

Hybrigenics reçoit un brevet européen protégeant des inhibiteurs de la protéase spécifique de l'ubiquitine n°8 (USP8)

- Délivrance d'un brevet européen protégeant une nouvelle série de petites molécules inhibant l'USP8
- L'USP8 est impliquée dans la résistance du cancer du poumon aux traitements anti-EGFR et dans l'étiologie génétique de nombreux cas de la maladie de Cushing
- L'HBX 96,819, un inhibiteur d'USP8 d'Hybrigenics, a montré une activité à la fois dans des modèles précliniques de cancer du poumon résistant aux anti-EGFR et de maladie de Cushing

Paris, France, le 06 juin 2017 – Hybrigenics (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 ce jour la délivrance d'un brevet européen protégeant une nouvelle série de petites molécules inhibant l'Ubiquitin-Specific Protease 8 (USP8). A cette occasion, Hybrigenics met en avant le potentiel d'USP8 en tant que cible thérapeutique innovante pour la découverte de médicaments contre le cancer du poumon et la maladie de Cushing.

La recherche pionnière d'Hybrigenics dans le domaine des protéases spécifiques de l'ubiquitine (« Ubiquitin-Specific Proteases », USPs) a déjà abouti à la délivrance mondiale de nombreux brevets protégeant deux séries d'inhibiteurs spécifiques d'USP7. Un de ces composés s'est montré actif dans des modèles précliniques de leucémie lymphoïde chronique humaine (cf. communiqué de presse du 18 mai 2017). Hybrigenics a en outre découvert une modification chimique innovante qui permet de passer de l'inhibition d'USP7 à celle d'USP8 et vient de recevoir la délivrance d'un brevet européen protégeant une série d'inhibiteurs d'USP8 dérivant de ses propres inhibiteurs d'USP7 dont elle est déjà propriétaire. L'HBX 96,819, le *lead* inhibiteur d'USP8 d'Hybrigenics, servira de base à l'optimisation chimique de la série.

L'USP8 est un facteur clé dans le recyclage cellulaire du récepteur de l'Epidermal Growth Factor (EGFR), une cible thérapeutique importante en oncologie : les petites molécules inhibitrices de l'EGFR, telles que le géfitinib (Iressa®, AstraZeneca) ou l'erlotinib (Tarceva®, Roche), étant largement utilisées dans le traitement des stades avancés du cancer du poumon. Une collaboration^{1,2} entre des chercheurs américains et coréens a établi que ce recyclage contribue à la résistance des cellules de cancer de poumon aux inhibiteurs d'EGFR. Ils ont ainsi montré que l'HBX 96,819 tue les cellules de lignées humaines de cancer de poumon en cultures *in vitro*, ou *in vivo* sous forme de xénogreffes implantées sur des souris, indépendamment de leur résistance au géfitinib.

Dans un tout autre domaine, des mutations activatrices d'USP8 ont récemment été retrouvées dans au moins 35% des cas humains de la maladie de Cushing (MC), qui se caractérise par la prolifération non-cancéreuse de certaines cellules de l'hypophyse responsables de la sécrétion d'hormone corticotrope (ACTH pour « adrenocorticotrop hormone »). Le rôle physiologique de l'ACTH est de stimuler la sécrétion de cortisol par les glandes surrénales. Dans la MC, les cellules à ACTH prolifèrent pour former des tumeurs bénignes qui sécrètent trop d'ACTH, ce qui entraîne en permanence des niveaux trop élevés de cortisol. En conséquence,

1 Jeong C.H., J. Cancer Prev., 2015; 2 Byun et al., Clin. Cancer Res., 2013; 3 Jian et al., Chin. Med. J., 2016



les malades atteints de MC souffrent d'obésité, de l'aspect caractéristique rond et bouffi du visage, de diabète, de troubles de la reproduction et de risques cardiovasculaires accrus. Dans le modèle *in vitro* de MC, constitué de cellules AtT20 en culture, l'HBX 96,819 a freiné la prolifération cellulaire et réduit la sécrétion d'ACTH³.

« L'USP8 a émergé ces toutes dernières années comme une cible thérapeutique intéressante pour deux applications totalement différentes : les cancers du poumon, ou d'autres organes, devenus résistants aux traitements anti-EGFR et, de façon beaucoup plus surprenante, la maladie de Cushing. Hybrigenics, forte de son brevet européen délivré récemment, se positionne à l'avant-garde de l'inhibition d'USP8 par des petites molécules dans ces deux indications nouvelles, en complément de son intérêt de longue date pour les inhibiteurs d'USP7 en hémato-oncologie, » conclut **Rémi Delansorne, Directeur général d'Hybrigenics**.

A propos des enzymes de déubiquitination (DUBs) et des protéases spécifiques de l'ubiquitine (« ubiquitin-specific proteases », USPs)

L'ubiquitine est un peptide intracellulaire qui régule la dégradation active des protéines : lorsque des ligases « collent » plusieurs molécules d'ubiquitine aux protéines, celles-ci sont « étiquetées » pour être détruites par le protéasome, « broyeur » de protéines présent dans toutes les cellules vivantes. Les DUBs ont pour rôle de détacher l'ubiquitine des protéines, leur évitant ainsi la dégradation : les DUBs sont des enzymes de « recyclage » des protéines. La classe des USPs fait partie de la famille plus large des DUBs. Certaines USPs peuvent recycler des oncoprotéines, protéines impliquées dans l'initiation ou la progression de certains cancers. Inhiber ce type d'USPs revient à empêcher le recyclage des oncoprotéines et donc à favoriser leur destruction, ce qui représente un mécanisme d'activité anticancéreuse totalement novateur.

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 focalise ses programmes internes de R&D sur des cibles et des thérapeutiques innovantes contre les maladies prolifératives.

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 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. Deux études cliniques de Phase II de l'inécalcitol sont actuellement en cours dans la leucémie myéloïde chronique et dans la leucémie myéloïde aiguë. 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.

Le programme de recherche d'Hybrigenics explore le rôle des enzymes appelées Ubiquitin-Specific Proteases (USP) dans l'équilibre entre dégradation et recyclage de protéines appelées onco-protéines en raison de leur implication dans différents cancers, et l'intérêt d'inhibiteurs d'USP comme candidat médicament anti-cancéreux. Hybrigenics et Servier ont collaboré sur une USP particulière en oncologie. Dans ce programme de R&D, deux étapes ont été franchies et des jalons supplémentaires sont susceptibles d'être atteints jusqu'à l'enregistrement potentiel d'un médicament.

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

Hybrigenics est cotée sur le marché Alternext d'Euronext Paris

ISIN : FR0004153930

Mnémo : ALHYG



ALHYG
LISTED
ALTERNEXT

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