

ACADÉMIE NATIONALE DE PHARMACIE

SANTE PUBLIQUE - MEDICAMENT - PRODUITS DE SANTE - BIOLOGIE - SANTE ET ENVIRONNEMENT

Fondée le 3 août 1803 sous le nom de Société de Pharmacie de Paris

Reconnue d'utilité publique le 5 octobre 1877

VEILLE SCIENTIFIQUE

LETTRE n° 70

éditée sous l'égide *de la Commission Prospective Scientifique et Programmation*

Ce document résulte d'une veille prospective de l'Académie nationale de Pharmacie réalisée périodiquement dans le domaine de la santé et de l'innovation thérapeutique, ainsi que dans le domaine de l'environnement – santé. Elle cherche également à mettre en relief les start-ups ou « Biotechs » impliquées dans ces mêmes domaines.

Pour faciliter la lecture, les informations sont signalées par des lettres : F pour recherche fondamentale ; P pour recherche préclinique ; C pour recherche clinique.

SOMMAIRE

Mise au point

1. Microbiote et dépression (2/5)

Innovations scientifiques et thérapeutiques

2. Les organoïdes (F)
3. Maladie de Huntington : le point sur les espoirs thérapeutiques (C)
4. Des pansements à la fois réparateurs et régénérateurs des articulations (P)
5. eIF4F : un nouveau marqueur pour moduler la réponse immunitaire anti-tumorale (P)
6. Risques de mélanomes et de cancers cutanés chez les équipages et pilotes d'avion (C)
7. Les préparations hypoallergéniques en pédiatrie : les résultats de l'étude ELFE. (C)
8. Une nouvelle modélisation de la maladie de Parkinson (F)

Santé et environnement

9. Meilleure qualité de l'air : quelle valeur et quel prix pour améliorer la santé ? (C)

Les « Biotechs » dans le domaine de la santé

IMMUNOTHERAPEUTICS

Mise au point

1. Microbiote et dépression

A. Microbiote intestinal et neurotransmetteurs

On sait que notre microbiote peut produire au cours de son développement un nombre important de métabolites. Or, parmi ces métabolites, figurent des neurotransmetteurs qui permettent d'expliquer l'activité de ces bactéries. C'est le cas notamment de certaines souches *Lactobacillus* et *Bifidobacterium* (probiotiques) qui produisent de l'acide gamma-aminobutyrique ou GABA, un des principaux neurotransmetteurs inhibiteurs dont les anomalies retentissent sur les phénomènes d'anxiété et de dépression. Chez le rat, l'ingestion de *Bifidobacterium infantis* augmente le taux sérique de tryptophane, un précurseur de la sérotonine (5HT), molécule très impliquée dans la régulation de l'humeur. De même *Candida*, *Streptococcus*, *Escherichia* et *Enterococcus* fabriquent la 5HT, alors que *Bacillus* et *Serratia* peuvent potentiellement sécréter de la dopamine.

C'est dans le tractus digestif du corps humain qu'on trouve la plus grande partie de la 5HT, mais les mécanismes qui contrôlent le métabolisme de la 5HT du tractus digestif sont encore mal connus. Il a été montré récemment que le microbiote jouait un rôle important dans la régulation de la 5HT de l'hôte. Certaines bactéries notamment sporulées du genre *Clostridium*, contribuent à la biosynthèse de la 5HT au niveau des cellules entérochromaffines qui fournissent cette molécule à la muqueuse et aux plaquettes circulantes. Ces effets microbiote-dépendants ont une répercussion significative sur la physiologie de l'hôte en modulant la motricité intestinale et la fonction plaquettaire.

En outre, il vient d'être montré que certaines bactéries anaérobies non cultivables pouvaient être cultivées grâce à un métabolite produit par certaines souches de *Bacteroidetes* (genres *Bacteroides* et *Parabacteroides*) et de *Proteobacteria* (*Enterobacteriaceae*) identifié, comme le GABA, inhibiteur majeur de la neurotransmission. La production microbienne de GABA et son rôle en santé mentale doit être confirmé, d'autant que cette production n'a fait l'objet que de quelques publications.

