

## Feu vert de l'Agence Nationale de la Recherche sur le financement d'un projet collaboratif visant l'évaluation de nouveaux conjugués bispécifiques sur des applications en Immunotolérance (DBAb-Tol).

Tours, le 15 Septembre 2017.

McSAF, société dédiée au développement de nouvelles technologies de bioconjugaison et d'optimisation de biomolécules d'intérêt thérapeutique et/ou diagnostique, annonce aujourd'hui sa future implication dans le projet DBAb-Tol, visant l'évaluation de nouveaux conjugués bispécifiques sur des applications en Immunotolérance, notamment en transplantation d'organe et pour certaines maladies auto-immunes.

Si l'avènement des immunosuppresseurs, il y a près de 50 ans a rendu possible la transplantation d'organe, il n'en reste pas moins qu'ils ne sont pas dénués d'effets indésirables, et que peu d'alternatives ont été imaginées à ce jour. Leur action, qui consiste généralement à éteindre l'ensemble du système immunitaire, induit une sensibilité accrue aux infections et apparaît augmenter le risque de cancer viro-induits chez les patients traités. L'idée est de contrôler leur action via le ciblage simultané de différents récepteurs cellulaires de reconnaissance aux pathogènes (PRR) des cellules dendritiques, afin d'obtenir un statut tolérogène de ces cellules. A cette fin, de nouveaux conjugués associant l'action d'immunosuppresseurs au ciblage induit par des fragments d'anticorps bispécifiques seront conçus, puis évalués dans divers modèles précliniques.

Ce projet, porté par Florence VELGE-ROUSSEL, Maître de Conférences au sein de l'Université François Rabelais (EA4245, Cellules Dendritiques, Immunomodulation & Greffes), a récemment été labélisé par l'ANR dans le cadre de l'Appel à Projet 2017, « Innovation Biomédicale & Projets de Recherche Collaborative Entreprises ». Prévu pour une durée de trois ans, il associe McSAF à deux laboratoires académiques : le Groupe de Recherche EA4245, ainsi que l'Equipe Biomédicaments Anti-Parasitaires (BioMAP, IPS - UMR Université INRA 1282) dans laquelle Nicolas AUBREY, Maître de Conférences au sein de l'Université François Rabelais, possède une expertise reconnue dans la conception et la production de divers fragments d'anticorps comme des fragments bispécifiques pour la modulation des cellules immunitaires.

Ce projet s'inscrit pleinement dans la stratégie de diversification R&D de McSAF, visant à étendre son expertise et son offre technologique, via son implication dans des programmes R&D d'avant-garde, en collaboration avec des laboratoires académiques, sur des technologies et/ou segments encore peu explorés par l'Industrie, et des indications à fort besoin médical non satisfait.

Christine BALTUS et David BONNAFOUS, respectivement Directeur R&D et Directeur des Opérations de McSAF, se félicitent de cette annonce et d'ajouter : « Nous nous réjouissons d'initier ce programme qui confirme une nouvelle fois l'intérêt des technologies de bioconjugaison dans le design de nouvelles approches thérapeutiques, et tenions à remercier très chaleureusement l'implication de Florence VELGE-ROUSSEL sur ce projet et sa confiance en notre équipe. Nous allons ainsi pouvoir évaluer nos stratégies de linkers ADCs et potentiellement imaginer des approches spécifiques sur ces conjugués d'un genre nouveau, dans un autre contexte, mais encore une fois, sur des pathologies à fort besoin médical non satisfait. »

### A propos de McSAF

McSAF est une jeune société créée fin 2015, spécialisée en Chimie Bio-Organique et Chimie des Bio-Conjugués. Elle est issue du savoir-faire de l'équipe Innovation Moléculaire et Thérapeutique (IMT, GICC UMR 7292), que dirige le Professeur Marie-Claude VIAUD-MASSUARD au sein de l'université François Rabelais à Tours.

Elle intervient principalement sur 3 axes

- (1) le développement de services pour le compte de l'Industrie Biopharmaceutique et Diagnostique, sur des problématiques de synthèse à façon et d'optimisation de l'index thérapeutique et/ou diagnostique de biomolécules d'intérêt
- (2) le développement de nouvelles technologies de linkers spécifiques aux anticorps conjugués afin de répondre au besoin actuel de technologies permettant de générer des structures homogènes, de charge contrôlée et d'une grande stabilité
- (3) l'évaluation de nouveaux outils et de nouvelles générations de bioconjugués, ou d'ADCs, sur de nouvelles applications / indications, via notamment son implication au travers de programmes collaboratifs avec des équipes académiques

[www.mcsaf.fr](http://www.mcsaf.fr)

### Contact

David BONNAFOUS, Directeur des Opérations - [contact@mcsaf.fr](mailto:contact@mcsaf.fr) - +33(0) 247 250 154

