

**DIOGENX**

# Régénérer le pancréas pour traiter le diabète de type 1



À peine créée, la *spin-off* de l'Inserm DiogenX lève 4,5 millions d'euros. Le signe d'une grande confiance dans la jeune entreprise qui développe un traitement novateur pour les patients atteints de diabète de type 1.

Le diabète de type 1 est une maladie auto-immune qui touche plus de 40 millions de personnes dans le monde. Chez ces malades, les cellules pancréatiques bêta qui produisent l'insuline, l'hormone en charge de réduire la glycémie (soit le taux de sucre dans le sang), sont en grande partie détruites par l'organisme lui-même. Aujourd'hui, le seul traitement disponible consiste en des injections d'insuline régulières. Or, le bon dosage de cette substance est délicat à réaliser car il est fonction de la glycémie, qui varie elle-même selon de très nombreux facteurs (morphologie du patient, état de santé, alimentation, activité physique, moment de la journée, température extérieure...). Les déséquilibres glycémiques – à savoir les hyperglycémies et les hypoglycémies – sont donc courants avec ce traitement qui est, de plus, très contraignant en raison des multiples injections quotidiennes nécessaires. Mais DiogenX, *spin-off* de l'Inserm créée fin 2019, ambitionne de proposer une nouvelle solution capable d'améliorer la qualité de vie des patients diabétiques de manière significative. Son projet de traitement consiste à régénérer les cellules bêta grâce à une nouvelle molécule qui donnerait lieu à des injections hebdoma-

diaires, voire mensuelles. Le traitement permettrait de réactiver la fonction du pancréas, qui serait de nouveau capable de gérer correctement la glycémie. Une piste prometteuse, ce que reflète l'importante levée de fonds réalisée cette année auprès d'Advent France Biotechnology, de Boehringer Ingelheim Venture Fund et de JDRF T1D Fund. Cette aventure entrepreneuriale bien engagée a pour origine les travaux conduits par Patrick Collombat, directeur de recherche Inserm, responsable de l'équipe Génétique du diabète à l'Institut de biologie Valrose à Nice et l'un des trois cofondateurs de DiogenX.

**De la conversion cellulaire...** Patrick Collombat et le diabète, c'est une longue histoire. En 1999, après avoir terminé son cursus à l'université Paul-Sabatier à Toulouse, le jeune diplômé en biologie part faire sa thèse en Allemagne. « D'habitude, on part à l'étranger après sa thèse. Là, j'ai eu l'opportunité d'intégrer bien avant l'institut Max-Planck pour y conduire des recherches sur la perte d'un gène impliqué dans la fonction cérébrale », raconte le chercheur. Mais à peine ses travaux débutés, son parcours prend une direction inattendue. « Cela faisait deux ans que je menais des recherches sur l'implication du gène ARX dans le développement cérébral, quand une équipe japonaise a publié sur le même sujet. J'étais dépité, se souvient-il. Toutefois, les

chercheurs n'avaient étudié que l'impact du gène sur le cerveau, et mes premiers travaux mettaient également en lumière des effets sur le développement du pancréas. Je me suis donc concentré sur cet organe et l'une des maladies qui lui sont associées : le diabète. » De cette malheureuse déconvenue scientifique naîtra une vocation. À partir du début des années 2000, Patrick Collombat se consacre exclusivement au pancréas, siège de la production de plusieurs hormones – dont l'insuline, qui permet de faire baisser la glycémie grâce aux cellules bêta, et le glucagon, qui l'augmente, grâce aux cellules alpha. Ses recherches l'amènent à s'intéresser au gène Pax4, qui aurait la capacité de transformer les cellules alpha en cellules bêta. Son post-doctorat terminé en 2009, il rejoint l'Inserm et crée une équipe de recherche à l'Institut de biologie Valrose. Cette même année, le chercheur et son équipe parviennent à démontrer la possibilité de la conversion des cellules alpha en bêta via une mutation du gène Pax4 sur des modèles murins. La modification génétique de l'être humain étant évidemment proscrite, des équipes internationales, académiques et privées, se joignent au projet entre 2010 et 2016 en quête d'une molécule capable de mimer les effets de la mutation du gène sur les cellules pancréatiques. Un neurotransmetteur<sup>1</sup> dénommé GABA est identifié. Fin 2016, les chercheurs de l'Institut de

