

## **PREMIÈRE MONDIALE : DIACCURATE, BIOTECH FONDÉE PAR TRUFFLE CAPITAL, RÉVÈLE LE MÉCANISME DE PARALYSIE DU SYSTÈME IMMUNITAIRE DANS LE SIDA**

**PUBLICATION DANS LE PRESTIGIEUX *JOURNAL OF CLINICAL INVESTIGATIONS* SUR LA DÉCOUVERTE DU MÉCANISME DE L'ANERGIE CD4/ LYMPHOPÉNIE CD4 CHEZ LES PATIENTS INFECTÉS PAR LE VIH**

**Communiqué de Presse — Paris, France, le 3 mars 2020**

\*\*\*\*\*

- **Découverte d'un nouveau mécanisme de pathogenèse immunitaire impliquant une phospholipase devenant pathogène pour les lymphocytes CD4+ en présence d'un peptide viral (cofacteur)**
- **La découverte décrit un nouveau mécanisme physiopathologique régulant l'activité des lymphocytes T CD4, le chef d'orchestre du système immunitaire.**
- **Cet article décrit aussi un anticorps monoclonal thérapeutique pour traiter l'anergie et la lymphopénie CD4+**
- **Ces résultats ouvrent une nouvelle stratégie thérapeutique vers la rémission de l'infection par le VIH, potentiellement aussi applicable au traitement de certains cancers**

\*\*\*\*\*

« Trente-sept ans après la découverte du VIH, le mécanisme de l'immunosuppression dans le sida était encore mal compris. Notre découverte montre comment le virus coopère avec une enzyme du patient, pour induire un dysfonctionnement lymphocytaire et permettre au virus de neutraliser la réponse immunitaire du patient » a indiqué le **Professeur Jacques Thèze, Cofondateur et Directeur Général de Diaccurate**.

« Nous sommes enthousiasmés par la découverte de ce nouveau mécanisme de "leurre" exercé sur le système immunitaire qui est sans doute impliqué dans plusieurs autres maladies infectieuses et cancers. L'anticorps monoclonal anti-PLA2G1B, PLAZUMAB de Diaccurate pourrait contribuer à restaurer un système immunitaire fonctionnel chez les patients, leur permettant de mieux lutter contre virus ou cellules cancéreuses. Nous sommes fiers que Truffle Capital ait fondé Diaccurate avec Jacques Thèze. Nous sommes ainsi fidèles à notre modèle de sélection précoce — dès le dépôt du brevet — d'innovations radicales dans les biotechnologies et les dispositifs médicaux, potentiellement capables de révolutionner la santé des patients, » a déclaré le **Dr Philippe Pouletty, Président de Diaccurate et DG de Truffle Capital**.

« Le mécanisme rendant non fonctionnels les lymphocytes T CD4+ chez les patients infectés par le VIH n'avait pas encore été élucidé. Dans ce numéro de la revue *The Journal of Clinical Investigation*, le Professeur Jacques Thèze et son équipe de Diaccurate Laboratories publient une découverte importante pour le traitement de l'infection par le VIH. Pour la première fois, Diaccurate démontre qu'une enzyme la phospholipase endogène A2 Groupe 1B (PLA2G1B) déclenche des processus pathologiques sur les lymphocytes T CD4+ ayant fixé la protéine d'enveloppe gp41 du VIH. Ce mécanisme nouvellement identifié permet d'expliquer à la fois l'anergie et la réduction du nombre de lymphocytes T CD4+, ces deux effets étant caractéristiques de l'immunodéficience induite par le VIH, » a expliqué le Professeur James Whitney de la Faculté de Médecine de Harvard et de l'Hôpital Beth Israël à Boston aux États-Unis.

« Cette avancée majeure ouvre de nouvelles voies thérapeutiques pour rétablir le fonctionnement des lymphocytes T CD4+ et stimuler le système immunitaire des patients infectés par le VIH. Diaccurate a

*entièrement caractérisé un anticorps monoclonal humanisé qui neutralise l'enzyme PLA2G1B, et qui pourrait ainsi promouvoir une inversion des processus pathogènes associés au VIH, » a déclaré le Professeur Jean-Pierre Routy de l'Université McGill et de l'Hôpital Royal Victoria à Montréal au Canada.*

## **RAPPEL SUR LES CHIFFRES ET LA PATHOGÉNIE DE L'INFECTION PAR LE VIH (VIRUS DE L'IMMUNODÉFICIENCE HUMAINE)**

Aujourd'hui dans le monde :

