

INSTITUT DE RECHERCHE EN BIOTHERAPIE

L'Institut de recherches en biothérapie (I.R.B.) associe le Centre Hospitalier Universitaire de Montpellier (CHRU Montpellier), l'INSERM et l'Université Montpellier I (UM1).



L'objectif de l'I.R.B. est de développer des cellules et des médicaments dans le cadre de la médecine régénératrice.

L'I.R.B. offre une chaîne complète d'expertise associant des laboratoires de recherche fondamentale, des laboratoires hospitaliers de recherche et développement et des sociétés privées L'I.R.B héberge 6 équipes INSERM.

La disponibilité des cellules et tissus humains obtenus avec toutes les garanties éthiques grâce à une implantation hospitalière et la présence de sociétés privées constituent des atouts majeurs pour attirer des scientifiques de haut niveau, créer de nouveaux médicaments en biothérapie, fournir un environnement idéal pour les étudiants, et créer des emplois.

L'IRB regroupe 120 personnes (80 scientifiques académiques et 40 chercheurs privés) dans un bâtiment de 2874 m² regroupant 6 laboratoires INSERM de recherche fondamentale, 5 laboratoires hospitaliers de recherche et développement et 5 sociétés privées rassemblés autour de plate-formes techniques communes de pointe. Les laboratoires hospitaliers de recherche et développement sont inclus dans le pôle Biologie-Pathologie du CHRU.

L'I.R.B. est localisé à proximité immédiate de l'Unité de Thérapie Cellulaire, du service d'Hématologie Clinique et d'Oncologie Médicale, et du Centre d'Investigation Clinique. L'Institut de Neurosciences de Montpellier (I.N.M.) est situé à 200 mètres sur le site de l'Hôpital Saint Eloi ce qui permet de partager des ressources en matière d'animalerie et d'imagerie dans le cadre du réseau Montpellier Rio Imaging (MRI). L'I.R.B. a un accès direct sur l'Université des Sciences et Techniques de Montpellier (UM II) dont la fusion avec les Universités I et III est prévue pour former l'université unique Montpellier Sud de France (UMSF) (<http://www.campus-montpellier.fr>).

Directeur : Professeur Bernard KLEIN

bernard.klein@inserm.fr ou b-klein@chu-montpellier.fr

Avec le support financier de la région Languedoc-Roussillon et l'Agglomération de Montpellier



1. Stratégie de l'I.R.B.

1.1 Stratégie médicale et scientifique

Les biothérapies, en particulier la médecine régénératrice, un enjeu médical majeur et un enjeu économique.

La médecine régénératrice consiste à réparer des tissus ou des organes avec des cellules qui ont été modifiées *ex vivo*. Cette discipline s'applique à la majorité des domaines médicaux (cancers, maladies cartilagineuses et osseuses, insuffisance cardiaque, diabète, hépatites, dystrophies musculaires et maladies neurodégénératives) et constitue un des développements les plus prometteurs en médecine et de l'industrie pharmaceutique (marché estimé à 10 milliards de dollars pour 2010). Etant donné l'enjeu médical et économique de cette discipline, l'état de Californie prévoit d'investir 3 milliards de dollars (300 millions de dollars par an) en 10 ans pour la recherche sur les cellules souches.

Les biothérapies révolutionnent les traitements de certaines pathologies : anti-CD20 dans les lymphomes B et l'arthrite rhumatoïde, anti-TNF et anti-IL-6 dans les pathologies inflammatoires, traitements ciblés des cancers, manipulation du système immunitaire en cancérologie.

L'I.R.B. a pour objectif de développer de nouveaux médicaments en matière de médecine régénératrice et en particulier des cellules médicaments et de nouvelles drogues en biothérapie.

Trois thématiques sont développées au sein de l'IRB qui répondent aux critères suivants : excellence scientifique sur le campus de Montpellier et axe prioritaire du CHRU de Montpellier :

1.1.1 Biothérapie et cancer

Un des objectifs des équipes de l'I.R.B. est d'identifier les Cellules Souches Cancéreuses (CSC) - capables de s'auto renouveler et de générer une diversité de tumeurs - dans les myélomes multiples ou les leucémies aiguës du myélome. Ces CSC ont été détectées dans de nombreux cancers et leur fréquence - 1/100000 à 25% - est un sujet controversé, dépendant de la précision de la méthode d'analyse. Nous travaillons à la localisation de la niche des CSC laquelle fournit aux CSC les signaux de communication nécessaires à leur localisation, survie, prolifération et différenciation. Pour permettre l'identification des CSC du myélome, nous développons des analyses *in vitro* et *in vivo* (xénotransplantation sur des souris immunodéprimées) de façon à détecter la présence des marqueurs nécessaires à la multiplication des CSC. En utilisant les techniques pour exprimer les gènes et les protéines, nous mettons en évidence les mécanismes contrôlant la localisation, la survie et la différenciation des CSC qui sont en contact étroit avec la niche des CSC. La fonction biologique des protéines les plus remarquables est étudiée dans le détail. Nous nous focalisons en particulier sur les gènes et protéines dont l'expression est liée à la réponse au traitement et

à la survie des patients dans le but de développer des thérapies ciblées.

