

## SOMMAIRE

Le mot du Président	P1
TxCell en bref	P1
Agenda	P1
Entretien avec le Dr Li Zhou	P2
Échanges avec le Dr Attilio Bondanza	P3
Deux plateformes complémentaires	P4
TxCell et la Bourse	P4

## TXCELL EN BREF

Fondée en 2001 au sein du technopôle de Nice - Sophia Antipolis, TxCell est une société de biotechnologies qui développe des plateformes d'immunothérapies cellulaires basées sur les cellules T régulatrices (Treg).

TxCell est cotée sur Euronext Paris depuis 2014 et compte 49 collaborateurs.

## PATHOLOGIES CIBLÉES

**Maladies inflammatoires et auto-immunes chroniques sévères** : maladie de Crohn, lupus rénal, pemphigoïde bulleuse, sclérose en plaques, etc.

**Rejet de greffe** dans le cadre de la transplantation d'organes.

Ces domaines présentent de forts besoins médicaux et rassemblent plus de 100 pathologies pour un marché mondial de plus de 100 milliards de dollars par an, en forte croissance.



## Rencontrez-nous à Actionaria 2016

### Stand TxCell : C06

- **Raphaël Flipo**, Directeur Administratif et Financier
- **Caroline Courme**, Directrice Communication et Relations Investisseurs

### Interventions de Stéphane Boissel, Directeur Général de TxCell

- **Forum Small & Midcaps** « Les midcaps championnes de l'innovation »  
Vendredi 18 novembre de 10h à 11h (salle 242B)
- **Agora des présidents**  
vendredi 18 novembre de 17h25 à 17h40

## Madame, Monsieur, Cher Actionnaire

Je suis heureux de vous présenter la première Lettre aux Actionnaires de TxCell, dans laquelle vous trouverez une présentation synthétique de nos plateformes technologiques et de nos programmes de R&D, ainsi que des interventions de chercheurs travaillant en interne ou en externe sur des projets clefs de la Société.



Comme nous l'avons annoncé en septembre dernier à l'occasion de nos résultats semestriels, nous avons intensifié nos efforts sur notre plateforme de cellules T régulatrices génétiquement modifiées (ENTRIA). Ces efforts ont déjà porté leurs fruits puisque nous avons initié plus d'une dizaine de programmes CAR-Treg, dont trois en collaboration avec des laboratoires académiques de renom. Nous avons notamment signé le mois dernier un accord de collaboration avec l'Université de Colombie-Britannique (UBC) au Canada pour développer des CAR-Tregs pour lutter contre le rejet de greffe dans le cadre de la transplantation d'organes tels que le poumon ou le rein. Nous avons également accueilli le Docteur Li Zhou pour diriger une nouvelle équipe totalement dédiée à la conception de cellule T régulatrices modifiées génétiquement. Le Docteur Zhou nous apporte plus de vingt ans d'expérience, dont sept années passées chez Novartis sur les fameuses cellules CAR-T. Vous trouverez une interview de Li en page 2 de la présente Lettre aux Actionnaires. Nous continuons ainsi de nous entourer des meilleurs experts mondiaux en thérapie cellulaire, que ce soit au sein de notre Conseil Scientifique, de notre équipe dirigeante, de nos laboratoires ou encore au travers de nos collaborations académiques. Vous trouverez notamment un échange avec le Dr Attilio Bondanza de l'Hôpital San Raffaele de Milan en page 3.

Nous avons également annoncé en septembre dernier avoir réalisé des progrès sur le procédé de fabrication de nos produits issus de notre première plateforme, ASTRIA. La question des procédés de production est cruciale en thérapie cellulaire pour permettre une viabilité commerciale des produits issus de la R&D. Nous sommes convaincus que la décision d'attendre la certification de ce nouveau procédé avant de mener de prochaines études cliniques sur la plateforme ASTRIA, dont avec Ovasave® dans la maladie de Crohn, est dans l'intérêt de la Société et de nos actionnaires à moyen et long termes.

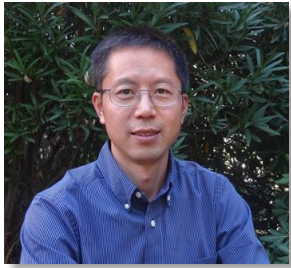
En tant que précurseur des thérapies cellulaires à base de cellules T régulatrices, TxCell ouvre la voie vers des procédés de fabrication plus efficaces et moins coûteux et nous continuerons de mettre tout en œuvre pour conserver notre longueur d'avance.

