



Des recherches menées par une équipe universitaire internationale révèlent un nouveau mécanisme pathogène de la SLA pouvant être ciblé thérapeutiquement par le masitinib

Les résultats publiés dans la revue *Journal of Clinical Investigation Insight* renforcent la plausibilité du mode d'action du masitinib dans la SLA

AB Science SA (NYSE Euronext – FR0010557264 – AB), société pharmaceutique spécialisée dans la recherche, le développement et la commercialisation d'inhibiteurs de protéines kinases (IPK), annonce la publication par une équipe internationale de chercheurs d'un mécanisme jusque-ici inconnu en lien avec la progression de la sclérose latérale amyotrophique (SLA) et qui corrobore l'effet protecteur du masitinib 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'Université de l'Oregon (OSU) et de l'Institut IMAGINE de Paris s'intitule 'Mast cells and neutrophils mediate peripheral motor pathway degeneration in ALS'. Cet article ainsi que les informations complémentaires l'accompagnant sont librement accessibles sur le site de la revue *Journal of Clinical Investigation Insight*, revue médicale évaluée par des pairs, à l'adresse suivante: <https://insight.jci.org/articles/view/123249>

Le communiqué des chercheurs ayant participé à ces recherches est accessible à l'adresse suivante: <http://pasteur.uy/en/last-news/ip-montevideo-research-discovers-immune-cells-that-attack-the-motor-system-in-the-als>.

Ces recherches montrent pour la première fois une infiltration significative de mastocytes et de neutrophiles observée lors de l'autopsie musculaire de patients atteints de SLA, indiquant que ces cellules représentent un mécanisme pathogène important de la SLA. Ces résultats observés chez les patients atteints de SLA se sont également avérés conformes aux analyses des muscles et des nerfs sciatiques chez un modèle pertinent de SLA (rats SOD1G93A post-paralytiques). De plus, il a été démontré que le masitinib peut diminuer de manière significative l'accumulation de mastocytes et de neutrophiles dans ce modèle de SLA, diminuant le taux de progression de la maladie et la détérioration de la fonction motrice.

Cet article fournit une description et une interprétation détaillées de ces résultats, qui ont été validés par un processus de sélection rigoureux d'évaluation par des pairs. Les résultats de ces recherches seront présentés au prochain colloque international sur les maladies du motoneurone et de la SLA (Glasgow, Royaume-Uni) en décembre.

Ces données s'ajoutent aux résultats précédemment publiés dans des revues de premier plan^{2,3} qui ont montré que le masitinib ciblait efficacement des mécanismes pathologiques indépendants dans différents types de cellules du cerveau et de la moelle épinière (notamment la microglie et les mastocytes délétères). Ces nouveaux résultats viennent donc renforcer la plausibilité du mode d'action du masitinib dans la SLA et établissent un lien entre les données dérivées du modèle SOD1 de SLA et sa forme humaine, ce qui est un point important.

Le professeur Olivier Hermine, président du comité scientifique d'AB Science, membre de l'Académie des Sciences et co-auteur de cette publication, a commenté : "Il est intéressant de noter que ces nouvelles données précliniques établissent un lien entre les données dérivées du modèle SOD1 et la pathologie humaine

de la SLA, sur la base de l'autopsie d'échantillons musculaires de patients atteints de SLA et du modèle SOD1G93A de rats post-paralytiques. Cela signifie que les cibles cellulaires identifiées lors des précédentes études précliniques du masitinib sont également impliquées dans la pathologie humaine de la SLA. Plus généralement, le mécanisme d'action du masitinib dans la SLA est à présent très bien démontré et son potentiel en tant que traitement efficace est plus clair que jamais."

