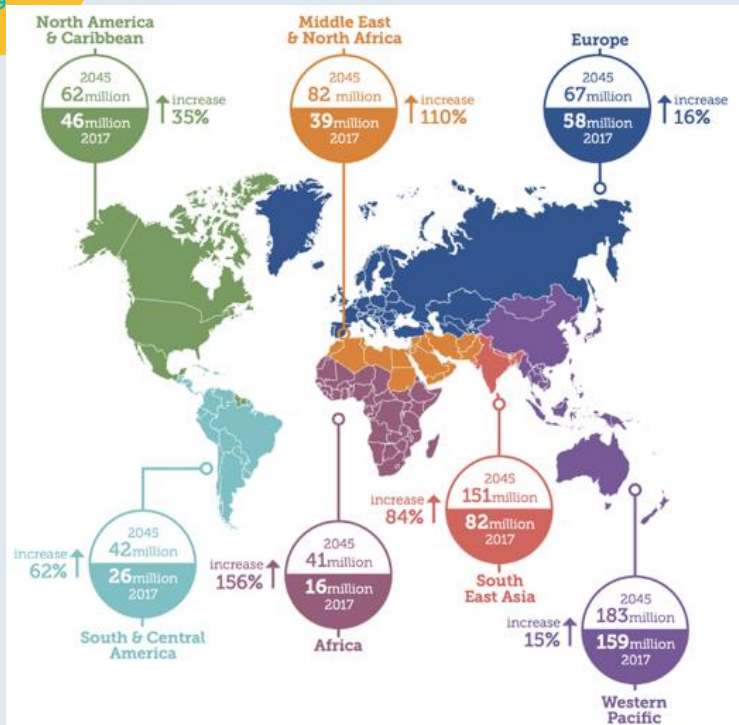


משנים משחק בריפוי הסכרת



<https://www.youtube.com/watch?v=rFbLiP8RL5Q>

השפעה עולמית



(International Diabetes Foundation 2017)

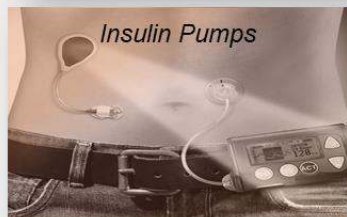
ב 2017, 425 מיליון מבוגרים (בני 20-79) חיו עם סכרת. עד ל 2045 המספר הזה יעלה ל 625 מיליון

נכון להיום, 153 מיליון חולי סכרת נדרשים טיפולי אינסולין על מנת לשרוד

הערכה היא שעלויות ישירות ועקיפות הן כ 1.7 טריליון דולר!

הטיפול המקובל

Injecting Insulin



Sensing Glucose



פתרונות של ניהול המחלה ולא ריפוי!

September 3, 2019 08:17 AM EDT Updated 10:47 AM | John Carroll | Deals, R&D



Vertex gambles \$950M on biotech buy-out, hunting a cure for diabetes

Vertex Pharmaceuticals [\\$VRTX](#) is spending close to a billion dollars to take a carefully aimed shot at curing Type 1 diabetes.

The big cap biotech is paying \$950 million in cash to bag Semma Therapeutics, a biotech company that sprung out of decades of work by Harvard professor Doug Melton. Five years ago Melton published a landmark study showing the potential for using stem cells to create insulin-producing pancreatic beta cells that were inserted in bulk into mice and successfully protected from an immune response — a breakthrough in regenerative medicine.

Semma's team has been doing the [preclinical](#)