biologie Valrose montrent que le GABA mime les effets de la mutation de Pax4 chez l'animal et sur des tissus humains. Sous brevet Inserm, CNRS et université Nice Sophia Antipolis, la molécule est actuellement évaluée au sein d'un essai clinique conduit par une firme pharmaceutique.

## ... à la régénération du pancréas

Loin de se contenter de ce succès, Patrick Collombat poursuit ses recherches. En 2018, il découvre une nouvelle molécule qui induit la prolifération de cellules bêta de manière beaucoup plus efficace que GABA, et qui ne passe pas par la conversion de cellules alpha. Nous n'en saurons pas plus, secret industriel oblige ! Cette découverte donne lieu au dépôt d'un nouveau brevet par les organismes tuteurs de l'unité. Sous l'impulsion de Jean-Pascal Tranié, *serial entrepreneur* qui s'intéresse à ces travaux et est en relation avec lui depuis 2017, Patrick Collombat se décide à participer à la création d'une entreprise. Fin 2019, DiogenX émerge sous l'impulsion du chercheur, qui en devient le conseiller scientifique, ainsi que de Jean-Pascal Tranié et de Benjamin Charles. Ce dernier est nommé directeur général de la société. En 2015, il avait déjà fondé

une autre *spin-off* de l'Inserm, ImCheck Therapeutics\*, spécialisée dans les innovations en matière de modulation de la réponse immunitaire. « Inserm Transfert<sup>2</sup> nous a aidé pour mieux définir notre projet et bien déterminer nos objectifs », commente Patrick Collombat. Le dossier s'avère solide au vu de la réaction des investisseurs. Benjamin Charles confirme : « La levée de fonds finalisée en juin dernier s'élève à 4,5 millions d'euros. Dès le mois de février, Advent France Biotechnology, l'un des investisseurs, a fait une avance de 700 000 euros. Une belle preuve de confiance alors que l'accord de licence d'exploitation n'a été finalisé qu'en mai et la collaboration avec le laboratoire de Patrick qu'en juin. » Cette enveloppe finance les travaux de développement de la molécule sur laquelle travaillent une salariée et six consultants spécialisés : trois en physiologie du diabète, un en sécurité et pharmacocinétique, et deux sur les modalités et le développement des protéines. « Nous souhaitons sélectionner la molécule candidate fin 2021 et initier les premiers essais cliniques en 2024 », indique le président, avant de souligner que « l'objectif de DiogenX est de démontrer l'efficacité de notre approche chez l'Homme dans la continuité de la mission de l'Inserm :

améliorer la santé humaine. » Si la molécule tient ses promesses, la mise sur le marché de ce traitement novateur de régénération des cellules pancréatiques bêta pourrait intervenir en 2030 et bouleverser la vie de millions de patients diabétiques de type 1.

Pascal Nguyen

\* voir S&S n° 38, L'entreprendre « ImCheck Therapeutics. Les anticorps qui volaient des millions », p. 40-41

<sup>1</sup> Neurotransmetteur. Molécule libérée par un neurone au niveau d'une synapse pour transmettre une information à un autre neurone

<sup>2</sup> Inserm Transfert. Filiale privée de l'Inserm dont la mission principale est de coordonner la valorisation des innovations biomédicales issues des laboratoires de recherche de l'Institut

Patrick Collombat : unité 1091 Inserm/CNRS/Université Nice Sophia Antipolis

👤 L'équipe de DiogenX : de gauche à droite, au deuxième plan, Paolo Botti, chimiste organique, Patrick Collombat, directeur de recherche Inserm, et Benjamin Charles, directeur général de l'entreprise ; au premier plan, les biologistes Tiziana Napolitano et Serena Silvano