Sources :

Yano JM, Yu K, Donaldson GP, Shastri GG, Ann P, Ma L, et al. Indigenous bacteria from the gut microbiota regulate host serotonin biosynthesis, *Cell*. 2015; 161(2): 264-76.

O'Mahony SM, Clarke G, Borre YE, Dinan TG, Cryan JF Serotonin, tryptophan metabolism and the brain-gut-microbiome axis. *Behav Brain Res*. 2015, 277: 32-48.

Strandwitz P, Kim KH, Terekhova D, Liu JK, Sharma A, Levering J, McDonald D, et al. GABA-modulating bacteria of the human gut microbiota. *Nat Microbiol*. 2018. doi: 10.1038/s41564-018-0307-3.

B. Microbiote et dépression

La plupart des travaux scientifiques ont été réalisés sur des souris, mais depuis quelques années on trouve des expérimentations chez l'homme.

Au départ, c'est une équipe japonaise qui a montré que les souris axéniques (sans microbiote) sont plus stressées que les souris sauvages, impliquant le rôle du microbiote intestinal dans ce phénomène. Des travaux spécifiques sur ces animaux ont permis de nouvelles découvertes. Ainsi, l'absence de microbiote modifie l'expression des gènes cérébraux impliqués dans la croissance des neurones et la formation des synapses. Elle est également liée à une moindre étanchéité de la barrière hémato-encéphalique. Enfin, les souris axéniques présentent un défaut de mémorisation et de comportement social. A contrario, l'administration d'un microbiote conventionnel chez ces souris prévient ces perturbations.

La composition et l'influence du microbiote ont été réalisées d'abord sur les souris puis chez l'homme. Il est frappant de constater que dans une première approche, les dysbioses observées présentent les mêmes caractéristiques, à savoir : l'augmentation des bactéries du phylum Bacteroidetes et la diminution des bactéries du phylum Firmicutes. Si l'on pousse l'analyse au niveau de l'espèce, on observe quelques variations entre homme et souris, mais sans signification particulière. Globalement, les résultats sont les suivants :

Sont augmentés dans la dépression :

- les genres *Bacteroides*, *Parabacteroides*, *Oscillobacter*, *Alistipes*, appartenant à l'ordre des Bactéroïdales du phylum Bacteroidetes
- les *Enterobacteriaceae* (*Citrobacter*) appartenant au phylum Proteobacteria
- les bactéries du phylum Actinobacteria

Sont diminués dans la dépression :

-Les *Lachnospiraceae*, les genres *Faecalibacterium*, *Dialister* et *Coprococcus* tous appartenant à la famille des Firmicutes

Il convient de noter que les bactéries productrices de butyrate (*Faecalibacterium*, *Coprococcus*) sont toujours associées aux indicateurs d'une meilleure qualité de vie et qu'inversement avec le genre *Dialister*, elles sont toujours diminuées, même après traitement par les antidépresseurs. En outre, il a été mis en évidence que le potentiel de synthèse par les bactéries d'un métabolite de la dopamine (acide 3,4-dihydroxyphénylacétique) était associé positivement à une meilleure qualité de vie mentale et qu'à l'inverse, la production microbienne de l'acide γ -aminobutyrique était associé à un phénotype dépressif. Ces résultats n'ont cependant pas encore permis de préciser si le microbiote est la cause, ou la conséquence, de la dépression. On peut penser que dans un premier temps il serait important de savoir, en se basant sur les essais réalisés sur la souris, si un transfert de microbiote pourrait améliorer la situation, et dans un deuxième temps faire appel aux « psychobiotiques » dont on parlera plus loin.

Sources:

Naseribafrouei A, Hestad K, Avershina E, Sekelja M, Linløkken A, Wilson R, et al. Correlation between the human fecal microbiota and depression. *Neurogastroenterol Motil.* 2014; 26(8): 1155-62.

Jiang H, Ling Z, Zhang Y, Mao H, Ma Z, Yin Y, et al. Altered fecal microbiota composition in patients with major depressive disorder. *Brain Behav Immun.* 2015; 48: 186-94.

Li L, Su Q, Xie B, Duan L, Zhao W, Hu D, et al. Gut microbes in correlation with mood: case study in a closed experimental human life support system. *Neurogastroenterol Motil.* 2016; 28(8): 1233-40.

