

Le setanaxib de Genkyotex améliore significativement l'effet de l'immunothérapie, y compris des inhibiteurs de point de contrôle, dans de multiples modèles précliniques de cancer

- *Une étude montrant que le setanaxib brise la résistance au traitement par les inhibiteurs de points de contrôle a été publiée dans Cancer Research, la revue de l'Association américaine pour la recherche sur le cancer (AACR)*
- *Les données suggèrent la possibilité d'utiliser le setanaxib en association avec plusieurs types d'immunothérapies pour améliorer les réponses au traitement*
- *De nombreuses publications sur le setanaxib et d'autres molécules de Genkyotex soulignent le fort intérêt pour les thérapies NOX et les composés de Genkyotex*

Genkyotex (Euronext Paris et Bruxelles : FR0013399474 – GKTIX), société biopharmaceutique leader des thérapies NOX, a annoncé aujourd'hui que le setanaxib, l'inhibiteur de NOX1 et NOX4 de la société, a permis d'améliorer significativement l'effet de l'immunothérapie dans plusieurs modèles précliniques de cancer. Les résultats de cette étude préclinique ont été publiés dans Cancer Research, une revue à comité de lecture de l'Association américaine pour la recherche sur le cancer (American Association for Cancer Research – AACR).

Dans cette étude, menée par le Professeur Gareth Thomas et ses collègues de l'Université de Southampton au Royaume-Uni, le setanaxib a réussi à surmonter l'exclusion ces cellules immunitaires et à renforcer la réponse à plusieurs immunothérapies. L'exclusion immunitaire, c'est-à-dire l'incapacité des cellules T effectrices à pénétrer dans la tumeur et à tuer les cellules cancéreuses, apparaît comme l'une des principales causes de résistance aux immunothérapies telles que les inhibiteurs de point de contrôle, le transfert adoptif de lymphocytes T et les vaccins thérapeutiques. Cette étude a démontré que l'effet d'exclusion est causé par les fibroblastes associés au cancer (CAF), ce qui en fait une cible thérapeutique prometteuse, étant donné qu'il n'existe pas encore d'inhibiteurs spécifiques des CAF cliniquement disponibles.

L'équipe de Southampton avait précédemment identifié l'enzyme NOX4 comme un régulateur clé de l'activation des CAF dans de multiples cancers solides. Dans l'étude actuelle, ils ont testé l'effet du setanaxib, l'inhibiteur de NOX1 et de NOX4 de Genkyotex, et découvert qu'il inverse l'activation des CAF, surmonte l'exclusion immunitaire et favorise l'infiltration intra-tumorale des lymphocytes T CD8⁺. Il est important de noter que le setanaxib a aboli la résistance au traitement et a amélioré les réponses immunothérapeutiques aux anticorps anti-PD1 ainsi qu'à la vaccination thérapeutique.

Ces travaux sont soutenus par une subvention de découverte de petites molécules du Cancer Research UK (CRUK) afin d'évaluer la stratégie optimale de développement clinique du setanaxib en oncologie. CRUK est l'organisme à but non lucratif leader mondial visant à sauver des vies par la recherche. L'objectif

du programme de recherche financé par CRUK est de guider la conception d'un essai clinique potentiel avec le setanaxib, en association avec une immunothérapie disponible.

« L'immunothérapie est la plus importante avancée dans le traitement du cancer depuis plusieurs décennies et surmonter l'exclusion immunitaire des tumeurs est désormais un objectif thérapeutique crucial car elle limite considérablement son efficacité. Ces nouveaux résultats prouvent que le setanaxib améliore la réponse à l'immunothérapie dans les tumeurs riches en CAF, ce qui pourrait aider une part importante de patients actuellement résistants à ce type de traitement », a déclaré le professeur Gareth Thomas.

« Ces résultats sont conformes au mécanisme anti-fibrotique du setanaxib et suggèrent que le setanaxib pourrait devenir un important traitement complémentaire utilisé en association avec plusieurs types d'immunothérapies. La preuve clinique de son effet anti-fibrotique et de son profil de sécurité favorable a été apportée par notre récente étude dans la fibrose hépatique. Ces résultats ouvrent la voie à l'évaluation clinique du setanaxib en oncologie », a déclaré le Dr Philippe Wiesel, Vice-président exécutif et Directeur médical de Genkyotex.

L'article de recherche originale, intitulé « **NOX4 inhibition potentiates immunotherapy by overcoming cancer-associated fibroblast-mediated CD8 T-cell exclusion from tumors¹** » est actuellement disponible sur le [site web de Cancer Research](#).

