

Un composé d'Hybrigenics inhibe l'Ubiquitin-Specific Protease 10 (USP10) et se montre actif dans des modèles précliniques de Leucémie Myéloïde Aiguë (LMA)

- Une équipe de chercheurs de l'École de Médecine de l'Université Harvard et de l'Institut du Cancer Dana-Farber ont publié dans le prestigieux journal *Nature Chemical Biology* des résultats sur l'HBX 19,818, un inhibiteur breveté par Hybrigenics, montrant son efficacité pour inhiber USP10 et tuer *in vitro* les cellules de LMA humaines avec mutation de FLT3
- L'HBX 19,818 exerce une synergie avec la midostaurine (Rydapt®), l'inhibiteur de FLT3 récemment approuvé et lancé par Novartis pour le traitement des LMA avec mutation de FLT3

Paris, le 9 octobre 2017 – Hybrigenics (ALHYG), société biopharmaceutique cotée à Paris sur le marché Euronext Growth d'Euronext, éligible au PEA-PME, focalisée dans la recherche et le développement de nouveaux médicaments contre le cancer, annonce ce jour la publication d'un article scientifique¹ dans le prestigieux journal « *Nature Chemical Biology* » par une équipe de chercheurs conduite par le Pr. James D. Griffin de l'Institut du Cancer Dana-Farber au sein de l'École de Médecine de l'Université Harvard à Boston aux États-Unis. Cette publication a identifié l'Ubiquitin-Specific Protease 10 (USP10) « *comme un facteur enzymatique essentiel pour la croissance tumorale et la survie des patients atteints de LMA avec mutation de FLT3* » et indique que « *le composé le plus efficace de notre criblage, l'HBX 19,818, a exercé des effets antiprolifératifs sélectifs impressionnants contre des cellules [ndlr. de LMA] positives pour les mutants de FLT3.* »

FLT3 est le gène codant pour la tyrosine kinase apparentée à l'oncogène fms n°3 (FLT3-kinase) qui est impliquée dans la stimulation de l'hématopoïèse, le processus par lequel sont formées les cellules du sang. La LMA est un cancer du sang caractérisé par la prolifération rapide et incontrôlée des myéloblastes, les cellules précurseurs de la lignée myéloïde à un stade précoce de l'hématopoïèse. Dans environ 30% des cas de LMA, les myéloblastes qui prolifèrent présentent une mutation activatrice de la FLT3-kinase, qui devient donc une oncoprotéine. En avril 2017, Novartis a lancé la midostaurine (Rydapt®), un inhibiteur de la FLT3-kinase, pour le traitement de la LMA avec mutation de FLT3, le premier médicament nouveau autorisé dans la LMA depuis plus de 25 ans.

Toutefois, la résistance à la midostaurine, comme à tout inhibiteur de kinase en général, peut se développer avec le temps. L'équipe de chercheurs a découvert une stratégie alternative : ils ont trouvé que la FLT3-kinase était « recyclée » par l'USP10, c'est-à-dire sauvée de la dégradation intracellulaire naturelle par le protéasome. Ils ont ensuite montré que l'HBX 19,818, un inhibiteur découvert et breveté par Hybrigenics, était capable d'inhiber efficacement l'USP10 et de réduire considérablement le recyclage de la FLT3-kinase, forçant ainsi sa dégradation. Avec très peu ou aucune activité résiduelle de la FLT3-kinase sous l'effet de l'HBX 19,818, les myéloblastes ont arrêté de proliférer. De plus, avec moins de FLT3-kinase à inhiber, la midostaurine s'est révélée efficace *in vitro* à de plus faibles concentrations grâce à l'association avec l'HBX 19,818. Cela constitue la base de la synergie entre ces deux produits agissant par deux mécanismes d'action distincts et complémentaires.

¹ Weisberg et al., *Nature Chem. Biol.* 2017



« Cette étude valide l'importance de l'Ubiquitin-Specific Protease 10 (USP10) en tant que nouvelle cible thérapeutique pour le traitement potentiel des cas de Leucémie Myéloïde Aiguë avec mutation de FLT3. Hybrigenics occupe une position pionnière dans le domaine de la recherche sur les USPs et détient déjà plusieurs brevets couvrant diverses séries de petites molécules inhibitrices d'USPs. L'une d'entre elles, l'HBX 19,818, était déjà bien connue pour inhiber l'USP7 et pour tuer des cellules humaines de Leucémie Lymphoïde Chronique dans des modèles précliniques à la fois in vitro et in vivo chez la souris (cf. communiqué de presse Hybrigenics du 18 mai 2017). L'HBX 19,818 vient donc de se révéler comme un inhibiteur mixte d'USP7 et d'USP10 exerçant un effet puissant sur les cellules humaines de LMA avec mutation de FLT3 et une synergie avec la midostaurine, un inhibiteur de FLT3-kinase récemment approuvé pour le traitement des LMA avec mutation de FLT3, » **résumé Rémi Delansorne, Directeur général d'Hybrigenics.** « Ces résultats, publiés dans le prestigieux journal scientifique Nature Chemical Biology, représentent une autre démonstration très encourageante de la validité de la stratégie visant à forcer la dégradation des oncoprotéines par l'inhibition des enzymes de déubiquitination. Ils mettent aussi en exergue le potentiel de l'HBX 19,818 comme tête de série chimique à optimiser pour le traitement de la Leucémie Lymphoïde Chronique et/ou de la Leucémie Myéloïde Aiguë. »

Le résumé de la publication peut être consulté en ligne : www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28967922

A propos des enzymes de déubiquitination (DUBs) et des protéases spécifiques de l'ubiquitine (« ubiquitin-specific proteases », USPs)

L'ubiquitine est un peptide intracellulaire qui régule la dégradation active des protéines : lorsque des ligases « collent » plusieurs molécules d'ubiquitine aux protéines, celles-ci sont « étiquetées » pour être détruites par le protéasome, « broyeur » de protéines présent dans toutes les cellules vivantes. Les DUBs ont pour rôle de détacher l'ubiquitine des protéines, leur évitant ainsi la dégradation : les DUBs sont des enzymes de « recyclage » des protéines. La classe des USPs fait partie de la famille plus large des DUBs. Certaines USPs peuvent recycler des oncoprotéines, protéines impliquées dans l'initiation ou la progression de certains cancers. Inhiber ce type d'USPs revient à empêcher le recyclage des oncoprotéines et donc à favoriser leur destruction, ce qui représente un mécanisme d'activité anticancéreuse totalement novateur.

A propos d'Hybrigenics

Hybrigenics (www.hybrigenics.com) est une société biopharmaceutique coté (ALHYG) à Paris sur le marché Euronext Growth 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 Pharma Inc, basée à Cambridge, Massachusetts, USA, est la filiale américaine d'Hybrigenics.



Hybrigenics est cotée sur le marché Euronext Growth 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