



Paris, le 29 juin 2010 – 17h45

AB Science et ses partenaires reçoivent 10 M€ d'OSEO

dans le cadre du projet APAS-IPK pour le développement d'une nouvelle génération de médicaments anticancéreux

AB Science SA (NYSE Euronext - FR0010557264- AB), société pharmaceutique spécialisée dans la recherche, le développement et la commercialisation d'inhibiteurs de protéines kinases (IPK), **Bull** spécialiste des technologies de l'information et particulièrement des solutions pour le calcul intensif, **Genomic Vision S.A.** société de biotechnologie spécialisée dans le diagnostic moléculaire, et **Skuld-Tech** société de biotechnologie spécialisée dans la découverte de biomarqueurs et le développement d'outils diagnostics et de tests compagnons, annoncent la création d'un partenariat dans le développement de nouvelles thérapies ciblées contre le cancer.

La collaboration se fera dans le cadre du projet APAS-IPK (Amélioration de la Prédicativité de l'Activité et de la Sélectivité des Inhibiteurs de Protéines Kinases en Oncologie), soutenu par le programme d'Innovation Stratégique Industrielle (ISI) d'OSEO.

OSEO, par son programme d'appui à l'Innovation Stratégique Industrielle, apportera un soutien d'un montant total de 10 M€ au projet (dont notamment 6,2 M€ à AB Science, 2 M€ à Bull, 0,7 M€ à Genomic Vision, et 0,3 M€ à Skuld-Tech) sous forme de subventions et d'avances remboursables.

Les objectifs du projet APAS-IPK sont de mettre au point des outils améliorant la compréhension de la famille des protéines kinases (PK) et leur rôle dans le développement des cancers et l'acquisition de résistance aux thérapies, ainsi que la mise à disposition de nouvelles thérapies permettant un traitement ciblé et personnalisé des patients.

Les PK sont des enzymes impliquées dans les voies de signalisation cellulaire. Elles agissent en tant que régulateurs des fonctions cellulaires. L'activation non régulée de ces enzymes, à cause de mutations par exemple, peut entraîner plusieurs formes de cancers.

L'inhibition de ces protéines est une piste de recherche importante dans la lutte contre le cancer. Actuellement, les inhibiteurs de kinase présents sur le marché ou en cours de développement sont principalement des inhibiteurs compétitifs de l'ATP, le ligand principal des kinases. Ils démontrent néanmoins une faible sélectivité expliquée par une compréhension fonctionnelle limitée de ces protéines, d'où un manque de molécules plus spécifiques et moins toxiques.

La complexité des protéines, de leurs structures et de leurs mécanismes d'action rend les modèles *in silico* et *in vitro* actuels insuffisamment performants. Le grand défi du projet APAS-IPK et des partenaires impliqués est de développer des modèles performants et prédictifs des interactions et effets biologiques des Inhibiteurs de Protéines Kinases (IPK) et de les utiliser pour le développement d'une thérapie anti-tumorale de nouvelle génération, faiblement toxique, ciblée et personnalisée selon les prédispositions des patients.

AB SCIENCE, chef de file de ce projet, est focalisé sur la découverte et le développement de nouveaux IPK dans les domaines de l'oncologie, des maladies inflammatoires et neurodégénératives. Sa molécule

principale, le Masitinib, montre des effets anti-tumoraux et peut resensibiliser des tumeurs à la chimiothérapie, selon des résultats obtenus dans plusieurs essais précliniques et cliniques.

Le grand nombre des données biologiques du Masitinib et les autres IPK développés par AB SCIENCE, ainsi que les données complémentaires acquises dans le cadre du projet avec la collaboration des laboratoires publics du CNRS et de l'Inserm (U8147 et U891) alimenteront l'élaboration de modèles *in silico*, développés en partenariat avec BULL. De plus, des échantillons biologiques collectés au cours des essais cliniques du Masitinib seront utilisés pour mettre en place des tests compagnons prédictifs de la réponse thérapeutique de la molécule et de la potentielle toxicité associée (SKULD-TECH, GENOMIC VISION).

L'un des volets importants du projet repose sur une stratégie de modélisation moléculaire innovante et performante permettant d'accéder à un corpus d'informations extrêmement large reliant la structure dynamique 3D des kinases, la stabilité et la spécificité des complexes ligand-kinases et les données biologiques disponibles.

Afin de permettre une modélisation *in silico* complète et efficace des protéines kinases et de leurs inhibiteurs, une capacité de calcul très importante est nécessaire. BULL, société française disposant d'un savoir-faire mondialement reconnu dans la construction de supercalculateurs, a pour rôle dans ce programme de créer un ordinateur à haute performance (HPC – « High Performance Computing ») disposant d'une architecture innovante, spécialement adaptée au domaine des Sciences de la Vie.