Je vous souhaite une agréable lecture et vous donne rendez-vous au salon Actionaria les 18 et 19 novembre prochains au Palais des Congrès de Paris.

En vous remerciant pour votre confiance et votre soutien.



Stéphane Boissel, Directeur Général



**INTERVIEW DU DR LI ZHOU,  
NOUVEAU VICE-PRÉSIDENT CELL ENGINEERING DE TXCELL**

Dr Li Zhou

**Pouvez-vous nous expliquer ce qu'est un CAR-Treg ?**

Un CAR-Treg est une version génétiquement modifiée d'une cellule T régulatrice, également appelée Treg.

Les cellules Tregs sont naturellement présentes dans le sang en très petite quantité. Nous utilisons leurs propriétés naturelles pour diminuer l'inflammation dans les pathologies inflammatoires et auto-immunes. Grâce à des modifications génétiques, nous allons les rendre encore plus efficaces pour lutter contre ces pathologies.

A titre d'exemple, nous comptons notamment cibler des maladies comme le lupus rénal, la pemphigoïde bulleuse (ndlr. une maladie rare de la peau) ou la sclérose en plaques, mais aussi les troubles inflammatoires liés à la transplantation d'organes solides (rein, poumon, cœur, etc.) afin de limiter l'usage des traitements lourds à base d'immunosuppresseurs utilisés pour éviter le rejet de greffe.

**Vous étiez expert des CAR-T chez Novartis, y a-t-il des différences spécifiques aux CAR-Tregs ?**

Contrairement aux CAR-T dont la vocation est de stimuler le système immunitaire pour combattre les cancers, les risques de toxicité liés aux CAR-Tregs devraient être moindres pour le patient.

Comme vous le savez peut-être, certaines études cliniques avec des CAR-T ont montré un syndrome de relargage de cytokines dit « tempête cytokinique » avec des effets très toxiques sur un certain nombre de patients. Or, compte tenu des propriétés naturellement anti-inflammatoires des Tregs, nous pensons qu'un tel phénomène, s'il se produisait avec un CAR-Treg, serait de nature bien moins toxique pour le patient, ce qui nous laisse confiants pour être en mesure de démarrer avec un CAR-Treg au moins une première étude clinique chez l'homme d'ici fin 2018.

**Comment se sont passées ces premières semaines chez Txcell ?**

Je suis très satisfait de ces premières semaines de travail avec mon équipe, qui est d'ailleurs amenée à encore grandir dans les semaines à venir. La Biologie Moléculaire est le principal axe de recrutement de TxCell aujourd'hui et nous recrutons à l'international des chercheurs aux profils variés. En nous basant sur le travail déjà conséquent réalisé par les équipes de TxCell depuis mi-2015, nous avons déjà réussi à fabriquer plusieurs nouveaux récepteurs chimériques CAR pour cibler différentes pathologies. Nous avons également mis en place des essais fonctionnels robustes afin d'évaluer *in vitro* les propriétés des cellules CAR-Tregs que nous avons obtenues.

**Quelles sont alors désormais vos priorités pour les mois à venir ?**

Nous allons travailler en étroite collaboration avec nos partenaires académiques tels que l'hôpital San Raffaele de Milan (OSR), l'Université de Colombie-Britannique (UBC) au Canada et l'Institut de Dermatologie Expérimentale de Lübeck (LIED) en Allemagne ainsi qu'avec l'équipe responsable des essais précliniques pour évaluer les propriétés de nos cellules CAR-Treg *in vivo*, et ce dans plusieurs modèles précliniques pour plusieurs maladies.

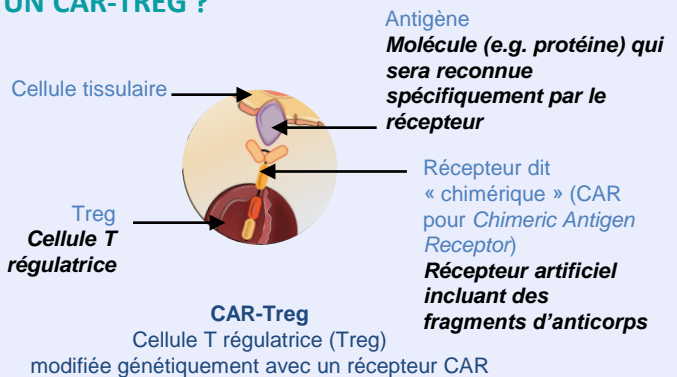
Par la suite, nous allons également rapidement examiner l'ajout de fonctionnalités supplémentaires, comme par exemple des interrupteurs « on/off » permettant l'activation des cellules CAR-Treg uniquement lorsque le patient prend un médicament par voie orale, tout en les laissant inactives le reste du temps. Nous examinerons également différentes possibilités pour créer des CAR-Tregs allogéniques qui permettront de traiter de nombreux patients à partir d'une seule production.