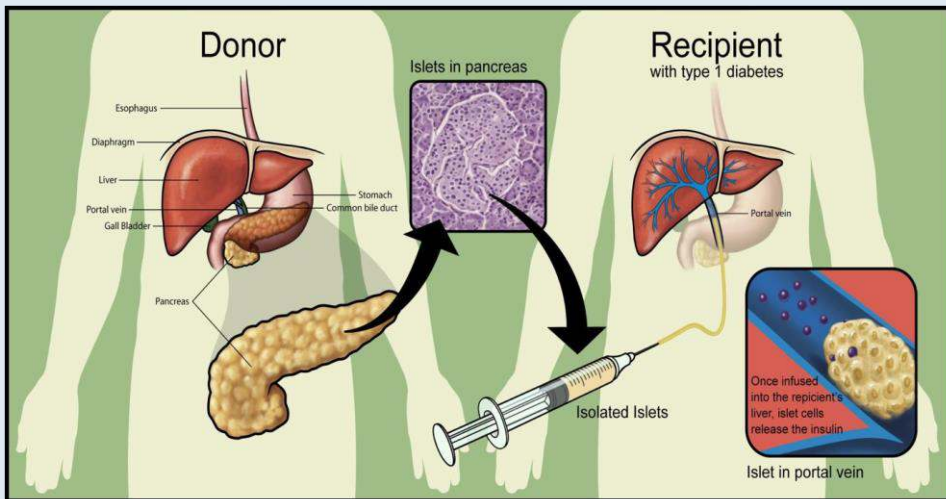


Doug Melton *Harvard*

תהליך ריפוי פוטנציאלי אך לא יעיל



Insulin producing cell transplantation - Edmonton Protocol



תהליך

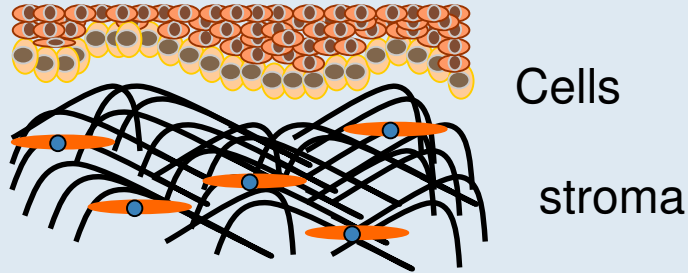
- תאים מייצרי אינסולין מופקים ומבודדים מתורם
- התאים המופקים מושתלים בתהליך ניתוחי לתוך הכבד של החולה
- התאים המושתלים בכבד מתחילים לייצר אינסולין ולהפריש לדם

אתגרים

- שרידות תאים נמוכה מאוד
- החולים מצריכים פרוצדורות חוזרות
- מצרך כמויות גדולות מאוד של תאים
- סיכון של פרוצדורה ניתוחית



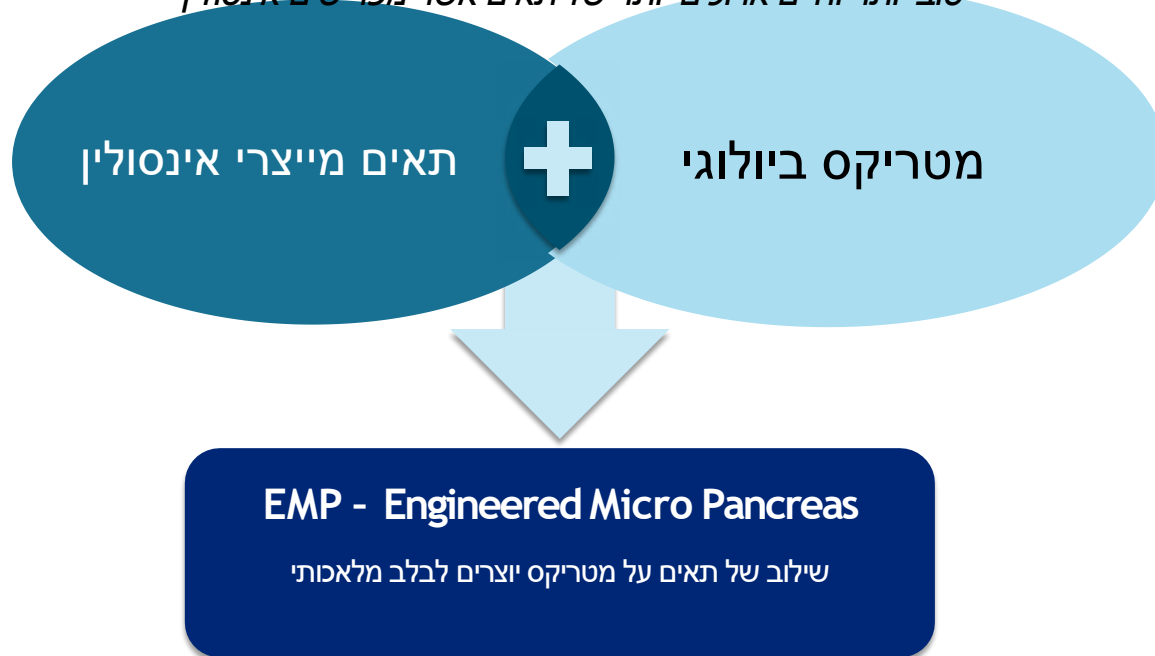
הקבוע הביולוגי



בגוף שלנו התאים תמיד עטופים במעטפת חלבונית של מטריקס חוץ תאי. מעטפת זאת מאפשרת לתאים לחיות הרבה זמן ולתפקד הרבה יותר טוב.