Le développement de stratégies en immunothérapie chez les patients atteints de myélome multiple (MM) et leucémies aiguës (LA) est un axe important.

Les patients atteints de MM ou d'LA résistants aux traitements thérapeutiques conventionnels peuvent être traités avec des allogreffes après élimination des lymphocytes T du patient. Les lymphocytes du donneur vont détruire les cellules souches hématopoïétiques du patient ainsi que les cellules tumorales et lymphocytes résiduels. La toxicité des allogreffes a beaucoup diminué avec le développement des traitements non myéloablatifs. L'utilisation des greffons provenant de donneurs adultes sans liens de parenté ou de sang issu du cordon ombilical est possible pour une majorité des patients éligibles. Le service d'Hématologie du CHRU de Montpellier est une des principaux centres d'allogreffe en France. Les équipes de l'IRB essaient de comprendre les mécanismes qui permettent aux lymphocytes du donneur, en particulier les cellules NK, de tuer efficacement les cellules cancéreuses du patient tout en réduisant la toxicité envers les tissus sains. Les équipes de l'I.R.B. étudient la façon d'optimiser l'utilisation des anticorps "monoclonaux", en particulier l'anticorps anti-CD20, chez les patients atteints de lymphomes B.

Les Biothérapies commencent à révolutionner les traitements de certaines pathologies : anti-CD20 dans les lymphomes B et arthrite rhumatoïde, anti-TNF et anti-IL-6 dans les pathologies inflammatoires et les traitements ciblés des cancers, modification du système immunitaire dans les cancers.

1.1.2 Développement pré-embryonnaire et cellules souches embryonnaires

Le développement pré-embryonnaire humain est au centre de 2 enjeux médicaux majeurs : la fécondation in vitro (IVF) et la médecine régénératrice. En dépit des progrès importants réalisés dans le cadre de la fécondation in-vitro au cours des 40 dernières années, 75% des embryons n'atteindront pas le stade blastocystes (nécessaire à l'implantation) du fait de défauts lors du développement. Aujourd'hui, une partie importante de ces malformations reste inexplicée. Un de nos objectifs est d'identifier les anomalies dans la ploïdie et la maturation moléculaire de l'ovocyte, les cellules de son environnement, le cumulus et l'embryon précoce. Les cellules souches embryonnaires humaines (hESC) peuvent se différencier en toute sorte de tissus in vivo et in vitro. Du fait de leur pluripotence, les hESC constituent un modèle essentiel pour la médecine régénératrice. Les équipes de l'I.R.B. ont le savoir faire pour générer des nouvelles lignées de cellules souches embryonnaires humaines dans des conditions GMP. Elles ont également le savoir faire pour reprogrammer des cellules humaines adultes en cellules souches pluripotentes. Un de nos objectifs est d'obtenir des cellules germinales - ovocytes et spermatozoïdes, à partir des lignées de cellules pluripotentes ce qui correspond à une demande médicale majeure au niveau de la population. Nous avons aussi comme objectif d'étudier les mécanismes contrôlant la pluripotence entre autre par des analyses du transcriptome à haute densité.

Les équipes de l'I.R.B. sont dans une situation privilégiée en France pour l'étude du développement embryonnaire précoce allant du stade ovocyte avant la fécondation à la génération de lignées de cellules souches embryonnaires et de cellules souches pluripotentes. Notre expertise en matière de fécondation et de cellules souches associée à l'utilisation des techniques génomiques de haut niveau nous permet d'identifier et de valider des marqueurs de qualité des ovocytes et des spermatozoïdes, de générer des cellules germinales à partir de

cellules souches pluripotentes utilisables pour des essais cliniques futurs.

1.1.3 Biologie des cellules souches et médecine régénératrice

Dans les années 2020, 40 % de la population européenne aura plus de 65 ans. Cette société vieillissante développera des maladies diverses qui auront un impact socio-économique important. Ces maladies seront majoritairement liées à des dysfonctionnements chroniques ou aigus des organes.

