- Cette publication "peer-reviewed" identifie un nouveau mécanisme d'exclusion des lymph ocytes T imputé à l ' interaction CD47-SIRPa

- Le blocage sélectif de SIRPa permet de contrer le signal "Don't Find Me » induit par les tumeurs

Nantes, le 22 octobre 2020, 18 heures - OSE Immunotherapeutics SA (ISIN: FR0012127173; Mnémo: OSE), annonce la publication dans le prestigieux Jou rnal of Clinical Investigation (JCI) d e données d ' études précliniques et translationnelles montrant , dans des modèles in vivo chez le rongeur et ex vivo chez l ' homme, l ' efficacité et le mécanisme d ' action de BI 765063 (OSE-172), premier anticorps antagoniste sélectif du signal « Don ' t Eat Me » médié par SIRPa .

Pour la
première fois
,
l
'
équipe de R&D d
'
OSE
a
identifi
é le signal «
Don
'
t Find Me
»,
un mécanisme complémentaire
médié par SIRPa
selon
lequel les
cellules cancéreuses
échappent à la détection immunitaire en empêchant les lymphocytes T de pénétrer au c
œ
ur de la tumeur
.

BI 765063 est en cours d'évaluation dans un essai clinique de Phase 1 mené chez des patients atteints de tumeurs solides avancées. C
'
est
une étude de dose
de BI 765063
administré seul et en combinaison avec un anticorps monoclonal et antagoniste de PD-1 de Boehringer Ingelheim, BI 754091, un inhibiteur de point de contrôle des lymphocytes T.
Cet essai est mené par OSE Immunotherapeutics dans le cadre de son accord de licence et de collaboration avec Boehringer Ingelheim, qui a acquis les droits exclusifs de BI 765063, et selon lequel OSE Immunotherapeutics a déjà reçu 30 millions d
'
euros (sur un montant potentiel de 1,1 milliard d
'
euros de paiements d
'
étapes
,
et de royalties sur les ventes).

"Nos travaux montrent que les macrophages sont inhibés au contact de tumeurs exprimant CD47 par la voie SIRPaÂÂ et ainsi, ils n
e sécrètent
plus de chimiokines
,
des petits médiateurs protéiques qui attirent les
cellules
immunitaires. En surexprimant CD47
,
les tumeurs n
'
induisent pas
seulement
un signal
«Don
'
t
Eat Me
»
en direction des
macrophages, nous avons découvert qu
'
elles induisent
également
un signal «
Don
'
t Find Me
»
,
c
'
est-à-dire que
les lymphocytes T ne sont plus attirés
sur le site tumoral
par
les
chimiokines
secrétées
par les macrophages. Notre nouvelle stratégie anti-SIRPa
inverse
ce mécanisme majeur de résistance appelé «
exclusion des
lymphocytes

T
» en
libérant les freins sur la chimiotaxie des lymphocytes T et leur migration au c
œ
ur de la tumeur
»,
commente Nicolas Poirier
, Directeur scientifique d
'
OSE Immunotherapeutics.

L'article intitulé : "Selective SIRPa blockade reverses tumor T cell exclusion and overcomes cancer immunotherapy resistance " (https://www.jci.org/articles/view/135528/ga) por
te sur
les travaux
de l
'
équipe de
R&D d
'
OSE
qui a découvert que la
stratégie anti-SIRPa
invers
ait
un
mécanisme
majeur
de résistance et d
'
échappement à l
'
immunothérapie
. Selon ce mécanisme,
appelé «
exclusion des lymphocytes T
», les lymphocytes T activés ne peuvent pas pénétrer sur le site de la tumeur et restent bloqués à la périphérie.
L
es études réalisées d
ans des modèles
in vivo
de résistance aux anti-PD

-
1, PD-L1 ou
activateurs de co-
stimulation
4-1BB, ont démontré que les lymphocytes T initialement bloqués à la marge de
la
tumeur pouvai
ent
pénétrer efficacement
au sein de
celle-ci lorsqu
'
en parallèle
,
le frein SIRPa
était
bloqué.
Le franchissement de cette barrière est associé à une modulation positive de l
'
expression des macrophages et de la sécrétion des chimiokines, permettant la pénétration des lymphocytes T au c
œ
ur de la tumeur.

