

Un inhibiteur d'Ubiquitin-Specific Protease 7 (USP7) d'Hybrigenics est actif dans des modèles précliniques de leucémie lymphoïde chronique (LLC)

- Une équipe de chercheurs de Birmingham conduite par le Pr. Stankovic a publié des résultats sur la mort de cellules de LLC humaines induite par l'inhibition d'USP7 *in vitro* et *in vivo*
- L'HBX 19,818, un inhibiteur d'USP7 breveté par Hybrigenics, tue les cellules de LLC humaines *in vitro* et *in vivo*
- L'HBX 19,818 exerce une synergie avec les agents chimiothérapeutiques alkylant l'ADN tels que le cyclophosphamide
- L'HBX 19,818 tue également les cellules de LLC humaines chimio-résistantes *in vitro* et *in vivo*

Paris, le 18 mai 2017 – 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 le cancer, annonce ce jour la publication d'un article scientifique¹ dans le prestigieux journal « *Blood* » de l'« American Society of Hematology » par une équipe de chercheurs de Birmingham, en Grande-Bretagne, conduite par le Professeur T. Stankovic. Cet article décrit l'activité cytotoxique induite par l'inhibition de l'« Ubiquitin-Specific Protease 7 » (USP7) sur les cellules de Leucémie Lymphoïde Chronique (LLC) humaines *in vitro* et *in vivo*.

Des chercheurs de l'Institut du Cancer et des Sciences Génomiques de l'Université de Birmingham et du Centre d'Hématologie Clinique de l'Hôpital Queen Elizabeth à Birmingham, en Grande-Bretagne, sous la conduite du Professeur T. Stankovic, ont étudié l'impact de l'inhibition d'USP7 sur les cellules de LLC humaines cultivées *in vitro*, ou *in vivo* sous forme de xénogreffes chez la souris. Ils ont utilisé l'interférence par ARN pour éteindre l'expression du gène d'USP7 ou l'HBX 19,818, une petite molécule chimique découverte et brevetée par Hybrigenics qui inhibe spécifiquement USP7, sur des cellules primaires de LLC prélevées chez 52 patients atteints de LLC ou sur la lignée cellulaire humaine Mec1.

L'inhibition d'USP7 par l'HBX 19,818 seul a entraîné la mort des cellules de LLC par accumulation d'ADN endommagé et non réparé. Ce mécanisme d'action précis fondé sur l'altération de la réparation de l'ADN est à la base d'une forte synergie avec les agents chimiothérapeutiques alkylant l'ADN, tels que le cyclophosphamide. Le cyclophosphamide est une des trois composantes de l'immuno-chimiothérapie standard pour le traitement de la LLC : le régime « FCR » pour Fludarabine-Cyclophosphamide-Rituximab.

De plus, l'HBX 19,818 seul s'est montré capable de tuer aussi les cellules de LLC chimio-résistantes, telles que la lignée cellulaire Mec1. Une fois greffées par injection à des souris immuno-déficientes, les cellules Mec1 envahissent tout l'organisme et s'accumulent tout particulièrement dans la rate. L'HBX 19,818 administré seul par injection intraveineuse deux fois par semaine pendant deux semaines à la dose de 5 ou 10 mg/kg, a entraîné une diminution du poids et de la densité en cellules Mec1 de la rate des animaux traités.

¹ Agathangelou et al., Blood 2017



Hybrigenics a découvert deux séries chimiques d'inhibiteurs d'USP7, l'une réversible et l'autre irréversible, encore appelés « inhibiteurs suicide ». L'HBX 19,818 est le prototype de la série irréversible « suicide », brevetée dans le monde entier jusqu'en 2031. Un prototype de la série réversible, brevetée mondialement jusqu'en 2032, va bientôt être testé dans les mêmes modèles de LLC par la même équipe britannique.

« Cette étude valide l'importance de l'Ubiquitin-Specific Protease 7 (USP7) en tant que nouvelle cible thérapeutique potentielle pour le traitement de la Leucémie Lymphoïde Chronique. Hybrigenics est propriétaire de deux séries brevetées de petites molécules inhibant spécifiquement USP7, l'une réversible et l'autre irréversible, à laquelle appartient l'HBX 19,818. L'HBX 19,818 est le premier inhibiteur d'USP7 à révéler un potentiel pour tuer des cellules de Leucémie Lymphoïde Chronique aussi bien in vitro que dans des modèles précliniques in vivo chez la souris, seul ou en synergie avec le cyclophosphamide, une composante essentielle de l'immuno-chimiothérapie de référence pour le traitement de la Leucémie Lymphoïde Chronique. De plus, l'HBX 19,818 a montré la même activité en tant que principe actif unique sur des cellules de Leucémie Lymphoïde Chronique chimio-résistantes, » résume **Rémi Delansorne, Directeur général d'Hybrigenics**, qui ajoute : *« Ces résultats, publiés dans le prestigieux journal scientifique Blood, représentent une démonstration préclinique très encourageante d'un potentiel thérapeutique. La marche à suivre pour Hybrigenics consiste désormais à choisir notre meilleure série et à l'optimiser chimiquement avant de pouvoir sélectionner un candidat médicament anticancéreux à développer. »*

Le résumé de la publication peut être consulté en ligne : www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28495793

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 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 Pharma Inc, 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