

## **L'inécalcitol d'Hybrigenics renforce l'efficacité de l'azacytidine dans des modèles précliniques de leucémie myéloïde aiguë**

**Paris, 20 juin 2014** – Hybrigenics (ALHYG), groupe biopharmaceutique coté à Paris sur le marché Alternext d'Euronext, éligible au PEA-PME et focalisé dans la recherche et le développement de nouveaux médicaments contre les maladies prolifératives, annonce la présentation aujourd'hui au 17<sup>ème</sup> « Workshop » sur la vitamine D à Chicago (Etats-Unis), des résultats d'un groupe international de chercheurs<sup>1</sup> sur la synergie entre l'inécalcitol, l'activateur des récepteurs de la vitamine D d'Hybrigenics, et l'azacytidine, un médicament anticancéreux hypo-méthylant de référence, dans des modèles *in vitro* et *in vivo* de leucémie myéloïde aiguë (LMA).

Dans ces études, l'association de l'inécalcitol avec l'azacytidine a engendré une activité plus puissante que l'addition des effets individuels de chaque produit utilisé seul, pour inhiber la croissance de lignées cellulaires de LMA humaines, stimuler leur différenciation en un type cellulaire myéloïde fonctionnel plus mature, et pour induire leur mort programmée (apoptose). La même synergie a été observée dans des modèles *in vivo* de LMA chez des souris traitées par l'un, l'autre ou les deux produits ensemble.

Le mécanisme moléculaire à la base de cette synergie a été élucidé : l'azacytidine « démasque » le gène codant pour les récepteurs de la vitamine D (en diminuant la méthylation de sa région promotrice). En conséquence, un plus grand nombre de récepteurs de la vitamine D sont exprimés et disponibles pour leur activation par l'inécalcitol.

L'azacytidine (Vidaza<sup>®</sup>, Celgene) et la décitabine (Dacogen<sup>®</sup>, Janssen-Cilag) sont les deux agents hypo-méthylants déjà utilisés dans la LMA chez les patients fragiles ou âgés (plus de 65 ans) qui ne supporteraient pas la chimiothérapie standard. « *L'association de l'inécalcitol avec l'un ou l'autre de ces médicaments serait le contexte clinique idéal pour une prochaine étude de Phase II chez les patients atteints de Leucémie Myéloïde Aiguë,* » commente le Docteur Jean-François Dufour-Lamartinie, directeur R&D cliniques d'Hybrigenics.

### **A propos de la leucémie myéloïde aiguë (LMA)**

La LMA est la deuxième forme de leucémie la plus fréquente (après la leucémie lymphoïde chronique) et représente environ 30% de tous les cas de leucémie. On estime à près de 14 600 les nouveaux cas de LMA diagnostiqués chaque année aux Etats-Unis (Société Américaine des Leucémies et Lymphomes, Facts 2013), à 18 500 en Europe (Groupe de travail RARECARE, 2012) et à 110 000 dans le monde entier (Globocan, 2012). La LMA est une maladie officiellement reconnue comme orpheline aux Etats-Unis, en Europe et au Japon.

La LMA est un cancer qui touche le sang et la moelle osseuse. Elle est caractérisée par une surproduction de globules blancs immatures appelés myéloblastes dont la vitesse de prolifération augmente rapidement. Ces cellules envahissent la moelle osseuse l'empêchant de produire les cellules normales du sang. Elles peuvent aussi se déverser dans le flux sanguin et circuler dans tout le corps. En raison de leur immaturité, les myéloblastes sont incapables de prévenir ou de combattre les infections. Par ailleurs, la diminution des taux sanguins de globules rouges et de plaquettes produits par la moelle osseuse entraîne une anémie et un défaut de coagulation favorisant les saignements ou hématomes.

La LMA peut survenir à tout âge mais se rencontre plus fréquemment chez les adultes de plus de 60 ans. Le traitement doit être mis en œuvre sans délai après le diagnostic car la maladie progresse très vite. La chimiothérapie est la modalité de traitement la plus courante ; à l'occasion, une greffe de moelle osseuse peut être pratiquée. Malgré ces traitements existants, la LMA est la leucémie pour laquelle le taux de survie à 5 ans est le plus faible : 25% aux Etats-Unis et 19% en Europe.

<sup>1</sup> en France (Hôpitaux Necker et Saint-Louis à Paris), en Belgique (Université Catholique de Louvain) et au Royaume-Uni (Wellcome Trust Sanger Institute in Hinxton).

## A propos d'Hybrigenics

Hybrigenics ([www.hybrigenics.com](http://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. Une autre étude clinique de l'inécalcitol est actuellement en cours chez des patients atteints de leucémie lymphoïde chronique, indication thérapeutique pour laquelle l'inécalcitol a reçu le statut de médicament orphelin en Europe et aux Etats-Unis

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. Hybrigenics poursuit également ses propres recherches en pointe dans le domaine des protéases spécifiques de l'ubiquitine dans d'autres aires thérapeutiques particulièrement pertinentes, comme l'inflammation et la virologie.

Dans le domaine des services scientifiques, Hybrigenics Services ([www.hybrigenics-services.com](http://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 inhiber 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.eu](http://www.helixio.eu)) 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. Hybrigenics Corporation, basée à Cambridge, Massachusetts, USA, est la filiale américaine d'Hybrigenics.

\*\*\*

**HYBRIGENICS est cotée sur le marché Alternext d'Euronext Paris**

**ISIN : FR0004153930**

**Mnémono : ALHYG**



### **Hybrigenics**

Rémi Delansorne  
Directeur Général  
Tél. : +33 (0)1 58 10 38 00  
[investors@hybrigenics.com](mailto:investors@hybrigenics.com)

### **NewCap.**

Communication financière  
Julien Perez / Pierre Laurent  
Tél. : +33 (0)1 44 71 94 94  
[hybrigenics@newcap.fr](mailto:hybrigenics@newcap.fr)