



# Les peptides à l'assaut !

Peu coûteux et aux effets secondaires réduits, les peptides sont une solution novatrice pour des thérapies ciblées contre le cancer. Créée en janvier 2014, la jeune start-up PEP-Therapy en a fait son cœur de métier. Aujourd'hui, elle s'apprête à lancer son premier candidat-médicament dans les essais précliniques règlementaires.



© FRANÇOIS GUÉNÉT/INSERM

De gauche à droite, Angelita Rebollo Garcia, inventeur et co-fondatrice scientifique, Jennifer Sengenès, chargée d'affaires, Didier Decaudin, co-fondateur scientifique, et Antoine Prestat, président

Madrid, d'où est originaire Angelita Rebollo Garcia : « Au début, je me suis concentrée uniquement sur les peptides pénétrants. J'avais la conviction que c'était un excellent moyen de pénétrer les cellules en limitant les effets secondaires. Il m'a fallu trois ans pour mettre au point la navette pénétrante peptidique DPT [Drug Phosphatase Technology, NDLR] avec, à la clé, un premier brevet. Forte de ce travail, je pars pour Paris. J'avais envie de poursuivre

ma carrière à l'étranger et je connaissais déjà la langue. J'intègre en 2002 l'unité Inserm 545 qui deviendra l'unité 945 puis le CIMI. » Une fois la « navette » opérationnelle, la chercheuse se lance alors dans la mise au point des peptides actifs. Après sept années de recherches, validées par des essais in vitro prometteurs, elle dépose deux brevets portant sur des peptides interférents qui agissent dans des cellules tumorales (cancers du sein, des poumons, des ovaires et mélanomes uvéaux notamment), sur l'interaction entre deux protéines, caspase9 et PP2A qui sont impliquées dans le processus d'apoptose. En résumé, cet actif réapprend aux cellules tumorales à mourir. « Au moment du dépôt des brevets, je me suis mise en quête d'un laboratoire disposant d'animaux avec xénogreffes [9] pour des essais in vivo », se rappelle la chercheuse. Elle trouve alors les ressources nécessaires auprès de Didier Decaudin (10),

## Apoptose

Processus d'autodestruction des cellules déclenché par un signal

## Peptide

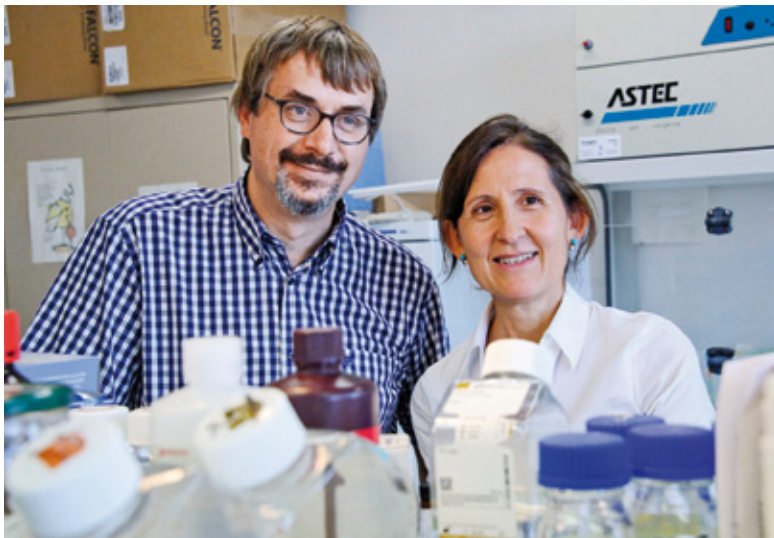
Enchaînement d'acides aminés. L'assemblage de plusieurs peptides forme une protéine.

Au cœur de l'hôpital parisien de la Pitié-Salpêtrière, les laboratoires du Centre d'immunologie et des maladies infectieuses (CIMI) (1) abritent les recherches d'une toute jeune société, PEP-Therapy, trop jeune pour avoir ses propres labos. C'est là qu'Angelita Rebollo Garcia (2), directrice de recherche au CIMI, l'une des fondatrices de la start-up poursuit sa quête d'une thérapie anti-cancéreuse. Épaulée par un thésard et un étudiant en master, la directrice de recherche travaille plus précisément sur l'apoptose (3) et les peptides (4) pénétrants et interférents. Ces petits polymères d'acides aminés, fabriqués en laboratoire, doivent leur nom à leur capacité à pénétrer au cœur des cellules pour agir sur une interaction entre des protéines responsables d'une maladie et, notamment, dans le cas des cancers. C'est comme une fusée à deux étages : il y a une partie pénétrante, la « navette », et une autre qui interfère, l'actif.

Mais ses recherches ne datent pas d'hier. L'aventure débute il y a quinze ans, dans une autre capitale européenne,

1 CIMI : entité placée sous la triple tutelle de l'Université Pierre-et-Marie-Curie, du CNRS et de l'Inserm  
2 Angelita Rebollo Garcia : unité 1135 Inserm - Université Pierre-et-Marie-Curie  
3 Didier Decaudin : Laboratoire d'investigation préclinique, département de Recherche translationnelle et département d'Oncologie médicale, Institut Curie

© FRANÇOIS GUÉNET/INSERM



**En 2009, Angelita Rebollo Garcia s'est rapprochée de Didier Decaudin qui disposait d'un plus vaste choix de modèles animaux.**

PEP-Therapy sont déposés, son siège social déclaré au Genopole et des bureaux, où deux personnes travaillent, ouverts rue de l'École-de-Médecine à Paris.

