

Hybrigenics présente au congrès annuel de l'ASH la puissance de l'inécalcitol pour stimuler le CD38 sur des lignées de Myélome Multiple

- **37 des 38 lignées humaines de myélome multiple (MM) ont répondu à l'inécalcitol, un agoniste des récepteurs de la vitamine D, par une augmentation d'un facteur 5 en moyenne de la densité de CD38 à la surface des cellules**
- **La seule lignée de MM restée insensible à l'inécalcitol s'est révélée être dénuée de récepteur à la vitamine D**
- **Une demande de brevet sur les propriétés de stimulation du CD38 par l'inécalcitol a été déposée aux Etats-Unis et dans le reste du monde**

Paris, le 11 décembre 2017 – Hybrigenics (ALHYG), société biopharmaceutique cotée à Paris sur le marché Euronext Growth d'Euronext, éligible au PEA-PME, et focalisée dans la recherche et le développement de nouveaux médicaments contre le cancer, a présenté le 9 décembre lors du congrès annuel de l'« American Society of Hematology » (ASH) des résultats *in vitro* montrant la reproductibilité et la puissance de la stimulation exercée par l'inécalcitol sur l'expression de l'antigène CD38 à la surface des cellules de lignées humaines de myélome multiple (MM) en culture.

Les résultats initiaux ont déjà été publiés en ligne (cf. news Hybrigenics du 2 novembre 2017 ; <https://ash.confex.com/ash/2017/webprogram/Paper101424.html>). Des données supplémentaires ont été incluses dans le poster présenté le 9 décembre.

Myelomax (Nantes, France) a testé *in vitro* l'inécalcitol, l'agoniste des récepteurs de la vitamine D (VDR) d'Hybrigenics, sur son panel complet de lignées cellulaires humaines de MM. 37 lignées sur 38 ont ainsi significativement répondu à l'inécalcitol par une augmentation d'un facteur 5 en moyenne de la densité de CD38 à la surface des cellules. La seule lignée de MM restée insensible à l'inécalcitol s'est révélée être dénuée de VDR, démontrant ainsi que l'inécalcitol agit exclusivement par l'intermédiaire du VDR pour stimuler le CD38.

De plus, l'inécalcitol a été comparé *in vitro* à l'acide rétinoïque all-*trans* (ATRA, pour « all-*trans* retinoic acid ») sur les lignées cellulaires de MM. L'inécalcitol s'est montré en moyenne 2 à 3 fois plus efficace que l'ATRA pour stimuler le CD38 dans la même gamme de concentrations, et des concentrations d'ATRA 10 à 100 fois supérieures ont été nécessaires pour obtenir la même stimulation maximale du CD38 exercée par l'inécalcitol. L'ATRA est actuellement le seul médicament à être testé dans une étude clinique dans le MM pour son effet stimulant du CD38, avec pour objectif de potentialiser l'effet thérapeutique du daratumumab (Darzalex®, J&J), l'anticorps monoclonal anti-CD38 de référence dans cette indication.

Par conséquent, deux demandes de brevet ont été déposées simultanément aux Etats-Unis et selon la procédure Euro-PCT pour le reste du monde, pour revendiquer l'utilisation thérapeutique de l'inécalcitol en association avec les médicaments anti-CD38 dans le MM, mais aussi dans la leucémie myéloïde aiguë (LMA ; cf. communiqué de presse d'Hybrigenics du 5 décembre 2016) et certaines formes de lymphome de Hodgkin classique et de leucémie lymphoblastique aiguë de type B, sur la base de la stimulation du CD38 par l'inécalcitol sur des lignées cellulaires humaines représentatives de ces maladies.

*« Depuis la découverte l'année dernière de la stimulation du CD38 sur des lignées humaines de leucémie myéloïde aiguë, nous avons étendu nos recherches avec Myelomax sur leurs 38 lignées de myélome multiple. La puissance de l'inécalcitol s'est révélée bien supérieure à celle de l'acide rétinoïque all-*trans*, le seul*



médicament actuellement en essai clinique en association avec le daratumumab, l'anticorps anti-CD38 de référence dans le myélome multiple, pour rechercher une synergie thérapeutique éventuelle basée sur la stimulation du CD38. Devant cet effet puissant et inattendu de l'inécalcitol, nous avons logiquement déposé un brevet sur l'utilisation thérapeutique de l'inécalcitol en association avec les anticorps anti-CD38 tels que le daratumumab, » conclut Rémi Delansorne, Directeur général d'Hybrigenics.

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