En cas de dysfonctionnement d'un organe, le traitement consistera en la réparation tissulaire fonctionnelle, domaine émergent de la médecine régénératrice. Cette discipline s'applique à la majorité des disciplines médicales (maladies cardio-vasculaires, diabète, hépatites, maladies neurodégénératives, maladies des os et des cartilages, dystrophies musculaires) et constitue un des axes les plus prometteurs pour la médecine et l'industrie des biotechnologies. Une pléthore de concepts a été avancée visant à restaurer le fonctionnement des organes incluant des stratégies basées sur des médicaments et des gènes aussi bien que sur la transplantation de cellules, d'organes et de tissus modifiés par bioingénierie. Un nombre grandissant d'études mentionnent l'isolement de cellules souches ou pro-génitrice à partir de la moelle osseuse ou d'une grande variété de tissus. La majorité de ces études est basée sur l'utilisation de cellules souches qui ont été ou non modifiées ex vivo avant leur utilisation chez des patients. En dépit des avancées récentes en matière de biologie des cellules souches, la médecine régénératrice est encore balbutiante et est loin d'être utilisée en routine dans le cadre des applications cliniques. En effet, on ne sait que très peu de choses sur les mécanismes mise en œuvre par les cellules souches pour assurer des fonctions vasculaires ou organiques spécifiques. Partant du principe que les cellules souches adultes sont capables de reconstruire les cellules des tissus des organes de façon autonome, les équipes de l'I.R.B. ont pour objectif essentiel d'identifier et d'analyser ces signaux qui pilotent la migration, le renouvellement et la différenciation des populations de cellules souches adultes et des cellules pro-génitrices.

1.2 Stratégie de l'Institut

Notre meilleur atout pour être présent dans cette compétition très dure est d'offrir une chaîne complète allant de la recherche fondamentale aux applications thérapeutiques. La région Languedoc-Roussillon est la troisième région française (hors Paris-Ile-de-France) pour le nombre d'unités INSERM et regroupe de gros instituts CNRS. Ces structures de recherche sont regroupées dans des Instituts Fédératifs de Recherche (IFR) avec des plateformes techniques performantes et une école doctorale Biologie-Santé de haut niveau. L'IRB a pour objectif de fournir aux équipes de ces divers instituts les moyens de développer leur recherche en biothérapie en liaison étroite avec les départements cliniques.

Les critères de succès des projets développés au sein de l'IRB sont :

- Une implantation au sein de l'hôpital qui permet l'utilisation de cellules et tissus humains avec tous les critères éthiques et l'accessibilité à des plateformes techniques pour la caractérisation, le tri, la culture et les modifications de ces cellules,
- La présence d'une recherche fondamentale pour comprendre les mécanismes de croissance et de différenciation des cellules en lien étroit avec les unités d'origine,
- La présence d'une recherche de transfert pour adapter cette recherche fondamentale à un usage thérapeutique qui sera réalisé dans les laboratoires R&D de l'IRB,
- Une assurance qualité de haut niveau pour sécuriser les travaux de recherche, afin de

- faciliter la valorisation et les développements thérapeutiques,
- Une valorisation par les partenaires,
 - Un partenariat industriel pour le développement d'applications thérapeutiques, notamment dans les 5 compagnies qui sont hébergées à l'I.R.B.,
 - Une expertise clinique, notamment avec le Centre d'Investigation Clinique en Biothérapie agréée par l'INSERM et le CHRU,
 - Une maîtrise des coûts de production. Un projet scientifique et médical devrait déboucher dans les 5-10 années sur une application thérapeutique et éventuellement à des médicaments (en particulier cellulaires) à un coût compétitif. La conception des travaux de recherche doit intégrer ce paramètre coût dès le départ. Les choix réalisés dans une recherche fondamentale pourront s'avérer critiques pour le coût final d'un médicament en médecine régénératrice,
 - Une collaboration étroite entre cliniciens et chercheur,
 - La présence de plate-formes techniques qui permet à des scientifiques de se rencontrer et de créer une masse critique nécessaire à de nouvelles découvertes,
 - La tenue de séminaires internes et externes,
 - La présence d'un secrétariat et la mise en place d'une gestion des ressources disponibles pour tous les personnels,
 - La présence d'un staff administratif multilingue fournissant des informations et de l'aide aux chercheurs intégrant l'IRB pour s'installer sur Montpellier et s'y retrouver dans les rouages administratifs afin qu'ils se concentrent sur les objectifs en matière de recherche.

Ce sont ces critères de succès que l'organisation et la direction de l'IRB doivent garantir à travers la sélection des thématiques et des équipes, si nous voulons que l'IRB existe face à la compétition internationale.