Je suis convaincu qu'après les CAR-T, les CAR-Tregs deviendront très rapidement un axe thérapeutique majeur pour traiter les maladies auto-immunes et les risques de rejets. Si ce domaine est encore aujourd'hui peu connu et peu exploité, il deviendra rapidement compétitif et TxCell sera avantagé de par son statut de premier entrant et d'expert de la biologie des Tregs. C'est vraiment passionnant d'être parmi les premiers au monde à travailler sur ces médicaments de demain.

**QU'EST-CE QU'UN CAR-TREG ?**

Un CAR-Treg est une version génétiquement modifiée d'une cellule T régulatrice, également appelée Treg.

Les Tregs, ou lymphocytes T régulateurs, représentent une population de lymphocytes T, des globules blancs présents dans le sang pour assurer la défense de l'organisme. Contrairement aux cellules T effectrices, dont le rôle est de stimuler le système immunitaire pour combattre les infections ou le cancer, les cellules T régulatrices ont pour rôle la régulation du système immunitaire. Elles sont essentielles pour éviter notamment des réactions immunitaires disproportionnées contre notre propre organisme, comme dans le cas de maladies auto-immunes ou de greffes d'organes.



## ECHANGES AVEC LE DR ATTILIO BONDANZA,

*Chef de l'unité immunothérapies innovantes de l'Ospedale San Raffaele à Milan*



Dr Attilio Bondanza



Pouvez-vous nous présenter l'Ospedale San Raffaele et comment en êtes-vous arrivé à travailler sur les CAR-Tregs et pourquoi ?



OSPEDALE  
SAN RAFFAELE

L'Ospedale San Raffaele (OSR) est un centre européen d'excellence en thérapie cellulaire et génique, précurseur dans certaines maladies rares comme l'ADA-SCID (les bébés-bulles) ou dans le cancer.

Nos efforts ont d'ailleurs récemment conduit aux premières approbations de thérapies dites 'innovantes' en Europe avec le Strimvelis pour l'ADA-SCID et le Zalmoxis pour les leucémies. Le grand défi est maintenant de traduire cette expérience dans d'autres domaines thérapeutiques pour lesquels il existe d'importants besoins médicaux.

Dans ce contexte, les CAR-Tregs pourraient, par exemple, cibler l'inflammation et l'auto-immunité. Étant moi-même rhumatologue, je suis ravi d'étudier cette approche dans le lupus rénal.



Pourriez-vous justement nous présenter le lupus rénal ainsi que les enjeux liés à cette maladie ?

Le lupus rénal est la complication la plus sévère du lupus, et il n'y a pas de médicament innovant approuvé pour traiter cette maladie à ce jour. Elle toucherait environ 3 millions de patients dans le monde. Les patients atteints de lupus rénal sont traités avec des médicaments immunosuppresseurs depuis plus de 30 ans, mais avec des résultats insatisfaisants. Non seulement ces médicaments sont peu efficaces, 20 à 30% des patients étant de toute façon résistants, mais de plus ils présentent une toxicité considérable.



Dans quelles mesures les CAR-Tregs constitueraient alors un traitement radicalement nouveau pour ces malades ?

Les CAR-Tregs apportent un potentiel de guérison de la maladie avec un seul traitement efficace à vie et agissant sur les causes sous-jacentes de la maladie.

Ceci permettrait aux patients de s'affranchir de traitements à prendre tout au long de leur vie. Au cours de mes échanges avec des associations de patients souffrant de lupus rénal, j'ai pu observer que c'était leur plus forte demande.



Qu'est-ce qui vous a motivé pour travailler avec TxCell et comment se déroule le début de cette collaboration ?

TxCell est une société leader dans l'exploitation clinique de Tregs. Notre collaboration était donc des plus naturelles. Je suis particulièrement enthousiaste quant à la combinaison de notre expertise en thérapie cellulaire et génique avec le vaste savoir-faire spécifique de TxCell dans les Tregs.

D'ailleurs et bien que la collaboration vienne de commencer, nous faisons déjà des progrès rapides, à un rythme qui est même surprenant pour moi alors que je me considère comme un éternel optimiste !



