

Vers un nouveau biomédicament anti-cancéreux : MaxLZ

- Dossier de presse –

31/08/2023



Le projet Alp'Helix vise à réaliser une étude de faisabilité pour développer MaxLZ, un futur médicament anticancéreux ciblant la protéine c-Myc impliquée dans 70% des cancers. Cette molécule sera optimisée pour présenter les meilleures propriétés de pénétration cellulaire, stabilité et de sélectivité possibles.

Contact Presse

Elodie Crublet
crublet@nmr-bio.com
04 57 42 86 92

Sommaire

- Programme
- Historique de l'entreprise
- Activité de NMR-Bio dans sa configuration actuelle :
 - Les services
 - La production et distribution de kits pour le marquage isotopique de protéines
 - La R&D
- Présentation du projet Alp'Helix :
 - Statistiques
 - Notions et concept scientifiques
 - Les objectifs du projet Alp'Helix
 - Alp'Helix est un projet rhône-alpin!

Programme de l'événement du 31 Aout 2023

Dans le cadre du plan d'investissement France 2030, l'entreprise NMR-Bio, issue de et hébergée à l'Institut de Biologie Structurale (IBS-UMR CEA/CNRS/UGA), a bénéficié d'un financement pour un nouveau projet de recherche visant à développer un médicament anti-cancéreux ciblant une protéine dérégulée dans 70% des cancers. Ce financement couvre 40% des frais nécessaires à l'étude de faisabilité et mènera au dépôt d'un brevet si les résultats s'avèrent prometteurs. Le projet débutera en Septembre 2023 et se déroulera sur 18 mois.

Dans ce cadre, une visite de NMR-bio est organisée le 31 aout 2023 à 16h en présence du Sous-Préfet référent France 2030, M. Samy Sisaid, et de la presse.

Horaire	Séquence
16h	Arrivée de Monsieur Samy SISAID, Sous-Préfet à la relance, référent France 2030 et sa délégation. <i>Présentation des cartes d'identité à l'entrée du site.</i>
16h15	Accueil par la Présidente de NMR-Bio. Échanges dans le hall IBS, présentation de l'institut d'accueil IBS par son Directeur.
16h30 (20-30 min)	Allocutions en présence des salariés impliqués dans les travaux.
17h (20 min)	Circuit à l'intérieur du bâtiment IBS : - Visite des plateformes techniques : RMN, cryo-microscopie électronique... - Visite des espaces laboratoire de NMR-Bio.
17h30	Cocktail.

Historique de l'entreprise

Fondée par des scientifiques issus du milieu académique Grenoblois, NMR-Bio est une Société par Actions Simplifiée opérant dans les secteurs de la recherche-développement en biotechnologie et biologie structurale. L'entreprise a été créée en 2016 pour produire et distribuer des composés pour le marquage isotopique de protéines (e.g. enzymes) de haut poids moléculaire rendant possible leur étude par Résonance Magnétique Nucléaire (RMN)¹. Hébergée par l'Institut de Biologie Structurale (IBS)² où l'accès à des plateformes de pointe (e.g. RMN, microscopie électronique et protéomique ...) est possible pour les entités privées, la société a, par la suite, exploité cet avantage pour se diversifier et ainsi proposer un large spectre de services de RMN lui conférant le statut de société de recherche contractuelle (CRO).

Quelques chiffres !	
Salariés actuels	3 docteurs
Salariés depuis la création (CDDs & CDIs)	6 docteurs
Doctorants formés par NMR-Bio	4
Projets R&D menés avec le CEA	7
Produits	85 kits

Au fil du temps et grâce à son investissement en R&D, l'entreprise a pu enrichir son offre en incluant diverses expertises complémentaires (biochimiques, biophysiques et cellulaires) proposées à ses clients industriels sous forme de projets clés-en main ciblant la phase de la recherche exploratoire (la Drug Discovery) du développement de médicaments.

¹ La RMN est une technique qui permet l'étude d'objets, entre autres, biologiques à l'échelle atomique. La RMN standard (sans marquage isotopique) est limitée à des objets de petite taille.

² IBS : consulter : <https://www.ibs.fr>

Activité de NMR-Bio dans sa configuration actuelle



« Les **protéines** sont des éléments essentiels de la vie de la cellule : elles peuvent jouer un rôle structurel (e.g. l'actine), un rôle dans la mobilité(e.g. la myosine), un rôle catalytique (e.g. les enzymes), un rôle de régulation de la compaction de l'ADN (e.g. les histones) ou d'expression des gènes (e.g. les facteurs de transcription), ...etc. En somme, l'immense majorité des fonctions cellulaires est assurée par des protéines... »

Une protéine est une macromolécule biologique composée d'une ou plusieurs chaînes d'acides aminés (20 différents dans la nature) liés entre eux par des liaisons peptidiques (chaîne polypeptidique). **La fonction des protéines est conférée par leur structure tridimensionnelle**, c'est-à-dire la manière dont les acides aminés sont agencés les uns par rapport aux autres dans l'espace. La structure des protéines est complexe et influe sur le rôle qu'elles jouent dans la vie de la cellule». Wikipédia

L'apparition d'un processus pathologique est assez souvent liée à la perturbation de la fonction d'une protéine, qui à son tour peut être due à plusieurs raisons telles que son mauvais repliement dans l'espace, son interaction avec un autre élément intracellulaire (e.g. autre protéines, acide nucléique ou autres...).

