour objet de limiter les rechutes (GvL) ou prévenir les réactions allogéniques (GvHD).

Approche intégrative adaptées à des échantillons rares ou en quantité limitée de patients. Ces approches permettent d'explorer un large panel de dimension biologique afin de caractériser les cellules immunitaires circulantes, leur profil fonctionnel et leur environnement.

Description

Périmètre des activités de recherche

Analyses multiomiques à partir d'échantillons de patients allogreffés :

- Etudes ancillaires adossées à des essais cliniques
- Etudes rétrospectives
- Recherche de biomarqueurs
- Identification de cibles thérapeutiques

Conduite des études

Les étapes :

- Identification de la question scientifique posée, et des échantillons disponibles
- Définition des modalités d'explorations selon les besoins du projet (cytométrie de masse, métabolomique, transcriptomique en cellules uniques, séquence TCR/BCR en cellules uniques, exploration du microbiote par séquençage 16S ou métagénomique shotgun)
- Identification des données cliniques associées
- Préparation d'un plan d'analyse des données, incluant le nettoyage et la normalisation des données brutes, les étapes de réduction dimensionnelle, l'identification de cluster / signature / voie biologique, et les analyses statistiques (uni/multivariée, régression logistique multinomiale, modèle prédictif, etc.)
- Préparation des demandes réglementaires adaptés à la méthodologie de la recherche, préparation d'un plan de gestion des données
- Mise en œuvre des expérimentations après planification de l'étude, organisation de réunion intermédiaire pour le suivi du projet et des résultats
- Analyse finale et communication des résultats et des conclusions

Infrastructure de recherche

Plateformes expérimentales et d'analyse :

- Cytométrie de masse (CyPS) ou spectrale (Aurora)
- Métabolomique (MetaboHUB)
- Séquençage en cellules uniques (10X genomics, Chromium controller) : scRNAseq, scATAC-seq, scTCR-seq, CITE-seq
- scDNA-seq (Tapestri)

Ressources biologiques :

- Collection biologique adossé à un essai (étude ancillaire)
- Collection de cellules sanguines mononuclées sanguines (PBMC), plasma ou culot sec (collection multicentrique CRYOSTEM)
- Collection rétrospective de selles (monocentrique)

Assurance qualité

Partages des données originales biologiques sur des répertoires publics et des codes sources sur GitHub dans le respect du principe FAIR (Findable, Accessible, Interoperable, Reusable).

Spécifications

La plateforme

Analyse multiomiques de l'hématopoïèse ou du système immunitaire chez les patients atteints d'hémopathies malignes ou après allogreffe de CSH.

Les études

Analyses du phénotype immunitaire par cytométrie de masse :

- Identification non supervisée des sous populations immunitaires (algorithme FlowSOM)
- Caractérisation du profil fonctionnel (activé, épuisé, cytotoxique)

Analyses transcriptomiques en cellules uniques :

- Identification non supervisée des populations immunitaires par le phénotype de surface (CITE-seq) ou le transcriptome (scRNAseq)
- Analyse du cycle cellulaire, des gènes différentiellement exprimés (Seurat) ou des voies biologiques enrichies (GSEA)
- Analyse des interactions ligands-récepteurs et des gènes cibles (NicheNET)
- Analyse des trajectoires en pseudo-temps (Slingshot, Monocle3)

Analyses métabolomiques :

- Quantification relative ou absolue des métabolites ciblés ou non ciblés
- Analyse des voies métaboliques enrichies
- Identification de signature métabolique par PCA, PLSDA

Exemples de partenariats

Operational tolerance after hematopoietic stem cell transplantation – Characterization of the transcriptional, immunological, and metabolomic features of operational tolerance in two cohorts of individuals who received HSCT from an HLA-matched sibling donor.

Partenaire : Ghent University (Dr Yvan Saeys, Data mining and modeling for biomedicine, VIB)

Role of Donor Clonal Hematopoiesis in Allogeneic Hematopoietic Stem-Cell Transplantation - Clonal hematopoiesis of indeterminate potential (CHIP) occurs in the blood of approximately 20% of older persons. CHIP is linked to an increased risk of hematologic malignancies and of all-cause mortality; thus, the eligibility of stem-cell donors with CHIP is questionable. We comprehensively investigated how donor CHIP affects outcome of allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation (HSCT).

Partenaire : Charité, University Medical Center, Berlin (Pr Frederic Damm)

Modalités

- [Partenariat de recherche](#)

Mots clés

Développement préclinique | LAL | LAM | Thérapie cellulaire | Immunothérapie | Recherche préclinique (TRL 4-5) |

Entité OPALÉ

U976 - HIPI

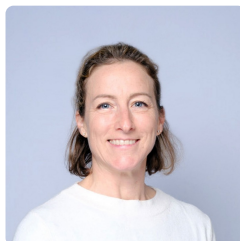
Responsable



Pr David Michonneau

Responsable Opale

Contact



Dr Anne Cromer

Responsable Partenariats R&D

Modèles murins de transplantation allogénique pour l'étude de nouveaux traitements ayant pour objet de prévenir ou traiter la réaction du greffon contre l'hôte ("GvHD") ou de stimuler la réponse antitumorale induite par les cellules T du donneur (effet anti-leucémique du greffon, "GvL").