Pour réaliser cet objectif, l'I.R.B. rassemble dans un même bâtiment des laboratoires de recherche fondamentale de l'INSERM (6 laboratoires, 870 m²), des laboratoires de recherche et développement du Centre Hospitalier Universitaire de Montpellier (4 laboratoires, 876 m²), des structures de transformation des cellules et des tissus à usage thérapeutique ainsi que des laboratoires pour accueillir des sociétés privées (5 sociétés privées, 470 m²). Ces différentes entités sont rassemblées autour de plateformes techniques communes sur une surface de 658 m². L'IRB est localisé sur le site hospitalier de St Eloi du CHU de Montpellier à proximité de l'Unité de Thérapie Cellulaire, du service d'Hématologie et d'Oncologie Médicale et du Centre d'Investigation Clinique en Biothérapie. L'IRB est situé à côté de l'institut des neurosciences INSERM qui a ouvert ses portes en 2004 (120 personnes).

A terme, l'IRB comprendra dans ses différentes structures environ 130 personnes.



Figure 1 : Schéma d'implantation de l'Institut de Biothérapie sur le site du CHU de Montpellier

2. Projets Scientifiques et médicaux de l'Institut de Recherche en Biothérapie

2.1 Données récentes sur les cellules souches

La mise en place de l'Institut s'inscrit dans une progression très rapide des connaissances sur les cellules souches embryonnaires et les cellules souches tissulaires. Il est ainsi possible d'obtenir des lignées de cellules souches embryonnaires humaines (Thomson et al., 1998), de reprogrammer le génome d'une cellule adulte animal en génome de cellule embryonnaire par implantation dans un ovocyte (Wilmut et al., 1997), d'obtenir des lignées de cellules souches embryonnaires à partir de ces ovocytes modifiés (Surani, 2001).

La compréhension des mécanismes de différenciation des cellules souches embryonnaires en cellules souches plus engagées dans une voie de différenciation et en cellules différenciées fonctionnelles progresse très rapidement. Il devrait être possible dans un horizon pas trop lointain d'utiliser ces cellules souches embryonnaires pour réparer des tissus d'un individu. Un exemple est la réparation de fonctions neuronales par des cellules souches embryonnaires dans un modèle murin de la maladie de Parkinson (Kim et al., 2002).

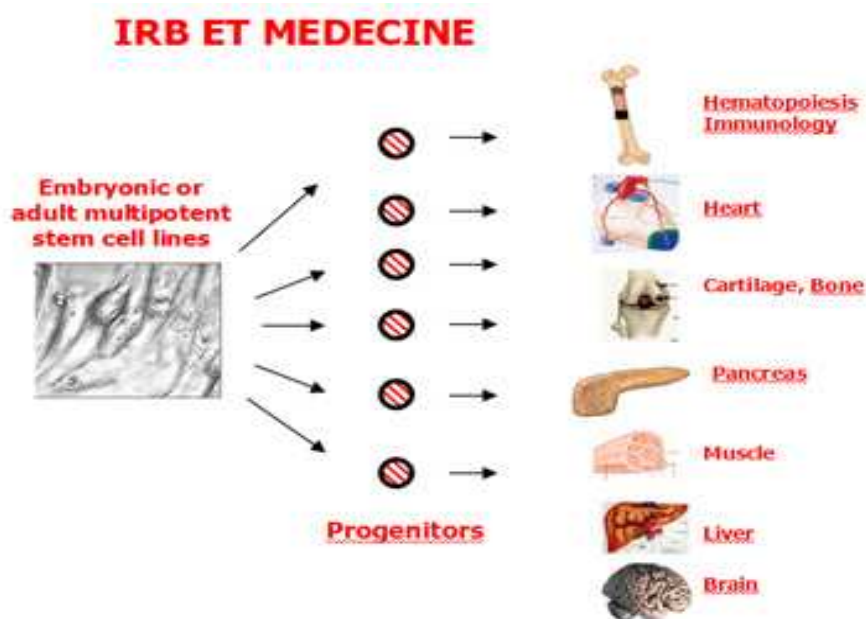


FIGURE 2 : Cellules souches multipotentielles et médecine régénératrice

Cependant l'utilisation des cellules souches embryonnaires peut poser des problèmes d'éthique. La loi Française prévoit des mesures dérogatoires pour importer des lignées de cellules souches embryonnaires et de les dériver à partir d'embryons surnuméraires obtenus par fécondation in vitro. Il en est de même en Angleterre, Belgique, Espagne, Italie, Pays Bas, Suède. Aux Etats Unis, plusieurs dizaines de lignées de cellules souches embryonnaires ont été obtenues.