« Grâce aux travaux d'Angelita, nous avons aujourd'hui un premier candidat-médicament, DPT-PEP1 », annonce fièrement Antoine

médecin oncologue et responsable du Laboratoire d'investigation préclinique (LIP) de l'Institut Curie. « En 2010, nous avons obtenu de bons résultats sur [les indications précitées, NDLR] et la leucémie lymphoïde chronique où les pourcentages de cellules B tumorales tuées étaient très élevés. Et a germé l'idée de créer une entreprise pour développer des nouveaux produits anticancéreux », confie Angelita Rebollo Garcia. À partir de là, tout s'accélère. Inserm Transfert met les chercheurs en contact avec Genopole, le biocluster (♀) d'Évry qui permet alors la maturation du projet en les accompagnant dans la structuration de la future entreprise (faisabilité technico-économique, business plan...) et en les aidant dans leurs quêtes de financement. En 2012, l'équipe, soutenue par Antoine Prestat, aujourd'hui président de PEP-Therapy et leur chef de projet à Genopole à l'époque, est d'ailleurs lauréate du concours national d'aide à la création d'entreprises de technologies innovantes, organisé par OSEO, devenu Bpifrance (♀) depuis, et par le ministère de la Recherche. Et, en janvier 2014, les statuts de

**“ Nous sommes aux portes des essais précliniques réglementaires „**

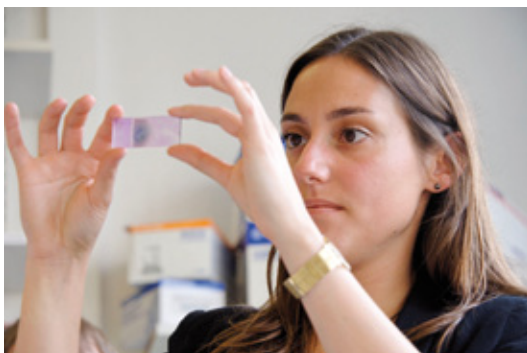
Prestat. « DPT » désigne le peptide « véhicule », qui permet à la molécule active, « PEP1 », d'interférer et de déclencher l'apoptose des cellules tumorales en bloquant l'interaction entre la caspase9 et la PP2A. Et ce n'est pas tout : alors que l'interaction des deux protéines caspase9 et PP2A existe dans toutes les cellules, seule celle des cellules cancéreuses est atteinte avec ce nouveau traitement, ce qui limite considéra-

blement ses effets secondaires par rapport aux chimiothérapies traditionnelles. La toxicité ainsi que l'immunogénicité (♀), la spécificité de l'action anti-tumorale, la stabilité et l'efficacité du produit ont été étudiées sur des modèles animaux avec

xénogreffes de cancers du sein, de l'ovaire, du poumon et du mélanome uvéal avec parfois des rémissions complètes. Mis au point par deux autres co-fondateurs scientifiques, membres du LIP, Didier Decaudin et Fariba Némati, ingénieure de recherche, ces modèles ont permis d'obtenir des résultats qui laissent entrevoir une thérapie très ciblée pour l'homme. « Aujourd'hui, nous sommes aux portes des essais précliniques réglementaires », s'enthousiasme Antoine Prestat. Pour cela, PEP-Therapy est en recherche de financement : 5 millions d'euros seraient nécessaires. L'objectif du dirigeant est de commencer les essais cliniques de phase I/II (♀) dans les 18 mois. « Après, d'ici 5 à 6 ans environ, nous passerons la main à une entreprise pharmaceutique, comme cela se fait classiquement en biotechnologie », nous dévoile le président.

En parallèle des recherches autour de DPT-PEP1, l'entreprise a également développé des biomarqueurs compagnons qui permettent de prédire le niveau de réponse individuelle du malade, c'est-à-dire la capacité de chaque patient à répondre au traitement. Ainsi, le produit ne sera employé qu'avec des patients bons répondeurs. Un parfait exemple de médecine personnalisée en somme. Et PEP-Therapy compte bien en être un acteur clé avec ses peptides pénétrants et interférents. ■ **Pascal Nguyen**

© FRANÇOIS GUÉNET/INSERM



**PEP-Therapy a mis au point sa propre plate-forme technologique pour créer ses peptides. Ici, observation d'une coupe histologique de tumeur**

### ♀ Xénogreffe

Transplantation d'un greffon, tel qu'un organe, dans lequel le donneur et le receveur sont de deux espèces différentes.

### ♀ Biocluster

Regroupement de laboratoires, de centres de recherche et d'entreprises qui travaillent dans le domaine des biotechnologies.

### ♀ Bpifrance

Banque publique d'investissement pour la création et le développement des entreprises, notamment innovantes

### ♀ Immunogénicité

Capacité à induire une réaction immunitaire

### ♀ Essai clinique de phase I/II

Étude faite chez des malades visant à évaluer l'absence de toxicité et le bénéfice éventuel d'un traitement