Le modèle permet d'étudier de nouvelles solutions thérapeutiques allant de l'identification de la cible à la validation de candidats médicaments.

Description

Périmètre des activités de recherche

Recherche préclinique in vivo utilisant un modèle murin mimant les patients atteints de leucémies (LAM et LAL) ou de lymphomes, traités par greffe allogénique, dans le cas de la maladie du greffon contre l'hôte ou de la rechute :

- Mécanismes d'action
- Identification et validation de cibles
- Criblage de candidats médicaments
- Evaluation du potentiel thérapeutique (i.e. efficacité)
- Evaluation de la toxicité (pré-réglementaire)

Conduite des études

Les étapes :

- Identification des modèles animaux pertinents en fonction de la question posée, incluant des modèles de GVH aigue ou chronique induites par des incompatibilités antigéniques majeures ou mineures, choix du modèle le plus pertinent d'hémopathies malignes
- Définition des conditions expérimentales permettant de tester l'hypothèse ou la question scientifique, incluant l'utilisation de contrôle syngénique ou de greffe allogénique sans cellules T et définition des modalités d'évaluation de la réponse (imagerie petit animal, bioluminescence, microscopie conventionnelle, confocale, biphotonique, cytométrie de flux ou de masse, transcriptomique globale ou en cellules uniques) et des marqueurs pertinents de réponse
- Préparation des demandes réglementaires pour la mise en œuvre de l'experimentation animale après rédaction du plan expérimental détaillé
- Mise en œuvre des expérimentations après planification de l'étude, organisation de réunion intermédiaire pour le suivi du projet et des résultats
- Analyse finale et communication des résultats et des conclusions

Infrastructure de recherche

Plateformes expérimentales et d'analyse :

- Animalerie
- Plateforme de cytométrie, imagerie, séquençage
- Cytomètre et trieur disponible dans l'équipe
- Séquençage ARN en cellules uniques par la technologie 10X genomics (CITE-seq, scRNA-seq, scATAC-seq, TCR-seq)
- Une ingénieure en bioinformatique pour l'analyse des résultats

Spécifications

La plateforme

Les études

Modèle de GVH aigüe par incompatibilité majeure (Balb/c dans C57Bl/6 ou C3H dans C57Bl/6) :

- Score clinique de GVH
- Score histologique des tissus lésés
- Phénotypage immunitaire sanguin ou tissulaire (cytométrie)
- Microscopie confocale ou par immunofluorescence

Modèle de GVH aiguë par incompatibilité mineure multiple (C3H/SW dans C57Bl/6) ou unique (Matahari dans C57Bl/6) :

- Score clinique de GVH
- Score histologique des tissus lésés
- Phénotypage immunitaire sanguin ou tissulaire (cytométrie)
- Microscopie confocale ou par immunofluorescence

Modèle de réponse anti-tumorale par injection de cellules leucémiques μ Myc (LAL B) dans les modèles d'allogreffe ci-dessus :

- Evaluation de l'infiltration tumorale par cytométrie (moelle, ganglion, rate)
- Evaluation de l'infiltration tumorale par microscopie
- Mesure de l'apoptose des cellules tumorales par sonde rapportrice de l'activité caspase 3 (μ Myc-DEVD)

Exemples de partenariats

TNFR2 blockade for modulation of antitumor immune response after hematopoietic stem-cell transplantation – Blocking the tumor necrosis factor receptor-type 2 (TNFR2) pathway induces the complete loss of the protective function of regulatory T cells (Tregs) in a model of graft-versus-host disease (GVHD) prevention that relies on Treg-based cell therapy. In this study, we tested the possibility of amplifying the antitumor response by targeting TNFR2 in a model of tumor relapse following hematopoietic stem-cell transplantation, a clinical situation for which the need for efficient therapeutic options is still unmet.

Partenaire : IMRB, Inserm - Université Paris-Est Créteil Val de Marne, Créteil (Pr José Cohen)

Modalités

- [Partenariat de recherche](#)

Mots clés

Développement de MTI | LAL | LAM | Thérapie cellulaire | Immunothérapie | CAR-T cells | Recherche préclinique (TRL 4-5) | Recherche clinique (TRL 6-8) |

Entité OPALE

U976 - HIPI

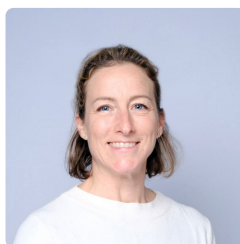
Responsable



Dr Jean-Christophe Bories

Responsable de l'Entité

Contact



Dr Anne Cromer

Responsable Partenariats R&D

Évaluation préclinique et clinique de l'efficacité et de la toxicité (pré-réglementaire) de traitements par thérapie CAR-T cells.