Une propriété majeure des cellules souches embryonnaires est leur capacité de proliférer de façon continue in vitro et ainsi de générer de très grandes quantités de cellules différenciées de tel ou tel tissu. Chez l'animal comme chez l'homme, il n'était pas possible d'obtenir des lignées de cellules souches adultes jusqu'à la publication récente d'une série d'articles récents (Jiang et al., 2002, D'Ippolito 2004, #2236, Kogler , 2004 #2244). Ces équipes ont montré l'existence dans la moelle de sujets adultes de cellules souches proliférant de façon indéfinie in vitro et ayant une capacité de génération multipotentielle de différents tissus. Mais ces résultats sont contestés. Par contre, les données révolutionnaires du groupe Japonais de Yamanaka sont maintenant étendues et confirmées par cette équipe et par d'autres équipes. Chez la souris, seuls quatre gènes (Oct4, Sox2, myc, Klf4) peuvent conférer des propriétés de cellules souches embryonnaires à des cellules somatiques (Okita, et al 2007, Takahashi and Yamanaka 2006). Ces données ont été étendues à d'autres espèces et en particulier à l'homme. La sécurisation et la reproductibilité du processus de dé-différenciation avec la surexpression transitoire de gènes, pouvant être des oncogènes, doivent être maîtrisées. Mais des barrières majeures sont franchies, ce qui ouvre un champ énorme de reprogrammation des cellules somatiques d'un patient en cellules souches ayant des capacités de prolifération importante et de génération de l'ensemble des tissus de l'organisme.

Cellules différenciées : un exemple donné par l'immunothérapie anti-tumorale

Les cellules différenciées peuvent aussi être importantes pour la médecine régénératrice. Les cellules dendritiques ou les lymphocytes T sont les exemples les plus prometteurs (Ridgway

2003). La connaissance de la biologie des cellules dendritiques augmente très rapidement et rend possible le développement de nouvelles stratégies thérapeutiques (Banchereau and Palucka 2005). Des régressions tumorales impressionnantes ont été obtenues chez des malades atteints de mélanome réfractaire aux traitements conventionnels (Dudley, et al 2005). Dans cet essai, des milliards de lymphocytes T sont produits in vitro et injectés aux patients comme cellules médicaments.

D'autres voies médicales progressent activement : la réparation du cartilage à l'aide de chondrocytes amplifiés, la réparation du pancréas avec des îlots de Langerhans, la réparation cardiaque avec les cellules musculaires ou les cellules de la moelle osseuse. Désormais, nous sommes face à un véritable challenge scientifique, technologique et médical, qui pourrait offrir aux patients dans les années à venir des possibilités de réparation de tissus ou d'organes déficients.

Références :

- Banchereau, J. & Palucka, A.K.** (2005) Dendritic cells as therapeutic vaccines against cancer. *Nat Rev Immunol*, 5, 296-306.
- Dudley, M.E.,** Wunderlich, J.R., Yang, J.C., Sherry, R.M., Topalian, S.L., Restifo, N.P., Royal, R.E., Kammula, U., White, D.E., Mavroukakis, S.A., Rogers, L.J., Gracia, G.J., Jones, S.A., Mangiameli, D.P., Pelletier, M.M., Gea-Banacloche, J., Robinson, M.R., Berman, D.M., Filie, A.C., Abati, A. & Rosenberg, S.A. (2005) Adoptive cell transfer therapy following non-myeloablative but lymphodepleting chemotherapy for the treatment of patients with refractory metastatic melanoma. *Cancer immunotherapy: moving beyond current vaccines. J Clin Oncol*, 23, 2346-2357.
- Jiang, Y.,** Vaessen, B., Lenvik, T., Blackstad, M., Reyes, M. & Verfaillie, C.M. (2002) Multipotent progenitor cells can be isolated from postnatal murine bone marrow, muscle, and brain. *Exp Hematol*, 30, 896-904.
- Kim, J.H.,** Auerbach, J.M., Rodriguez-Gomez, J.A., Velasco, I., Gavin, D., Lumelsky, N., Lee, S.H., Nguyen, J., Sanchez-Pernaute, R., Bankiewicz, K. & McKay, R. (2002) Dopamine neurons derived from embryonic stem cells function in an animal model of Parkinson's disease. *Nature*, 418, 50-56.
- Okita, K.,** Ichisaka, T. & Yamanaka, S. (2007) Generation of germline-competent induced pluripotent stem cells. *Nature*.
- Ridgway, D.,** (2003) The first 1000 dendritic cell vaccinees. *Cancer Invest*, 21, 873-886.
- Surani, M.A.** (2001) Reprogramming of genome function through epigenetic inheritance. *Nature*, 414, 122-128.
- Takahashi, K. & Yamanaka, S.** (2006) Induction of pluripotent stem cells from mouse embryonic and adult fibroblast cultures by defined factors. *Cell*, 126, 663-676
- Thomson, J.A., Itskovitz-Eldor, J.,** Shapiro, S.S., Waknitz, M.A., Swiergiel, J.J., Marshall, V.S. & Jones, J.M. (1998) Embryonic stem cell lines derived from human blastocysts. *Science*, 282, 1145-1147.
- Wilmut, I., Schnieke, A.E.,** McWhir, J., Kind, A.J. & Campbell, K.H. (1997) Viable offspring derived from fetal and adult mammalian cells. *Nature*, 385, 810-813.