L'UMR 8113 apportera son expertise de dynamique moléculaire pour améliorer la modélisation des interactions. Historiquement l'UMR 8113 a été un laboratoire pionnier pour l'utilisation de la modélisation moléculaire permettant d'accéder à la structure tridimensionnelle des objets biologiques (ADN et protéines). De ce point de vue, le laboratoire a participé au développement du champ de forces AMBER. Le laboratoire a également été parmi les premiers à intégrer la dynamique moléculaire permettant d'étudier l'évolution des structures.

Les modèles *in silico* seront ainsi des outils importants de prédictivité des effets anti-tumoraux potentiels des IPK d'AB SCIENCE en développement.

Les modèles informatiques, une fois finalisés, permettront de sélectionner, parmi les milliers de molécules de la librairie d'IPK d'AB SCIENCE, une nouvelle IPK ayant à la fois une spécificité et une efficacité élevées, visant ainsi des effets toxiques minimaux.

Enfin, les sociétés GENOMIC VISION et SKULD-TECH, spécialisées dans le développement de nouvelles technologies dans le domaine de l'ingénierie génomique, utiliseront des échantillons biologiques prélevés lors des phases cliniques menées par AB SCIENCE. Des tests compagnons prédictifs, basés sur des biomarqueurs (détectant respectivement des réarrangements génomiques et des modifications des profils transcriptionnels, respectivement) permettront de prédire la réponse ou la non-réponse au traitement et les effets toxiques associés au traitement chez les patients traités.

A propos des inhibiteurs de protéine kinase

Les protéines kinases (PK) correspondent à une large famille de protéines (~sept cents protéines) conservée au cours de l'évolution des espèces qui démontrent ainsi leur importance fonctionnelle dans la physiologie d'une cellule. Leur fonction principale consiste à ajouter des ions phosphates sur d'autres protéines. Cette phosphorylation va entraîner des modifications d'activité des protéines enzymatiques dans la cellule et conduire à une activation de la protéine phosphorylée qui va engendrer de nombreuses fonctions cellulaires telles que la prolifération, la survie, la différenciation, la migration et l'activation. Cette réaction chimique nécessite de l'ATP (source d'énergie de la cellule) qui interagit spécifiquement avec les protéines kinases par l'intermédiaire d'un site de fixation spécifique appelé poche ATP.

La découverte des oncogènes, puis de la nature dérégulée de leur activité dans certaines tumeurs, telle qu'observée avec les PKs, a changé la nature et les objectifs des projets de développement de certains médicaments anticancéreux. En effet, puisque l'activité de la cible moléculaire de ces médicaments diffère dans les cellules normales et cancéreuses, il devenait concevable d'identifier des inhibiteurs puissants et sélectifs de cette activité enzymatique : les inhibiteurs de protéines kinases (IPK). Les IPKs sont, dans leur quasi-totalité, des petites molécules chimiques qui miment l'ATP sans apporter l'énergie nécessaire à la réaction. Cette interaction entre kinase et inhibiteur conduit à l'inactivation de cet enzyme et à l'arrêt de toute signalisation qui pourra conduire à la mort cellulaire, à l'arrêt de prolifération ou de migration (par exemple dans le processus de formation des métastases).

Au cours des dix dernières années des avancées importantes ont été réalisées dans le domaine de l'identification des cibles pharmacologiques et l'élaboration de nouvelles molécules actives IPK. Ces avancées ont été possibles grâce entre autres à l'essor de la génomique et de la protéomique structurale, à la modélisation moléculaire, à l'élucidation des grandes voies de signalisation, à la chimie combinatoire liée aux techniques d'optimisation moléculaire et aux techniques de criblage à haut débit. La mise en œuvre de ces techniques conduit à l'obtention de molécules plus spécifiques et plus actives dans des pathologies majeures notamment cancers et maladies infectieuses. Néanmoins après quelques années d'expériences, il apparaît que ce type de traitement induit très fréquemment l'apparition de résistances acquises. De plus malgré le concept « ciblé » de ce type de thérapie, ces traitements induisent des effets secondaires toxiques tels que cardiotoxicité ou neurotoxicité. Ces toxicités sont le résultat, soit de l'inhibition même de la fonction de la protéine d'intérêt soit à un effet « off target » sur une protéine kinase non identifiée.

La compréhension détaillée des rôles joués par l'ensemble de ces molécules dans les cancers et dans l'acquisition des mécanismes de résistance est cruciale pour le développement de thérapies mieux adaptées aux besoins de chaque patient.

A propos du Peignage Moléculaire

Le Peignage Moléculaire est un procédé mis au point par le Dr. Aaron Bensimon. Il consiste à fixer sur une surface de verre l'extrémité de molécules d'ADN en solution, puis à étirer uniformément les molécules, par l'action d'un ménisque (interface air / eau) en rétraction. De longs brins d'ADN sont ainsi alignés et fixés de façon irréversible sur l'ensemble de la surface. L'utilisation de sondes fluorescentes permet ensuite de visualiser directement sur chaque molécule d'ADN peigné des réarrangements qui peuvent être indétectables par d'autres technologies (délétions, duplications, inversions...). La technologie est ainsi capable d'explorer le génome entier à haute résolution (1kb) en une simple analyse.