Combinaison d'expertises allant du stade préclinique au stade clinique, permettant d'évaluer le potentiel de la solution thérapeutique.

Description

Périmètre des activités de recherche

Recherche préclinique et clinique pour le développement de nouvelles thérapies CAR-T cells

- Études d'évaluation précliniques (in vivo) des CAR-T cells (nouveaux CAR, nouvelles cibles, nouvelles cellules CAR+)
- Études ancillaires : identification de marqueurs prédictifs de l'efficacité/toxicité des CAR-T cells
- Protocole clinique : immunomonitoring des patients traités par CAR-T cells

Conduite des études

- Évaluation et définition des besoins du projet
- Établissement du plan d'étude et mise en œuvre du projet
- Analyse et communication des résultats

Infrastructure de recherche

Plateformes expérimentales et d'analyse :

- Cytométrie spectrale (Aurora, Cytex)
- Imagerie (IVIS, Incucyte)
- Animalerie (souris NGS immunodéficientes)

Spécifications

La plateforme

Évaluation du potentiel antitumoral des thérapies CAR-T cells pour les hémopathies malignes.

Les études

Modèle murin pour l'évaluation de l'efficacité et de la toxicité des CAR-T cell :

- Souris NGS immunodéficientes
- Injection i.v., i.p. ou orthotopique de lignées tumorales humaines exprimant la cible du CAR

Modèle in vitro pour l'évaluation de l'efficacité des CAR-T cells :

- Tests de cytotoxicité (bioluminescence, Incucyte)
- Sphéroïdes 3D

Immunomonitoring des patients traités par CAR-T cells :

- Cytométrie multiparamétrique

- Dosage de cytokines

Exemples de partenariats

To test in humans the relevance of observations made in preclinical models of CAR-T cells.

Partenaire : Institut Pasteur /Inserm 1223 (Dr Philippe Bousso, Unité "Dynamiques des Réponses Immunes »)

Modalités

- [Partenariat de recherche](#)

ETUDES PRÉCLINIQUES POUR LE DÉVELOPPEMENT DE TRAITEMENTS INNOVANTS DE LA LEUCÉMIE AIGÛE LYMPHOBLASTIQUE

Mots clés

Développement préclinique | LAL | Thérapie ciblée | Chimiothérapie | Recherche préclinique (TRL 4-5) |

Entité OPALE

UMR - 1274

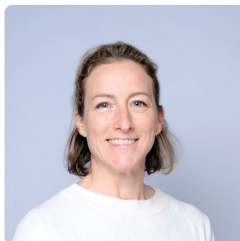
Responsable



Dr Françoise Pflumio

Responsable de l'Entité

Contact



Dr Anne Cromer

Responsable Partenariats R&D

Etudes précliniques pour le développement de traitements innovants dans le domaine de la leucémie aigüe lymphoblastique (LAL), permettant d'évaluer l'impact des candidats médicaments sur les cellules leucémiques et le développement des lymphocytes T et B normaux.

Les modèles développés représentent avec précision la biologie et l'hétérogénéité de différents types de leucémies et récapitulent le microenvironnement tumoral.

Description

Périmètre des activités de recherche

Recherche préclinique utilisant des modèles in vitro et in vivo pour l'évaluation de l'efficacité et de la toxicité (pré-réglementaire) de nouvelles molécules :

- Suivi du développement des lymphocytes T et B humains pendant l'hématopoïèse normale et pathologique

Conduite des études

Les étapes :

- Analyse de la stratégie de développement de produit innovant
- Conception de l'étude
- Rédaction des plans d'étude
- Etablissement de devis pour financer l'étude
- Organisation, mise en œuvre et conduite des études
- Analyse et communication des résultats

Infrastructure de recherche

Plateformes expérimentales et d'analyse :

- Cytométrie de flux
- Expérimentation animale (personnel dédié)
- Animalerie
- Bioingénierie moléculaire
- Microscopie
- Screening de biomolécules ex-vivo

Les modèles précliniques :

- Modèle murin immunodéficient d'hématopoïèse humaine normale
- Modèle murin de leucémies humaines
- PDX LAL-T (dont des modèles pédiatriques) et LAL-B

Spécifications

La plateforme

Ensemble de tests in vivo et in vitro pour l'évaluation et la sélection de candidats médicaments pour le traitement de la LAL.

