



## COMMUNIQUE DE PRESSE

**DE NOUVELLES DONNÉES RÉVÈLENT LE RÔLE DÉLÉTÈRE DES MASTOCYTES ACTIVÉS SUR LES MOTONEURONES DANS LA SCLÉROSE LATÉRALE AMYOTROPHIQUE (SLA) ET L'EFFET PROTECTEUR OBSERVÉ LORS DU TRAITEMENT AVEC LE MASITINIB**

**CES RÉSULTATS PUBLIÉS DANS LA REVUE SCIENTIFIQUE ÉVALUÉE PAR DES PAIRS ACTA NEUROPATHOLOGICA COMMUNICATION CONFIRMENT LE BÉNÉFICE POTENTIEL DU MASITINIB DANS LE TRAITEMENT DE LA SLA**

*Paris, 19 août 2021, 17h45*

**AB Science SA** (Euronext - FR0010557264 - AB) annonce aujourd'hui la publication d'un mécanisme pathogène déclenché par les mastocytes dans la moelle épinière de la sclérose latérale amyotrophique (SLA) qui peut être ciblé par le masitinib. Ces résultats s'ajoutent au nombre croissant de preuves associant les mastocytes à un rôle pathogène dans les troubles neurodégénératifs en décrivant, pour la première fois, les caractéristiques des mastocytes spécifiques à la maladie (phénotype) et leur localisation précise dans la moelle épinière des patients autopsiés atteints de SLA, ainsi que le mécanisme des mastocytes pour induire des dommages aux motoneurones et/ou un dysfonctionnement vasculaire dans la SLA.

La publication, dirigée par des chercheurs de l'Institut Pasteur de Montevideo, de l'Université d'Alabama à Birmingham (UAB), de l'Oregon State University (OSU) et de l'Institut IMAGINE de Paris, est intitulée « *The pathogenic role of c-Kit+ mast cells in the spinal motor neuron-vascular niche in ALS* » [1].

Cet article ainsi que les informations complémentaires l'accompagnant sont librement accessibles sur le site internet de la revue scientifique évaluée par des pairs *Acta Neuropathologica Communications* à l'adresse suivante : <https://actaneurocomms.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40478-021-01241-3>.

« *Dans cette étude, nous avons montré pour la première fois que le nombre et le trafic de mastocytes dans la moelle épinière d'un modèle animal de SLA étaient régulés par le masitinib, avec des effets neuroprotecteurs ultérieurs dans la SLA. Dans l'ensemble, ces données renforcent le rationnel scientifique de l'effet neuroprotecteur potentiel du masitinib chez les patients atteints de SLA* » a déclaré Emiliano Trías, auteur principal de l'article.

« *Ces nouvelles données corroborent la plausibilité biologique de l'utilisation du masitinib dans la SLA et appuient les conclusions cliniques précédentes selon lesquelles le masitinib peut apporter un plus grand bénéfice s'il est administré à un stade précoce de la maladie* », a déclaré le professeur Luis Barbeito, directeur du laboratoire de Neurodégénérescence (Institut Pasteur de Montevideo, Uruguay).

Il a été démontré précédemment que lors de leur activation, les mastocytes subissent une dégranulation ayant la capacité d'augmenter la perméabilité vasculaire, d'orchestrer la neuro-inflammation et de moduler la réponse neuro-immune.

Cependant, la prévalence, la signification pathologique et la pharmacologie des mastocytes dans le système nerveux central des patients atteints de SLA restent largement inconnues. Kovac et ses collègues ont montré que les mastocytes et leurs précurseurs c-Kit+ s'infiltraient dans la moelle épinière en dégénérescence des patients atteints de SLA et d'un modèle animal de SLA. Ce phénomène s'accompagne d'une pathologie marquée de la barrière hémato-rachidienne, caractérisée par de fréquentes anomalies morphologiques, permettant la fuite (extravasation) de cellules du sang, dont les précurseurs de mastocytes c-Kit+. Le

masitinib inhibant puissamment la voie SCF/c-Kit dans les mastocytes, l'administration de masitinib (50 mg/kg/j) à des souris SOD1G93A post-paralysées pendant 10 jours a permis de réduire significativement le nombre de mastocytes dans la niche motoneurone-vasculaire lombaire, par rapport aux souris témoins.

Les animaux traités par le masitinib ont également présenté une réduction de 30 à 40 % des anomalies microvasculaires par rapport aux souris témoins et une réduction de 50 % du nombre de précurseurs de mastocytes c-Kit+ infiltrant le parenchyme de la moelle épinière.

