

L'inécalcitol d'Hybrigenics inhibe la croissance *in vitro* et *in vivo* de cellules de cancer de la prostate hormono-dépendant

Les résultats du laboratoire du Professeur Koeffler du Centre Médical Cedars-Sinai de Los Angeles sont publiés en ligne dans l'« International Journal of Cancer »

Paris, le 12 juillet 2011 – Hybrigenics SA (ALHYG), société biopharmaceutique focalisée dans la recherche et le développement de nouveaux médicaments contre les maladies prolifératives, annonce ce jour la publication en ligne d'un article scientifique par le Dr. Ryoko Okamoto et ses co-auteurs dans la publication à comité de lecture « International Journal of Cancer »¹. Les résultats précliniques démontrent le potentiel de l'inécalcitol pour inhiber la prolifération *in vitro* de cellules cancéreuses humaines, ainsi que la croissance *in vivo* chez la souris de xénogreffes de cellules de cancer de la prostate hormono-dépendant humain. Le Dr. Okamoto travaille dans la Division d'Hématologie et d'Oncologie du Professeur Phillip Koeffler, au Centre Médical de Cedars-Sinai de l'Ecole de Médecine de l'Université de Californie à Los Angeles.

Les résultats montrent que l'inécalcitol est 11 fois plus puissant que le calcitriol, le métabolite naturel actif de la vitamine D, pour inhiber la prolifération *in vitro* de la lignée cellulaire LNCaP issue de cancer de la prostate hormono-dépendant humain. *In vivo* chez la souris, l'inécalcitol est 480 fois moins toxique que le calcitriol. Administré à la dose de 1,3 mg/kg par injection intra-péritonéale trois fois par semaine pendant 42 jours, l'inécalcitol a réduit de moitié la croissance de xénogreffes de cellules LNCaP implantées chez des souris immuno-compromises.

De manière très intéressante, certains marqueurs moléculaires d'activité ont tout particulièrement répondu au traitement par l'inécalcitol : le variant 1 du facteur de transcription ETS (ETV1) et la kinase Pim-1 ont vu leur expression réprimée, tandis que celle du cytochrome P24A1 (la « 24-hydroxylase »), enzyme principale de l'inactivation de la vitamine D, a été fortement stimulée. Par ailleurs, le même facteur 11 entre les puissances inhibitrices de l'inécalcitol et du calcitriol a été confirmé sur la lignée cellulaire HL-60 issue de leucémie pro-myéloïde humaine. En outre, l'inécalcitol s'est montré 14 fois puissant sur cette lignée HL-60 que sur la lignée LNCaP de cancer de la prostate hormono-dépendant.

« Bien qu'encore préliminaires, ces résultats émanant d'un laboratoire de pointe dans le domaine du cancer sont très encourageants pour trois raisons :

- 1) l'inécalcitol pourrait être actif contre le cancer de la prostate hormono-dépendant, en plus du stade hormono-résistant contre lequel il est actuellement en développement en association avec la chimiothérapie à base de Taxotere® ;*
- 2) l'inécalcitol a peut-être aussi un rôle à jouer dans le traitement de certains cancers du sang particulièrement sensibles aux agonistes du récepteur de la vitamine D, tels que les leucémies myéloïdes ou lymphocytaires ;*
- 3) la 24-hydroxylase pourrait servir de biomarqueur positif de l'exposition à l'inécalcitol et de son activation efficace des récepteurs de la vitamine D, »* commente Rémi Delansorne, directeur général d'Hybrigenics.

¹ Okamoto *et al.*, Int. J. Cancer, 2011 (doi: 10.1002/ijc.26279): Inecalcitol, an analog of $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, induces growth arrest of androgen-dependent prostate cancer cells.

HYBRIGENICS

Communiqué de presse

A propos de l'inécalcitol

L'inécalcitol est un puissant agoniste des récepteurs de la vitamine D actif par voie orale. Son potentiel hypercalcémiant et la toxicité qui en résulte sont très faibles. L'idée à la base de son utilisation thérapeutique contre le cancer de la prostate consiste à allier son activité antiproliférative à l'efficacité reconnue des traitements de référence des deux stades de la maladie: les agents anti-hormonaux (agonistes de la LH-RH et anti-androgènes) pour le stade hormono-dépendant, et la chimiothérapie à base de taxanes (Taxotere® et Jevtana®, Sanofi) pour le stade hormono-résistant. D'autres cancers exprimant les récepteurs à la vitamine D, comme certaines formes de leucémies myéloïdes ou lymphocytaires, pourraient également bénéficier de traitements par l'inécalcitol. Le profil de sécurité de l'inécalcitol autorise en outre son utilisation thérapeutique dans des indications non-cancéreuses dans lesquelles son activité antiproliférative pourrait se révéler efficace par administration orale, comme le psoriasis sévère étendu.

A propos d'Hybrigenics (ISIN : FR0004153930, Mnémo : ALHYG)

Hybrigenics SA (www.hybrigenics.com) est une société biopharmaceutique cotée sur le marché Alternext (NYSE-Euronext) de Paris, qui focalise ses programmes internes de R&D sur des cibles et des thérapeutiques innovantes contre les maladies prolifératives, cancéreuses ou non-cancéreuses.

Le programme de développement clinique d'Hybrigenics repose sur l'inécalcitol, un agoniste des récepteurs de la vitamine D, dans le traitement de première ligne du cancer de la prostate hormono-réfractaire métastatique, en association avec le Taxotère®, chimiothérapie de référence dans cette indication. L'inécalcitol est aussi en développement pour le traitement par voie orale du psoriasis sévère étendu.

Le programme de recherche d'Hybrigenics explore le rôle des enzymes appelées Ubiquitin-Specific Proteases (USP) dans la dégradation des onco-protéines et l'intérêt d'inhibiteurs d'USP brevetés dans différents types de cancer.

HYBRIGENICS est cotée sur Alternext de NYSE 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
Axelle Vuillermet / Pierre Laurent
Tél. : +33 (0)1 44 71 94 94
hybrigenics@newcap.fr