Les études

Évaluation de la toxicité sur le développement des lymphocytes T chez des souris immunodéficientes :

- Développement T humain dans le thymus des souris: suivi par cytométrie de flux

Évaluation de la toxicité des candidats médicaments dans des modèles murins de xénogreffes de cellules humaines normales :

- Développement hématopoïétique humain normal in vivo dans la moelle osseuse de souris immunodéficientes

Évaluation de l'efficacité des candidats médicaments dans des modèles PDX de LAL-T et LAL-B :

- Suivi de la croissance leucémique in vitro; mise au point de screening de molécules

Évaluation de l'efficacité des candidats médicaments dans des modèles PDX de LAL-T et LAL-B dans des souris immunodéficientes :

- Croissance leucémique in vivo; mise au point du test de molécules

Exemples de partenariats

Etude de la fonctionnalité du produit ProTcell dans la régénération de lymphocytes T humains fonctionnels après traitement par chimiothérapie ou irradiation - Il s'agit de tester les capacités du produit cellulaire ProTcellR, développé par Smart-Immune, à générer des cellules T humaines normales et fonctionnelles in vivo dans des modèles de souris immunodéficientes jeunes et âgées.

Partenaire : Smart Immune

Modalités

- [Partenariat de recherche](#)
- [Dispositifs publics d'aide au financement des entreprises](#)
- [Projet collaboratif \(partenariat multi-bénéficiaire\)](#)

ETUDE PRÉCLINIQUE DE LA RÉGÉNÉRATION DU SYSTÈME HÉMATOPOIÉTIQUE A LA SUITE D'UNE EXPOSITION A UN STRESS GENOTOXIQUE COMME L'IRRADIATION ET LA CHIMIOThÉRAPIE (LAL/LAM)

Mots clés

Développement préclinique | LAL | LAM | Thérapie ciblée | Chimiothérapie | Recherche préclinique (TRL 4-5) |

Entité OPALE

UMR - 1274

Responsable



Dr Françoise Pflumio

Responsable de l'Entité

Contact



Dr Anne Cromer

Responsable Partenariats R&D

Étude de la régénération du système hématopoïétique humain à la suite d'une exposition à un stress génotoxique comme l'irradiation et la chimiothérapie.

Les modèles développés représentent avec précision la biologie et l'hétérogénéité des cellules hématopoïétiques normales et récapitulent le microenvironnement médullaire normal.

Description

Périmètre des activités de recherche

Recherche préclinique pour le suivi du développement hématopoïétique :

- Suivi du développement de l'hématopoïèse humaine
- Suivi de l'impact de molécules précliniques sur la niche médullaire humaine en utilisant un modèle d'ossetlet humanisé in vivo en souris immunodéficientes

Conduite des études

Les étapes :

- Analyse de la stratégie de développement de produit innovant
- Conception de l'étude.
- Rédaction des plans d'étude
- Etablissement de devis pour financer l'étude
- Organisation, mise en œuvre et conduite des études
- Analyse et communication des résultats

Infrastructure de recherche

Plateformes expérimentales et d'analyse :

- Cytométrie de flux
- Expérimentation animale (personnel dédié)
- Animalerie
- Bioingénierie moléculaire (personnel dédié)
- Microscopie
- Immunohistochimie et immunofluorescence sur coupes

Les modèles précliniques :

- Souris immunodéficientes porteuses d'un chimérisme humain
- Souris immunodéficientes porteuses d'ossetlets humains: analyse des cellules non-hématopoïétiques de la niche des os

Spécifications

La plateforme

Ensemble d'études pour la mesure de la régénération de l'hématopoïèse utilisant des tests in vitro et/ou des souris immunodéficientes chimériques et irradiées ou traitées avec une chimiothérapie.

Les études

Évaluation de la toxicité d'une molécule sur le développement hématopoïétique humain normal :

- Développement hématopoïétique dans la moelle osseuse de souris immunodéficientes: suivi par cytométrie de flux des cellules humaines et du niveau/qualité de chimérisme humain

Évaluation de l'efficacité des candidats médicaments in vitro sur des cellules hématopoïétiques humaines en cours de différenciation :

- Suivi de la production de cellules lymphoïdes, myéloïdes et/ou érythroïdes in vitro; test de molécules: effet apoptotique/mort cellulaire, altération de la croissance

Évaluation de l'efficacité des candidats médicaments sur le compartiment des cellules souches/progéniteurs hématopoïétiques (CSPH) :

- Traitement des CSPH in vivo ou in vitro; test de la reconstitution hématopoïétique multilignage in vivo après transplantation ou in vitro dans des tests fonctionnels (CFC, LTC-IC)

Évaluation de l'efficacité des candidats médicaments sur la régénération de l'hématopoïèse humaine in vivo et/ou in vitro après traitement (chimiothérapie, irradiation) :

- Traitements de souris humanisées in vivo; suivi de la régénération hématopoïétique in vivo après traitement

Exemples de partenariats

Etude de l'efficacité de la combinaison G-CSF et Plerixafor sur la mobilisation de cellules souches/progénitrices de patients faibles mobilisateurs - Le but était d'étudier les fonctions de reconstitution hématopoïétique multi-lignage des CSPH mobilisées dans des patients avec la combinaison G-CSF et Plerixafor par des transplantations dans des souris immunodéficientes.

