



GOUVERNEMENT

Liberté  
Égalité  
Fraternité

Intégrateur Industriel

CONSEIL DE  
L'INNO  
VA  
TION



MTINOV

LARGE SCALE HUMAN  
CELL PRODUCTION



MTInov née de l'association de l'Unité de Thérapie cellulaire et banque de Tissus du CHRU de Nancy et de l'équipe BioProMo du Laboratoire Réactions et Génie des Procédés (CNRS, UL) est une plateforme de scale-up de la production de Médicaments de Thérapie Innovante à base de cellules humaines et disposant d'une expertise en culture cellulaire en bioréacteur (suivi en ligne, intensification, modélisation et design de bioréacteurs) et des compétences dans le transfert en grade clinique en conformité avec les BPF.

<http://www.chu-nancy.fr/index.php/offre-de-soins/hematologie>

[https://lrgp-nancy.cnrs.fr/?page\\_id=718](https://lrgp-nancy.cnrs.fr/?page_id=718)

Les domaines d'expertise de l'Intégrateur Industriel MTInov recouvrent à la fois la production de grade clinique de médicaments à base de cellules ou tissus et le développement de procédés de culture en suspension ou adhérentes en bioréacteurs. Cela permet d'assurer une continuité entre le développement pré-clinique, le scale-up et le transfert en grade clinique afin d'optimiser les performances de production.

Les expertises des équipes sont les suivantes :

- Production de grade clinique de produits de thérapie cellulaire en conformité avec les Bonnes Pratiques Tissus et cellules (BPTC). Production de grade clinique de Médicaments de thérapie innovante (MTI-PP et MTI expérimentaux, dans le cadre d'essais cliniques) en conformité avec les Bonnes Pratiques de Fabrication Pharmaceutiques (BPF).
- Contrôles qualité des produits cellulaires, y compris fonctionnels (tests de potency).
- Développement de procédés pour la production de MTI expérimentaux.
- Génie des procédés de cultures de cellules humaines en bioréacteur
- Suivi-en-ligne et contrôle de cultures en bioréacteurs
- Modélisation cinétique, extrapolation des bioréacteurs
- Simulation numérique des écoulements en bioréacteurs de culture cellulaire et design de bioréacteurs.
- Modélisation multi-échelle des interactions entre les CSM et leur support de culture.



## Quelques projets réalisés par les équipes

### *Projets de recherche clinique autorisés par l'ANSM :*

- Production des cellules souches mésenchymateuses (CSM) de cordon ombilical dans l'indication du choc septique (CHOC-MS), dans l'indication du Syndrome de détresse respiratoire aiguë secondaire au COVID19 (MSC-COVID) et Production de CSM de Moelle osseuses autologues dans le dysfonctionnement érectile (MESERIC).
- Production de lymphocytes T anti-viraux pour le traitement des infections post-greffe dans le cadre de l'essai européen TRACE

### *Projets de développement et d'innovation :*

- Développement de cultures de cellules souches mésenchymateuses en bioréacteurs (projet Interreg Improve-Stem) et de contrôles des cellules en ligne et en temps réel (InExpanCell)
- Développement de lymphocytes T anti-SAR-Cov-2 (CTL-COVID19) pour les patients présentant un Syndrome de détresse respiratoire aiguë avec lymphopénie persistante.
- ExpiNKT (PRTK) : production de cellules iNKT à échelle thérapeutique.
- Projet de développement de CAR T cells à partir d'une population définie telle que les CTL anti-viraux (CAR-CTL) en partenariat avec l'université de Caroline du Nord (USA).
- Design de bioréacteurs de culture de CSM humaines (ANR Stemcreator).
- Développement de la culture de CSM-GW de grade clinique en Bioréacteur avec contrôles en ligne (ANR RA-COVID 2020 : MSCoVID)



### *Projets avec des partenaires industriels :*

- Simulation numérique d'écoulements en bioréacteurs (Baxter Biosciences, Sanofi-Pasteur, Sanofi).
- Optimisation de l'expansion cellulaire de CSM (Vetbiobank, GPC, Bio-Inox)
- Amélioration de milieux de culture cellulaire (Biospringer-Lesaffre, Procelys)
- Contrôle en ligne de production (Sanofi-Pasteur, Indatech, Ondalys, Hamilton)

## Equipements scientifiques et technologiques disponibles

dans l'Intégrateur Industriel MTInov (liste non exhaustive) :

Le laboratoire MTI est équipé d'un **isolateur réalisé à façon et dédié à la culture GMP de cellules adhérentes ou en suspension**. Etant équipé d'incubateurs en hypoxie, d'un microscope inversé, d'une centrifugeuse et de tout le petit matériel nécessaire à la culture cellulaire, il permet de proposer une **production en classe A** depuis l'entrée de la matière première jusqu'à la sortie du produit fini.