Autres publications

De nombreuses publications au cours de l'année dernière soulignent le fort intérêt pour les thérapies NOX. Une sélection d'articles publiés au cours du 2nd semestre 2019 et du 1^{er} trimestre 2020 est répertoriée ci-dessous :

1. Nox (NADPH Oxidase) 1, Nox4, and Nox5 Promote Vascular Permeability and Neovascularization in Retinopathy. Deliyanti D, Alrashdi SF, Touyz RM, Kennedy CR, Jha JC, Cooper ME, Jandeleit-Dahm KA, Wilkinson-Berka JL. Hypertension. 2020 Mar 2: Hypertension. AHA11914100. doi: 10.1161
2. A closer look into NADPH oxidase inhibitors: Validation and insight into their mechanism of action. Reis J, Massari M, Marchese S, Ceccon M, Aalbers FS, Corana F, Valente S, Mai A, Magnani F, Mattevi A. Redox Biol. 2020 Feb 15;32:101466. doi: 10.1016/j.redox.2020.101466. [Epub ahead of print]
3. Targeting the NADPH Oxidase-4 and Liver X Receptor Signaling Axis Preserve Schwann Cell Integrity in Diabetic Mice. Eid SA, El Massry M, Hichor M, Haddad M, Grenier J, Dia B, Barakat R, Boutary S, Chanal J, Aractingi S, Wiesel P, Szyndralewicz C, Azar ST, Boitard C, Zaatari G, Eid AA, Massaad C. Diabetes. 2019 Dec 27
4. Isoform-selective NADPH oxidase inhibitor panel for pharmacological target validation. Dao VT, Elbatreek MH, Altenhöfer S, Casas AI, Pachado MP, Neullens CT, Knaus UG, Schmidt HHHW. Free Radic Biol Med. 2020 Feb 20;148:60-69. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2019.12.038. Epub 2019 Dec 25.
5. A physician-initiated double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 2 study evaluating the efficacy and safety of inhibition of NADPH oxidase with the first-in-class Nox-1/4 inhibitor, GKT137831, in adults with type 1 diabetes and persistently elevated urinary albumin excretion: protocol and statistical considerations. Reutens AT, Jandeleit-Dahm K, Thomas M, Bach LA, Colman PG, Davis TME, D'Emden M, Ekinici EI, Fulcher G,

¹ « L'inhibition des NOX4 potentialise l'immunothérapie en surmontant l'exclusion des cellules T CD8 des tumeurs induite par les fibroblastes associés au cancer »

Hamblin PS, Kotowicz MA, MacIsaac RJ, Morbey C, Simmons D, Soldatos G, Wittert G, Wu T, Cooper ME, Shaw JE. *Contemp Clin Trials*. 2019 Nov 15:105892

6. Spironolactone suppresses aldosterone-induced Kv1.5 expression by attenuating mineralocorticoid receptor-Nox1/2/4-mediated ROS generation in neonatal rat atrial myocytes. Lu G, Li J, Zhai Y, Li Q, Xie D, Zhang J, Xiao Y, Gao X. *Biochem Biophys Res Commun*. 2019 Dec 3;520(2):379-384.
7. Nox2 and Nox4 Participate in ROS-Induced Neuronal Apoptosis and Brain Injury During Ischemia-Reperfusion in Rats. Wang J, Liu Y, Shen H, Li H, Wang Z, Chen G. *Acta Neurochir Suppl*. 2020;127:47-54
8. Activated hepatic stellate cells and portal fibroblasts contribute to cholestatic liver fibrosis in MDR2 knockout mice. Nishio T, Hu R, Koyama Y, Liang S, Rosenthal SB, Yamamoto G, Karin D, Baglieri J, Ma HY, Xu J, Liu X, Dhar D, Iwaisako K, Taura K, Brenner DA, Kisseleva T. *J Hepatol*. 2019 Sep;71(3):573-585
9. NADPH oxidase 4 mediates TGF- β 1/Smad signaling pathway induced acute kidney injury in hypoxia. Cho S, Yu SL, Kang J, Jeong BY, Lee HY, Park CG, Yu YB, Jin DC, Hwang WM, Yun SR, Song HS, Park MH, Yoon SH. *PLoS One*. 2019 Jul 18;14(7)
10. Acute Changes in NADPH Oxidase 4 in Early Post-Traumatic Osteoarthritis. Wegner AM, Campos NR, Robbins MA, Haddad AF, Cunningham HC, Yik JHN, Christiansen BA, Haudenschild DR. *J Orthop Res*. 2019 Jul 15
11. Pharmacological characterization of the seven human NOX isoforms and their inhibitors. Augsburg F, Filippova A, Rasti D, Seredenina T, Lam M, Maghzal G, Mahiout Z, Jansen-Dürr P, Knaus UG, Doroshov J, Stocker R, Krause KH, Jaquet V. *Redox Biol*. 2019 Sep;26:101272. doi: 10.1016/j.redox.2019.101272.