Zheng P, Zeng B, Zhou C, Liu M, Fang Z, Xu X, et al. Gut microbiome remodeling induces depressive-like behaviors through a pathway mediated by the host's metabolism. *Mol Psychiatry.* 2016; 21(6): 786-96.

Strandwitz P, Kim KH, Terekhova D, Liu JK, Sharma A, Levering J, et al. GABA-modulating bacteria of the human gut microbiota. *Nat Microbiol.* 2019; 4(3): 396-403.

Valles-Colomer M, Falony G, Darzi Y, Tigchelaar EF, Wang J, Tito RY, et al. The neuroactive potential of the human gut microbiota in quality of life and depression. *Nat Microbiol.* 2019, Feb 4. doi : 10.1038/s41564-018-0337.

Innovations scientifiques et thérapeutiques

2. Les organoïdes

Les organoïdes sont composés de cellules en culture qui s'autoorganisent tri dimensionnellement. Le numéro du 7 juin 2019 du journal américain *Science* y consacre 20 pages qui abordent le développement des cellules souches dans les embryons, la modélisation du cancer, le design contrôlé d'organoïdes, les organes sur puces et l'influence de leur microenvironnement, voire la simulation d'interactions multi organes. Mieux comprendre les défauts de formation embryonnaire, le mode d'action de pathogènes et le criblage de molécules potentiellement actives. L'apport des IPS (induced pluripotent stem cells) et des techniques millifluidiques couplées à de l'automatisation ont fait exploser ce nouveau champ de recherche qui pourrait déboucher sur des transplantations d'organes ou des tissus défectueux.

Sources : *Science*, 2019, n°6444 et /www.inserm.fr/en/news-and-events/news

3. Maladie de Huntington : le point sur les espoirs thérapeutiques

La maladie d'Huntington est une maladie génétique autosomique. Elle résulte d'une mutation sur un seul gène, bien identifié, qui code pour une protéine dénommée huntingtine dont la fonction la mieux connue est de promouvoir la

production d'un facteur neurotrophique, le BDNF. La pénétrance de la maladie dépend du taux de répétition d'un triplet CAG, ce qui permet une assez bonne évaluation du risque et de l'âge du début d'expression des symptômes de la maladie. Le processus neurodégénératif touche principalement les neurones du striatum. Il résulte d'une accumulation intracellulaire de huntingtine mutée et la perturbation de la production de BDNF. Cette maladie est marquée par l'expression de symptômes moteurs, cognitifs et psychiatriques. Actuellement, il n'existe aucun traitement.

L'une des pistes est de réduire la formation d'huntingtine mutée en bloquant l'ARN messager issu du gène muté par un oligonucléotide antisens. Après un essai préclinique sur un modèle primate non-humain, un essai clinique est en cours avec administration dans le liquide céphalo-rachidien. Compte tenu du petit nombre de patients, il est prévu d'organiser une étude multicentrique à l'échelon mondial. Une autre piste est d'intervenir sur le processus d'agrégation. Celle-ci faisant intervenir le cuivre, un essai a été fait avec un dérivé de l'hydroxyquinoline capable de réduire l'interaction entre la protéine et le cuivre. Malgré un effet positif sur les capacités cognitives, l'essai n'a pas été poursuivi en phase III. Les autres possibilités, dont la promotion de l'excrétion de la Huntingtine mutée, la réduction de l'activation de monocytes et des astrocytes induite par la Huntingtine conduisant à un processus inflammatoire n'ont pas abouti. Une dernière piste est en cours d'essai clinique : la cible est une protéine transmembranaire, la sémaphorine 4D. Elle favorise l'activation de la microglie ainsi que les processus inflammatoires. A la suite d'essais précliniques positifs avec réduction de l'atrophie striatale et l'amélioration de tests cognitifs, des essais cliniques ont été lancés avec des résultats attendus pour l'année prochaine.

On passera sur les tentatives d'agir sur l'expression des symptômes, avec des molécules très diverses, toutes sans résultats, ainsi que sur la suggestion, exprimée en dernière ligne de cet article, d'utiliser le « couteau suisse » de la génétique, CRISPR-Cas9, tout en reconnaissant l'importance du problème éthique.