Étant donné que la fonction d'une protéine et son mécanisme d'action sont liés à sa structure 3D, la bonne compréhension du phénomène en question et ainsi **la possibilité de designer des médicaments** passe par l'analyse à l'échelle atomique de la protéine d'intérêt, i.e. **son étude structurale**.

Quelques notions expliquant le contexte scientifique de l'activité de NMR-Bio.

L'activité de NMR-Bio s'insère dans le domaine de la Biologie structurale et peut être résumée comme suit :

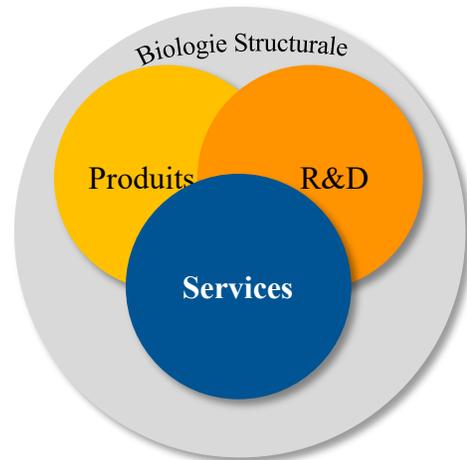
* Les services

Le développement d'un médicament peut prendre de 10 à 15 ans et son coût moyen est estimé à 985 Millions de dollars américains. En effet, sur 10 000 molécules criblées, seulement

10 candidats-médicaments semblent faire l'objet d'un dépôt de brevet et un seul parviendra à passer toutes les étapes de tests et d'essais cliniques pour devenir un médicament. Le chemin de la molécule « Hit » au médicament est ainsi long, complexe et coûteux.

L'offre initiale de NMR-Bio a été construite autour de l'étude de protéines de grande taille moléculaire par RMN. Avec le temps, les demandes de projets des clients industriels nécessitant des méthodes de caractérisation orthogonales à la RMN ont incité les scientifiques de l'entreprise à développer des expertises complémentaires et, ainsi, NMR-Bio a pu élargir, au fil des années, son éventail de prestations pour couvrir plusieurs étapes de la phase de la "Drug discovery". L'entreprise a ainsi intégré à son offre de services un maximum de méthodologies jugées appropriées pour fournir le plus précocement possible des informations précises et pertinentes afin de pouvoir à la fois écourter le temps de cette R&D et aider les clients pharmaceutiques à identifier des leads fiables.

Aujourd'hui, et dans ce cadre, NMR-Bio propose des services adaptés aux besoins de chaque client sur une chaîne allant de la production d'un large spectre de protéines (telles que des enzymes impliquées dans le cancer et sa thérapie comme les kinases,



Modèle d'affaire de NMR-Bio

des chaperonnes, des anticorps et leurs fragments...) à l'analyse des données finales de biochimie, biologie cellulaire et de biophysique (e.g. SPR, ITC, RMN, MS, EM). Cette offre de services inclut :

1. La production à façon de protéines recombinantes (marquées isotopiquement pour les études RMN ou non).

2. Des Etudes sur-mesure pour la "drug discovery" incluant :
 - La caractérisation biochimique et biophysique de protéines ;
 - Le criblage de molécules à fort potentiels thérapeutiques ;
 - Les études biologiques d'interactions entre protéine et un médicament candidat ;
 - Les études structurales susceptibles de fournir des détails mécanistiques à l'échelle atomique.

*** La production et distribution de kits pour le marquage isotopique de protéines :** Les produits NMR-Bio contiennent des molécules organiques (acides aminés ou leurs précurseurs) qui permettent de marquer isotopiquement les protéines. Actuellement, NMR-Bio peut offrir des kits permettant 85 marquages isotopiques différents.

*** La R&D**

Dès sa création en 2016, NMR-Bio a lancé un programme de R&D qui a englobé jusqu'à aujourd'hui sept projets de recherche indépendants dont deux programmes de thèse. Ces programmes ont pour objectifs de développer de nouvelles méthodologies apportant des solutions techniques aux différents verrous que

rencontrent nos clients industriels. Les résultats obtenus ont été optimisés et ensuite proposés sous forme de services ou produits permettant l'élargissement et la diversification de l'offre de la CRO.

Tous ces projets internes de développement méthodologique ont porté sur des protéines modèles ou des enzymes dont l'élucidation mécanistique et la caractérisation structurale contribueraient à une meilleure compréhension du cancer.