À propos de Cancer Research

Cancer Research est une revue scientifique à comité de lecture publiée par l'Association américaine pour la recherche sur le cancer (AACR). Créée en 1941, la revue couvre la recherche sur tous les aspects du cancer et des sciences biomédicales liées au cancer. Son facteur d'impact est de 8,4.

À propos de Genkyotex

Genkyotex est une société biopharmaceutique leader des thérapies NOX, cotée sur les marchés réglementés d'Euronext Paris et Euronext Brussels. Son approche thérapeutique unique est basée sur l'inhibition sélective des enzymes NOX qui amplifient de nombreux processus pathologiques comme les fibroses, l'inflammation, la perception de la douleur, l'évolution du cancer et la neurodégénérescence. Genkyotex développe un portefeuille de candidats médicaments représentant une nouvelle classe thérapeutique ciblant une ou plusieurs enzymes NOX. Son candidat médicament le plus avancé, le setanaxib (GKT831), un inhibiteur des enzymes NOX1 et 4, atteste d'une activité antifibrotique dans un essai clinique de Phase 2 dans la cholangite biliaire primitive (CBP, une pathologie fibrotique orpheline). Suite aux résultats positifs, un essai clinique de Phase 3 en CBP est envisagé. Le setanaxib est également évalué dans un essai clinique initié par des investigateurs dans le diabète de type 1 et de néphropathie diabétique (DKD). Une subvention de 8,9 M\$ du National Institutes of Health (NIH) des États-Unis a été accordée au professeur Victor Thannickal de l'Université de l'Alabama à Birmingham (UAB) pour financer un programme de recherche pluriannuel évaluant le rôle des enzymes NOX dans la fibrose pulmonaire idiopathique (FPI), une maladie pulmonaire chronique qui entraîne la fibrose des poumons. L'élément central du programme sera de mener un essai de Phase 2 avec le setanaxib chez des patients atteints de FPI. Ce candidat pourrait également être actif dans d'autres indications fibrotiques.

Genkyotex dispose également d'une plate-forme polyvalente, Vaxiclase, particulièrement adaptée au développement d'immunothérapies. Un partenariat sur l'utilisation de Vaxiclase en tant qu'antigène en soi (GTL003) a été établi avec le Serum Institute of India Private Ltd (Serum Institute), le plus grand producteur de doses de vaccins au monde, pour le développement par le Serum Institute de vaccins de combinaison de cellules multivalentes contre plusieurs maladies infectieuses.

Plus d'information sur le site www.genkyotex.com ou sur investors@genkyotex.com



CONTACT

GENKYOTEX

Alexandre Grassin

Directeur administratif et financier

Tél. : +33 (0)5 61 28 70 60

investors@genkyotex.com

NewCap

Dušan Orešanský

Tél. : +33 1 44 71 94 92

genkyotex@newcap.eu

Note de mise en garde

Ce communiqué de presse peut contenir des informations de nature prévisionnelle concernant les objectifs de la Société. Ces énoncés prospectifs sont établis sur la base des hypothèses, estimations et attentes de la direction de Genkyotex et sont soumis à certains risques et incertitudes tels que la capacité de la société à mettre en œuvre sa stratégie, les tendances de marché, l'évolution des technologies et de l'environnement compétitif, les évolutions réglementaires, les risques industriels et cliniques ainsi que tous les risques associés au développement de la société. Ces facteurs ainsi que d'autres risques et incertitudes peuvent empêcher la société d'atteindre les objectifs mentionnés dans le présent communiqué de presse et, par voie de conséquence, les résultats réels peuvent différer de ce qui y est indiqué. Les facteurs qui pourraient influencer les résultats futurs incluent également, sans être exhaustifs, les incertitudes liées au développement des produits de Genkyotex qui pourrait ne pas aboutir, les incertitudes liées aux autorisations de commercialisation des produits donnés par les autorités administratives compétentes, ainsi que tout facteur qui pourrait influencer la capacité de Genkyotex à commercialiser les produits qu'elle développe. Aucune garantie ne peut être donnée quant à la réalisation de ces déclarations prospectives qui sont soumises à des risques tels que, notamment, décrits dans le document d'enregistrement universel de Genkyotex déposé auprès de l'Autorité des marchés financiers le 16 janvier 2020 sous le numéro D. 20-0012, et aux changements des conditions économiques, des marchés financiers ou des marchés sur lesquels Genkyotex est présent. Les produits de Genkyotex sont à ce jour utilisés exclusivement dans le cadre d'essais cliniques. Ils ne sont pas disponibles en dehors de ces essais ou à la vente.