

Compte rendu de la réunion

Du 06 Février 2024

Rhumatologie en Occitanie,
groupe d'analyse et d'échange de
pratiques



INSTITUT HOSPITALO UNIVERSITAIRE

Immunothérapies innovantes appliquées aux maladies auto-immunes



Subventionné dans le cadre
du plan France 2030



UNIVERSITÉ DE
MONTPELLIER

Inserm

Avec le soutien de



Autoimmune diseases: the unmet medical need



PREVALENCE IS INCREASING

- Autoimmune diseases affect 15 million European citizens
- 4% population
- In the top ten causes of death in women under the age of 65

CHALLENGES

- Change the prognosis
- Integrated care path
- Identify biomarkers for patient stratification
- Propose definitive correction of immune dysfunction
- precision biomedicine
- Biodistribution, GMP bioproduction & scale up



L'ambition de l'IHU IMMUN4CURE



Créer un pôle d'excellence européen de développement d'immunothérapies innovantes et affirmer le leadership du site Montpelliérain dans les biotechnologies

- Obtenir par la recherche des ruptures thérapeutiques et technologiques
- Mettre en place une filière unique pour la prise en charge personnalisée des patients atteints d'une maladie auto-immune
- Développer l'Attractivité pour l'emploi en Occitanie : ingénieurs , scientifiques et médecins dans le domaine santé, bio-production, biotechnologies
- Favoriser l'implantation des biotechs sur le territoire grâce aux compétences et aux plateformes technologiques de pointe
- Lancer Immunotech Montpellier

Une feuille de route innovante et ambitieuse

- **Objectifs scientifiques :**

- Cartographier le profil [immunomics](#) des MAI
- Identifier les cibles pertinentes dans les MAI : PR, sclérodermie, lupus, SEP ...
- Intégrer la modélisation et IA pour identifier interactions cellulaires
- Recourir au numérique pour stratifier les patients et personnaliser les biothérapies
- Développer des plateaux innovants ARN thérapeutique, reprogrammation in situ, design biomolécules

- **Objectifs soins :**

- Créer une structure ambulatoire de prise en charge clinique des MAI (CIMA)
- Accélérer phase clinique dans les MAI avec biomolécules ou CART

- **Objectifs de formation par la recherche** (programme 4 bourses de thèse IHU / an)

- **Objectifs de valorisation : un guichet unique (SATT [Axlr](#)) et un incubateur dédié** (création de 3 spin off par an, [prematuration/maturation](#), brevets)

IHU IMMUN4CURE Montpellier

Cyborg

Incubator for biotechs



Site IHU 1



Inserm

Site IHU 2

Institute for
Regenerative Medicine & Biotherapies

200 scientists, engineers and physicians



Site IHU 3

Interdisciplinary Centre for
Autoimmune Diseases

Internal medicine, Haematology, Rheumatology,
Dermatology, Laboratory, CRB



Cell Therapy Unit

2 000 m² of clean rooms



Innovative cell based therapies



1.

Régulation de la réponse immunitaire

CART-reg



Lupus, scleroderma, Sjogren, PR

2.

Lyse selective des lymphocytes autoréactifs

NK



TPI, PRN, PR, Pemphigus, Wegener

3.

