Nantes, France – 21 novembre 2022, 18 heures – OSE Immunotherapeutics SA (ISIN: FR0012127173; Mnemo: OSE) annonce aujourd'hui la publication dans la revue à comité de lecture Science Advances de données issues d'un programme préclinique first-in-class avec CLEC-1, une nouvelle cible de point de contrôle immunitaire myéloïde en immunothérapie du cancer.

La collaboration académique menée avec l'équipe du Dr Elise Chiffoleau au Centre de Recherche en Transplantation et Immunologie de Nantes (1) a permis d'identifier CLEC-1 comme un point de contrôle.
CLEC-1 est un récepteur exprimé par les cellules myéloïdes inhibant les fonctions clés pro-phagocytaires et d'activation croisée des cellules T, limitant ainsi la réponse immunitaire antitumorale.

L'article, intitulé " CLEC-1 is a death sensor that limits antigen cross-presentation by dendritic cells and represents a target for cancer immunotherapy " (2), fait état de découvertes fondamentales et de résultats précliniques montrant que CLEC-1 est un nouveau point de contrôle myéloïde qui interagit avec un nouveau ligand identifié, TRIM-21, et confirmant le potentiel thérapeutique des anticorps antagonistes de CLEC-1 comme une immunothérapie innovante du cancer.

Nicolas Poirier, Directeur général d'OSE Immunotherapeutics, commente : « Nous sommes

très heureux de la publication de
ces
données sur CLEC-1 dans la revue ‘Science Advances’
.
Cela confirme à la fois l
a valeur thérapeutique potentielle d
u
programme de recherche de
notre
plateforme
innovante
‘Myéloïdes’
en immuno-oncologie, et la qualité de notre collaboration académique stratégique
avec l
’équipe du
Dr Elise Chiffoleau
sur CLEC-1
.
L’ensemble d
es résultats
sur le premier ligand de CLEC-1
,
surexprimé
par
plusieurs types de tumeur
chez l’homme
,
tel
s
que
le
s
cancer
s
du pancréas, du foie ou du côlon
associés à un
fort
besoin
médical
,
et
les nouvelles données d’efficacité préclinique
générées par nos anticorps antagonistes brevetés, ouvrent la voie vers un futur développement
clinique
dans la continuité de l’axe SIRPα/CD47
, dont

l’anticorps
anti-SIRP
α
est
déjà
en développement clinique
chez OSE
.
»

Elise Chiffoleau, chercheuse à l’INSERM, explique : « Nous sommes honorés par la publication de notre recherche menée conjointemen t avec OSE Immunotherapeutics dans un journal de très haut niveau scientifique. Nos équipes ont travaillé en étroite collaboration sur la cible CLEC-1 et ont identifié pour la première fois TRIM-21 comme un ligand endogène i nduit lors du stress et / ou de la mort cellulaire . CLEC-1 est un récepteur de mort cellulaire et se lie aux cellules mortes induites par une nécrose secondaire. Nous avons découvert que CLEC-1 représente un nouveau type de point de contrôle myéloïde au sein de la famille des

lectines
de Type
-C
qui contrôle la capacité des cellules dendritiques de type-1 à activer l
a
réponse
des cellules
T
contre les antigènes tumoraux
.
Par ailleurs,
nous avons sélectionné des anticorps monoclonaux
anti-
CLEC-1
humains
capables de prolonger la survie dans des modèles précliniques
de
carcinome
d
e
côlon et d'hépatocarcinome
.
L'action de ces
anticorps récapitule
les modifications du microenvironnement tumoral observées dans ces mêmes modèles par
délétion
génétique
de CLEC-1A
,
avec
davantage
de cellules
T
CD8
positives
, et
aussi
un
changement d
e
la composition des cellules myéloïdes
avec
moins
de
cellules myéloïdes immunosuppressives (MDSCs
-

M
yeloid
D
erived
S
uppressor
C
ells -
et
macrophages)
et
plus
de cellules dendritiques matures
».

Les résultats décrits dans l'article scientifique montrent que :

- Globalement, la délétion génétique de CLEC-1 entraîne une profonde revigoration du microenvironnement immunitaire tumoral en augmentant les infiltrats de cellules dendritiques (cellules présentatrices d'antigènes), en augmentant les infiltrats de lymphocytes T activés et mémoires, en diminuant les infiltrats de

lymphocytes T exprimant le
marqueur
d'épuisement
PD1
et en limitant le recrutement de cellules immunosuppressives telles que les
MDSCs.