Le **Prodigy** (Miltenyi Biotec), également installé dans le laboratoire MTI, est une plateforme GMP de séparation immunomagnétique. Elle est équipée d'une centrifugeuse/incubateur thermostaté permettant la réalisation de procédés complets. Cette plateforme permet notamment d'envisager la production de CAR-T cells.

Pour réaliser les études de **suivi-en-ligne, de scale-up et d'optimisation du bioprocédé, deux stations de production instrumentées en bioréacteurs mécaniquement agités stérilisables (250 mL et 2 L)** sont à disposition. Les sondes en ligne utilisées sont des sondes de **spectroscopie diélectrique, Raman et proche infra-rouge**. Le suivi hors-ligne des cultures est notamment réalisé par Vi-Cell, Cytonote, analyseur Gallery, microscopie optique, à fluorescence, AFM, MEB, UHPLC-MS/MS et Maldi Tof-Tof. La plateforme d'Analyse Structurale et Métabolomique de l'ENSAIA met à la disposition de la plateforme des **outils récents dédiés à l'analyse des biomolécules**, tout en intégrant des solutions pour la **préparation et la purification des échantillons**.

## Les experts

**Pr Danièle BENSOUSSAN, UTCT, CHRU de Nancy.** Danièle BENSOUSSAN est professeur d'Immunologie et Biothérapies à la faculté de pharmacie de Nancy et chef de service de l'Unité de Thérapie cellulaire et banque de Tissus (UTCT) du CHRU de Nancy divisée en deux départements : l'un de Thérapie cellulaire, Banque de Tissus, et Banque de sang placentaire (du réseau français de sang placentaire) et l'autre dédié aux Médicaments de Thérapie Innovante (MTI).

Elle est co-responsable d'une équipe de recherche (*Ingénierie cellulaire, Immunothérapie cellulaire et Approches translationnelles*) au sein de l'unité CNRS UMR 7365 IMoPA. Les recherches menées sur les cellules souches mésenchymateuses de cordon ombilical ont conduit à un dépôt de brevet valorisé par la start up StemInov et au transfert en recherche clinique.

**Pr Eric OLMOS, LRGP, CNRS, Université de Lorraine.** Eric OLMOS est professeur en génie des procédés biotechnologiques à l'ENSAIA de Nancy (Université de Lorraine). Il développe des activités de recherche autour de l'intensification, l'optimisation et l'extrapolation des procédés de cultures de cellules animales (CHO, VERO), humaines (CSM de gelée de Wharton) ou bactériennes. Pour cela des stratégies couplant mise en œuvre de cultures en bioréacteurs agités, suivi-en-ligne de paramètres de culture, modélisation cinétique et simulation CFD des écoulements sont développées. Il est responsable du Master Biotechnologies Industrielles (BioIN) et d'unités d'enseignement dédiés à la conception et l'extrapolation des bioréacteurs de culture de cellules animales et humaines.

## Les locaux de MTInov

L'intégrateur Industriel MTInov est composé d'un laboratoire mitoyen des laboratoires classés de Thérapie cellulaire. Ce laboratoire MTI possède ses propres sas et guichets ventilés. Il s'agit d'une **zone d'atmosphère contrôlée** équipée des deux plateformes GMP : l'isolateur et le Prodigy. **Une salle de cryoconservation** permet le stockage des produits de grade clinique cryoconservés dans des conditions respectant les normes de sécurité en vigueur. Pour les études précliniques, une **salle blanche de 100 m<sup>2</sup> en surpression**, avec sas d'entrée et dédiée à la culture de cellules animales et humaines est à disposition. Elle est équipée de systèmes de culture de l'échelle de la microplaque aux bioréacteurs de 2 L. **Une salle d'analyse (50 m<sup>2</sup>), de biologie moléculaire (15 m<sup>2</sup>) et de microscopie (10 m<sup>2</sup>)** se trouvent dans un environnement proche de cette salle blanche.

## Coordonnées – Contacts

### Laboratoire Réactions et Génie des Procédés, LRGP, Equipe Bioprocédés Biomolécules

ENSAIA

2, avenue de la forêt de Haye  
54505 Vandoeuvre les Nancy

[eric.olmos@univ-lorraine.fr](mailto:eric.olmos@univ-lorraine.fr)

tél : 03 72 74 39 72

### Unité de Thérapie cellulaire et banque de Tissus (UTCT) - département MTI

Allée du MORVAN  
54511 VANDOEUVRE LES NANCY

[d.bensoussan@chru-nancy.fr](mailto:d.bensoussan@chru-nancy.fr)

tél : 03 83 15 37 79