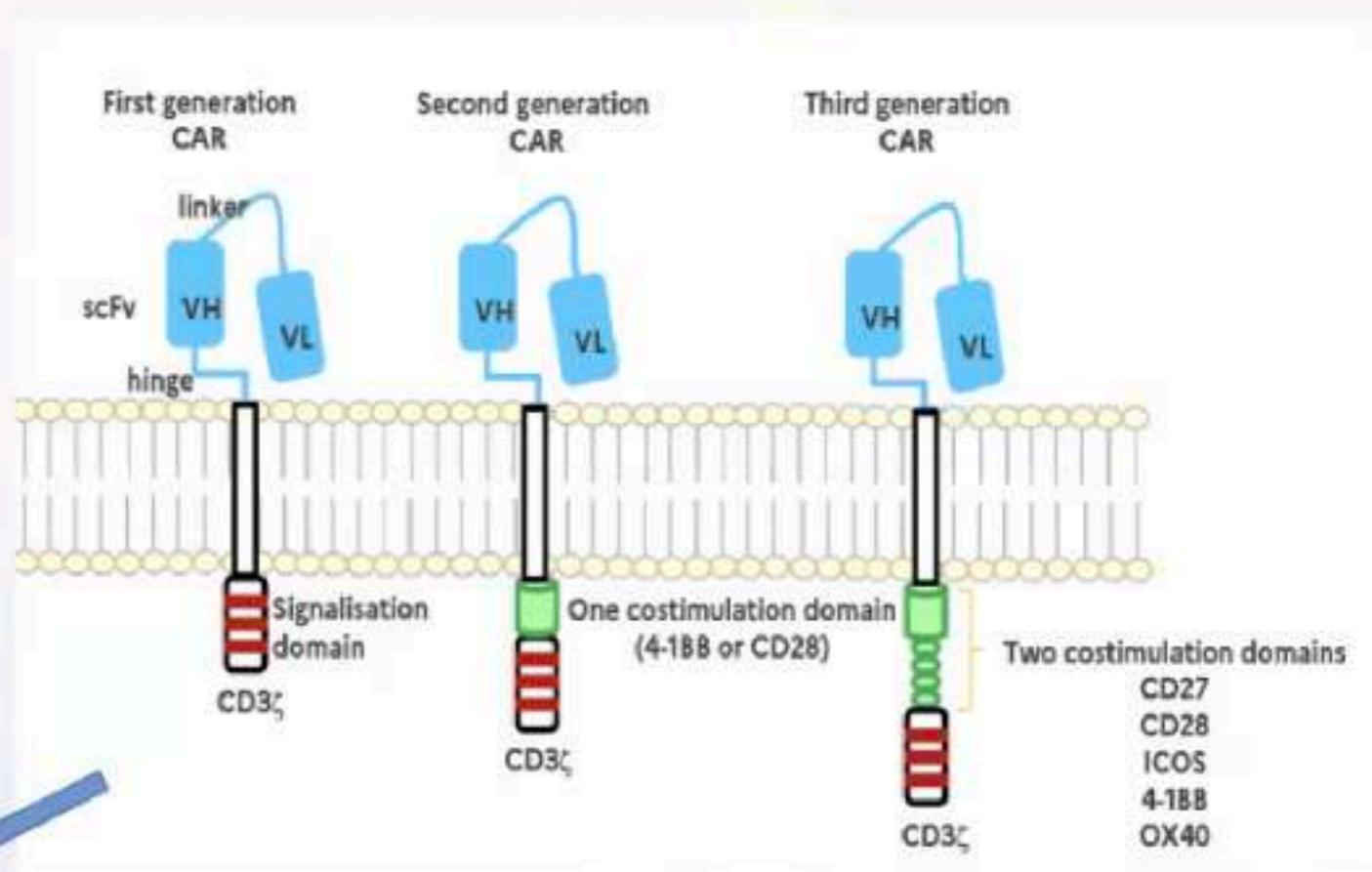
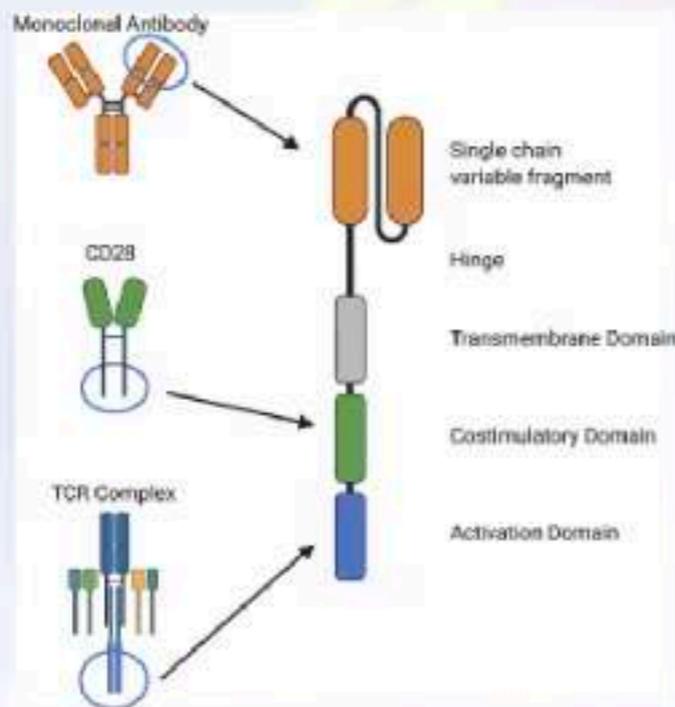
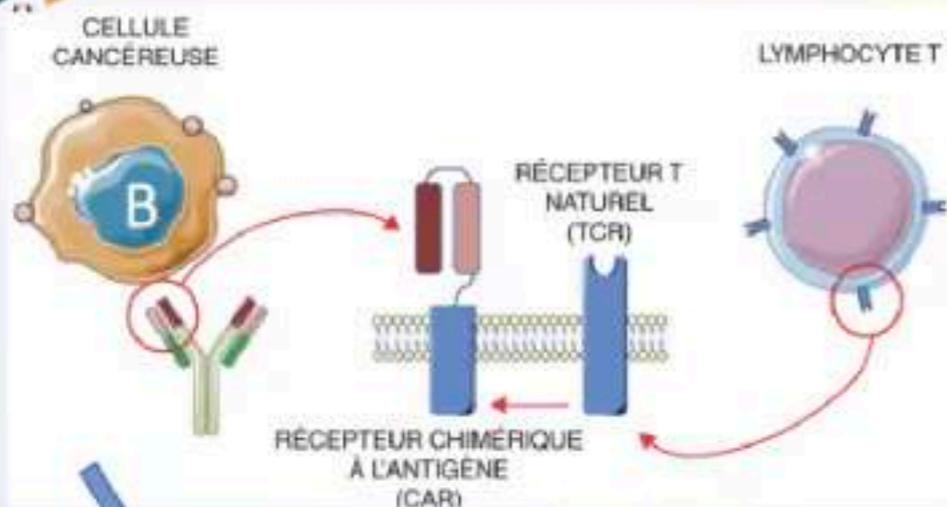
Reprogrammation in vivo les cellules pathogènes