- Il est important de noter que le blocage de CLEC-1 à l'aide d'un traitement par anticorps monoclonal démontre une activité antitumorale
robuste
,
également en revigorant le microenvironnement immunitaire tumoral dans plusieurs modèles précliniques
en
oncologie,
récapitulant ainsi l'effet de la délétion génétique de CLEC-1
dans le contexte de souris exprimant CLEC-1 humain.
Les anticorps monoclonaux anti-CLEC-1 brevetés augmentent la survie en monothérapie dans un modèle orthotopique d
e
carcinome hépato-cellulaire, alors que la combinaison avec la chimiothérapie augmente l'éradication de la tumeur dans un modèle préclinique de carcinome du côlon.

(1) Programme collaboratif mené par les équipes de recherche d'OSE Immunotherapeutics et du Dr Elise Chiffoleau ( https://cr2ti.univ-nantes.fr/research/team-1 ) du Centre de Recherche en Transplantation et Immunologie Translationnelle (CR2TI), UMR1064, INSERM, Nantes Université, au CHU de Nantes
.

(2) "CLEC-1 is a death sensor that limits antigen cross-presentation by dendritic cells and

represents a target for cancer immunotherapy. ”

Marion Drouin, Javier Saenz, Vanessa Gauttier, Bérangère Evrard, Géraldine Teppaz, Sabrina Pengam, Caroline Mary, Ariane Desselle, Virginie Thepenier, Emmanuelle Wilhelm, Emmanuel Merieau, Camille Ligeron, Isabelle Girault, Maria-Dolores Lopez, Cynthia Fourgeux, Debajyoti Sinha, Irène Baccelli, Aurélie Moreau, Cedric Louvet, Régis Josien, Jérémie Poschmann, Nicolas Poirier, Elise Chiffoleau.

À PROPOS D’OSE Immunotherapeutics

OSE Immunotherapeutics est une société de biotechnologie qui développe des produits first-in-class e
n immuno-oncologie et immuno-inflammation
.
Son portefeuille clinique
first-in-class
comprend
:

- Tedopi® (immunothérapie d’activation des lymphocytes T spécifiques contre les cellules cancéreuses , « off-the-shelf » à base de néo-épitopes) : le produit le plus avancé de la Société ; r
ésultats positifs de l’essai de Phase 3 (Atalante 1) dans le cancer du poumon non à petites cellules
(CPNPC)
chez les patients en résistance secondaire après échec d
’un inhibiteur de point de contrôle
. D’autres essais
, promus par des groupes cliniques en oncologie,
de Tedopi® en combinaison sont en cours dans des tumeurs solides.

- OSE-279 (anti-PD1) : au stade préclinique avancé.

- OSE-127/S95011 (anticorps monoclonal humanisé antagoniste du récepteur IL-7) : développé en partenariat avec Servier ; Phase 2 en cours dans la rectocolite hémorragique (promoteur OSE Immunotherapeutics ) et une autre Phase 2 en cours dans le syndrome de Sjögren (promoteur Servier) ; des travaux de recherche préclinique sont en cours dans les leucémies.

- VEL-101/FR104 (anticorps monoclonal anti-CD28) : développé en partenariat avec Veloxis Pharmaceuticals, Inc. dans la transplantation ; Phase 1/2 en cours dans la transplantation rénale (sous la promotion du Centre Hospitalier Universitaire de Nantes) ; Phase 1 en cours aux Etats-Unis (promoteur Veloxis Pharmaceuticals, Inc.).

- BI 765063 (anticorps monoclonal anti-SIRPα sur l'axe SIRPα/CD-47) : développé en partenariat avec Boehringer Ingelheim (BI) dans les tumeurs solides avancées ; résultats positifs de la Phase 1 d'escalade de dose en monothérapie et en association, en particulier avec l'anticorps anti-PD1 ezabenlimab ; Phase 1b internationale en cours en association avec ezabenlimab seul ou avec d'autres médicaments dans le cancer de la tête et du cou en rechute ou métastatique et dans le carcinome hépatocellulaire.

OSE Immunotherapeutics développe deux plateformes de recherche brevetées dont l'objectif est de délivrer des traitements d' immunothérapie first-in-class :

- Plateforme BiCKI®, ciblée sur l'immuno-oncologie (IO), plateforme de protéines de fusion bispécifiques construite autour d'une ossature centrale anti-PD-1 fusionnée à de nouvelles cibles d'immunothérapies pour augmenter l'efficacité antitumorale. Le candidat le plus avancé est BiCKI®-IL-7 qui cible anti-PD1xIL-7.

- Plateforme Myéloïdes, qui vise à optimiser le potentiel thérapeutique des cellules myéloïdes en IO et immuno-inflammation (I&I). OSE-230 (anticorps agoniste de ChemR23) est le candidat le plus avancé de cette plateforme

; il a
le potentiel de résoudre l'inflammation chronique en restaurant l'intégrité du tissu pathologique.