- 37,9 millions de personnes vivent avec le VIH
- 23,3 millions bénéficient d'un traitement
- 1,7 millions de nouvelles infections par an
- En France, plus de 170 000 personnes vivent avec le VIH dont 6 000 personnes découvrent leur séropositivité chaque année

Le SIDA (syndrome d'immunodéficience acquise) est une maladie due au virus VIH qui entraîne un dysfonctionnement du système immunitaire. Ce virus a pour particularité de s'attaquer aux lymphocytes (notamment CD4+), une classe de globules blancs qui jouent un rôle clé dans la fonction immunitaire. Cependant, moins de 0,1 % de ces cellules sont infectées par le VIH, et pourtant l'ensemble des cellules CD4+ sont rendues dysfonctionnelles et ne peuvent plus jouer leur rôle de défense, ce qui maintient la pérennité de l'infection virale et expose l'organisme à d'autres infections et cancers. Les patients infectés par le VIH peuvent être efficacement traités par des médicaments antiviraux, mais à condition d'être traités à vie car leur système immunitaire est incapable de se débarrasser du virus qui recommencera à se répliquer si le traitement est interrompu.

## **LA DÉCOUVERTE DE DIACCURATE**

Les lymphocytes CD4+ jouent donc un rôle essentiel dans l'immunodéficience sévère qui caractérise l'infection par le VIH, et cela via deux mécanismes :

- La perturbation du fonctionnement de ces lymphocytes, avec notamment l'absence de réponse à certains antigènes et cytokines (ou anergie CD4)
- La diminution du nombre de ces lymphocytes (ou lymphopénie CD4)

Si le rôle des lymphocytes CD4+ est bien établi, une question était jusqu'alors sans réponse :

- Pourquoi alors que moins de 0,5 % des lymphocytes T CD4+ sont infectés par le virus, ces derniers sont tous dysfonctionnels chez les patients infectés par le VIH ?

Diaccurate publie aujourd'hui mettant en évidence le rôle d'une protéine, produite notamment par le pancréas des patients infectés par le VIH, dans le dysfonctionnement généralisé des lymphocytes CD4. Cette protéine (l'enzyme PLA2G1B), est naturellement présente chez l'homme puisqu'elle est sécrétée par le système digestif. Néanmoins, chez les patients infectés par le VIH, un fragment du virus (jouant le rôle de cofacteur) va venir fragiliser les lymphocytes CD4 qui vont être ensuite attaqués par l'enzyme PLA2G1B. Ces derniers, vont voir leur membrane se déformer pour devenir « bosselée ». En raison des membranes déformées par l'agrégation de protéines dont la répartition n'est plus homogène, le fonctionnement des récepteurs des cellules CD4 est bloqué, les lymphocytes ne peuvent donc plus jouer leur rôle de régulateur. Le système immunitaire ne pouvant plus se défendre, les patients sont donc immunodéprimés et sensibles à d'autres infections ou cancers qui peuvent entraîner leur décès.

L'identification de ce phénomène de membrane « bosselée » sur les lymphocytes T CD4 de patients infectés par le VIH, ainsi que le rôle joué par l'enzyme PLA2G1B, ouvrent maintenant la voie à l'exploration d'un nouveau type de traitement pour les patients atteints du VIH. Diaccurate annonce donc à l'occasion de cette publication avoir développé un anticorps monoclonal (mAb) humanisé, capable de neutraliser l'enzyme PLA2G1B (Plazumab) pour inverser l'hypo-réactivité CD4 (anergie CD4) et la lymphopénie CD4, actuellement au stade pré-clinique.

Diaccurate bénéficie d'une licence exclusive et mondiale de la part de l'Institut Pasteur sur le brevet original ayant conduit à la création de la société Diaccurate par Truffle Capital.

#### **ANNONCE DE LA PUBLICATION DANS LA REVUE JOURNAL OF CLINICAL INVESTIGATIONS**

**Diaccurate** SAS annonce aujourd'hui la publication de données démontrant le potentiel pathogène d'une enzyme endogène Phospholipase A2 Groupe 1B (PLA2G1B). Les résultats de l'étude menée par le professeur Jacques Thèze et l'équipe de Diaccurate en collaboration avec l'Institut Pasteur, le CNRS, l'Inserm, l'Université de Madrid, l'Université de Séville et le Scripps Research Institute (USA) ont été publiés hier dans un article intitulé : « PLA2G1B is involved in CD4 anergy and CD4 lymphopenia in HIV-infected patients » (*PLA2G1B est impliquée dans l'anergie CD4 et la lymphopénie CD4 chez les patients infectés par le VIH*) dans le numéro en ligne de la prestigieuse revue à comité de lecture [Journal of Clinical Investigations](#)