➤ **Principaux résultats de l'article publié dans la revue Journal of Clinical Investigation Insight¹**

- Il a été démontré que l'infiltration et la dégranulation des mastocytes dans le muscle squelettique était bien plus importante chez les patients atteints de SLA par rapport aux échantillons de contrôle.
- Les neutrophiles s'infiltrèrent dans le muscle squelettique dégénéré des patients atteints de SLA et interagissent avec les mastocytes et les jonctions neuromusculaires.
- Ces résultats observés chez les patients atteints de SLA sont conformes aux analyses musculaires des rats SOD1G93A, où la progression de la paralysie est liée à la dégranulation des mastocytes.
 - Une infiltration de neutrophiles et la formation de pièges extracellulaires de neutrophiles (NET) ont été observées dans le muscle extensor digitorum longus (EDL) de rats SOD1G93A au cours de la progression de la paralysie.
 - Une infiltration massive de mastocytes et de neutrophiles a été observée dans le nerf sciatique et les racines antérieures de rats SOD1G93A au cours de la progression de la paralysie.
- Le masitinib administré après l'apparition de la paralysie réduit significativement l'accumulation de mastocytes et de neutrophiles et la dégénérescence des voies motrices.
- Les données précliniques dérivées de patients humains atteints de SLA corroborent la pertinence des données animales antérieures en pathologie humaine.

➤ **Rappel des principaux résultats d'études précliniques publiés précédemment^{2,3} ainsi que des principaux résultats cliniques**

- Le masitinib a significativement prolongé la survie chez des rats SOD1G93A post-paralytiques.
- La progression de la maladie dans un modèle animal de SLA est accompagnée d'une infiltration et d'une accumulation massive de mastocytes au niveau des axones moteurs dégénérés et des jonctions neuromusculaires. L'augmentation du nombre des mastocytes étant liée à la progression de la paralysie, cela suggère que les mastocytes pourraient être délétères dans le maintien des jonctions neuromusculaires fonctionnelles.
- La baisse du nombre des mastocytes induite par le masitinib réduit significativement le taux de dénervation de la jonction neuromusculaire et les déficits moteurs et empêche les changements morphologiques dans les cellules de Schwann et les réseaux capillaires qui sont typiquement observés dans une paralysie avancée.
- Les données immunohistochimiques ont montré que le traitement avec le masitinib module l'activité de la microglie en réduisant les troubles de la microglie et du neurone moteur.
- Dans l'étude de phase 3, le masitinib administré oralement à la dose de 4,5 mg/kg/jour en association au riluzole a démontré un bénéfice thérapeutique significatif chez les patients atteints de SLA et ayant un taux de progression de leur score ALSFRS-R inférieur à 1,1 points/mois lors de leur entrée dans l'étude.
 - Ralentissement significatif de 27% ($p < 0.05$) de la détérioration du score ALSFRS-S (critère d'analyse principal)
 - Ralentissement significatif de 29% de la détérioration de la qualité de vie (ALSAQ-40)
 - Ralentissement significatif de 22% de la détérioration de la fonction respiratoire (FVC)
 - Ralentissement significatif de 25% de la progression de la maladie (analyse de la survie)
 - Tolérance du produit acceptable

[1] 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>.

[2] 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.

[3] 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>.

A propos de la sclérose latérale amyotrophique

La sclérose latérale amyotrophique est une maladie dégénérative rare qui entraîne une atrophie progressive et une paralysie des muscles volontaires. Il y a environ 50 000 personnes atteintes de SLA dans l'Union Européenne et les Etats-Unis, avec plus de 16 000 nouveaux cas déclarés chaque année en Europe et aux Etats-Unis. Près de 80 % des patients atteints de SLA meurent dans les 5 ans et 90% décèdent dans les 10 ans.

À propos du masitinib

Le masitinib est un nouvel 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 et dans les maladies inflammatoires. 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

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 déposés par AB Science auprès de l'AMF, y compris ceux énumérés dans le chapitre 4 « Facteurs de risques » du document de référence d'AB Science enregistré auprès de l'AMF le 22 novembre 2016, sous le numéro R. 16-078. 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 et relations presse

investors@ab-science.com