En conclusion, la mise en place d'un registre mondial des patients, le récent développement de l'emploi d'oligonucléotides antisens ainsi que le suivi des effets par imagerie ou le dosage de l'huntingtine mutée dans le LCR laissent espérer que cette maladie ne sera plus orpheline.

Source: Mestre T-A. Recent advances in the therapeutic development for Huntington disease. *Parkinsonism and related disorders*. 2019; 59: 125-130.

4. Des pansements à la fois réparateurs et régénérateurs des articulations

La chirurgie reste le moyen classique de traiter les pathologies articulaires, qu'elles soient de nature traumatiques ou dégénératives, notamment celles dues à l'arthrose (destruction du cartilage touchant à la fois l'os et le tissu synovial). En dehors de la pose de prothèses, on se contente de réparer provisoirement le cartilage des articulations et d'alléger les douleurs par l'injection d'anti-inflammatoires et d'acide hyaluronique pour améliorer la viscosité de l'articulation. Des cellules souches peuvent être aussi utilisées. Dans ce contexte, et afin de régénérer ce tissu conjonctif, souple, et souvent élastique qui recouvre nos articulations et permet aux os de bouger et de glisser l'un par rapport à l'autre, une équipe de recherche associant l'Inserm et l'université de Strasbourg vient de mettre au point un pansement pour le cartilage tout à fait nouveau puisqu'il y a non seulement réparation mais aussi régénération du cartilage articulaire. Ces pansements articulaires (genoux, épaules, temporo-mandibulaires) sont composés de deux couches successives. La première, qui fait office de support (pansements classiques), est une membrane composée de nanofibres de polymères et dotée de petites vésicules contenant des facteurs de croissance en quantités similaires à celles que nos cellules sécrètent elles même. La seconde est une couche d'hydrogel chargée d'acide hyaluronique et de cellules souches provenant de la moelle osseuse du patient lui-même, ce sont ces cellules qui, en se différenciant en chondrocytes (cellules qui forment le cartilage) vont régénérer le cartilage de l'articulation.

Source : Keller L, Pijnenburg L, Idoux-Gillet Y, Bornert F, Benameur L, Tabrizian M, et al. Preclinical safety study of a combined therapeutic bone wound dressing for osteoarticular regeneration. *Nature Communications*: <https://doi.org/10.1038/s41467-019-10165-5>.

5. eIF4F : un nouveau marqueur pour moduler la réponse immunitaire anti-tumorale

L'interaction entre la molécule PD-1 (programmed cell death) exprimée à la surface des lymphocytes T à une autre molécule présente à la surface de certaines cellules tumorales ou immunitaires, PD-L1, rend la cellule tumorale invisible au système immunitaire en désactivant le lymphocyte T. En ciblant cette interaction PD-L1/PD1 par des médicaments anti-PD1 sélectifs, il est désormais possible « d'apprendre » au système immunitaire à reconnaître et à détruire les cellules cancéreuses : c'est le principe de l'immunothérapie qui a révolutionné la prise en charge du mélanome et d'autres cancers.

Malheureusement de nombreux malades ne répondent pas à ces traitements et le développement de biomarqueurs capables de prédire une réponse positive à ces traitements est un enjeu thérapeutique majeur. Ainsi une quantité élevée de PD-L1 dans les tumeurs est un indicateur important car elle est souvent associée à de bonnes réponses aux anti-PD1. Dans ce contexte, une découverte faite par une équipe française de l'Institut Curie vient d'apporter un progrès considérable en identifiant un nouvel acteur dans la régulation de l'expression du gène PD-L1 : il s'agit du complexe eIF4F dont le rôle est de contrôler la fabrication des protéines. Ce complexe pourrait devenir un marqueur encore plus prédictif de la réponse aux traitements par immunothérapie. Par ailleurs, les chercheurs montrent pour la première fois qu'en inhibant ce complexe eIF4F, on obtient un effet anti-tumoral qui est lié à la diminution de l'expression de PD-L1, et qui fait donc intervenir le système immunitaire. Ils espèrent pouvoir utiliser des inhibiteurs d'eIF4F comme agents anti-cancéreux dans le futur, seuls ou plus probablement en combinaison avec d'autres traitements.