Partenaire : Institut Gustave Roussy (Pr J-H Bourhis, Dr S Amsellem)

Etude des effets des ultra-haut débit dose d'irradiation sur les LAL-T et l'hématopoïèse humaine - Il s'agissait d'étudier comparativement l'effet d'une dose d'irradiation donnée en Flash (débit dose élevé) et en conventionnel (débit dose faible) sur le développement leucémique et sur l'hématopoïèse normale, in vivo dans des souris humanisées.

Partenaires : Centre hospitalier universitaire vaudois (CHUV), Université de Lausanne (Dr M-C Vozenin)

Modalités

- [Partenariat de recherche](#)
- [Dispositifs publics d'aide au financement des entreprises](#)
- [Projet collaboratif \(partenariat multi-bénéficiaire\)](#)

TESTS PRÉCLINIQUES DE CAR-T CELLS POUR LE TRAITEMENT DES LEUCÉMIES AIGÜES LYMPHOBLASTIQUES T/B

Mots clés

Développement de MTI | LAL | Thérapie génique | CAR-T cells | Recherche préclinique (TRL 4-5) |

Entité OPALE

UMR - 1274

Responsable



Dr Françoise Pflumio

Responsable de l'Entité

Contact



Dr Anne Cromer

Responsable Partenariats R&D

Tests précliniques de l'efficacité de thérapie CAR-T-cells dans le domaine des LAL, permettant d'évaluer l'impact des CAR-T-cells sur les cellules leucémiques et le développement des lymphocytes.

Disponibilité de modèles de PDX, dérivés de patients avec LAL-T/B (pédiatriques).

Description

Périmètre des activités de recherche

Recherche préclinique utilisant des modèles in vivo et in vitro pour l'évaluation de l'efficacité et de la toxicité de CAR-T-cells :

- Suivi du développement des lymphocytes T fonctionnels humains dans l'hématopoïèse normale et pathologique

Conduite des études

Humanisation de souris avec des cellules souches/progénitrices humaines normales, suivi du développement hématopoïétique humain normal ou leucémique, test des CART dirigés contre des cellules pathologiques, test de la toxicité sur des cellules normales.

Les étapes :

- Analyse de la stratégie de développement de produit innovant
- Conception de l'étude
- Rédaction des plans d'étude
- Organisation, mise en œuvre et conduite des études
- Analyse et communication des résultats

Infrastructure de recherche

Plateformes expérimentales et d'analyse :

- Cytométrie de flux
- Expérimentation animale (personnel dédié)
- Animalerie
- Bioingénierie moléculaire
- Microscopie
- Screening de biomolécules ex-vivo

Les modèles précliniques :

- Modèle murin immunodéficient d'hématopoïèse humaine normale
- Modèle murin de leucémies humaines
- Culture ex-vivo de PDX LAL-T (dont des modèles pédiatriques) et LAL-B

Spécifications

La plateforme

Ensemble de tests in vivo et in vitro pour l'évaluation de CAR-T-cells pour le traitement des LAL-T/B.

Les études

Évaluation de la toxicité sur le développement des lymphocytes T/B normaux à partir de greffe de cellules CD34+ de sang de cordon dans des souris immunodéficientes :

- Mesure du % et nombre absolu de lymphocytes T/B dans le thymus, la rate et la moelle osseuse de souris humanisées

Évaluation de la toxicité dans des modèles murins de xénogreffes de cellules humaines normales :

- Mesure du % et nombre absolu de lymphocytes T/B dans le thymus, la rate et la moelle osseuse de souris humanisées

Évaluation de l'efficacité dans des modèles PDX de LAL-T/B :

- Mesure de la croissance leucémique humaine de souris humanisées avec des PDX de LALT/B

Évaluation de l'efficacité in vitro :

- Mesure de la croissance leucémique humaine des PDX de LALT/B en culture

Exemples de partenariats

Mise au point de nouvelles conditions de développement de CART - Il s'agit d'étudier si les conditions expérimentales développées par l'entreprise Smart-immune permettent de produire des CART efficaces et spécifiques.

Partenaire : Smart Immune

Modalités

- [Partenariat de recherche](#)
- [Dispositifs publics d'aide au financement des entreprises](#)
- [Projet collaboratif \(partenariat multi-bénéficiaire\)](#)

Mots clés

Biomarqueur | Identification des combinaisons médicamenteuses | LAL | LAM | Thérapie ciblée | Recherche préclinique (TRL 4-5) |

Entité OPALE

URP-3518

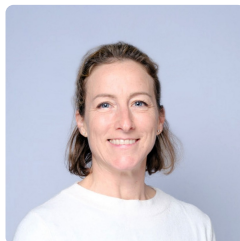
Responsable



Pr Hervé Dombret

Responsable de l'Entité

Contact



Dr Anne Cromer

Responsable Partenariats R&D

Plateforme de recherche translationnelle pour l'évaluation de petites molécules actives (ou peptides actifs) pour le développement de traitements de la LAM et LAL.