Lors de l'annonce de la collaboration, vous nous aviez parlé de défis à relever liés à la conception de récepteurs CAR adaptés à la biologie des Tregs. Où en êtes-vous aujourd'hui ?

Nous travaillons notamment sur l'optimisation de la structure des récepteurs chimériques CAR afin de rediriger la spécificité des Tregs, et nous avons des résultats très prometteurs. Je suis d'ailleurs persuadé qu'il s'agit d'un travail qui nous donnera un avantage concurrentiel énorme dans la conception de cette nouvelle génération de thérapies à base de Tregs génétiquement modifiés.

## HÔPITAL SAN RAFFAELE À MILAN








## Deux plateformes complémentaires : ASTrIA et ENTrIA

Produit	Indication(s)	Recherche	Préclinique	Clinique	Prochains points d'inflexion
<b>ASTrIA</b>					
Ovasave® (Ova-Treg)	Maladie de Crohn, MICI	●	→	→	Validation du nouveau procédé de production (2017) & Nouvelle étude clinique (2018)
Col-Treg	Uvérite non-infectieuse	●	→	→	
<b>ENTrIA</b>					
ENTX#A2	Transplantation	●	→	→	Preuves de concept précliniques (2016-2017) & Au moins une première étude chez l'homme (2018)
ENTX#DN	Lupus rénal	●	→	→	
ENTX#BP	Pemphigoïde bulleuse	●	→	→	
Non-divulgué	Sclérose en plaques	●	→	→	
Autres programmes CAR-Treg	Non-divulgué	●	→	→	



### L'avis des professionnels

Courtier	Analyste	Date	Recommandation	Cours cible	Potentiel de hausse*
 SOCIÉTÉ GÉNÉRALE Corporate & Investment Banking	D. Le Louët	09/11/2016	Acheter	6,90 €	+186%
 ODDO & CIE	S. Malafosse	09/11/2016	Neutre	9,50 €	+294%
 EDISON	J. Savin	28/10/2016	NA	4,82 €	+100%
<b>Consensus :</b>					<b>+193%</b>

\*Cours de clôture au 11/11/2016 : 2,41 €



### La presse en parle

#### 24 oct. 2016 TxCell se renforce

« Bien que l'année 2016 ne soit pas encore terminée, elle aura été jusqu'à présent d'une richesse assez exceptionnelle pour TxCell [...] Au cours des derniers mois, TxCell est passée à la vitesse supérieure quant au développement de sa plateforme ENTrIA et de ses produits, les CAR-Treg. »

BIOTECHFINANCES

#### 22 juin 2016 La Bourse s'enflamme pour le domaine prometteur des CAR-Tregs

L'accord avec Yeda Research and Development Co. Ltd. [...] marque l'exercice de l'option de licence que détenait TxCell sur le brevet couvrant toutes les cellules T régulatrices modifiées par génie génétique (CAR-Treg) redirigées, [...] Il implique un renforcement de la propriété intellectuelle de TxCell qui conforte ainsi son avantage de premier entrant dans le domaine prometteur des CAR-Tregs.

BFM TradingSat

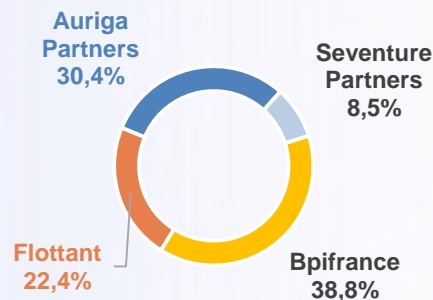
**TXCL**  
LISTED  
EURONEXT



ISIN Code	FR0010127662
Nombre d'actions :	13 254 698
Cap. Boursière	32 M€
Cours	2,41 €
+ Haut / + Bas (12 mois)	7,7 € – 2,34 €

Données au 11/11/2016

### ACTIONNARIAT AU 31/12/2015



### CONTACTS

#### TxCell

Les Cardoulines HT1,  
Allée de la Nertière,  
06560 Valbonne – Sophia Antipolis

#### NewCap – Relations Actionnaires

Julien Perez / Mathilde Bohin  
Tél : 01 44 71 98 52  
Email : txcell@newcap.eu



Pour recevoir toute l'actualité de TxCell en temps réel et vous inscrire à la newsletter, faites-nous parvenir votre email à [txcell@newcap.eu](mailto:txcell@newcap.eu)