Le mécanisme précis conduisant à une immunodéficience profonde des patients infectés par le VIH n'était jusqu'ici pas compris. Dans l'article, les auteurs montrent que plus de 80% des lymphocytes T CD4 de patients infectés par le VIH présentent des anomalies morphologiques (« bumpy cells », ou cellules « bosselées »). Leurs membranes présentent de nombreux microdomaines membranaires anormaux (aMMD), qui piègent et inactivent les récepteurs physiologiques, comme celui de l'IL-7. Dans le plasma des patients, les auteurs ont identifié la PLA2G1B comme la molécule clé responsable de la formation des aMMD. À des concentrations physiologiques, PLA2G1B synergise avec la protéine d'enveloppe gp41 du VIH (cofacteur), qui cible la PLA2G1B sur la surface des lymphocytes T CD4. Le couple PLA2G1B / gp41 inhibe la capacité de réponse des lymphocytes T CD4 (anergie). À des concentrations élevées in vitro, la PLA2G1B peut à elle seule, indépendamment de gp41, inhiber les réponses IL-2, IL-4 et IL-7, et l'activation des lymphocytes T CD4. Elle réduit la survie des CD4 et peut donc jouer un rôle important dans la lymphopénie CD4 chez les malades. Les effets sur l'anergie des lymphocytes T CD4 pourraient être bloqués par l'anticorps monoclonal de Diaccurate (Plazumab) neutralisant spécifiquement la PLA2G1B in vitro et in vivo. Le couple PLA2G1B / gp41 constitue donc une cible thérapeutique privilégiée pour stimuler les réponses immunitaires et potentiellement traiter les patients infectés par le VIH.

Diaccurate a donc découvert un aspect fondamental de l'immunité contre le VIH : une enzyme endogène PLA2G1B et un cofacteur spécifique du VIH induisent une hypo-réactivité des lymphocytes CD4+ (anergie) et une chute de leur nombre (lymphopénie). Diaccurate a développé un anticorps monoclonal humanisé (Plazumab) neutralisant l'enzyme endogène et inversant l'hypo-réactivité CD4+. Cet anticorps monoclonal entre dans la phase de développement préclinique réglementaire. De multiples indications thérapeutiques sont possibles pour toutes les maladies mettant en cause PLA2G1B et un cofacteur spécifique de l'agent pathogène (autres maladies infectieuses et certains cancers).

\*\*\*\*\*

## À propos de Diaccurate

Basée à Paris, en France, Diaccurate a été fondée par Truffle Capital avec le professeur Jacques Thèze. Diaccurate est une société de biotechnologie française spécialisée en immunothérapie. Elle développe un anticorps monoclonal (Plazumab) visant à restaurer un fonctionnement normal des lymphocytes CD4+ dans certains cancers et certaines pathologies infectieuses sévères.

En savoir plus sur Diaccurate sur [www.Diaccurate.com](http://www.Diaccurate.com)

## À propos de Truffle Capital

Fondée en 2001, Truffle Capital est une société de Venture Capital européenne indépendante, spécialisée dans les Sciences de la Vie (MedTech et Biotech) et les technologies de rupture des secteurs IT (FinTech et InsurTech). Truffle Capital a pour mission d'accompagner la création et le développement de jeunes entreprises innovantes, capables de devenir les leaders de demain. Présidée par Patrick Kron et dirigée par le Docteur Philippe Pouletty et Bernard-Louis Roques, Cofondateurs et Directeurs Généraux, Truffle Capital a levé plus de 1,1 milliard d'euros depuis sa création et a accompagné plus de 70 entreprises dans les secteurs des technologies digitales et des sciences de la vie. En 2019, Truffle Capital a annoncé la levée de près de 400 millions d'Euros de nouveaux fonds institutionnels, dont 250 millions d'Euros en BioMedTech.

Plus d'informations : [www.truffle.com](http://www.truffle.com) — Twitter : [@trufflecapital](https://twitter.com/trufflecapital)

## Contacts

<b>DIACCURATE</b> Pr Jacques Thèze Cofondateur et Directeur Général +33 (0)1 45 68 86 00	<b>LifeSci Advisors</b> Sophie Baumont +33 (0)6 27 74 74 49 <a href="mailto:sophie@lifesciadvisors.com">sophie@lifesciadvisors.com</a> Chris Maggos +41 79 367 6254 <a href="mailto:chris@lifesciadvisors.com">chris@lifesciadvisors.com</a>	<b>Truffle Capital</b> <b>DGM Conseil</b> +33 1 40 70 11 89 Thomas de Climens Quentin Hua Olivier Labesse
---	--	--