

TRIDEK-ONE

Pacifier le système immunitaire

En juin dernier, Tridek-One, une toute jeune spin-off de l'Inserm, a levé 3 millions d'euros. Un montant exceptionnel qui met en exergue le potentiel de ses travaux novateurs, à savoir un traitement capable de réguler le système immunitaire dans les cas de maladies auto-immunes.



© Inserm/François Guénet

Notre système immunitaire a notamment pour mission de nous protéger des agents pathogènes, virus ou bactéries. Mais quand une maladie auto-immune nous touche, il se dérègle et attaque notre organisme qu'il est censé défendre. Les traitements varient selon les pathologies. Certains ciblent les symptômes, d'autres permettent de contrôler ou d'inhiber cette auto-immunité mais en laissant le patient avec des défenses défaillantes, à la merci de la moindre infection. Apparues il y a une vingtaine d'années, les biothérapies, qui consistent à traiter par des substances issues du vivant (thérapies géniques ou cellulaires, immunothérapies...), sont plus ciblées. La stratégie utilisée ici vise le plus souvent à inhiber une réaction précise et ainsi à modifier le fonctionnement du système immunitaire, parfois durablement. Tridek-One, une spin-off de l'Inserm créée en 2018, travaille à une voie novatrice, qui « pacifierait » le système immunitaire sans l'altérer. Elle vise dans un premier temps à remédier à la vascularite ANCA+, maladie inflammatoire des parois des vaisseaux sanguins qui engendre une insuffisance rénale ou respiratoire et met en jeu des glo-

« La protéine CD31 sert à conserver un bon équilibre dans la circulation sanguine »

bules blancs : les polynucléaires neutrophiles. Preuve de l'intérêt de ce travail, encore à un stade précoce, des investisseurs de premier ordre y ont injecté des millions d'euros.

La passion de l'inflammation

Ces travaux trouvent leur origine en 1997 lorsque les cofondateurs de l'entreprise, **Giuseppina Caligiuri**, cardiologue et directrice de recherche Inserm, et **Antonino Nicoletti**, professeur des universités en immunologie, se rencontrent à Stockholm, dans le laboratoire dirigé par Göran Hansson, spécialiste en immunobiologie vasculaire et actuel secrétaire général de l'Académie royale des sciences de Suède, celle qui décerne les prix Nobel. Fraîchement diplômée de cardiologie, Giuseppina Caligiuri y prépare une thèse sur la réponse immunitaire dans les maladies coronariennes, les infarctus du myocarde notamment. Antonino Nicoletti, lui, y fait son post-doctorat sur les réponses auto-immunitaires dans l'athérosclérose, maladie qui se caractérise par le dépôt de plaques essentiellement composées de lipides – on parle d'athérome – sur la paroi des artères. Tous deux s'enflamment ainsi pour les pathologies caractérisées par une inflammation de la paroi des vaisseaux,

vascularite ou angéite par exemple. Dès lors, les scientifiques restent en contact, malgré des trajectoires professionnelles indépendantes durant quelques années. En 2003, Antonino Nicoletti est l'un des trois fondateurs de l'unité Inserm 681, Immunopathologie et immuno-intervention thérapeutique, à Paris. « *Même si nous n'étions pas dans la même unité, nous continuions à discuter science* », intervient Giuseppina Caligiuri qui, elle, intègre une équipe mixte Inserm au sein de l'université Paris Descartes pour travailler sur la qualité de la réponse immunitaire dans les maladies cardiovasculaires. Lors de ses recherches en 2003 et 2004, la scientifique utilise la protéine CD31 comme marqueur, exprimée spécifiquement par les cellules endothéliales qui tapissent en théorie la paroi vasculaire. Des incohérences dans les résultats de ses expériences l'amènent à découvrir le véritable rôle de cette protéine en 2006, année où elle rejoint l'unité d'Antonino Nicoletti : « *CD31 est exprimée par les cellules qui tapissent l'intérieur des vaisseaux sanguins mais aussi par celles amenées à interagir avec elles, en particulier les plaquettes dans le cas de caillots qui obstruent un vaisseau (thrombose) et les globules blancs lors d'une inflammation. Elle est un*

Giuseppina Caligiuri, Antonino Nicoletti :
unité 1148 Inserm/Université Paris 13-Paris Nord/Université Paris 7-Paris Diderot,
Laboratoire de recherche vasculaire translationnelle

moyen de langage entre ces cellules de natures différentes et, en temps normal, un moyen de délivrer des signaux de pacification entre elles. Tout le monde reste alors tranquille. Les caillots et inflammations inopinés sont ainsi évités. CD31 est constamment fabriquée, sans avoir besoin d'un stimulus. Elle sert en résumé à conserver un bon équilibre dans la circulation sanguine. » Ce message « pacificateur » est assuré par des « bouquets » de protéines CD31 qui se « lient » par leurs extrémités pour faire communiquer les cellules des parois vasculaires avec les plaquettes ou les neutrophiles. Ces cellules de l'immunité innée interviennent à la moindre alerte et sont celles qui, après les cellules de la paroi des vaisseaux, expriment le plus CD31. Le couple de chercheurs a également découvert que le message est annulé par la rupture des extrémités des CD31 mais qu'il est possible de les réactiver à l'aide d'un peptide, un petit bout de protéine, qui « reconnecte » les CD31 d'un même bouquet.

