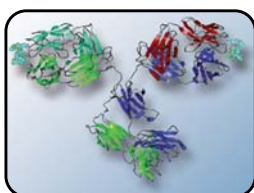


PX Therapeutics

The Protein'expert group



*Développement de protéines thérapeutiques
et d'anticorps monoclonaux des phases R&D
à la production de lots cliniques*



Les Services de Recherche et de Production de Protéines Recombinantes



Chaque programme proposé fait l'objet d'une évaluation scientifique et technique en amont et s'articule autour de jalons et livrables clairement définis.

Les programmes répondent aux spécifications client et peuvent intégrer tout ou partie des compétences de la plateforme :

- Synthèse de gène et Biologie Moléculaire (mutagenèse incluse)
- Ingénierie des protéines
 - Modification de la séquence protéique pour répondre à des problématiques spécifiques d'amélioration de la solubilité, du repliement de la protéine, etc
 - Définition de combinaisons pertinentes de vecteurs, peptides signaux, souches ou lignées cellulaires pour répondre à des problématiques de taux d'expression ou de solubilité.
- Reproduction de protocole transféré par le client
- Développement et optimisation des protocoles d'expression et de purification
- Mise au point de protocoles de repliement (refolding) pour les protéines insolubles
- Culture cellulaire en conditions transitoires
- Développement de lignées eucaryotes stables
- Développement de procédé de fermentation (batch, fed-batch) et mise à l'échelle des schémas de purification en vue d'un transfert en conditions pharmaceutiques ou industrielles.
- Production de lots de protéines à des échelles variées (du mg au gramme)
- Contrôles qualité
 - SDS-PAGE, Western-Blot, IEF, séquençage N-terminal, spectrométrie de masse, endotoxines, HPLC, etc

Contrats de recherche

Protein'eXpert propose également des contrats de recherche intégrant l'ensemble des étapes de la biologie moléculaire jusqu'à la fourniture de lots de protéines. Ces types de prestations permettent de développer et produire en parallèle des pipelines allant jusqu'à 40 protéines destinées à des applications diverses : cristallographie, études chez l'animal, tests in vitro, etc.

Systèmes d'expression

Notre équipe possède une expertise sur l'ensemble des systèmes d'expression :

- bactériens (*E. coli*)
- levures (*Saccharomyces cerevisiae*, *Pichia pastoris*)
- baculovirus / cellules d'insectes
- cellules eucaryotes (CHO, HEK, COS, etc.)

Assurance Qualité

Toutes les opérations sont effectuées selon les standards ISO 9001 et répondent aux critères requis par les industries pharmaceutiques et diagnostiques.

Les Services de Développement et Production d'Anticorps Monoclonaux.



PX' Monoclonals se distingue des autres sociétés de service par sa volonté de proposer :

1. des approches originales et pertinentes pour répondre à des problématiques de génération d'anticorps murins contre des épitopes faiblement immunogènes ou rares ainsi que pour permettre l'immunisation de souris même en l'absence d'immunogènes de qualité ou en quantité suffisante.
2. des stratégies de développement d'anticorps humanisés à vocation thérapeutique en mode « fee for service » reposant principalement sur du savoir-faire et non pas sur des technologies propriétaires, l'objectif de cette stratégie étant de réduire le niveau de propriété intellectuelle associé au produit final au strict minimum, dans un souci de valorisation de l'anticorps thérapeutique pour le client.

1. Génération d'anticorps monoclonaux murins

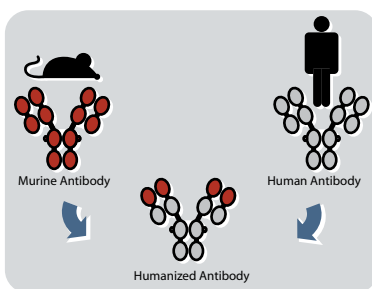
En terme de génération d'anticorps murins de haute affinité, PX' Monoclonals propose les activités suivantes, certaines d'entre elles pouvant être optionnelles en fonction des besoins et du matériel transféré par le client.

