



Communiqué de presse

Nantes, le 29 octobre 2024

XENOTHERA présente le XON11, un nouvel espoir de traitement dans le cancer du pancréas.

Lors du 36^{ème} symposium ENA – EORTC – AACR, Firas Bassissi, directeur scientifique de XENOTHERA, a présenté des résultats très prometteurs dans le cancer du pancréas.

XON11 est un nouvel anticorps multicible issu de la plateforme de XENOTHERA. Il cible plusieurs antigènes cancéreux pancréatiques, et est actuellement testé en pré-clinique. Il dispose d'une puissante activité antitumorale vis-à-vis de plusieurs lignées de cancer du pancréas, avec un IC50 inférieur à 50 μ g/ml¹, qui témoigne du haut potentiel thérapeutique du XON11.

Deux principaux mécanismes d'action ont été identifiés, permettant de tuer les cellules tumorales, d'une part la cytotoxicité dépendante du complément (CDC), d'autre part l'apoptose. Le XON11 active donc non seulement les protéines immunitaires qui ciblent et détruisent les cellules cancéreuses, mais également les signaux internes (comme des dommages à l'ADN) et externes à la cellule cancéreuse (comme des récepteurs à la surface des cellules), pour provoquer la destruction de cette dernière. Le XON11 tue les cellules cancéreuses pancréatiques y compris dans les lignées résistantes à la Gemcitabine, une chimiothérapie indiquée dans plusieurs cancers graves dont le pancréas. L'activité anti-tumorigène a été confirmée dans un modèle de sphéroïde sur la lignée ASPC1. Les sphéroïdes, amas cellulaires in vitro, miment le développement des tumeurs cancéreuses et permettent d'étudier la capacité d'un médicament à inhiber la pousse tumorale.

In vivo, dans un modèle d'adénocarcinome pancréatique chez la souris, l'injection de XON11 permet d'inhiber durablement la pousse tumorale de plus de 50% pendant au moins trois semaines, sans aucune toxicité, à la différence de la Gemcitabine, où une mortalité de 20% est observée chez les souris traitées par chimiothérapie.

¹ L'IC50 (concentration inhibitrice 50) est une mesure utilisée pour évaluer l'efficacité d'une substance. Un IC50 de 50 μ g/ml signifie que la moitié de l'activité antitumorale maximale est atteinte à cette concentration. Plus l'IC50 est bas, plus le produit est puissant à faible dose.

Ces résultats, qui ont fait l'objet d'une publication par XENOTHERA lors du congrès de Barcelone, représentent un espoir certain pour les patients atteints de cancer du pancréas. Rappelons que ce cancer particulièrement agressif touche plus de 500.000 nouveaux patients chaque année dans le monde, avec un taux de survie à cinq ans estimé à seulement 7%.

Pour Odile Duvaux, présidente et co-fondatrice de XENOTHERA :

« Le cancer est l'un des axes stratégiques les plus prometteurs et innovants de XENOTHERA. L'utilisation d'anticorps multicibles, comme nos polyclonaux glyco-humanisés, est de plus en plus considérée par notre industrie comme porteuse d'espoir pour les patients. Le XON11 renforce notre portefeuille en oncologie, déjà doté d'un produit en clinique, le XON7, en phase I/II depuis un an, avec un profil de sécurité excellent chez les patients. Nous mobilisons ainsi toute notre énergie dans la lutte contre le redoutable cancer du pancréas, et j'espère de tout cœur que ces résultats initiaux pourront un jour donner lieu à un traitement pour les patients. »

Pour plus d'informations, consultez le poster ci-joint.

À propos de XENOTHERA :

Fondée en 2014 par une équipe de scientifiques de renom (Prof. Jean-Paul Soullillou, Nantes, Prof. Jean-Marie Bach, Nantes, Prof. Emanuele Cozzi, Padoue, Prof. Cesare Galli, Crémone) et sous la présidence d'Odile Duvaux, docteur en médecine et diplômée de l'École Normale Supérieure, XENOTHERA est une société de biotechnologie basée à Nantes qui développe de nouvelles approches thérapeutiques dans un large éventail de domaines, avec un focus clair sur l'oncologie et l'immunologie. La société développe des traitements basés sur une technologie unique d'anticorps glyco-humanisés. Sa plateforme technologique repose sur une double expertise en génétique et en immunologie.

La biotech dispose d'un portefeuille complet de produits, dont trois sont en phase clinique. Ses principaux actifs sont LIS1, en transplantation, XON7, dans les tumeurs solides et LIS22 en onco-hématologie.

XENOTHERA s'inscrit dans l'environnement scientifique et médical de la région Pays de la Loire (France). Depuis sa création, la société a levé 43 millions d'euros, ses principaux financeurs étant la Région Pays de la Loire, BPI France et le fonds européen EIC Fund, ainsi que des investisseurs privés.

Plus d'informations : www.xenothera.com

Suivre XENOTHERA sur les réseaux sociaux : [LinkedIn](#) [Twitter](#)

Relations médias :

Akkanto

Carmen Borissova

06 09 91 33 03

carmen.borissova@akkanto.fr / [xenothera@akkanto.fr](https://www.xenothera.com)

XON11, a novel multi-target treatment approach in pancreas cancer

Carine Ciron¹, Ophélie Dauphauy¹, Pierre-Joseph Royer¹, Gwenaëlle Evanno¹, Juliette Rousse¹, Pierre Morice¹, Odile Duvaux¹, Firas Bassissi¹

¹ Xenothera, Nantes, France

Abstract
440



INTRODUCTION

Pancreatic cancer continues to be one of the most lethal cancer types, with a 5-year overall survival rate of only 12%. It is one of the greatest challenges in oncology as chemotherapy and immunotherapy have not significantly improved patient outcomes. Therefore, there is an urgent need for new therapeutic approaches.