iPS/
NCC



scleroderma

CAR-T : ingénierie cellulaire pour une déplétion B



CAR-T : ingénierie cellulaire pour une déplétion B



Avant Traitement



Un mois après

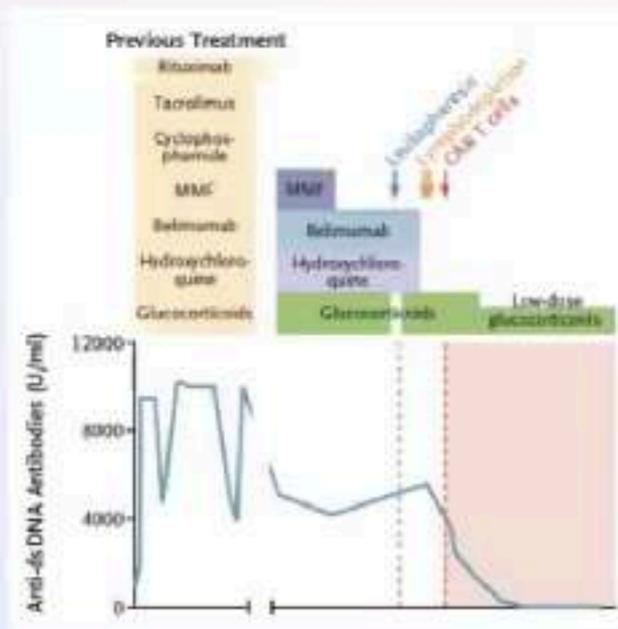


Trois mois après

Rupture technologique : CAR T cells anti-CD19 dans Lupus, sclérodermie, myosite



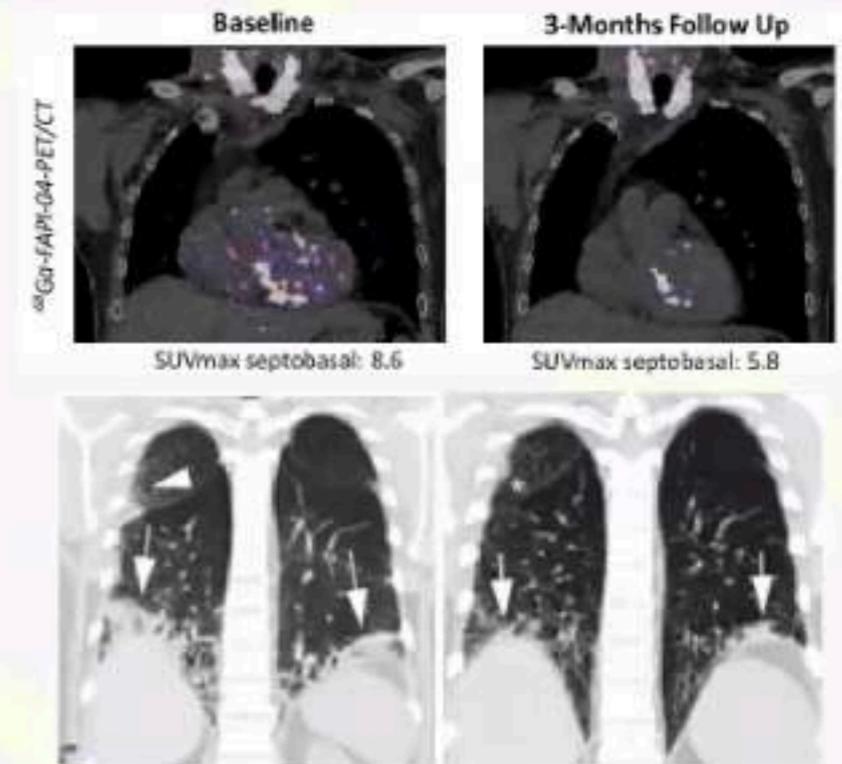
Lupus



scleroderma



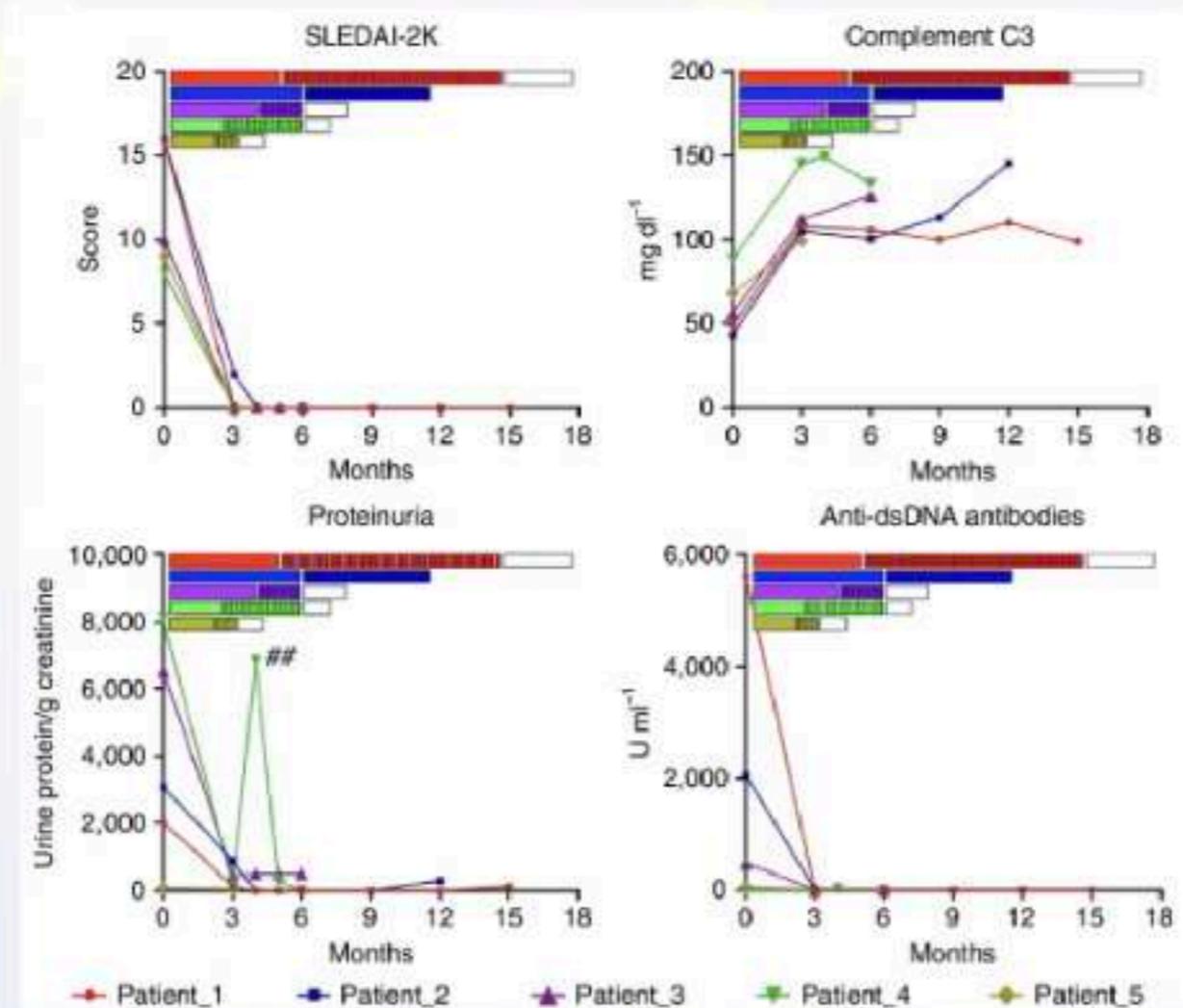
polymyositis



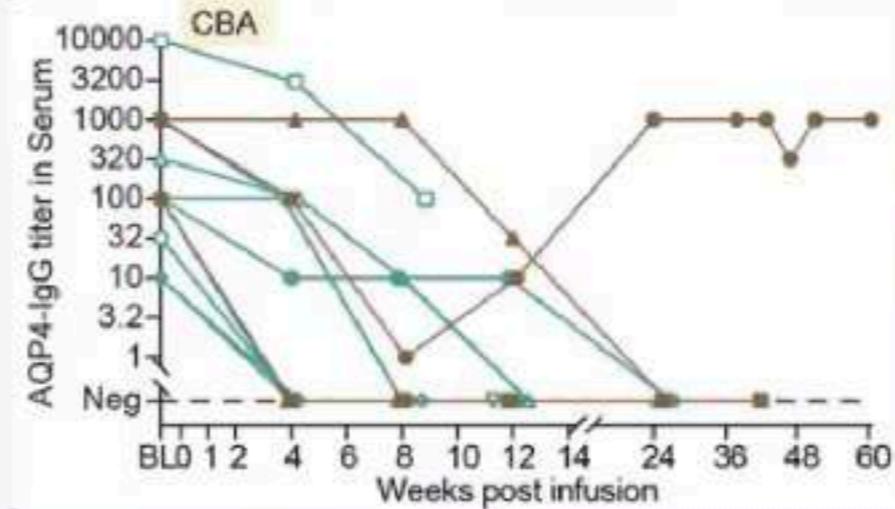
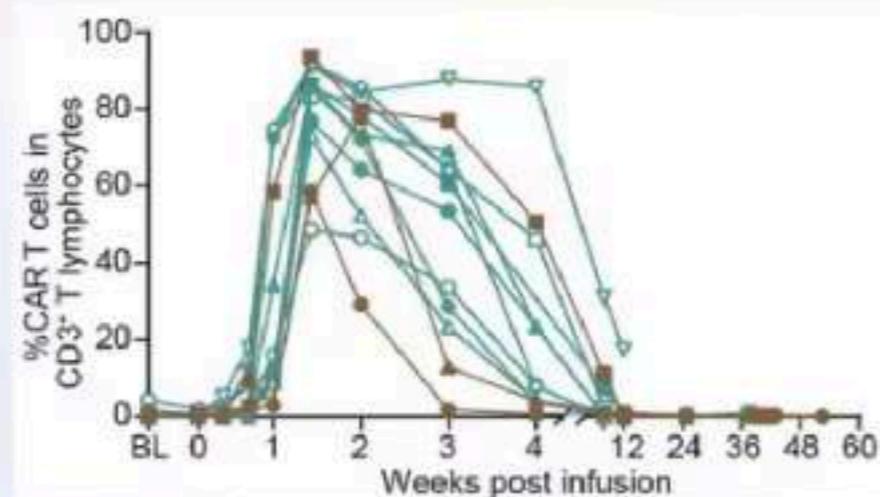
Volkl S, *New England J Med*, 2021
 Bergman C; *Ann Rheum Dis* 2023
 Muller F, *Lancet* 2023

CAR-T anti CD19 dans lupus sévère

- 5 patients