Etude de combinaisons in vitro et in vivo permettant la sélection et la validation de molécules (ou peptides), combinaison de molécules ou de biomarqueurs.

Description

Périmètre des activités de recherche

Recherche préclinique utilisant des modèles in vitro et in vivo de la LAM et de la LAL:

- Validation de preuve de concept : évaluation de l'efficacité des médicaments, stratification des sous-groupes de pathologie
- Criblage de combinaisons médicamenteuses
- Identification de biomarqueurs

Conduite des études

Les étapes :

- Etablissements du périmètre de la recherche partenariale sous forme de milestones
- Point d'étape après réalisation des milestones
- Discussion « go-no go » pour un future développement pré clinique ou clinique

Infrastructure de recherche

Plateformes expérimentales et d'analyse :

- Laboratoire de culture cellulaire avec hotte, culture cellulaire, cytométrie de flux, tri cellulaire, microscopie par fluorescence, accès à la biologie moléculaire (PCR, microarray, CHIPseq)
- Lignées cellulaires de LAM et LAM, biobanque annoté d'échantillons de patients de LAM et LAL (cohorte THEMA), modèles murins (xénogreffe, syngéniques), accès aux PDX via collaboration
- 1 ingénieur et 1 assistant ingénieur permanent

Spécifications

La plateforme

Plateforme de criblage sur modèle 3D in vitro (coculture de cellules souches mésenchymateuses, cellules blastiques, cellules NK) permettant de mimer la complexité de l'environnement tumoral.

Les études

Etudes d'efficacité in vitro sur des cellules primaires de patients (LAM/LAL) :

- MTS, prolifération, apoptose, autophagie, différenciation, index de combinaison

- Culture sur feeder (fibroblastes, cytokines) de cellules primaires de LAL

Etudes d'efficacité in vivo sur modèle de souris PDX (LAM/LAL) :

- Survie
- Expansion leucémique par cytométrie de flux

Criblage de combinaisons médicamenteuses à l'aide d'une bibliothèque de petites molécules utilisées dans les soins standards :

- NEXT plateforme avec mesure de la cytotoxicité, différenciation, effet sur « bulk » et cellule souche leucémique

Identification de biomarqueurs à l'aide d'échantillons et de données de cohortes de patients, en préparation d'un essai clinique de phase précoce :

- En fonction du biomarqueur par cytométrie de flux, PCR, Western

Exemples de partenariats

Nouvelles stratégies thérapeutiques dans les leucémies aiguës - Thèse CIFRE

Partenaire : Servier

Preclinical evaluation of potential therapeutic efficacy of the MPS1 inhibitor S81694 in Acute Myelogenous Leukemia (AML) and Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL) - Dans cette étude l'activité préclinique d'un inhibiteur de la kinase MPS1, kinase majeure du « spindle check point (SAC) a été évalué. L'inhibiteur de MPS1, S81694 montre une activité anti leucémique prometteuse dans différents modèles de LAL et LAM avec une synergie importante :

- Avec des TKI dans les LAL avec fusion de BCR::ABL
- Le venetoclax dans les LAM

Partenaire : IRIS (Institut International de Servier)

Modalités

- [Partenariat de recherche](#)
- [Dispositifs publics d'aide au financement des entreprises](#)

Mots clés

Bioproduction | LAL | LAM | Thérapie génique | Thérapie cellulaire | CAR-T cells | Recherche clinique (TRL 6-8) |

Entité OPALE

MEARY CIC-BT

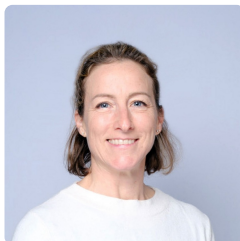
Responsable



Dr Jean-Roch Fabreguettes

Responsable Opale

Contact



Dr Anne Cromer

Responsable Partenariats R&D

Production de lots cliniques de MTI, en conformité avec les BPF, pour la réalisation d'essais précoces de thérapie cellulaire et de thérapie génique.

Le Centre MEARY de Thérapie Cellulaire et Génique de l'AP-HP, figure parmi les leaders dans la production de Médicaments de Thérapie Innovante (MTI), offrant une expertise de pointe aux partenaires industriels pour l'accompagnement et la réalisation de leurs essais cliniques de thérapie cellulaire, tissulaire, et génique. Il accompagne les industriels dans le développement technico-réglementaire du procédé.

Description

Périmètre

Production de lots cliniques de médicaments expérimentaux de thérapie innovante :

- CAR-T cells
- Cellules stromales mésenchymateuses
- Cellules Treg
- Progéniteurs T
- Etc.