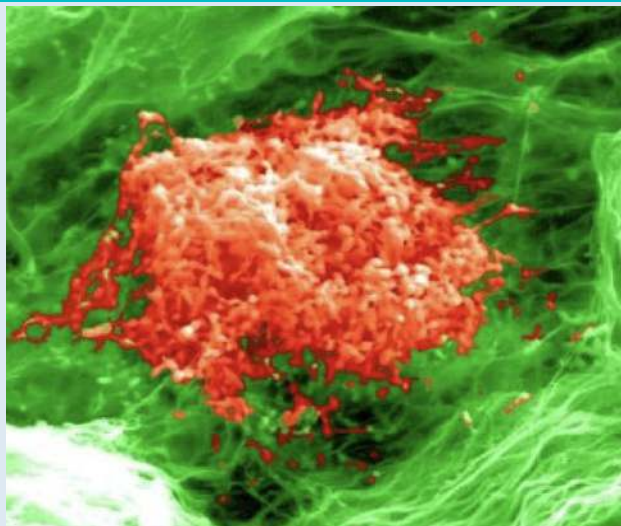
EMP – Engineered Micro Pancreas

בטאלין מנצלת את היכולת הטבעית של מטריקס חוץ תאי ביולוגי להקנות תמיכה לתפקוד טוב יותר וחיים ארוכים יותר של תאים אשר מפרישים אינסולין



המטריקס החוץ תאי

Micro-Organ-Matrix (MOM)

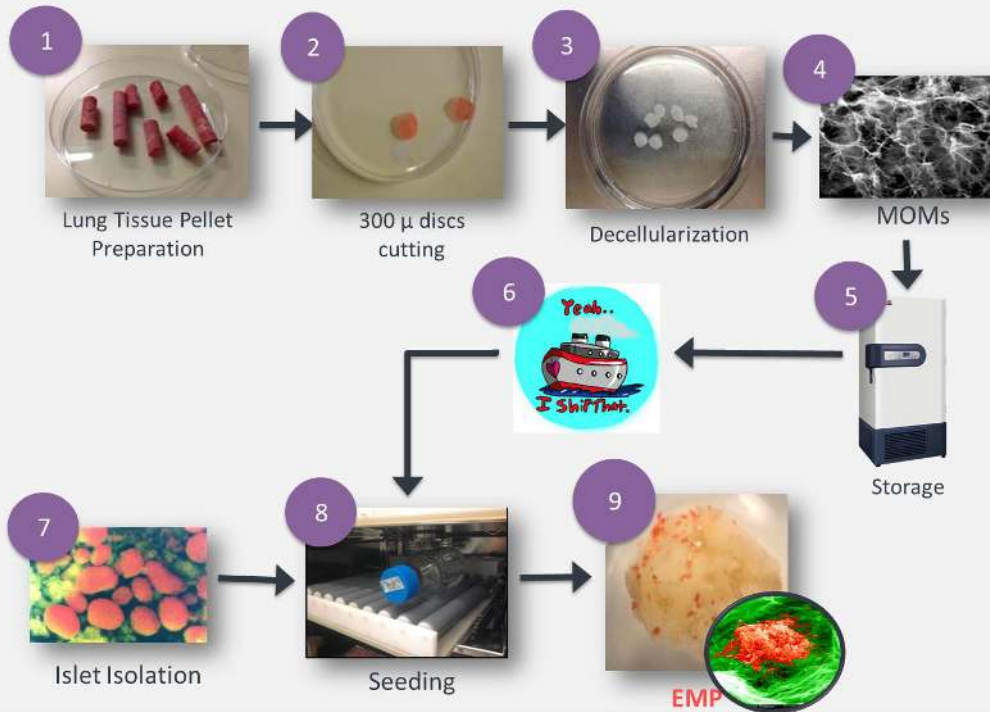


אדום : תא מפריש אינסולין
ירוק : המטריקס החוץ תאי

- המטריקס של בטאלין מיוצר מריאות של חזיר.
- חלק מהתהליך הוא ניקוי כל תאי החזיר החוצה ומה שנשאר זה רק המטריקס חזיר הינה חיה מאוד
- מקובלת לצורך שימוש בבני אדם כגון שסתומים של הלב, כחוסים ועוד

הטכנולוגיה של בטאלין

(EMP – Engineered Micro Pancreas)

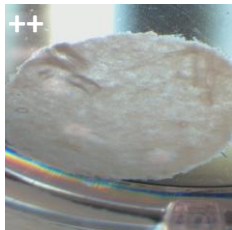


מערכת בקרת איכות של יצור המטריקס

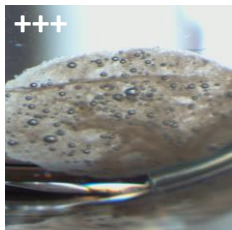
QC Assays: Evaluate shape, basal membrane integrity, percentage of remaining cells and function of MOMs generated with Betalin's cutting machine

צורה

MO

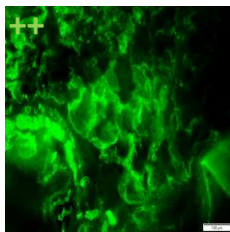


MOM

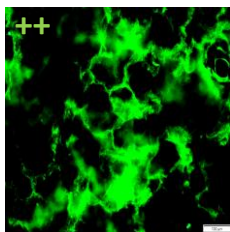


שלמות החלבונית

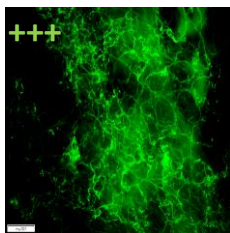
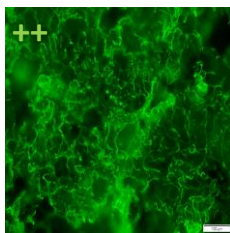
MO