Dans l'ensemble, ces résultats fournissent la première description des phénotypes de mastocytes associés à la maladie dans la moelle épinière de la SLA et révèlent de nouvelles interactions potentielles entre les mastocytes et les composants cellulaires de la niche motoneurone-vasculaire.

Ces résultats sont cohérents avec un effet protecteur du masitinib via l'inhibition de c-Kit, empêchant le trafic des précurseurs des mastocytes et la différenciation locale des mastocytes dans la niche motoneurone-vasculaire.

Ces nouvelles données pharmacologiques viennent s'ajouter au nombre croissant de publications [2-6] qui soutiennent les résultats cliniques récemment publiés montrant que le masitinib peut apporter un bénéfice en termes de survie s'il est administré à un stade précoce de la maladie [7-8].

Pour rappel, l'analyse de survie a concerné tous les patients initialement recrutés dans l'étude AB10015 pendant une durée moyenne de 75 mois à partir de la date du diagnostic. Chez les patients atteints de SLA dont la sévérité de la maladie était légère ou modérée au moment de l'inclusion, il a été observé que le traitement avec le masitinib à la dose de 4,5 mg/kg/jour (n=50) en association au riluzole prolongeait la survie de 25 mois par rapport aux patients traités par le riluzole seul (n=63) (médiane de survie globale de 69 mois contre 44 mois, respectivement, P=0,037), avec une réduction du risque de décès de 44%. Les personnes atteintes de SLA légère ou modérée correspondent à des patients n'ayant pas subi de perte complète ou d'atteinte fonctionnelle sévère mesurée par le score ALSFRS au moment de l'initiation du traitement avec le masitinib (c'est-à-dire les patients ayant un score d'au moins 2 sur chaque composante individuelle du score ALSFRS-R). Cette population correspond étroitement à la population de patients recrutés dans l'étude confirmatoire de phase 3, AB19001.

#### **A propos de Acta Neuropathologica Communications**

*Acta Neuropathologica Communications*, la revue sœur de Acta Neuropathologica, a un facteur d'impact de 6,5. Elle publie des articles sur les mécanismes des maladies neurologiques à partir de tissus expérimentaux ou humains en utilisant des techniques moléculaires, cellulaires et morphologiques.

#### **Références**

[1] Kovacs M, Alamón C, Maciel C, et al. The pathogenic role of c-Kit+ mast cells in the spinal motor neuron-vascular niche in ALS. *Acta Neuropathol Commun.* 2021;9(1):136.

[2] Harrison JM, Rafuse VF. Muscle fiber-type specific terminal Schwann cell pathology leads to sprouting deficits following partial denervation in SOD1G93A mice. *Neurobiol Dis.* 2020;145:105052. doi:10.1016/j.nbd.2020.105052

[3] Trias E, et al. Post-paralysis tyrosine kinase inhibition with masitinib abrogates neuroinflammation and slows disease progression in inherited amyotrophic lateral sclerosis. *J Neuroinflammation.* 2016;13(1):177.

[4] Trias E, Kovacs M, King PH, et al. Schwann cells orchestrate peripheral nerve inflammation through the expression of CSF1, IL-34, and SCF in amyotrophic lateral sclerosis. *Glia.* 2020;68(6):1165-1181. doi:10.1002/glia.23768

[5] Trias E, et al. Mast cells and neutrophils mediate peripheral motor pathway degeneration in ALS. JCI Insight. JCI Insight. 2018;3(19):e123249. <https://doi.org/10.1172/jci.insight.123249>.

[6] Trias E, et al. Evidence for mast cells contributing to neuromuscular pathology in an inherited model of ALS. JCI Insight. 2017;2(20):e95934. <https://doi.org/10.1172/jci.insight.95934>.

[7] Mora JS; Bradley WG; Chaverri D, et al. Long-term Survival Analysis of Masitinib in Amyotrophic Lateral Sclerosis. Ther Adv Neurol Disord 2021, Vol. 14: 1–16 doi:10.1177/ 17562864211030365

[8] Mora JS, Genge A, Chio A, et al. Masitinib as an add-on therapy to riluzole in patients with amyotrophic lateral sclerosis: a randomized clinical trial. Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener. 2020;21(1-2):5-14. doi:10.1080/21678421.2019.1632346

### **A propos de la sclérose latérale amyotrophique**

La sclérose latérale amyotrophique (SLA) est une maladie mortelle du motoneurone caractérisé par une perte progressive des motoneurons supérieurs et inférieurs au niveau spino-bulbaire. La SLA appartient à la famille des maladies du motoneurone, caractérisées par la dégénérescence progressive et la mort des motoneurons. Dans la SLA, les motoneurons supérieurs et inférieurs dégèrent ou meurent et cessent d'envoyer des messages aux muscles. Incapables de fonctionner, les muscles s'affaiblissent progressivement, dépérissent (atrophie) et présentent de très légers tremblements (appelés fasciculations). Finalement, le cerveau perd sa capacité à démarrer et à contrôler les mouvements volontaires.