Source: Cerezo M, Guemiri R, Sabine Druillenec S, Girault I, Malka-Mahieu H, Shen S, et al. Translational control of tumor immune escape via the eIF4F–STAT1–PD-L1 axis in melanoma. *Nature Medicine*, 2019, DOI 10.1038/s41591-018-0217-1.

6. Risques de mélanomes et de cancers cutanés chez les équipages et pilotes d'avion

Les équipages et les pilotes de lignes sont exposés à des radiations ultraviolettes, cosmiques et à des perturbations de leurs rythmes circadiens. Un article paru en 2012 rapportait à 50 fois le risque de mélanome pour les pilotes par rapport à la population adulte (19 versus 0.4/1000). Une équipe australienne et deux équipes anglaises ont étudié plus précisément les travaux publiés. 44 articles ont été retenus pour comparer les risques de ces deux populations, pilotes et équipages. Seules les données de 12 études, majoritairement parues dans les années 1970 – 1990, incluant des études histologiques prouvant les pathologies (mélanomes et cancers kératinocytaires) ont été incluses dans l'analyse. Il ressort clairement que les pilotes et les équipages ont un risque double par rapport à la population générale avec une mortalité des pilotes par mélanome plus élevée. Néanmoins le manque d'études récentes ne permet pas de conclure sur le niveau de risque actuel.

Source: K. Miura et al. Do airline pilots and cabin crew have raised risk of melanoma and other skin cancers? Systematic review and meta-analysis. *Br J. Dermatol*, 2019, 181, 55-64

7. Les préparations hypoallergéniques en pédiatrie : les résultats de l'étude ELFE.

Les préparations infantiles hypoallergéniques contiennent des protéines partiellement hydrolysées, et sont censées protéger les enfants considérés à risque de développer des allergies et/ou éviter que les bébés ne développent des allergies plus tard dans leur vie. De ce fait, elles sont recommandées par certaines sociétés savantes pour l'alimentation des nourrissons dont au moins un parent ou un membre de la fratrie a des antécédents d'allergie. Or, l'efficacité de ces préparations est controversée et peu de données sont disponibles.

Une équipe menée par l'Inra et l'Inserm vient de démontrer que l'utilisation de ces préparations n'est pas associée à une diminution du risque d'allergie (eczéma, sifflements respiratoires, asthme, allergies alimentaires), voire même le contraire. Pour cela, ils ont suivi pendant 2 ans 15 000 enfants, de la naissance à l'âge adulte, dans le cadre de l'étude ELFE (Étude Longitudinale Française depuis l'Enfance). 5% des enfants consommant à l'âge de 2 mois des préparations infantiles recevaient ces préparations dites hypoallergéniques, bien que la moitié d'entre eux n'ait d'antécédent familial d'allergie justifiant leur prescription. Les chercheurs n'ont observé aucun effet protecteur de ces produits contre d'éventuelles manifestations allergiques comparativement aux préparations infantiles classiques. Au contraire, l'utilisation à 2 mois de ces préparations chez des enfants sans signe d'allergie à cet âge était associée, dans les années qui suivent, à un risque plus élevé de sifflements respiratoires et d'allergies alimentaires.

Ces résultats ne permettent pas d'établir de lien de causalité pour les effets observés mais ils soulignent la nécessité de réaliser des études cliniques sur ces préparations avant de promouvoir leur potentiel effet hypoallergénique. Certaines sociétés comme la société américaine et la société suisse de pédiatrie ont d'ailleurs récemment retiré leur recommandation vis-à-vis de ces préparations infantiles. Ces résultats apportent en outre des arguments en faveur d'un nouveau règlement européen, qui entrera en vigueur en 2021, et qui imposera la réalisation d'études cliniques sur ces produits avant de promouvoir un effet protecteur face au développement d'allergies.

Source : Davis-Paturet C, Raherison C, Abdel- Patient K, Divaret-Chauveau A, Bois C, Dufourg M-N, et al. Use of partially hydrolysed formula in infancy and incidence of eczema, respiratory symptoms or food allergies in toddlers from the ELFE cohort. *Pediatric Allergy and Immunology*, 2019, <https://doi.org/10.1111/pai.13094>

8. Une nouvelle modélisation de la maladie de Parkinson

Depuis quelques années on sait que des formes altérées et agrégées de la protéine alpha-synucléine se multipliant dans le cerveau de rongeurs étaient à l'origine de différents symptômes parkinsoniens.