2.2 Projets scientifiques et médicaux de l'IRB

Notre stratégie est de développer :

- Une recherche fondamentale, pour identifier les mécanismes essentiels de production

de cellules capables de réparer les tissus in vivo.

- Une recherche physiopathologique, de manière à identifier les anomalies tissulaires à réparer et les propriétés des cellules à injecter pour corriger ces anomalies. En particulier, il est important de parvenir à une réparation à long terme des tissus in vivo, ce qui requiert une greffe de cellules avec une durée de vie longue tout en évitant une prolifération ou une différenciation incontrôlée de ces cellules.
- Une recherche de transfert, pour produire de façon reproductible des cellules à visée clinique. Ceci requiert l'identification des paramètres majeurs (milieu de culture, facteurs de croissance, produits chimiques) qui sont nécessaires à la production de cellules en milieu complètement défini et à grande échelle
- Une recherche clinique pour étudier les propriétés cliniques des cellules médicaments dans des essais thérapeutiques de phase I-II-III.
- Des prises de brevets et des coopérations avec des compagnies privées pour développer des essais thérapeutiques.
- La maîtrise des coûts de production. Un projet scientifique et médical doit conduire à une application thérapeutique en 5-10 ans et déboucher à médicament commercialisable. La conception des travaux de recherche doit intégrer ce paramètre coût dès le départ. Les choix réalisés dans une recherche fondamentale pourront s'avérer critiques pour le coût final d'un médicament en médecine régénératrice.

Les équipes de recherche et cliniques du CHU et du Centre Régional de Lutte contre le Cancer de Montpellier suivantes ont déclaré leur intérêt en rejoignant l'IRB :

- Les cancers avec le développement de thérapeutiques ciblées,
 - o Myélome Multiple : Pr. B. Klein et Pr. J. F. Rossi (INSERM U1040)
 - o Transplantation allogénique dans les cancers avec leucémie aiguë: Dr. M. Villalba, Dr. P Ceballos et Dr. N. Fegueux (CNRS, IGMM).
- Identification des cellules rares dans les cancers et les maladies infectieuses: Dr. J. P. Vendrell (CHU Montpellier)
- La fécondation in vitro et l'embryologie les cellules souches pluripotentes, la génération de gamètes avec l'obtention de nouvelles lignées de cellules ES et la compréhension des mécanismes contrôlant leur maintenance, différenciation précoce ainsi que les mécanismes impliqués dans la fécondation in vitro des ovocytes : Pr. S. Hamamah et Dr. J. De Vos (INSERM U1040).
- La médecine régénératrice :
 - o Le diabète avec la greffe de cellules sécrétant de l'insuline ou de cellules souches chez les patients atteints de diabète de type I qui sont peu contrôlés par les traitements par l'insuline. Dr. S Dalle, Pr. E. Renard et Dr. A. Wojtusciszyn.

- Les atteintes hépatiques avec la réparation des tissus hépatiques avec des cellules souches hépatiques. Dr. P. Maurel, Dr. M. Daujat, Pr. P. Blanc et Pr. F. Navarro (INSERM U1040).

L'IRB peut accueillir 10 projets de recherche et favorise le développement de biothérapies dans d'autres instituts de Montpellier à travers des collaborations et en donnant accès aux plate-formes techniques de l'IRB aux équipes extérieures. Pour être développé dans l'IRB, un projet devra être mené par un clinicien et un scientifique.

3. Direction de l'IRB, départements, conseil scientifique et organisation

3-1. Comité de direction.

Le Comité de Direction est l'instance qui définit les règles communes d'organisation, de fonctionnement, d'hygiène et de sécurité de l'I.R.B.

Le Comité de Direction est composé :

- du Directeur de l'I.R.B.
- du Secrétaire Général de l'I.R.B.
- des responsables des laboratoires de biologie hospitalière
- des responsables des équipes de recherche et laboratoires académiques implantés dans l'I.R.B.
- des responsables des plates-formes techniques
- des responsables des sociétés privées.

Le Comité de Direction est réuni tous les mois par le Directeur de l'I.R.B.