MOM

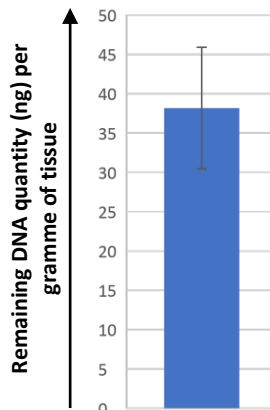


Laminin



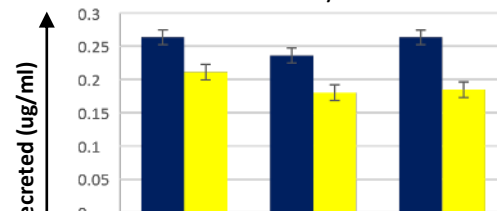
Elastin

רמת הניקיון מתאי חזיר

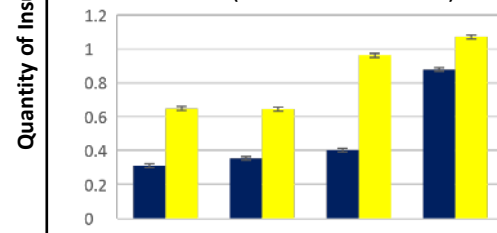


פעילות

Monolayer



3D (MOM + Min6 cells)



יתרונות הטכנולוגיה

1. ייצור אינסולין ברמה גבוהה יותר
2. הורדת תמותה של החיים
3. תגובה מופחתת של מערכת החיסון
4. הורדה משמעותית של עלות הטיפול
5. הקטנה של סיכוני תהליך כירורגי
6. מתאים למרפאות חוץ כי אינו מצריך אשפוז



מוצרי בטאלין בפיתוח

MOM מטריקס טבעי לצורך השתלה בריפוי תאי

EMP-1 מיקרו לבלב שהוא שילוב של מטריקס ותאים מתורמי איברים לצורך ריפוי של חולי סכרת

β -EMP מיקרו לבלב שהוא שילוב של מטריקס ותאי גזע לצורך ריפוי של חולי סכרת

EMP-R מיקרו לבלב שהוא שילוב של מטריקס ותאים מתורמי איברים לצורך מחקר של תרופות חדשות



תוצאות ניסויים יצירת כלי דם באזור ההשתלה

EMP1's

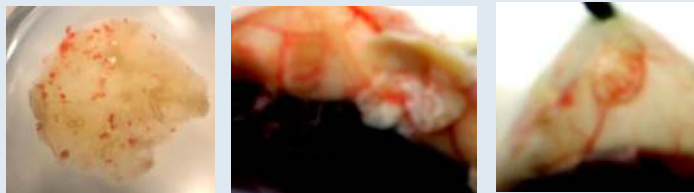


EMPs readily vascularized (as in the body accepts the EMP through the formation of blood vessels throughout the EMP) after implantation into hosts. This results in **significant reduction of islet mortality**.

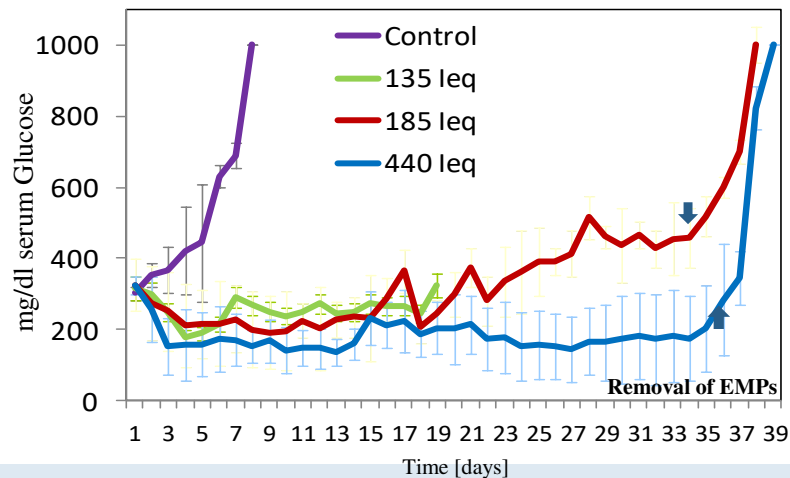
תוצאות ניסויים

ריפוי עכברים סוכרתיים

EMP הושתלו בעכברים סוכרתיים



- ריפויי הצליח עם פי חמש פחות תאיים בהשוואה לתאים ללא המטריקס- יעילות גבוהה יותר
- EMP הפך להיות מרושת עם כלי הדם אחרי ההשתלה