Conduite des projets

Les étapes :

- Evaluation du projet et de son stade de développement
- Analyse du procédé de production et des contrôles de qualité à mettre en oeuvre
- Rédaction des contrats et des accords qualité
- Transfert de technologie
- Rédaction des dossiers réglementaires
- Mise en place de l'essai et fabrication des lots

Infrastructure de recherche

- Département de Production des MTI : les locaux (235 m²) de production des MTI comprennent 6 salles blanches ISO 4/5, avec un confinement OGM de type 2
- Département de Contrôle Qualité des MTI : grâce à un équipement de pointe, le laboratoire de contrôle de qualité des MTI offre un large éventail de possibilités de contrôles dont le contrôle des matières premières, des produits de départ, des réactifs, des produits intermédiaires et des produits finis
- Département d'Assurance Qualité : accompagnement réglementaire (dossiers technico-réglementaires mise en place d'essai clinique) et de la gestion de la qualité (BPF, audits, Systèmes Qualité Pharmaceutique)

Assurance qualité

- Agrément OGM n°5691 (ministère de l'Enseignement Supérieur de la Recherche et de l'Innovation)
- Autorisation ANSM TIE/19/O/001 (Eudra GMP)

Spécifications

La plateforme

Centre de Thérapie Cellulaire et Génique dédié à la production de médicaments de thérapies innovantes :

- Développement préindustriel
- Production de lots cliniques (phases I-II)
- Accompagnement réglementaire
- Mise en place d'essais cliniques

Projets accompagnés

Médicaments expérimentaux de thérapies cellulaire et génique pour les phases précoces (phase I-II) du développement clinique.

Exemples de partenariats

Safety and efficacy of SMART101 in pediatric and adult Patients with hematological malignancies after T cell depleted allo-HSCT –

The purpose of this study is to evaluate the safety and the efficacy of SMART101 (Human T Lymphoid Progenitor (HTLP)) injection to accelerate immune reconstitution after T cell depleted allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) in adult and pediatric patients with hematological malignancies."

Promoteur de l'essai : Smart Immune

Modalités

Les projets sont soumis à l'avis du conseil scientifique du Centre MEARY.

La contractualisation peut relever d'accords de partenariat/collaboration, ou de contrats de prestation de service.

Mots clés

Bioproduction | LAL | LAM | Thérapie génique | Thérapie cellulaire | CAR-T cells | Recherche clinique (TRL 6-8) |

Entité OPALE

MEARY CIC-BT

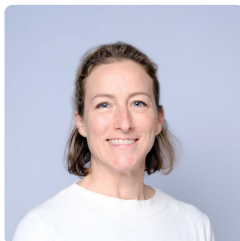
Responsable



Dr Jean-Roch Fabreguettes

Responsable Opale

Contact



Dr Anne Cromer

Responsable Partenariats R&D

Accompagnement des industriels dans le développement technique de procédé de production de médicaments expérimentaux dans le respect des normes BPF.

Le Centre MEARY de l'AP-HP est intégré au sein d'un écosystème de recherche et développement et d'innovation. Son offre complète de solutions technologiques et d'expertises permet d'accompagner l'ensemble des développements pour le transfert vers la production de lots cliniques.

Description

Périmètre

Adaptation et mise à l'échelle de la production de MTI pour répondre aux exigences réglementaires strictes de la production pharmaceutique :

- CAR-T cells
- Cellules stromales mésenchymateuses
- Cellules Treg
- Progéniteurs T
- Etc.

Conduite des projets

Les étapes :

- Evaluation du projet
- Développement du procédé de production et des contrôles de qualité associés
- Rédaction des contrats et des accords qualité
- Validation des étapes de fabrication, de la robustesse et de la reproductibilité du procédé
- Rédaction des dossiers réglementaires
- Mise en place de l'essai et fabrication des lots

Infrastructure de recherche

- Département de Production des MTI: les locaux (235 m2) de production des MTI comprennent 6 salles blanches ISO 4/5, confinement OGM de type 2
- Département de Contrôle Qualité des MTI : grâce à un équipement de pointe, le laboratoire de contrôle de qualité des MTI offre un large éventail de possibilités de contrôles dont le contrôle des matières premières, des produits de départ, des réactifs, des produits intermédiaires et des produits finis
- Département d'Assurance Qualité : accompagnement réglementaire (dossiers technico-réglementaires, mise en place d'essai clinique) et de la gestion de la qualité (BPF, audits, Systèmes Qualité Pharmaceutique)

Assurance qualité

- Agrément OGM n°5691 (ministère de l'Enseignement Supérieur de la Recherche et de l'Innovation)
- Autorisation ANSM TIE/19/O/001 (Eudra GMP)

Spécifications

La plateforme

Centre de Thérapie Cellulaire et Génique dédié à la production de médicaments de thérapies innovantes :

- Développement préindustriel
- Production de lots cliniques (phases I-II)
- Accompagnement réglementaire
- Mise en place d'essais cliniques

Projets accompagnés

Médicaments expérimentaux de thérapies cellulaire et génique pour les phases précoces (phase I-II) du développement clinique.

Exemples de partenariats

Traitement des hémopathies lymphoïdes B par injection de CAR-T cells – visant à évaluer la sécurité, l'efficacité et la durée de la réponse de CAR-T CD22/19 chez les patients atteints de leucémie aiguë lymphoblastique CD19+ à haut risque, en rechute/réfractaire.