3-2. Directeur de l'IRB

Le directeur de l'IRB est le Professeur Bernard Klein. Il a été nommé par le directeur du CHRU de Montpellier après un appel d'offre international, une évaluation des candidats par le Conseil Scientifique Européen et agrément par les responsables de l'INSERM et de l'Université Montpellier I.

Les missions du directeur sont :

- de définir la stratégie médicale et scientifique de l'IRB en médecine régénératrice en accord avec la labellisation des structures de recherche par l'INSERM et l'Université Montpellier I et l'implantation des laboratoires hospitaliers par CHRU de Montpellier
- d'organiser les appels à projets pour le recrutement des équipes de recherche fondamentale (y compris équipes "Avenir")
- de superviser la valorisation des projets de recherche et du transfert technologique en particulier avec les sociétés privées hébergées dans l'IRB
- de promouvoir et développer les thèmes de recherche de ses propres équipes
- de superviser la gestion financière de l'Institut dans le respect des règles du CHRU, de préparer le budget et de gérer les fonds extérieurs reçus pour le fonctionnement général de l'IRB
- de gérer les moyens humains, techniques et financiers du centre.

3-3. Organisation

L'organisation et la gestion de l'IRB sont définies par un règlement intérieur qui est approuvé par :

- Le Directeur Général du CHRU
- Le Président Directeur Général de l'INSERM
- Le Président de l'Université Montpellier I.

4. Laboratoires de recherche fondamentale, laboratoires R&D du CHU, plateformes techniques.

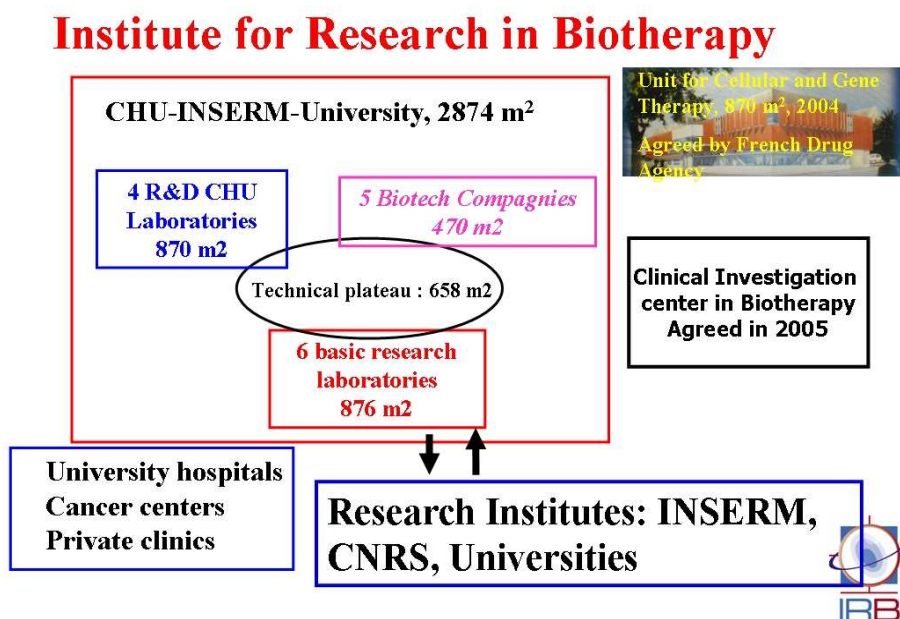


Figure 1 : Carte de l'institut de recherche en biothérapie. Ouvert en Décembre 2007.

L'Institut comprend :

- **6 modules de recherche INSERM** de 876 m² SU permettant d'accueillir 50 personnes regroupées autour de zones techniques communes. Les laboratoires INSERM intègrent les unités INSERM agréées par l'INSERM et en particulier l'Unité U1040.
- **5 Laboratoires de Recherche et Développement** du CHRU de Montpellier (870 m² SU) :
 - o Laboratoire de Biologie de la Cellule Souche disposant des automates de purification des cellules souches, des structures de culture à long terme.
 - o Laboratoire de Suivi des Thérapeutiques Nouvelles en particulier de suivi des vaccinations anti-tumorales avec mise en place des techniques de détection de

cellules sécrétrices de protéines par Elispot, lecteur Elispot, appareil de PCR quantitative.