En utilisant des cellules souches humaines pluripotentes, des chercheurs ont transformées ces cellules en neurones et ont conçu un réseau de neurones simplifié et robuste, représentatif du cerveau humain. En les exposant à des formes altérées de l'alpha-synucléine, ils ont observé l'apparition de signes pathologiques caractéristiques de la maladie de Parkinson et de l'atrophie multi-systématisée (AMS), une autre maladie neuro-dégénérative. En effet, pour chacune de ces maladies, l'alpha-synucléine s'agrège différemment formant une « signature » de la pathologie.

Ces chercheurs ont également démontré que ces neurones pathologiques transfèrent l'alpha-synucléine altérée à des neurones sains, notamment à travers des connexions synaptiques. En passant de neurones en neurones et en se multipliant à la manière de la protéine infectieuse prion, les formes altérées de l'alpha-synucléine affectent l'intégrité et la fonction du réseau neuronal.

Ce nouveau modèle de réseau neuronal issu de cellules souches humaines permettra d'étudier l'effet de molécules inédites capables de cibler les formes altérées de l'alpha-synucléine afin d'empêcher leur propagation et donc, la dégénérescence neuronale. En outre, en étudiant les « signatures », de la maladie de Parkinson et l'AMS, ces travaux pourraient permettre d'améliorer le dépistage de ces maladies.

Source: Gribaudo S, Tixador P, Bousset L, Fenvi A, Lino P, Melki R, et al. Propagation of α -Synuclein strains within human reconstructed neuronal network. *Stem Cell Reports*, 2019, 12(2):230-244. doi: 10.1016/j.stemcr.2018.12.007.

Santé et environnement

9. Meilleure qualité de l'air : quelle valeur et quel prix pour améliorer la santé ?

Pour entraîner une baisse significative des effets néfastes et reconnus sur la santé des particules fines en milieu urbain (pathologies cardiovasculaires et respiratoires, troubles de la grossesse et de la croissance du fœtus, mortalité ...), il faudrait baisser leur niveau moyen d'au moins 3 microgrammes par m³ en moyenne annuelle conclut une étude interdisciplinaire menée par des chercheurs de l'Inserm, du CNRS, de l'Inra, d'Atmo Auvergne Rhône-Alpes et de l'Université Grenoble Alpes. Ce travail donne également un ordre de grandeur des coûts de la pollution en milieu urbain et à terme ce qu'il faudrait investir pour améliorer significativement la santé et réduire les inégalités environnementales, soit 1200€ par habitant et par an dans les agglomérations de Lyon et Grenoble.

Une telle étude pourrait aisément être transposée à d'autres agglomérations et aider les grandes villes françaises, dont beaucoup ont des niveaux de pollution similaires à ceux de Grenoble et Lyon à cibler des scénarios de réduction de la pollution atmosphérique permettant d'améliorer significativement la santé et le bien-être. L'équipe de chercheurs est maintenant en train d'identifier des actions concrètes à mener sur les principales sources de pollution (chauffage, trafic routier) qui permettraient d'atteindre une telle diminution des concentrations de pollution.

Source: Morelli X, Gabet S, Rieux C, Bouscasse H, Mathy S, Slama R. Which decreases in air pollution should be targeted to bring health and economic benefits and improve environmental justice? *Environment International*, 2019; <https://doi.org/10.1016/j.envint.2019.04.077>.

Biotechs » dans le domaine de la santé

IMMUNOTHERAPEUTICS

OSE Immunotherapeutics, basée à Nantes, développe une recherche et un développement clinique en immunoncologie ainsi que dans le domaine des maladies auto-immunes.

