

Hybrigenics présentera de nouveaux résultats *in vitro* sur l'inécalcitol dans la leucémie myéloïde chronique (LMC) au congrès de l'ASH à Orlando, aux Etats-Unis

- **L'inécalcitol inhibe la prolifération *in vitro* de cellules souches de patients atteints de LMC en synergie avec l'imatinib, le dasatinib ou le nilotinib**
- **L'inécalcitol seul a entraîné l'inhibition *in vitro* de la croissance de cultures de cellules souches de LMC isolées sur 15 des 18 patients prélevés**
- **Des gènes de macrophages spécifiquement induits *in vitro* par l'inécalcitol ont été identifiés comme des biomarqueurs potentiellement prédictifs de la réponse clinique à l'inécalcitol**
- **Ces résultats sont issus de la collaboration entre hémato-oncologues et chercheurs de plusieurs CHU et unités Inserm français.**

Paris, le 19 novembre 2015 - Hybrigenics (FR0004153930 - 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 les maladies prolifératives, annonce aujourd'hui de nouveaux résultats *in vitro* obtenus avec l'inécalcitol sur la croissance de cellules souches et de progéniteurs de leucémie myéloïde chronique (LMC) humaine, qui seront présentés au 57^{ème} congrès annuel de la Société Américaine d'Hématologie (ASH) à Orlando, aux Etats-Unis.

Une collaboration entre Hybrigenics, des hémato-oncologues des Centres Hospitaliers Universitaires de Caen, Nancy et Paris-Sud, et des chercheurs des Unités Inserm U935 et U972 de Villejuif, conduite par le Professeur A. Turhan, Chef du Service Hématologie et Directeur de l'Unité Inserm U935 à l'Université Paris-Sud, a confirmé la synergie inhibitrice entre l'inécalcitol et l'imatinib (Glivec®, Novartis), le dasatinib (Sprycel®, Bristol-Myers Squibb) ou le nilotinib (Tasigna®, Novartis), trois inhibiteurs de la kinase Bcr-Abl largement utilisés dans le traitement de la LMC, sur les cellules souches leucémiques isolées chez des patients atteints de LMC. L'association de l'inécalcitol avec chacun de ces trois inhibiteurs de Bcr-Abl n'a en revanche eu aucun effet sur les cellules progénitrices myéloïdes non cancéreuses.

L'inécalcitol seul a été testé sur des cultures *in vitro* de cellules souches leucémiques isolées chez 18 patients et a montré son propre effet d'inhibition, sans aucun inhibiteur Bcr-Abl associé, sur la prolifération des cellules souches provenant de 15 des 18 patients prélevés. De plus, sous l'effet de l'inécalcitol seul *in vitro*, un panel de gènes caractéristiques de la différentiation des cellules souches de LMC en macrophages a été identifié, qui pourraient servir de biomarqueurs potentiellement prédictifs d'une réponse clinique à l'inécalcitol.

« La synergie entre l'inécalcitol et les inhibiteurs de Bcr-Abl couramment utilisés pour traiter la leucémie myéloïde chronique (LMC) est une observation fiable et reproductible sur les cellules souches de LMC isolées chez des patients et mises en culture *in vitro*. L'effet de l'inécalcitol seul est caractéristique d'une différenciation de ces cellules souches de LMC en macrophages ; cela signifie qu'une sélection parmi ces gènes typiques des macrophages, qui seraient spécifiquement induits par l'inécalcitol, pourrait constituer une « signature » de l'activité de l'inécalcitol, » commente le Professeur Ali Turhan, chef du Service Hématologie et Directeur de l'Unité Inserm U935 à l'Université Paris-Sud.

HYBRiGENiCS

«Ce panel de gènes de macrophages, une fois validé, pourrait potentiellement servir à interpréter les résultats futurs de l'étude clinique de Phase II actuellement en cours avec l'inécalcitol en association avec l'imatinib dans la leucémie myéloïde chronique, ou d'autres études à venir qui, outre l'imatinib, pourraient également inclure le dasatinib et le nilotinib,» ajoute le Docteur Jean-François Dufour-Lamartinie, Directeur R&D Cliniques d'Hybrigenics.

