



GOVERNEMENT

Liberté
Égalité
Fraternité

Intégrateurs Industriels

CONSEIL DE
L'INNOVATION

ACCÉLÉRATEUR DE RECHERCHE
TECHNOLOGIQUE (ART)

THÉRAPIE GÉNOMIQUE

CiThERA
MAGENTA
ART-TG



L'intégrateur industriel MAGENTA est expert dans la fabrication et contrôle de produits cellulaires innovants et dans la production de vecteurs lentiviraux de thérapie génique. MAGENTA recouvre des expertises distinctes au sein de ses 2 laboratoires fondateurs :

- **Thérapies à base d'iPSC et dérivés à CiThERA**
- **Thérapies géniques ex vivo et vecteurs lentiviraux à l'ART-TG.**

<http://www.art-tg.com>

<https://ingestem.com/>

MAGENTA est l'intégrateur industriel expert dans la bioproduction de produits cellulaires de nouvelle génération (matières premières allogéniques et prototypes originaux) pour les thérapies cellulaires ou thérapie cellulaire et génique combinés, en utilisant les cellules souches pluripotentes ou somatiques, des vecteurs lentiviraux ou des outils CRISPR. MAGENTA réalise les transferts de technologie vers l'industrie en développant des procédés à échelle, des techniques d'automatisation et de contrôle des produits thérapeutiques innovants aux normes pharmaceutiques pour des essais cliniques de phase précoce. L'industrialisation de ces nouvelles thérapies et bio-médicaments vise le marché des maladies fréquentes, principalement des applications en immunothérapie, cancérologie et hématologie. MAGENTA s'appuie sur les compétences de CiThERA et de l'ART-TG engagés dans une démarche qualité.

CiThERA est un centre d'innovation en thérapie cellulaire spécialisé dans la bio-ingénierie des cellules souches iPSC (UMS 045 Inserm, Université Paris-Saclay). Sa mission est de produire une banque d'iPSC qualifiée de grade clinique (donneurs HLA, donneurs universels), en partenariat avec l'EFS, réseaux européens et internationaux. CiThERA coordonne l'infrastructure INGESTEM, qui développe avec les labos académiques et privés les produits cellulaires allogéniques dérivés d'iPSC (lyT CAR/TCR), NK, MSC, CD) et organoïdes par ingénierie-3D à grande échelle. Ces produits sont qualifiés et normés par des tests analytiques et fonctionnels cellulaires et génomiques, selon les standards internationaux.



L'ART-TG est un centre d'innovation en thérapie génique de l'Inserm (Inserm US35) spécialisé dans les approches ex vivo et production de vecteurs lentiviraux. En lien avec plusieurs laboratoires, partenaires internationaux ou industriels, l'ART-TG développe des produits à base de cellules souches hématopoïétiques ou de lymphocytes B ou T génétiquement modifiés grâce à des vecteurs lentiviraux ou à des systèmes CRISPR. L'ART développe les contrôles analytiques standardisés ainsi que les procédés de bioproduction de vecteurs lentiviraux adaptables aux BPF.

Quelques projets réalisés par MAGENTA

CITHERA :

- *Ingénierie cellulaire /3D-Organoïde* : Projet Haplobanque (*Infra INGESTEM*): Production de nouvelles lignées iPSC universelles et haplotypées de grade-clinique Procédés automatisés d'amplification (2D et 3D) en circuit fermé de lots cliniques d'iPSC et dérivés cellules et organoïdes -Production de lignées IPSC modifiées par génome editing (addition ou corrections de mutations, Knockin) (PIA2/ANR Infra INGESTEM). Production 3D organoïdes à grande échelle (Biotheralliance Paris Saclay. Génération de lYT, NK, et MSC et dérivés thérapeutiques /exosomes issus d'iPSC (Projet EU Restore).

- *Tests analytiques spécifiques des IPSC et dérivés*: Signature par micro-spectrométrie infra-rouge de la pluripotence et cellules différenciées (Inserm et Coll. Synchrotron Soleil). Analyse NGS/CNV/ RNA seq., et bio-informatique des altérations génétiques récurrentes (atlas moléculaire des cellules IPSC et des produits thérapeutiques).

- *Développement des produits thérapeutiques à partir d'iPSC (Infra INGESTEM)*: Développement d'Immunothérapies cellulaires anti-tumorale (CAR T, NK, vaccins) ; Thérapies cellulaires anti-inflammatoire et anti-fibrose (Inserm, Projet EU Restore).

ART-TG :

-*Développement de procédés de production et contrôle de vecteurs lentiviraux* : Optimisation des étapes DSP, développement de procédés de production pour vecteurs utilisant des pseudotypes autres que VSVG, étude des facteurs de restriction et ingénierie des cellules productrices

-*Développement et standardisation du contrôle analytique des cellules génétiquement modifiés* : qualification de standards internationaux, insertion génomique des vecteurs (VISA), effets on-target et off-target des CRISPR. Ces efforts sont soutenus par le PIA dans le cadre d'un RHU et par la Commission Européenne dans le cadre d'un projet IMI2.