Porteur de projet : Pr Nicolas Boissel, Hôpital Saint Louis

DualCALM01— A multicentric phase I/IIA study of dual-targeted CD19/22 Chimeric Antigen Receptor (CAR)T-cell therapy in pediatric and young adult patients with relapsed/refractory CD19 and/or CD22-positive B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia (BCP-ALL)

Porteur de projet : AP-HP

Modalités

Les projets sont soumis à l'avis du conseil scientifique du Centre MEARY.

La contractualisation peut relever d'accords de partenariat/collaboration, ou de contrats de prestation de service.

DÉVELOPPEMENT DE MÉDICAMENTS DE THÉRAPIE INNOVANTES (MTI) : ESSAIS CLINIQUES PRÉCOCES

Mots clés

Bioproduction | NMP | LAL | LAM | SMD | Thérapie génique | Thérapie cellulaire | CAR-T cells | Recherche clinique (TRL 6-8) |

Entité OPALE

CIC Marseille Biothérapie

Responsable



Pr Christian Chabannon

Responsable de l'Entité

Contact



Dr Anne Cromer

Responsable Partenariats R&D

Le centre d'investigations cliniques en biothérapies apporte un complément d'expertises dans le développement d'essais de phase précoce de médicaments de thérapie innovante (MTI), pour le traitement des hémopathies malignes.

Implanté sur 2 sites (Institut Paoli-Calmettes & Hôpital de la Conception), le centre d'investigations cliniques en biothérapies apporte un soutien clinique, technologique et logistique pour la production et la validation clinique de médicaments de thérapie cellulaire et génique ; c'est principalement la composante implantée sur le site de l'Institut Paoli-Calmettes (Centre de Thérapie cellulaire) qui est impliqué dans le développement d'immunothérapies cellulaires avec des applications dans le domaines des leucémies.

Description

Périmètre

Infrastructure de recherche clinique pour les essais précoces pour le développement de médicaments de thérapie cellulaire et génique :

- Prélèvement de cellules de patients
- Organisation des flux logistiques de matériel biologique
- Bioproduction décentralisée de cellules CAR-T (i.e. à proximité des patients)

Conduite des projets

Les étapes :

- Analyse de la stratégie R&D
- Conception du plan de développement pour la bioproduction et les contrôles qualités associés.
- Rédaction des contrats et des accords qualité
- Rédaction des dossiers réglementaires
- Mise en place du projet et transfert de technologie
- Initiation de l'essai et fabrication des lots

Organisation

- Dr Clemence Demerle, Biologiste chargé du contrôle de la qualité

Infrastructure de recherche

- Unité de Cytaphérèse
- Unité de thérapie cellulaire pluridisciplinaire
- Unité de production de CAR-T-cells
- Production des MTI : deux laboratoires de production de MTI (Classe A/B)
- Laboratoire de contrôles qualités : adjacent aux laboratoires de production, permet un transfert et une analyse rapide des échantillons au cours du process. La plateforme est équipée de cytomètres multi-paramétriques et d'une pièce de culture dédiée pour la qualification phénotypique et fonctionnelle des produits au cours de la bioproduction.
- Système de management de la qualité : BPF, Pharmacopée européenne, ISO15189

Assurance qualité

- Accréditation JACIE
- Autorisation ANSM FR01302C-21-01
- Autorisation ANSM pour la production de MTI-PP ETI/19/O/001

- Accréditation Cofrac (ISO15189)
- Agrément d'installation n° L2-0036 pour l'utilisation d'OGM

Spécifications

La plateforme

Centre de Thérapie Cellulaire dédié à la production de médicaments de thérapies innovantes :

- Développement préindustriel
- Production de lots cliniques (phases I-II)
- Accompagnement réglementaire
- Mise en place d'essais cliniques

Projets accompagnés

- Médicaments expérimentaux de thérapies cellulaire et génique pour les phases précoces (phase I-II) du développement clinique.
- Coopération industriel/académique
- Participation à une chaîne de production de MTI (par exemple tri cellulaire)

Exemples de partenariats

Sécurité et efficacité de SMART101 chez des patients pédiatriques et adultes atteints d'hémopathies malignes après une allo-CSH appauvrie en cellules T – Ce projet a pour but d'évaluer la sécurité et l'efficacité de l'injection de cellules progénitrices lymphoïdes T humaines pour améliorer la reconstitution post allogreffe. Notre centre réalise le tri cellulaire nécessaire à la préparation de ce MTI sur une partie du greffon prélevé chez le donneur.

Partenaires : Smart Immune, MEARY

Modalités

- Les projets sont soumis à l'avis du conseil scientifique du Centre
- Accord de partenariat avec le promoteur de l'essai clinique
- [Projet collaboratif \(partenariat multi-bénéficiaire\)](#)