McSAF SAS

Société par Actions Simplifiée au capital de 80 000 €

Siret : 81743950800018 – APE 7490B – N° TVA : FR 38 817 439508

1 rue Claude Thion – 37000 Tours (France) Tel. : +33(0) 2 47 25 01 54 Fax : +33 (0) 2 47 25 00 26

## A propos du Consortium

L'équipe constituée, réunit les compétences scientifiques autour de 3 disciplines clés indispensables à la réussite de ce projet :

- la modulation de la réponse immune (Partenaire 1, EA4245, UFRT)
- l'ingénierie des anticorps (Partenaire 2, UMR Université-INRA 1282, ISP, BioMAP, UFRT)
- la bio-conjugaison et les conjugués anticorps (Partenaire 3, McSAF)

Partenaire 1 : EA4245 « Cellules Dendritiques, Immuno-modulation & Greffes »

<http://cdg.univ-tours.fr/accueil/>

L'Equipe, qui rassemble une vingtaine de personnel permanent, professeurs, maitres de conférences et praticiens hospitaliers, étudie le rôle des cellules dendritiques dans la tolérance immunitaire dans le cadre d'une greffe d'organes. Les cellules dendritiques, qui ont un rôle central dans le déclenchement des phénomènes de rejet, ont aussi un rôle clé dans l'induction de tolérance, en particulier périphérique. Ces travaux ont permis d'envisager des stratégies de thérapie cellulaire utilisant les propriétés « tolérogènes » des cellules dendritiques pour améliorer la survie à long terme des greffes.

Partenaire 2 : UMR Université-INRA 1282, ISP, équipe BioMAP « Biomédicaments Anti-Parasitaires »

<https://www6.val-de-loire.inra.fr/infectiologie-santepublique/Recherches/Pole-parasitologie/Biomedicaments-antiparasitaires>

L'Equipe sous tutelle mixte Université INRA, rassemble une quinzaine de personnels permanents. Elle conçoit et développe de nouvelles approches thérapeutiques et prophylactiques innovantes contre les parasites apicomplexes, notamment ceux responsables de pathologies majeures chez l'homme et les animaux. A cette fin, diverses approches sont privilégiées, et en particulier l'ingénierie d'anticorps avec le développement de fragments bispécifiques ou de protéines de fusion afin d'induire des réponses immunitaires protectrices.

## A propos du Projet

L'induction de la tolérance immunitaire reste le «Saint Graal» dans la transplantation d'organe car aucun progrès n'a été observé dans la survie à long terme depuis 20 ans. Les cellules dendritiques (DCs) sont des cellules centrales dans l'homéostasie de la réponse immunitaire. La thérapie cellulaire à l'aide de DCs a clairement démontré ses limites compte tenu du nombre d'essais cliniques sans bénéfice pour le patient. Une stratégie alternative consisterait à cibler in situ les différents types de DCs. En utilisant le génie génétique, nous avons conçu des fragments d'anticorps bispécifiques (bsAb) dirigés contre différents récepteurs cellulaires de reconnaissance aux pathogènes (Pattern Recognition Receptor) qui ciblent les cellules dendritiques humaines. La double spécificité antigénique des bsAb rend possible le ciblage de chaque sous-population de DCs. La liaison des deux PRRs sur la surface cellulaire induit un profil pro-tolérant pour les DCs (tolDC) caractérisé par un phénotype spécifique et une sécrétion élevée d'IL-10 qui peut différencier les lymphocytes T régulateurs. Pendant 50 ans, des médicaments immunosuppresseurs (IS) ont rendu possible la transplantation en éteignant l'ensemble du système immunitaire. Mais cette thérapie a des effets indésirables importants car les patients deviennent très sensibles aux infections et augmentent leur risque de cancers viro-induits. Les IS semblent être les médicaments les plus efficaces pour l'induction de tolDC, comme cela a été démontré dans les modèles de greffes humain et de souris.

Notre projet consiste à concevoir et développer des entités ciblant in situ les différentes DCs, avec des bsAbs liés à des IS pour induire un statut tolérant ou anti-inflammatoire chez l'homme. L'objectif est d'associer les effets de IS et de bsAb sur des DCs pour obtenir un statut tolérogène. Deux laboratoires universitaires possédant une expertise dans la tolérance immunitaire, des DCs humaines et de conception d'anticorps seront associés à la société McSAF pour élaborer des bsAb conjugués aux IS ...

LIEN VERS LE PROJET / WEB ANR

<http://www.agence-nationale-recherche.fr/fileadmin/aap/2017/selection/aapg-selection-2017.pdf>

McSAF SAS

Société par Actions Simplifiée au capital de 80 000 €

Siret : 81743950800018 – APE 7490B – N° TVA : FR 38 817 439508

1 rue Claude Thion – 37000 Tours (France) Tel. : +33(0) 2 47 25 01 54 Fax : +33 (0) 2 47 25 00 26