XON11 is a new polyclonal antibody targeting several pancreatic cancer antigens, including KrasG12D. The aim of these studies was to assess the tolerance and efficacy of XON11 in non-clinical pancreatic cancer models.

MATERIAL AND METHODS

- XON11 is obtained by hyperimmunizing rabbits with tumoral antigens
- KRAS mutation in pancreatic adenocarcinoma cell lines tested:

- ASPC1: KRAS G12D
- Mia-Paca-2: KRAS G12C
- Capan-1: KRAS G12V
- Panc1: KRAS G12D

In vitro Assays

- Anti-tumor activity was assessed in a panel of pancreatic cell lines in a complement dependent cytotoxicity assay in presence of rabbit complement (1:3) and serial dilution of XON11 after 1h or 24h of incubation.

- Apoptotic assay was performed on ASPC1 cell line in presence of increased concentrations of XON11 (0, 30, 100 and 300 µg/ml) and labelled with AF488-conjugated Annexin V after 24h of incubation

- 3D culture of ASPC1 have been developed to study repeated administrations of XON11 and tumorigenicity.

In vivo studies

- Xenograft mice models were obtained by subcutaneous injection of 5.10⁶ pancreas tumoral cells (ASPC1) in 50% Matrigel to generate a model of pancreatic adenocarcinoma. Treatment was initiated at the onset of tumor growth (approximately 50 mm³) and was performed three time a week. Treatment consisted of intraperitoneal injection of XON11 or Gemcitabine at 40mg/kg. Tumor growth was assessed by measuring tumor volume.

REFERENCE

To learn more about polyclonal antibodies in oncology:

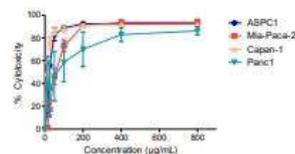
Ciron et al. JCI Insight 2024 Feb 8;9(3)



Poster high resolution

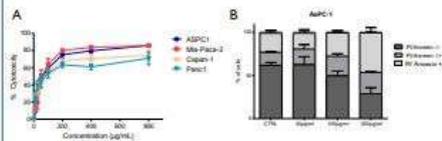
RESULTS

XON11 induces a potent anti tumoral activity against a panel of pancreatic cancer cell lines (CellTiter-Glu 24h)

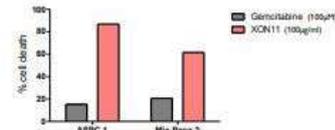


After 24 hours incubation with serial dilutions of XON11 and in the presence of rabbit complement, XON11 induced cytotoxic activity ranging from 70% for the least sensitive cell line to 90% for the other cell lines.

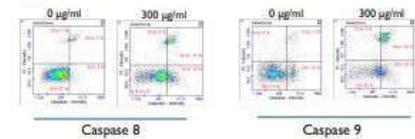
This anti-tumor activity essentially involves **2 main mechanisms of action**: complement dependent cytotoxic activity (graph A below) obtained after 1 hour's incubation in the presence of rabbit complement, and apoptosis (graph B) obtained after 24 hours' incubation with XON11 alone.



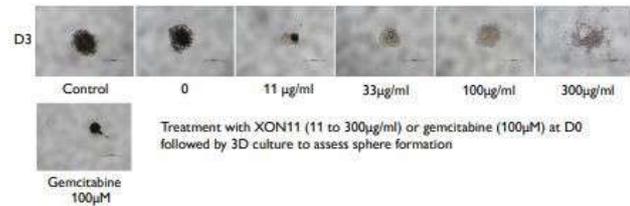
XON11 induces tumor cell death even in pancreatic cell line resistant to gemcitabine



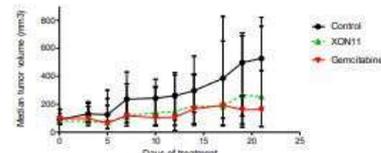
XON11 induces apoptosis via both pathways: intrinsic and extrinsic as shown by Caspases 8 and 9 activations



XON11 reduces the tumorigenicity of ASPC1 cells, unlike gemcitabine, by blocking sphere formation



XON11 is effective and well tolerated in ASPC1 xenograft mice model



XON11 reduces tumour growth by more than 50% after 3 weeks of treatment, with no associated toxicity. A 20% mortality rate was observed in the gemcitabine-treated group, demonstrating the toxicity of gemcitabine at this dose.

CONCLUSION

- XON11 displays higher potency against pancreatic cancers compared to Gemcitabine
- XON11 acts via 2 main modes of action: CDC and apoptosis, with activation of both intrinsic and extrinsic pathways
- XON11 reduces the tumorigenicity of pancreas cancer cell line ASPC1, by blocking spheroid formation
- XON11 reduces pancreas tumor growth in xenograft model after 3 weeks of treatment with no associated toxicity

XON11 can provide a novel and promising therapy for fighting recurrent pancreatic cancer

CONTACT



Firas Bassissi DVM, Ph. D
Chief Scientific Officer

friras.bassissi@xenothera.com