A PROPOS DE BI 765063

BI 765063, un anticorps monoclonal sélectif antagoniste du récepteur myéloïde SIRPa, bloque sélectivement l 'interaction SIRPa/CD47 et augmente ainsi la fonction des cellules myéloïdes : phagocytose des cellules tumorales et présentation d'anti gènes tumoraux par les cellules dendritiques.
BI 765063 est par ailleurs un inhibiteur sélectif de SIRPa qui, en raison de cette propriété et de l
'
absence de liaison et de blocage
par SIRPa, un récepteur
très
similaire, garantit le maintien d
'

une réponse des lymphocytes T et la destruction de la tumeur médiée par les cellules T.

A PROPOS D'OSE IMMUNOTHERAPEUTICS

OSE Immunotherapeutics est une société de biotechnologie en phase clinique. Elle développe des immunothérapies innovantes, en direct ou via des partenariats, pour l'activation et la régulation immunitaire en immuno-oncologie et dans les maladies auto-immunes. La société dispose de plusieurs plateformes technologiques et scientifiques
: néo-épitopes, anticorps monoclonaux agonistes ou antagonistes, idéalement positionnées pour combattre le cancer et les maladies auto-immunes. Son portefeuille clinique et préclinique de premier plan a un profil de risque diversifié
:

- Tedopi® (combinaison innovante de néo-épitopes) : produit le plus avancé de la Société ; rés ultats positifs de l
'
étape 1 de la
Phase 3
(Atalante 1) dans le
cancer du poumon avancé
(Non-Small Cell Lung Cancer) chez les patients en échec après traitement par checkpoints inhibiteurs.

En Phase 2 dans le cancer du pancréas (TEDOPaM, promotion GERCOR), en monothérapie et en combinaison avec le checkpoint inhibiteur Opdivo
®
.

- BI 765063 (OSE-172, anticorps monoclonal anti-SIRP? sur l'axe SIRP?/CD-47): développé en partenaria
t avec Boehringer Ingelheim
; inhibiteur de point de contrôle myéloïde en
Phase 1
dans les
tumeurs solides avancées
.

- OSE-127 (anticorps monoclonal humanisé ciblant le récepteur IL-7) : développé en partenaria t avec Servier
;
résultats de Phase 1 positifs
; démarrage prévu au 4
ème
trimestre 2020 de deux études cliniques de
Phase 2
prévues dans la
rectocolite hémorragique
(promotion OSE Immunotherapeutics) et dans le
syndrome de Sjögren
(promotion Servier).

- FR104 (anticorps monoclonal anti-CD28) : résultats de Phase 1 positifs ; prêt à entrer en Phase 2 dans les m aladies auto-immunes
ou la
transplantation
.

- BiCKI® : plateforme de protéines de fusion bispécifiques construite autour d'une ossature centrale anti-PD-1 (OSE-279) fusionnée à de nouvelles cibles d
'
immunothérapies
; 2
ème
génération
d
'
inhibiteurs PD-(L)1
pour augmenter
l
'
efficacité antitumorale
. D
'
autres
programmes innovants en recherche
.

- CoVepiT : vaccin prophylactique contre le COVID-19 développé à partir de néo-épitopes optimisés du SARS-CoV-2. Résultats positifs en préclinique et ex vivo chez l'homme publiés en août 2020 et phase clinique prévue fin 2020/début 2021.

En raison de la crise du COVID-19, le recrutement de nouveaux patients dans l'essai clinique TEDOPaM est suspendu temporairement et les délais d'initiation des Phases 2 OSE-127 pourront être impactés au cours des prochains mois.