- Laboratoire d'isolement des îlots de Langarhans.
- Laboratoire de Biochimie et Protéomique Clinique.
- Laboratoire de Détection des Cellules Rares Circulantes

Les missions de ces laboratoires sont :

- De réaliser une activité hospitalière, à raison de 30 % de leur activité
 - De développer la recherche translationnelle en liaison avec les projets de l'IRB
 - De donner l'accès aux technologies de pointe (cytométrie et puces à ADN de très haute densité) aux équipes de recherche de la Région Languedoc-Roussillon, nationales et internationales, et d'intégrer ces technologies dans les réseaux européens.
 - De réaliser des prestations de service pour des sociétés privées.
- **Une plate-forme de Cytométrie en flux** disposant d'un trieur FacsAria et d'un trieur 10 couleurs MoFlow ASTRIOS et de 2 cytomètres en flux 9 couleurs
 - **Une zone commune** de 681 m² SU, avec une laverie, 2 salles de réunion, 2 laboratoires en confinement P3, salle d'imagerie moléculaire avec un séquenceur, salle d'imagerie cellulaire et d'analyse d'images.

5. Les compagnies privées

L'IRB peut accueillir 5 compagnies privées (470 m²).

Chaque compagnie dispose d'un espace indépendant de 100 m² avec accès sécurisé. Il comprend un laboratoire conventionnel de 60 m² et une pièce de culture en confinement P2 et des bureaux.

Ces compagnies privées ont accès aux plateformes techniques communes et aux salles de réunion. L'IRB accueillera en priorité les compagnies capables de développer des applications thérapeutiques mises au point par l'IRB et brevetées par le CHU de Montpellier et ses partenaires. Ces compagnies trouveront les financements nécessaires pour réaliser les essais cliniques. Les compagnies auront également accès à l'Unité de Thérapie Cellulaire (870 m²) qui comprend un laboratoire P3 pour usage thérapeutique, 9 salles propres de classe 10000 (375 m²) et une grande salle de cryogénie. Cette unité de thérapie cellulaire dispose des infrastructures nécessaires pour la purification et la transformation des cellules, en accord avec l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSAPS). Ces compagnies bénéficieront aussi du Centre d'Investigation Clinique et des départements de recherche biologique et clinique du CHRU et de la région.

7. Publications, brevets et essais cliniques

L'IRB a établi des règles de transparences pour évaluer le développement de la recherche fondamentale et clinique.

Chaque année, la production de chaque équipe est affichée sur notre site web : nombre de publications dans le top 10, brevets, mise en place de nouveaux essais cliniques, création d'entreprise...

Cette évaluation est obligatoire pour que les établissements puissent justifier leur investissement dans l'IRB.

8. Partenaires et Contacts

Directeur de l'IRB

Professeur Bernard KLEIN.

b-klein@chu-montpellier.fr ou bernard.klein@inserm.fr

Institut de Recherche en Biothérapie

CHU Montpellier Hôpital Saint-Eloi

80, av. Augustin Fliche.

34295 Montpellier Cedex 5

Tel. : 04 67 33 01 90

Fax : 04 67 33 01 13

Adresse de messagerie de l'I.R.B. : irb@chu-montpellier.fr

Secrétaire Général

M Gaétan BERTHAUD

Tel : 04 67 33 02 99

g-berthaud@chu-montpellier.fr

Secrétariat CHRU

Mme Joëlle MEIRARGUES

Tel : 04 67 33 01 48

j-meirargues@chu-montpellier.fr

Mme Annie COTTET

Tel : 04 67 33 01 00

a-cottet@chu-montpellier.fr

Secrétariat Unité INSERM U1040 - UM I

Mme Monique FREI

Tel : 04 67 33 04 55

monique.frei@inserm.fr

Mme Stéphanie VEZINHET

Tel : 04 67 33 04 56

stephanie.vezinheth@inserm.fr

Magasin I.R.B.

Mme Monique SAUNIER

Tel : 04 67 33 04 57

monique.saunier@inserm.fr

CHU Montpellier :

- ▶ Unité de Thérapie Cellulaire et Génique : Dr. John DE VOS
- ▶ Centre d'Investigation Clinique : Pr. Jean-François ROSSI

Partenaires Montpelliérains :

- ▶ IGMM
- ▶ IGH
- ▶ IGF

Partenaires Français :

- ▶ Etablissement Français du Sang (EFS).
- ▶ Canceropole Grand Sud Ouest.
- ▶ Orpheme. Orpheme est le pôle de compétitivité pour les maladies émergentes et orphelines.

Associations caritatives :

- ▶ Ligue contre le Cancer.
- ▶ AFM. Association Française contre les Myopathies.
- ▶ Association Guillaume Espoir. Association pour le don de moelle osseuse.

Partenaires Européens.

L'IRB a pour priorité de s'intégrer dans un réseau Européen de Biothérapie.

Avec le financement de la Région Languedoc-Roussillon et de l'Agglomération de Montpellier



GUILLAUME ESPOIR
ASSOCIATION POUR LE DON DE MOELLE