מוצרי בטאלין בפיתוח

MOM מטריקס טבעי לצורך השתלה בריפוי תאי

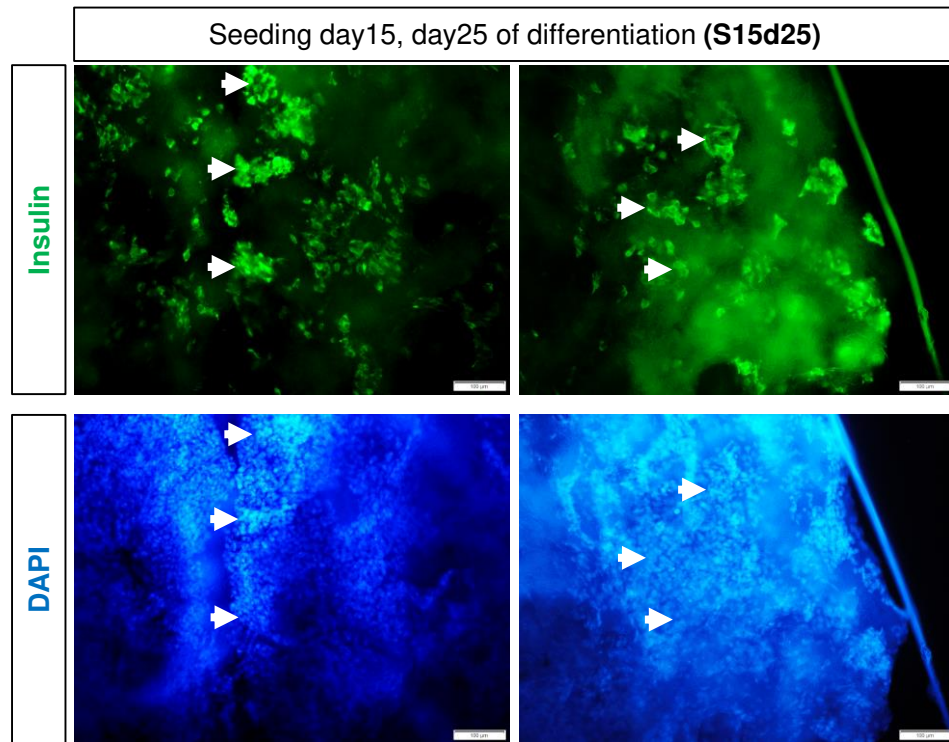
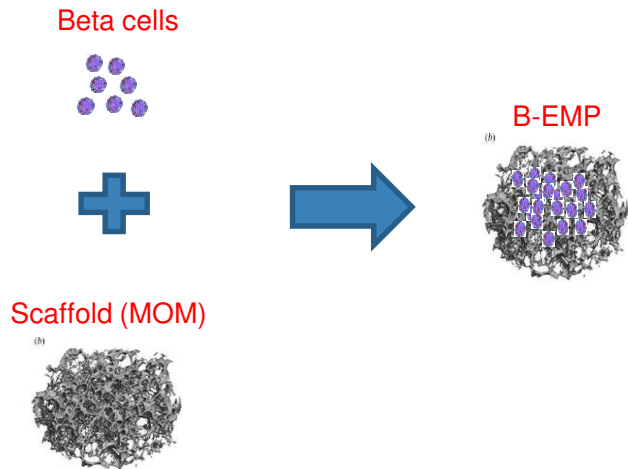
מיקרו לבלב שהוא שילוב של מטריקס ותאים **EMP-1**
מתורמי איברים לצורך ריפוי של חולי סכרת

מיקרו לבלב שהוא שילוב של מטריקס ותאי גזע **β -EMP**
לצורך ריפוי של חולי סכרת

מיקרו לבלב שהוא שילוב של מטריקס ותאים **EMP-R**
מתורמי איברים לצורך מחקר של תרופות חדשות



β -EMP הפיכת תאי גזע לתאים מפרישים אינסולין



MOM improves beta cell differentiation

מוצרי בטאלין בפיתוח



MOM מטריקס טבעי לצורך השתלה בריפוי תאי

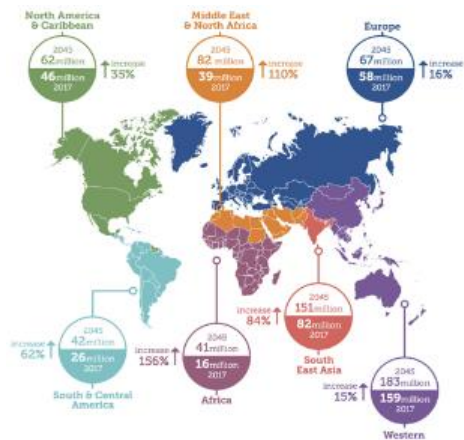
EMP-1 מיקרו לבלב שהוא שילוב של מטריקס ותאים מתורמי איברים לצורך ריפוי של חולי סכרת