A propos du Programme « Innovation Stratégique Industrielle » d'OSEO

Le programme « Innovation Stratégique Industrielle » (ISI) favorise l'émergence de champions européens. Il soutient des projets ambitieux d'innovation collaborative à finalité industrielle, portés par des entreprises de taille intermédiaire (moins de 5000 collaborateurs) et des PME (moins de 250), toutes innovantes. Ces projets sont très prometteurs en cas de succès : ils visent à commercialiser les produits de ruptures technologiques et ne pourraient se réaliser sans incitation publique. L'aide est d'un montant généralement compris entre 3 à 10 millions d'euros, sous la forme de subventions et d'avances remboursables.

A propos d'AB Science

Fondée en 2001, AB Science est une société pharmaceutique spécialisée dans la recherche, le développement, et la commercialisation d'inhibiteurs de protéines kinases (IPK), une nouvelle classe de molécules thérapeutiques ciblées dont l'action consiste à modifier les voies de signalisation au sein des cellules. A travers ces IPK, la société vise des pathologies à fort besoin médical (cancers, maladies inflammatoires et maladies du système nerveux central) aussi bien en médecine humaine qu'en médecine vétérinaire. Grâce à ses importantes capacités de recherche et développement, AB Science a développé en propre un portefeuille de molécules, dont le masitinib, qui a déjà fait l'objet d'un enregistrement en médecine vétérinaire en Europe et est en cours de trois Phases III chez l'homme dans le cancer du pancréas, le GIST et la mastocytose.

Plus d'informations sur la société sur le site internet : www.ab-science.com

A propos de Bull

Bull est une société des technologies de l'information. Notre mission est d'être le partenaire privilégié de nos clients, corporate et administration, en optimisant l'architecture, en opérant et en rentabilisant leur Système d'Information, pour soutenir leur activité et les processus critiques liés à leur métier.

Bull est un spécialiste des systèmes ouverts et sécurisés, le seul européen positionné sur les principaux maillons de la chaîne de valeur de l'informatique.

Dans le domaine de l'Extreme Computing, Bull conçoit et développe des solutions utilisées par de nombreux laboratoires de la recherche et de l'industrie. En 2009, le supercalculateur bullx développé par Bull a été élu aux Etats-Unis meilleur supercalculateur au monde par HPCwire, le magazine professionnel le plus important du domaine. En juin 2010, Bull a annoncé le supercalculateur le plus puissant d'Europe et n°3 au monde.

Pour plus d'informations : www.bull.fr et www.bull.fr/extremecomputing

Relations presse Bull : Barbara Coumaros - Tél : 06 85 52 84 84 - barbara.coumaros@bull.net

A propos de Genomic Vision SA

Genomic Vision développe des tests de diagnostic moléculaire pour répondre à des besoins insatisfaits dans les domaines des maladies génétiques et de l'oncologie. La société exploite une technologie propriétaire, le Peignage Moléculaire, qui permet une visualisation directe des réarrangements génomiques au niveau de molécules uniques d'ADN. La mise au point de tests compagnons pour stratifier des populations de patients ou suivre l'efficacité de thérapies, en collaboration avec des laboratoires pharmaceutiques, constitue un axe majeur de développement de la société.

Genomic Vision commercialise directement ses tests auprès de laboratoires de diagnostic de référence et diffuse auprès du marché académique une gamme d'outils pour mettre en œuvre la technologie du Peignage Moléculaire à des fins de recherche dans les domaines de la cytogénétique, de l'oncogénétique et de la réplication de l'ADN.

Basée à Paris, Genomic Vision a mobilisé 10M€ depuis sa création en 2004.

Pour plus d'informations : <http://www.genomicvision.com>

A propos de Skuld-Tech

Skuldtech est une société de biotechnologie spécialisée dans la découverte et l'exploitation de marqueurs biologiques (ou biomarqueurs) caractéristiques d'une maladie ou d'une situation physiopathologique déterminée. La société exploite ses brevets et son savoir-faire technologique sous forme de prestations de services et sous forme de produits : des outils diagnostics tels que des tests "compagnons" ou des tests permettant de stratifier ou de segmenter les patients suivant des "profils-types". Skuldtech s'est ainsi positionnée dans le domaine de la médecine dite « personnalisée » qui prend en compte les différences biologiques ou physiologiques de chacun afin d'administrer des traitements plus efficaces, car adaptés au profil de chaque patient.

Plus d'informations sur la société sur le site internet: www.skuldtech.com

AB Science - Financial Communication & Press Relations

Citigate
Dewe Rogerson

Contacts Citigate Dewe Rogerson :

Agnès Villeret - Tel: +33 1 53 32 78 95 - agnes.villeret@citigate.fr