- Protocoles d'immunisation de souris adaptés au matériel disponible
 - . à partir d'ADN si l'immunogène est inaccessible sous forme protéique
 - . à partir de peptides ou protéines si disponibles . à partir de cellules transfectées
- Stratégie d'immunisation soustractive pour l'obtention d'anticorps dirigés contre des épitopes rares ou faiblement immunogènes.
 - . Exemple : discrimination d'anticorps dirigés contre des multimères versus monomères, contre une protéine mutante versus une protéine sauvage, contre une protéine humaine versus une protéine murine présentant des homologies de séquence, etc.
- Fusion avec des cellules myélomateuses, génération et criblage d'hybridomes
 - . Développement de méthodes de criblage primaire en interne : Western-Blot, ELISA, etc.
 - . Réalisation de criblage secondaire par le client
- Clonage et caractérisation des hybridomes producteurs
- Production et purification de lots d'anticorps (optionnel)
- Autres prestations sur demande.

2. Développement d'anticorps monoclonaux humanisés

PX' Monoclonals propose 3 approches différentes permettant l'accès à des anticorps chimériques, humanisés ou humains destinés à des applications thérapeutiques :

- A. Approche d'ingénierie moléculaire : clonage RT-PCR de la partie variable de l'anticorps, optimisation de gène et sous-clonage dans des vecteurs d'expressions adaptés pour la production en cellules CHO (base TR, CMV promoteurs), chimérisation des parties constantes humaines Ig, humanisation basée sur des données de biologie structurale pour optimiser l'absence d'immunogénicité des leads.
- B. Développement de souris humanisées permettant de produire des anticorps partiellement humanisés (Programme de R&D HuS'MAP réalisé en collaboration avec Genoway).
- C. Développement d'anticorps humains à partir de lymphocytes B humains isolés de patients séroconvertis dans le cadre d'une infection (Programme de R&D HuS'MAP réalisé en collaboration avec L'Inserm).



Les Services de production pharmaceutique

L'établissement pharmaceutique PX'Pharma permet de réaliser l'ensemble des opérations nécessaires à la production et à la libération de lots cliniques de protéines thérapeutiques selon les normes des Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF/GMP). Les lots cliniques libérés sont compatibles avec les standards de l'EMA et de la FDA.

Actuellement PX'Pharma dispose d'une unité de fabrication dédiée aux systèmes d'expression bactéries et levures ainsi que d'un laboratoire de contrôle qualité. La plateforme de production dispose d'un bioréacteur de 30L permettant de traiter jusqu'à 100L de biomasse via plusieurs cycles de fermentation. Cette capacité de production permet de répondre à la majorité des besoins de production de protéines thérapeutiques et vaccins recombinants pour des phases cliniques I et II.



Les services proposés par PX'Pharma sont les suivants :

- Production et caractérisation de banques de cellules (Master Cell Bank / Working Cell Bank)
- Développement et validation des méthodes analytiques
- Mise à l'échelle des procédés de production et réalisation de lots techniques
- Production de lots précliniques
- Production et libération de lots cliniques petite échelle
- Production et libération de lots cliniques grande échelle et pour le marché via notre partenaire Althea Technologies (www.altheatech.com)
- Formulation et répartition assurées par un réseau de partenaires qualifiés
- Accompagnement réglementaire tout au long de la vie du projet

Notre valeur ajoutée

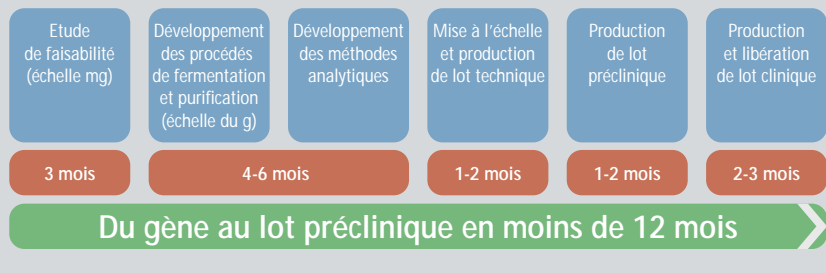
- La compréhension scientifique et réglementaire des projets pharmaceutiques
- L'accompagnement depuis les phases amont de R&D et d'ingénierie jusqu'à la production des lots cliniques
- L'optimisation des temps de développement de candidats médicaments permis par la synergie des plateformes de recherche et de production pharmaceutique

En perspective

Dès début 2010, PX'Pharma proposera à ces clients une unité de fabrication BPF dédiée à la production de protéines et anticorps recombinants en système mammifère (lignées CHO).