β -EMP מיקרו לבלב שהוא שילוב של מטריקס ותאי גזע לצורך ריפוי של חולי סכרת

EMP-R מיקרו לבלב שהוא שילוב של מטריקס ותאים מתורמי איברים לצורך מחקר של תרופות חדשות



ב 2017, 425 מיליון מבוגרים (בני 20-79) חיו עם סכרת. עד ל 2045 המספר הזה יעלה ל 625 מיליון



Global Diabetes Drug Market

Adapted from International Diabetes Foundation 2017

ב 2019, שוק של תאי לבלב למחקר של תרופות חדשות היה 4 מיליארד דולר

Year	Worldwide Diabetes Therapy Market (Billion)	Percentage of the Spending on Human Pancreatic Islets Screening Alone for Diabetes Drug Discovery (%)	Worldwide Human Pancreatic Islets Screening Alone for Diabetes Drug Discovery Market (Billion)
2011	\$26.3	5%	1.3
2012	\$30.2	5%	1.5
2013	\$34.8	5%	1.7
2014	\$40.0	5%	2.0
2015	\$46.0	5%	2.3
2016	\$52.9	5%	2.6
2017	\$60.8	5%	3.0
2018	\$70.0	5%	3.5
2019	\$80.5	5%	4.0
2020	\$92.5	5%	4.6

Global Market for Diabetes Drug Discovery

Adapted from VisionGain's Global Diabetes Drugs Market 2017-2027

**Current products for
Diabetes drug testing**

Product	Description	Comparison to Io-EMP
β-cell insulinoma lines	Genetically transformed human or rodent β-cells	Proliferative cells with inconsistent insulin secretion
Rodent Islets	Freshly isolated islets from rodent animal models (mice, rat, etc)	Morphological and functional different from human islets, poor predictors of medicinal outcomes in humans
β cells from stem cells	β cells developed in vitro from hESCs or iPSC	Low and inconsistent production of insulin and extremely high costs
“Naked” Human Islets	Freshly isolated islets from human cadaveric donors	Very limited “shelf-life” of only 7-10 days, inconsistent quality and unpredictable supply

נכון להיום, המודלים המשמשים כיום למחקר אינם יעילים ומובילים לשיעורי כשלון מחקרי מאוד גדולים. שימוש 9 שמודל טוב יותר המבוסס על הטכנולוגיה של בטאלין, יכולה לשפר משמעותית את התוצאות של המחקר

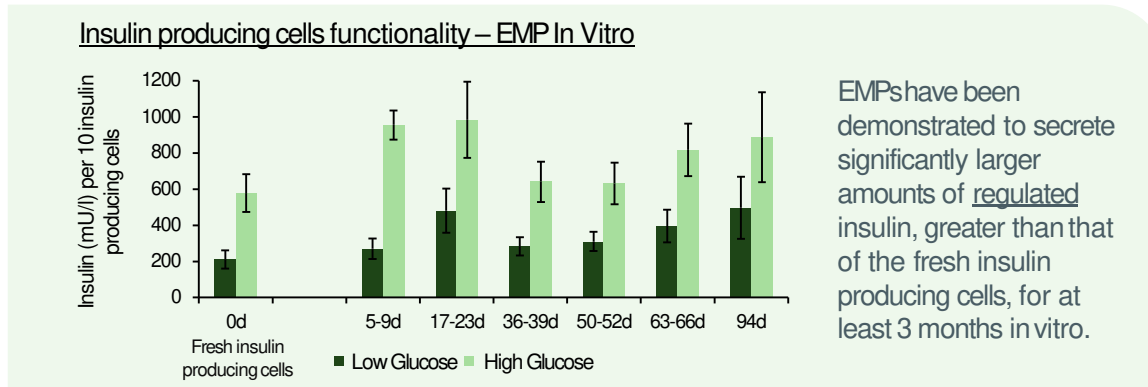
EMP-R enables efficient utilization of insulin producing cells for research purposes

Technology: EMP-R is a MOM scaffold seeded with insulin producing cells.

Application: The EMP-R technology presents a test model for the diabetes drug discovery market.

Value Proposition:

1. Insulin producing cells have longer survival rate Consistent planning of long-term R&D processes
2. Less insulin producing cells needed per test Fills existing supply gap + decreases test model costs
3. Higher accuracy of test model Lowers drug development costs



Source: Management, Management; Tissue Eng Part A. 2015 Nov;21(21-22):2691-702.

Notes: Insulin secretion was evaluated according to the presence of glucose at different concentration (low, high glucose)

lo-EMP product enables efficient utilization of isolated human islets, allowing customers to plan consistent and long-term R&D processes and reducing development costs.