- MB-CART19.1 showed a transduction efficacy of 40% a high purity for CD4+ T cells
- Injection CART IV
- a fixed dose of $1 \cdot 10^6$ CAR T cells / kg
- lymphodepleting chemotherapy with fludarabine 25 mg/m²/d intravenously (i.v.) from day -5 to day -3 and cyclophosphamide 1,000 mg/m²/d i.v. on day -3 before CAR T cell infusion
- 6 months follow up



CAR-T anti BCMA dans la neuropathie autoimmune



Results : follow-up of a median 5.5 months,

11 patients /12 had no relapse;

all reported improvement in disabilities and quality-of-life outcomes;

AQP-4 antibodies in serum decreased in 11/12.

CAR T-cell expansion was associated with responses, and persisted more than 6 months postinfusion in 17% of the patients

Scientific strategy



SELECTIVE IMMUNOTHERAPIES:

- Deplete autoreactive lymphocytes
- Modulate the immune response

RELYING ON BIOTECHNOLOGIES:

- Hybrid biomolecules to arm NK
- Genetically modify T cells for CAR Treg
- RNA to reprogram lymphocytes in vivo

PRECLINICAL AND CLINICAL STUDIES:

- Proof-of-concept in humanized models
- Identification of biomarkers to monitor the response
- Biodistribution, Bioproduction Regulatory Issues

System Immunomics platform

Deep phenotyping of B cells / BCR VDJ & Ab mapping:

- Clone CD138, CD19+ IgD⁻ CD27hi CD38hi
- Target SmD1 polypeptide, the C-terminal peptide (GR)-rich epitope (residues 83–119) is the target
- Sequence specific idiotype of autoAb