Nous contacter pour plus d'informations.

Expertise PX'Therapeutics



**Une expertise
et un savoir-faire
reconnus en
production
de protéines
recombinantes
et d'anticorps
monoclonaux.**



Créée en 2000 à Grenoble par Tristan Rousselle (PDG) et Nicolas Mouz (Directeur Scientifique), PX Therapeutics, anciennement connue sous le nom de Protein'eXpert, est une société de biotechnologie qui fournit des services à haute valeur ajoutée dans le domaine du développement de bio-médicaments.

PX Therapeutics, dont les laboratoires se répartissent entre Grenoble et Lyon, propose des contrats de développement de protéines recombinantes, d'anticorps monoclonaux et de vaccins recombinants ainsi que des services de bioproduction pour des essais cliniques de phase I/II.

Au cours des dernières années, PX Therapeutics a joué un rôle extrêmement actif dans l'optimisation, le développement et la production de protéines cibles ou de candidats thérapeutiques, avec plus de 500 projets à son actif (projets clients et collaboratifs). La société a ainsi accumulé une expertise reconnue dans la production de protéines difficiles et a développé des relations de confiance avec plus de 130 clients issus de l'industrie pharmaceutique, des sociétés de biotechnologie ou encore de la recherche académique. A titre d'exemple, des sociétés et laboratoires comme Biomérieux, Galderma, Merial, le LFB, Stallergènes, Pfizer, Mymetics, OPI-EUSA, FOVEA Pharmaceuticals, le CEA, le CNRS ou encore l'INSERM nous ont accordé et continuent de nous accorder leur confiance. Depuis plusieurs années, PX Therapeutics réalise 50% de son chiffre d'affaires à l'étranger et poursuit l'objectif de renforcer son activité à l'international, notamment aux Etats-Unis avec l'ouverture d'un bureau commercial à Boston.

Aujourd'hui, PX Therapeutics souhaite également renforcer sa mission – à savoir offrir à ses clients l'accès à un haut niveau d'expertise technique, à une plateforme flexible et efficace, afin qu'ils puissent bénéficier *in fine* d'une approche englobant tous les aspects du développement de leurs projets thérapeutiques. L'un des principaux objectifs de notre équipe est en effet de garantir un transfert sans interruption depuis les phases précoces de R&D jusqu'aux phases de production préclinique et clinique.

Pour répondre à cette exigence d'expertise scientifique et d'optimisation des schémas de développement de biomédicaments, la société s'est par conséquent structurée autour de trois plateformes technologiques synergiques et parfaitement coordonnées entre elles :

- Protein'eXpert : ingénierie et développement de protéines recombinantes
- PX'Monoclonals : développement d'anticorps monoclonaux murins et humanisés
- PX'Pharma : développement analytique et production clinique de biomédicaments (BPF)

Historique

- **2000** Création de Protein'eXpert SA, société de services à façon dédiée à l'ingénierie, au développement et à la production de protéines recombinantes
- **2004** Création de la filiale PX'Pharma, établissement pharmaceutique, offrant des services de production de lots précliniques et cliniques de protéines thérapeutiques.
- **2007** Création de la filiale PX'Monoclonals à Lyon, proposant des services de développement d'anticorps murins et humanisés pour des applications de recherche, diagnostic et thérapeutique.
- **2008** Protein'eXpert devient PX Therapeutics. Cette nouvelle identité réaffirme la stratégie de la société de se positionner comme un partenaire compétent des sociétés biotech et pharma pour le développement et la production de leurs produits biothérapeutiques.