L'abstract est accessible en anglais sur le site internet de l'ASH à l'adresse ci-dessous :
<https://ash.confex.com/ash/2015/webprogram/Paper79613.html>

A propos de la leucémie myéloïde chronique

La leucémie myéloïde chronique (LMC) est une forme de cancer qui prend naissance dans la moelle osseuse, puis gagne le sang et envahit d'autres parties du corps, comme la rate. La LMC évolue lentement au début mais, sans traitement, dégénère en phases aiguës (« blastiques ») parfois mortelles, avec anémie, troubles de la coagulation ou absence de défense contre les infections.

La LMC est une leucémie orpheline de l'adulte. Aux Etats-Unis, 6 700 nouveaux cas sont diagnostiqués chaque année et un total de 34 000 patients vivent actuellement avec la maladie ; le taux de survie à 5 ans est de 60% et environ 1 100 patients meurent de LMC chaque année (Cancer Facts & Figures, 2015). En Europe, l'incidence est de 1,02 nouveau cas par an pour 100 000 habitants (EuTOS, 2014). La LMC est reconnue réglementairement comme maladie orpheline en Europe, au Japon et aux Etats-Unis.

La LMC se caractérise par une surproduction de tous les types de globules blancs (sauf les lymphocytes) à partir d'une seule cellule souche initiale qui échappe à toute régulation. Chez tous les patients atteints de LMC, cette perte de contrôle cellulaire provient du même « échange de morceaux » de chromosomes (« translocation » entre les chromosomes numéros 9 et 22) qui produit un gène de fusion appelé BCR-ABL. La protéine Bcr-Abl issue de ce gène est une tyrosine-kinase hyperfonctionnelle qui stimule en continu la prolifération cellulaire. Les inhibiteurs de la tyrosine-kinase Bcr-Abl, tels que l'imatinib (Glivec®), sont utilisés comme médicaments pour traiter la LMC, et les produits de transcription du gène BCR-ABL comme biomarqueurs de la concentration sanguine résiduelle des cellules de LMC.

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, d'une part, focalise ses programmes internes de R&D sur des cibles et des thérapeutiques innovantes contre les maladies prolifératives et, d'autre part, fournit des services scientifiques protéomiques et génomiques de haut de gamme.

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 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. L'inécalcitol a également 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. Une étude clinique de Phase II de l'inécalcitol est actuellement en cours dans la leucémie myéloïde chronique.

Hybrigenics a un accord de collaboration de recherche avec Servier sur les enzymes de dé-ubiquitination et leurs inhibiteurs en oncologie, neurologie, psychiatrie, rhumatologie, ophtalmologie, diabète et maladies cardiovasculaires. Un premier jalon a été atteint dans un programme de découverte de médicaments inhibiteurs d'une USP en oncologie. Hybrigenics Services (www.hybrigenics-services.com) est le leader mondial de la technologie double-hybride en levure (Y2H, pour « Yeast Two-Hybrid ») et des services associés pour identifier, valider et inhibiter les interactions entre protéines. Hybrigenics Services offre aux chercheurs de tous les secteurs des sciences de la vie des prestations de très haute qualité grâce à sa plateforme Y2H à haut débit certifiée ISO 9001.

Helixio (www.helixio.com) fournit des prestations de services génomiques de pointe spécialisés dans les puces à ADN, l'enrichissement de séquences ADN ou ARN et dans le séquençage de nouvelle génération réalisé sur Illumina NextSeq500.

Hybrigenics Corporation, basée à Cambridge, Massachusetts, USA, est la filiale américaine d'Hybrigenics.

HYBRiGENiCS

HYBRIGENICS est cotée sur le marché Alternext d'Euronext Paris

**ISIN : FR0004153930
Mnemo : 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