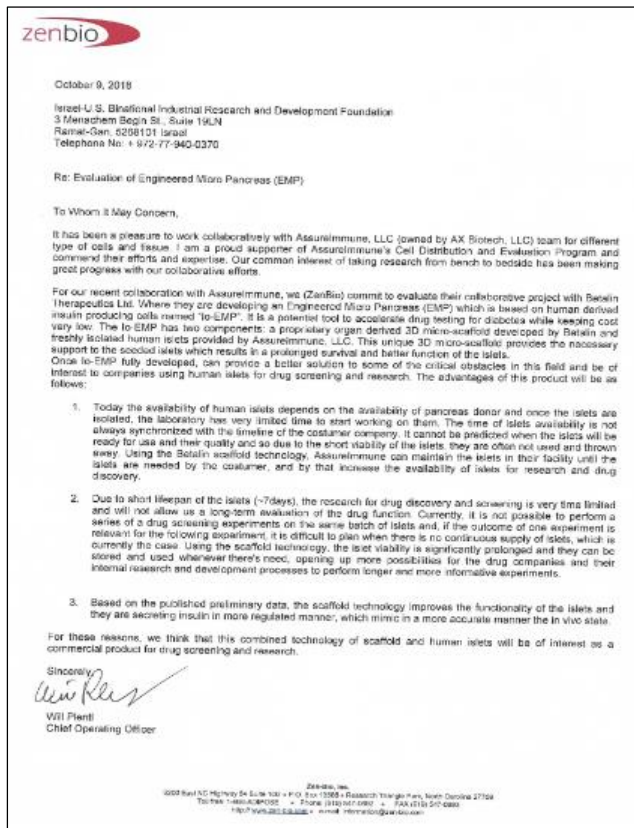
Value of lo-EMP to our Customers:

- 1) lo-EMPs **improve islets performance**, meaning fewer donor cells are required, resulting in **cost reduction**
- 2) lo-EMPs enable **long term islets stable functionality** in vitro (~3 month vs. 7 days!), ensuring efficient and reproducible R&D planning and execution
- 3) lo-EMPs enables **predictability of performance** and supply, resulting in well-defined R&D planning and management
- 4) lo-EMP will be delivered in 96-well plates, as used in standard multi assay lab equipment, resulting in less customer preparation of the assays, meaning cost reduction and time saving

lo-EMP Marketing feasibility

- AssureImmune approached potential customers and presented the lo-EMP product and its capabilities
- ZenBio (current AssureImmune's customer) expressed their interest in lo-EMP product for drug development and screening research :

“we think that this combined technology of scaffold and human islets will be of interest as a commercial product for drug screening and research”

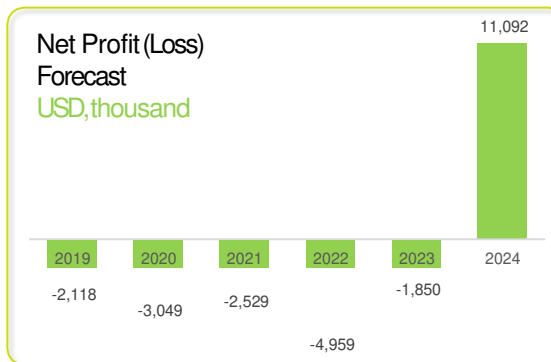
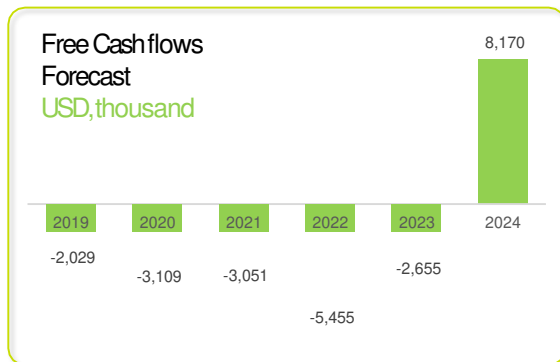
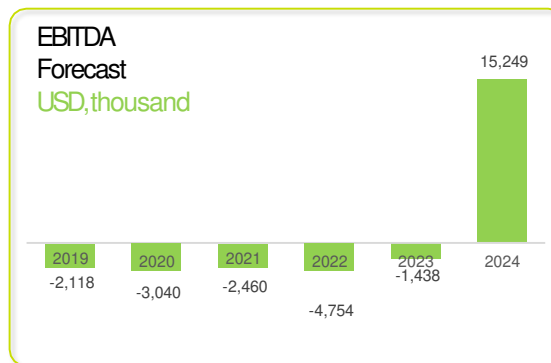
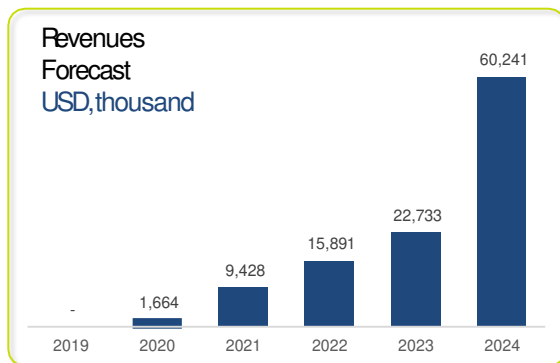