En immuno-oncologie, **Tedopi**[®] est le produit le plus avancé d'OSE Immunotherapeutics, avec une étude de phase 3 en cours dans le cancer du poumon non à petites cellules après échec d'un traitement par « checkpoint » inhibiteur. Tedopi[®] dans le cancer du pancréas est au stade clinique de phase 2, avec un essai clinique promu par le GERCOR, groupe coopérateur en oncologie. Tedopi[®] est une combinaison brevetée de 9 néo-épitopes sélectionnés et optimisés à partir de 5 antigènes tumoraux pour activer spécifiquement des lymphocytes T, ainsi que d'un épitope stimulant la fonction « helper » des lymphocytes T. Ce traitement s'adresse aux patients HLA-A2+, un récepteur clé de la réponse cytotoxique. Tedopi[®] a reçu le statut de médicament orphelin aux Etats-Unis dans le

cancer du poumon non à petites cellules et bénéficie du statut de médecine personnalisée en Europe chez les patients HLA-A2 positifs.

OSE développe également le **BI 765063** ou **OSE 172**. Se basant sur le fait que le micro-environnement tumoral, en particulier la présence et le statut immunitaire des cellules myéloïdes suppressives (MDSC, Myeloid-Derived Suppressor Cells), des macrophages associés à la tumeur (TAM, « Tumor Associated Macrophages ») et des cellules dendritiques, est étroitement lié à l'activité tumorale et à la réponse aux immunothérapies ciblant les cellules T. Ce composé, antagoniste de SIRP α et checkpoint inhibiteur myéloïde, bloque la genèse des cellules suppressives pro-tumorales et restaure leur fonction effectrice : les études précliniques ont démontré sa capacité à inhiber les cellules pro-tumorales et à activer les cellules antitumorales au sein du micro-environnement tumoral,

L'**OSE-703** est un anticorps monoclonal humanisé dirigé contre la partie extracellulaire de la chaîne alpha du récepteur de l'interleukine-7 (CD127) et cytotoxique pour les cellules humaines exprimant CD127.

Enfin **BiCKI**[®] est une nouvelle plateforme de protéines de fusion bispécifiques construite autour d'une ossature centrale anti-PD-1 (OSE-279). La plateforme BiCKI[®] a été construite avec l'ambition d'inhiber les inhibiteurs de points de contrôle immunitaires clés, tout en délivrant simultanément des cytokines capables de moduler les cellules T régulatrices, et/ou d'augmenter les réponses des cellules T épuisées au sein de la tumeur. Elle peut également intégrer d'autres modalités thérapeutiques pour modifier le micro-environnement tumoral en délivrant, par exemple, des signaux de costimulation pour restaurer l'activité des lymphocytes T antitumoraux, ou encore rétablir les fonctions phagocytaires et de polarisation des macrophages.

Dans le domaine des maladies auto-immunes deux produits sont en développement, le FR104 et l'OSE 127. **FR104** est un fragment d'anticorps monoclonal, antagoniste spécifique de CD28, un élément central dans la voie de signalisation des lymphocytes T. En effet, FR104 bloque de manière ciblée la fonction de destruction des lymphocytes T effecteurs, mais il ne bloque pas la fonction de régulation des lymphocytes T régulateurs, favorisant ainsi l'immunotolérance recherchée dans les maladies auto-immunes et la transplantation. Quant à l'**OSE-127**, il s'agit d'un anticorps monoclonal humanisé qui cible le récepteur CD127, la chaîne alpha du récepteur de l'interleukine-7, permettant un effet antagoniste puissant sur les lymphocytes T effecteurs.

Sources :

1. <https://ose-immuno.com/>
2. Santiago Viteri, et al. Early signs of activity of Tedopi (OSE2101), a multiple neoepitope vaccine, in a phase 3 trial in advanced lung cancer patients after failure to previous immune checkpoint inhibitors (ICI) Atalante-1study trial. https://cancerres.aacrjournals.org/content/79/13_Supplement/946
3. Belarif L., Vanhove B, PoirierN. Full antagonist of the IL-7 receptor suppresses chronic inflammation in non-human primate models by controlling antigen-specific memory T cells. *Cell Stress*. 2018 ; 2 (12): 362-364.
4. Mai HL, Nguyen TVH, Branchereau J, Poirier N, Renaudin K, Mary C, Belarif L, et al. Interleukin-7 receptor blockade by an anti-CD127 monoclonal antibody in nonhuman primate kidney transplantation. *Am J Transplant*. 2019, sous presse.

Ont participé à la rédaction de cette Lettre n° 70 : Alain Berdeaux, Alain Gouyette, Claude Monneret, Jean Féger, Frédéric Bonté.