Quatre brevets en cinq ans

Ces mécanismes révélés, les deux scientifiques déposent en 2008 deux brevets avec Inserm Transfert : le premier concerne un kit de diagnostic pour repérer les bouts de protéines coupés et le second, l'utilisation d'un peptide pour reconnecter les protéines CD31 à la surface des cellules. La même année, Giuseppina Caligiuri et

Antonino Nicoletti démarchent les laboratoires pharmaceutiques pour développer un médicament avec leur peptide. S'il y a refus, un dialogue constructif est lancé. En 2013, ils déposent, toujours avec Inserm Transfert, deux nouveaux brevets, améliorations des premiers. Grâce aux discussions avec les « pharmas », ils affinent leur cible, notamment les maladies où les neutrophiles sont impliqués. « Les neutrophiles sont de véritables commandos armés jusqu'aux dents qui tirent sur tout ce qui bouge. Ils sont très réactifs mais ils ont la fâcheuse tendance à faire de gros dégâts. Il faut donc les calmer », illustre l'immunologiste. C'est le rôle du peptide.

En 2015, ils envisagent de créer leur société. Le financement manque jusqu'à ce qu'Inserm Transfert les présente à Advent France Biotechnology, un fonds spécialisé dans les tous premiers pas de ce type de start-up de biotechnologies. En mai 2018, Tridek-One voit ainsi le jour avec pour cible la vascularite ANCA+. Dans cette maladie, pour laquelle il y a une forte attente d'un traitement efficace sans effets secondaires, des anticorps du patient s'attaquent aux neutrophiles. En décembre 2018, une extension du tour de table permet de lever 1,5 million d'euro auprès du fonds Advent Life Sciences au Royaume-Uni. En mai 2019, Philippe Berthon, qui a passé 10 ans en tant que chercheur en oncologie à l'université Paris-Diderot, 10 ans dans l'entrepreneuriat et 10 autres dans l'investis-

sement, est nommé directeur général : « Nous sommes encore en phase de recherche. Nous avons constitué une dream team avec un directeur scientifique, un directeur financier, un directeur de développement... L'objectif premier est d'avoir terminé les études pré-cliniques^{**} dans deux ans. Ensuite, Tridek-One mènera ses travaux au moins jusqu'aux essais de phase II^{**} ». Le soutien de 1,5 million d'euros supplémentaire apporté en juin dernier par Advent France Biotechnology et Advent Life Sciences témoigne de leur confiance en l'équipe de cette spin-off de l'Inserm et de leur capacité à pacifier un système immunitaire déréglé.

Pascal Nguyen

****Étude préclinique.** Étude d'un futur médicament faite sur des modèles non humains (animaux, cellules)

****Essai clinique de phase II.** Étude menée sur 100 à 300 volontaires malades avec pour objectif de déterminer la dose minimale efficace de produit et d'éventuels effets inattendus

RETOUR SUR...

Therachon passe sous pavillon Pfizer

En 2016, nous avons rencontré **Elvire Guoze**, chercheuse à l'Institut de biologie Valrose, à l'origine de la spin-off Therachon*. L'entreprise de biotechnologies développe une thérapie génique contre l'achondroplasie, forme la plus commune de nanisme. Dès sa création en 2014, la start-up avait séduit des investisseurs, à savoir Inserm Transfert Initiative et Versant Ventures. Cinq ans plus tard, alors que le traitement est entré en essai de phase I^{**}, Pfizer se porte acquéreur de l'entreprise pour 340 millions de dollars, auxquels s'ajouteraient 470 millions de dollars si commercialisation. Des sommes mirobolantes synonymes de la confiance de la *big pharma* d'aboutir à un médicament, aujourd'hui nommé TA-46. Le graal pour la chercheuse.

* Voir *S&S*n° 31, Entreprendre « Nanisme : un traitement prometteur contre l'achondroplasie », p. 38-39

** **Essai clinique de phase I.** Étude réalisée sur un nombre restreint de volontaires pour observer l'évolution du médicament dans l'organisme et évaluer sa toxicité

Elvire Guoze : unité 1091 Inserm/CNRS/Université Nice Sophia Antipolis



⬆ La société de biotechnologie Tridek-One, installée au Genopole d'Évry, est spécialisée dans le traitement des désordres immunitaires. De gauche à droite, Delphine Joyeux, Jean-Baptiste Bouin, le p-dg Philippe Berthon, et les fondateurs Antonino Nicoletti et Giuseppina Caligiuri.