פטנטים של חברה

#	Country	Patent No.	Filing Date	Status	Scope
1	US	7,297,540	Jan. 2002	Granted	Broad scope of technology
	Europe	1471788	Jan. 2003	Granted	
	Israel	162728	Jan. 2003	Granted	
2	US	2011/0287071	Jan. 2010	Granted	EMP
	Europe	2391400	Jan. 2010	Granted	
	Israel	214376	Jan. 2010	In Examination	

תחזיות פיננסיות

Summary



תחזיות פיננסיות

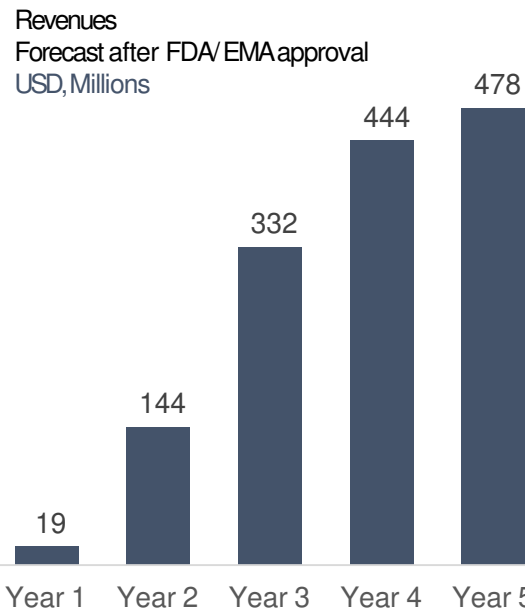
TAM - Beta EMP

End consumer price
per transplantation **\$45,000**

Wholesale price per
transplantation **\$19,273**

Number of insulin dependent
patients in developed Europe
and the US* **16.3M**

Total Addressable Market:
\$314 billion





Dr. Nikolai Kunicher, CEO

Over 10 years experience in Biotech R&D management for companies such as, ARTSaVIT and AVA Biodefender. Previous Head of Business Development at Surgical Innovation and Technology Center, Hadassah Medical Center.



Dr. Avi Treves, VP R&D

Vast experience in translational research and clinical development. Founder and CEO, Gamida Cell; CEO, Hadasit (tech transfer company of the Hadassah Medical Center)



Dr. Orit Goldman, Senior Scientist & Lab Manager

An expert in stem cell research, both fundamental and clinical, human and mouse embryology, molecular and cell biology, biochemistry, imaging, as well as translational and oncological research.



Dr. Durlacher-Betzer has extensive experience in cell culture, molecular biology and rodent research, in pre-clinical R&D. Experienced in establishing and managing new experimental systems including immuno-based in vitro and in vivo projects.



Prof. Eduardo Mitrani, *Inventor of Betalin's technology*

Professor of Developmental Biology at the Institute of Life Sciences at the Hebrew University of Jerusalem. Specializes in tissue engineering and adult tissue repair and regeneration.



Prof. Gil Leibovitz,

Senior Physician in the Endocrinology and Metabolism Service, Hadassah Medical Center, Chairman of the Diabetes mellitus study center in the Hebrew University



Prof. Stefan Bornstein

Director of the Centre for Internal Medicine and the Medical Clinic and Policlinic III at the University Hospital Carl Gustav Carus of the Technical University of Dresden as well as the medical faculty's vice dean of international affairs and development and a member of the supervisory board of the University Hospital of Dresden. He is also the chair and honorary consultant for diabetes and endocrinology at King's College London.

Prof. Sidney Altman,



NOBEL PRIZE winner in chemistry for his discoveries concerning the catalytic properties of RNA. Sterling Professor of Molecular, Cellular, and Developmental Biology and Chemistry at Yale University, specializes in molecular biology, he worked in renowned universities such as Harvard, Yale and Cambridge

Prof. Arieh Warshel,



NOBEL PRIZE winner in chemistry (2013) for the development of multiscale models for complex chemical systems. Distinguished Professor of Chemistry and Biochemistry at University of Southern California in Los Angeles, USA, also worked at Weizmann Institute of Science, Israel and at Cambridge, England.



הישגים



Best Biopharma Startup
BioMed 2017 Tel-Aviv



Best Startup
China International Entrepreneurship 2017

Non dilutive grants:

- IIA \$1,000,000
- German Israel Transselerator award of **90,000** Euro
- Israel Italy Bi-lateral grant **500,000** Euro
- FTI Horizon 2020 consortium winner of **3,400,000** Euro

הישגים



ביקור בבטאלין של חתן פרס הנובל, פרופ' סידני אלטמן



שיתופי פעולה
מחקריים

Diabetes Research Institute: FL, USA

Alberta University: Edmonton, Canada

Fujian Provincial Key Laboratory of Transplant Biology: Fujian, China

Mayo Clinic: MN, USA

Leeds University, UK

Technische Universität Dresden (TUD)

University Hospital Zurich (USZ)