

Hybrigenics : résultats *in vitro* approfondis sur l'inécalcitol dans le myélome multiple et la leucémie myéloïde aiguë

- **Les résultats complets sur la stimulation de l'antigène CD38 par l'inécalcitol ont été présentés au congrès annuel de l'ASH à San Diego aux Etats-Unis**
- **L'inécalcitol stimule *in vitro* l'expression du CD38 à la surface des cellules de cinq lignées humaines de myélome multiple (MM) ; par conséquent, l'inécalcitol pourrait renforcer la réponse clinique de patients souffrant de MM à un anticorps monoclonal thérapeutique anti-CD38**
- **L'inécalcitol induit également l'expression de l'antigène CD38 à la surface des cellules de quatre lignées humaines de leucémie myéloïde aiguë (LMA) ; par conséquent, l'inécalcitol pourrait rendre des patients souffrant de LMA sensibles à un anticorps monoclonal thérapeutique anti-CD38**

Paris, le 05 décembre 2016 – Hybrigenics (ALHYG), groupe biopharmaceutique coté à Paris sur le marché Alternext d'Euronext, éligible au PEA-PME, focalisé dans la recherche et le développement de nouveaux médicaments contre les maladies prolifératives, a présenté le dimanche 4 décembre au 58^{ème} congrès annuel de l'« American Society of Hematology » (ASH) à San Diego, aux Etats-Unis, des résultats *in vitro* approfondis sur la stimulation par l'inécalcitol de l'expression de l'antigène CD38 à la surface de cellules humaines de lignées de myélome multiple (MM) ou de leucémie myéloïde aiguë (LMA) en culture.

Les premiers résultats ont déjà été publiés en ligne (cf. communiqué de presse d'Hybrigenics du 03 novembre 2016 ; <https://ash.confex.com/ash/2016/webprogram/Paper90126.html>). L'équipe de recherche d'Hybrigenics a trouvé que, dans des conditions normales de culture *in vitro*, les deux lignées humaines de MM, MM1.S et L-363, présentaient une proportion différente de cellules CD38 positives (CD38+) et CD38 négatives (CD38-) ; après traitement par l'inécalcitol, toutes les cellules de MM sont devenues CD38+ et la concentration totale de CD38 à leur surface a été multipliée par 5. Elle a également découvert que, bien qu'en très grande majorité CD38- dans des conditions normales de culture *in vitro*, toutes les cellules de deux lignées humaines de LMA, U-937 et HL-60, sont devenues CD38+ après traitement par l'inécalcitol et que l'intensité de leur marquage CD38 était multipliée respectivement par 5 et par 12.

Depuis ces observations initiales, des résultats similaires ont été reproduits sur trois lignées de MM (MM.1R, H929 et RPMI-8226) et deux lignées de LMA (MOLM-13 et THP1) supplémentaires. Seule la lignée de MM U266B1 est restée insensible à l'inécalcitol. La cinétique de l'activité de l'inécalcitol a également été étudiée. Son effet maximal est atteint dès 48 heures après le début du traitement sur la lignée de LMA HL-60 et dès 72 heures sur la lignée de MM MM.1S. Considérés dans leur ensemble, ces résultats démontrent la stimulation précoce, puissante et reproductible du CD38 par l'inécalcitol à la surface des lignées cellulaires de MM et de LMA.

L'antigène CD38 est la cible du daratumumab, le premier anticorps monoclonal thérapeutique anti-CD38 qui a reçu il y a un an l'autorisation de mise sur le marché pour le MM en rechute et réfractaire (Darzalex®, Genmab et Janssen). On peut supposer qu'augmenter la concentration de CD38 à la surface de cellules de MM CD38+ renforcerait l'efficacité du daratumumab. De même, faire apparaître des antigènes CD38 à la surface des cellules de MM ou de LMA qui en sont dénuées devrait les rendre sensibles au daratumumab.

HYBRIGENICS

Communiqué de presse

« Cinq lignées humaines sur six de myélome multiple et toutes les quatre lignées humaines de leucémie myéloïde aiguë ont répondu in vitro de façon reproductible sous 2 ou 3 jours au traitement par l'inécalcitol par une forte augmentation de l'expression de l'antigène de surface CD38. Ces résultats confortent l'idée d'étudier en clinique l'association de l'inécalcitol avec un agent thérapeutique anti-CD38 tel que le daratumumab. L'inécalcitol pourrait ainsi renforcer l'utilisation du daratumumab dans le myélome multiple, mais aussi lui ouvrir les portes de la leucémie myéloïde aiguë en tant que nouvelle indication thérapeutique, » conclut Rémi Delansorne, Directeur Général d'Hybrigenics.

A propos d'Hybrigenics

Hybrigenics (www.hybrigenics.com) est un groupe biopharmaceutique coté (ALHYG) à Paris sur le marché Alternext d'Euronext, éligible au PEA-PME, qui focalise ses programmes internes de R&D sur des cibles et des thérapeutiques innovantes contre les maladies prolifératives.

Le programme de développement d'Hybrigenics repose sur l'inécalcitol, un agoniste des récepteurs de la vitamine D actif par voie orale. L'inécalcitol a été testé chez des patients atteints de leucémie lymphoïde chronique, indication thérapeutique pour laquelle il a reçu le statut de médicament orphelin en Europe et aux Etats-Unis. Deux études cliniques de Phase II de l'inécalcitol sont actuellement en cours dans la leucémie myéloïde chronique et dans la leucémie myéloïde aiguë. L'inécalcitol a déjà démontré son excellente tolérance et une forte présomption d'efficacité par voie orale dans le traitement de première ligne du cancer de la prostate hormono-réfractaire métastatique, en association avec le Taxotère®, chimiothérapie intraveineuse de référence dans cette indication.

Le programme de recherche d'Hybrigenics explore le rôle des enzymes appelées Ubiquitin-Specific Proteases (USP) dans l'équilibre entre dégradation et recyclage de protéines appelées onco-protéines en raison de leur implication dans différents cancers, et l'intérêt d'inhibiteurs d'USP comme candidat médicament anti-cancéreux. Hybrigenics et Servier ont collaboré sur une USP particulière en oncologie. Dans ce programme de R&D, deux étapes ont été franchies et des jalons supplémentaires sont susceptibles d'être atteints jusqu'à l'enregistrement potentiel d'un médicament.

Hybrigenics Corporation, basée à Cambridge, Massachusetts, USA, est la filiale américaine d'Hybrigenics.

HYBRIGENICS est cotée sur le marché Alternext d'Euronext Paris

ISIN : FR0004153930

Mnémo : ALHYG



Hybrigenics
Rémi Delansorne
Directeur Général
Tél. : +33 (0)1 58 10 38 00
investors@hybrigenics.com

NewCap
Communication financière
Julien Perez / Pierre Laurent
Tél. : +33 (0)1 44 71 94 94
hybrigenics@newcap.eu