-*Développement de MTI pour des essais cliniques de phase I/II. Etude Drepacord pour l'utilisation de sang de cordon pour la thérapie génique de la drépanocytose* (Inserm – en collaboration avec CHSF Evry et Généthon, soutenu par le DIM-TG de la région ile de France). Etude B-VAC HIV soutenue par l'ANRS, en collaboration avec le VRI Créteil et CHUV Lausanne. Développement de CART en collaboration avec UFC-EFS Besançon..

Equipements scientifiques et technologiques disponibles à MAGENTA (liste non exhaustive) :

- CITHERA : Isolateur classe A, 3 Automates CliniMacs Culture Prodigy, 3D-Bioreacteurs, Automate CellSelector Aviso, Trieur LEAP Cyntellect, Seahorse, Genomix 10X, C1 fluidigm , Q-PCR QuantStudio, Illumina MySeq, Station Metasystem, Seahorse, Cytomètre BD FACSCelesta, Fill-it Sartorius ,Cryomed, congélateurs -150°C, -80°C.
- ART-TG: Séparateur cellulaire automatisé SEPAX2, Electroporateur Maxcyte, bioréacteur WAVE, Appareil de tri magnétique AutoMacs, cytomètres Attune et Accuri, systèmes de chromatographie AKTA Pur et AKTA explorer, système de filtration tangentielle KrosFlo, ultracentrifugeuse, appareil de PCR digitale en gouttelettes, extracteur d'ADN Maxwell, lecteur de plaques Varioskan, Imageur, système de cryoconservation contrôlée Microdigitcool, congélateur - 150°C, tank azote liquide, congélateurs -80°C. ,

L'équipe de MAGENTA

Annelise BENNACEUR GRISCELLI (MD, PhD)

Directrice de CITHERA/INSERM UA09 «Modèles de cellules souches pluripotentes malignes et thérapeutiques».
PU-PH d'Hématologie-UFR Médecine Kremlin Bicêtre-Université Paris Saclay. Thèse de science Biologie des cellules souches. Université Paris VII. Onco-Hématologie moléculaire (PF INCA Institut Gustave Roussy- Hôpital Paul Brousse). Expertise en cellules souches (ESC/IPSC/ CSH) et immuno-oncologie. Pionnière dans la dérivation des cellules souches embryonnaires humaines et IPSC en France. Coordinatrice de l'Infrastructure Nationale (PIA2) sur les IPSC et Ingénierie tissulaire à visée industrielle (<https://ingestem.com>). Conseil d'administration réseau International GAIT 'Global Alliance for IPSC Therapies' de production d'IPSC clinique universelle et haplotypée aux normes internationales. Comité directeur de RESTORE (www.restore.horizon.eu), l'initiative européenne pour accélérer la mise en œuvre des thérapies dérivées d'IPSC en Europe.

Anne GALY (PhD, PharmD) Directrice de l'Accélérateur de Recherche Technologique en Thérapie Génomique (Inserm US35) et directrice de l'unité mixte de recherche Integrate (UMR_S951) à Généthon affiliée à l'Université Paris-Saclay, l'Université d'Evry et l'Inserm. Etudes de pharmacie et thèse de biologie humaine à Lyon I.

Actuellement DR1 Inserm avec un long parcours préalable aux Etats-Unis dans le secteur privé et public (DNAX Research Institute, Systemix Inc, Karmanos Cancer Research Institute).

Experte dans la recherche de transfert en thérapie génique.

A développé avec Généthon (www.genethon.fr) les premiers essais cliniques internationaux de thérapie génique lentivirale et a coordonné le consortium européen Net4CGD. A mis en place l'ART-TG qui rejoint un nouveau consortium européen IMI2. Auteure de plus de 125 publications, siège dans plusieurs comités éditoriaux ou scientifiques.

Les locaux de MAGENTA

MAGENTA s'appuie sur 2 unités de recherche situées dans des locaux adjacents et sécurisés, permettant la synergie des équipes grâce à des zones communes de mutualisation de gros équipements, et salles de visio-conférence.

- CITHERA : **1100m2 labos R&D et salles blanches BPF accréditées** pour la production clinique et le transfert technologique: **250 m2 avec 3 salles blanches (P+) grade pharmaceutique, 75 m2 module biologie cellulaire et génétique moléculaire/ bioinformatique** pour les tests analytiques et standards réglementaires. **500 m2 labos R&D pour les projets industriels** (8 L2+ culture zone automate, labos biochimie/moléculaire). **50 m2 Cryoconservation banque** (Azote, -150C). **130m2 stockages réactifs**, bureaux, serveurs informatiques.

- ART-TG : **650 m2 de labos R&D** neufs et climatisés pour les développements industriels : **Zone de labos de 400 m2 avec 4 suites (25m2) de niveau C2** pour manipulation et bioproduction cellulaire, études précliniques et analytiques, **5 pièces de niveau C1** pour les diverses activités de biologie moléculaire, biochimie ou bactériologie, **salle de cryopréservation automatisée et stockage cryogénique des cellules**, vecteurs et réactifs. **250m2 de zone « tertiaire »** de bureaux des personnels, zone informatique.

Coordonnées – Contacts

MAGENTA – CiTHERA / ART-TG

30 Rue Henri Desbruères 91100 Corbeil-Essonnes

CITHERA :

annelise.bennaceur@inserm.fr

ART-TG :

anne.galy@inserm.fr



Inserm

université
PARIS-SACLAY