La prévalence de la SLA dans les pays occidentaux est relativement uniforme et est de 6 pour 100 000 personnes, ce qui correspond à environ 30 000 cas en Europe et 20 000 aux États-Unis.

Le premier traitement contre la SLA, le riluzole (Rilutek), a été approuvé en 1995. En Europe, aucun nouveau traitement n'a été approuvé depuis le riluzole.

### **À propos du masitinib**

Le masitinib est un inhibiteur de tyrosine kinase, administré par voie orale, qui cible les mastocytes et les macrophages, cellules essentielles de l'immunité, par l'inhibition d'un nombre limité de kinases. En raison de son mode d'action unique, le masitinib peut être développé dans un grand nombre de pathologies, en oncologie, dans les maladies inflammatoires, et certaines maladies du système nerveux central. En oncologie, par son activité d'immunothérapie, le masitinib peut avoir un effet sur la survie, seul ou en association avec la chimiothérapie. Par son activité sur le mastocyte et les cellules microgliales et donc par son effet inhibiteur sur l'activation du processus inflammatoire, le masitinib peut avoir un effet sur les symptômes associés à certaines pathologies inflammatoires et du système nerveux central.

### **À 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 classe de protéines ciblées dont l'action est déterminante dans la signalisation cellulaire. Nos programmes ne ciblent que des pathologies à fort besoin médical, souvent mortelles avec un faible taux de survie, rares, ou résistantes à une première ligne de traitement.

AB Science a développé en propre un portefeuille de molécule et la molécule phare d'AB Science, le masitinib, a déjà fait l'objet d'un enregistrement en médecine vétérinaire et est développée chez l'homme en oncologie, dans les maladies neurodégénératives, dans les maladies inflammatoires et dans les maladies virales. La Société a son siège à Paris et est cotée sur Euronext Paris (Ticker : AB).

Plus d'informations sur la Société sur le site Internet : [www.ab-science.com](http://www.ab-science.com)

### **Déclarations prospectives – AB Science**

Ce communiqué contient des déclarations prospectives. Ces déclarations ne constituent pas des faits historiques. Ces déclarations comprennent des projections et des estimations ainsi que les hypothèses sur lesquelles celles-ci reposent, des déclarations portant sur des projets, des objectifs, des intentions et des attentes concernant des résultats financiers,

des événements, des opérations, des services futurs, le développement de produits et leur potentiel ou les performances futures.

Ces déclarations prospectives peuvent souvent être identifiées par les mots « s'attendre à », « anticiper », « croire », « avoir l'intention de », « estimer » ou « planifier », ainsi que par d'autres termes similaires. Bien qu'AB Science estime que ces déclarations prospectives sont raisonnables, les investisseurs sont alertés sur le fait que ces déclarations prospectives sont soumises à de nombreux risques et incertitudes, difficilement prévisibles et généralement en dehors du contrôle d'AB Science qui peuvent impliquer que les résultats et événements effectifs réalisés diffèrent significativement de ceux qui sont exprimés, induits ou prévus dans les informations et déclarations prospectives. Ces risques et incertitudes comprennent notamment les incertitudes inhérentes aux développements des produits de la Société, qui pourraient ne pas aboutir, ou à la délivrance par les autorités compétentes des autorisations de mise sur le marché ou plus généralement tous facteurs qui peuvent affecter la capacité de commercialisation des produits développés par AB Science ainsi que ceux qui sont développés ou identifiés dans les documents publics publiés par AB Science. AB Science ne prend aucun engagement de mettre à jour les informations et déclarations prospectives sous réserve de la réglementation applicable notamment les articles 223-1 et suivants du règlement général de l'AMF.

**Pour tout renseignement complémentaire, merci de contacter :**

**AB Science**

Communication financière

[investors@ab-science.com](mailto:investors@ab-science.com)

**Relations Médias France**

**NewCap**

Arthur Rouillé

[arouillé@newcap.fr](mailto:arouillé@newcap.fr)

+33 (0)1 44 71 00 15

**Relations Médias Etats-Unis**

**RooneyPartners**

Kate Barrette

[kbarrette@rooneyco.com](mailto:kbarrette@rooneyco.com)

+1 646 432 0191