Forte de ses années de support aux industries pharmaceutiques, NMR-Bio affiche aujourd'hui l'ambition de s'orienter vers le développement de ses propres leads, tout en préservant son activité de base. L'entreprise cible l'oncologie comme domaine d'application et ce choix se justifie par sa R&D centrée sur le développement méthodologique appliqué à des protéines impliquées dans le cancer.

Ce nouveau projet et le soutien financier de BPI France et de la région Rhône Alpes permettront à NMR-Bio d'amorcer la transformation de l'entreprise pour passer d'une société de services (CRO) à une biotech proposant un produit de rupture à fort potentiel thérapeutique.

Présentation du projet Alp'Helix :

Alp'Hélix : Vers un nouveau biomédicament anti-cancéreux « MaxLZ », un peptide à hélice ciblant c-Myc.

Statistiques :

Le cancer est la première cause de décès chez l'homme et la deuxième chez la femme en France. En 2020, il a représenté près de 400 000 nouveaux cas, 200 000 morts et 7,25 millions d'hospitalisations en lien avec le diagnostic, le traitement ou la surveillance de la maladie. Les coûts de traitement du cancer se sont élevés à 28 milliards d'euros en 2017. Le cancer a donc une incidence socio-économique majeure dans le monde et il est nécessaire de faire progresser les soins, améliorer la qualité de vie et proposer de nouvelles options de traitement, en particulier pour les cancers dont la progression est rapide.

Notions et concept scientifiques

Le cancer est une maladie complexe qui est la conséquence de la défaillance de multiples mécanismes de régulation cellulaire. En particulier, il est estimé que la protéine cMyc, très difficile à cibler, est anormalement surexprimée dans 70% des cancers. De par sa forte implication dans un très large spectre de cancers, cMyc est sans nul doute une cible thérapeutique cruciale. A ce jour, aucune thérapie visant l'inhibition de c-Myc n'est disponible sur le marché. **Nous nous proposons de développer un peptide optimisé (appelé MaxLZ) qui viendra bloquer c-Myc pour empêcher la progression tumorale.** Pour ce faire, les scientifiques de NMR-Bio se proposent de copier la nature. En effet, dans les cellules, c-Myc a un partenaire obligatoire appelé Max (cf figure « Concept » à la fin du document). Lorsque les 2 protéines interagissent ensemble, elles adoptent une structure particulière, elles

viennent se fixer ensemble sur l'ADN et ce complexe entre les 3 partenaires entraîne l'activation de gènes. Dans les cellules cancéreuses, où c-Myc est très fortement produite, l'activation de gènes associés aux cancers est supérieure à la normale et entraîne un emballement des cellules et une prolifération non contrôlée. L'idée du projet est de produire un petit peptide similaire à la protéine physiologique Max mais dépourvu de la partie qui se fixe à l'ADN. De cette façon, lorsqu'il sera injecté dans les tumeurs, ce peptide viendra se fixer à c-Myc pour la séquestrer, mais pas à l'ADN donc les oncogènes ne seront plus transcrits.

Les objectifs du projet Alp'Helix

Notre étude portera, dans un premier temps, sur le cancer du poumon, le cancer colorectal et le lymphome.

Avec ce projet, nous ciblons, à terme, la mise au point d'un biomédicament efficace qui permettra:

- d'améliorer de la qualité de vie du patient : la fréquence d'administration pouvant être plus faible, les déplacements à l'hôpital seraient moins fréquents et les effets secondaires associés réduits.
- de diminuer des coûts de traitement puisque la dose à administrer et sa fréquence seraient plus faibles, du fait d'une meilleure pénétration et stabilité dans le sang.

D'une façon plus générale, la démocratisation et l'élargissement de l'offre de traitements anticancéreux est un enjeu majeur. Il permettrait de proposer des solutions thérapeutiques mieux adaptées à chaque situation pathologique, d'augmenter la concurrence afin de faire baisser le prix des traitements, et ainsi de faciliter l'accès et la qualité des soins pour les patients.

In fine, le candidat-médicament développé visera à lutter contre les cancers ayant pour cause le dysfonctionnement de c-Myc. Ainsi, ce projet de faisabilité s'inscrit pleinement dans la politique nationale, puisque, le gouvernement, dans sa stratégie décennale de lutte contre les cancers 2021-2030, se fixe plusieurs objectifs dont celui de lutter contre les cancers de mauvais pronostic. Le plan innovation Santé 2030 a également pour objectif de produire 10 biomédicaments contre les cancers et les maladies chroniques. Au niveau local, le projet s'inscrit dans le DOMEX Santé de la région Auvergne Rhône Alpes. L'agence régionale de santé a en effet construit une politique de lutte contre les cancers pour notre région touchée par plus de 42 000 nouveaux cas de cancers chaque année.

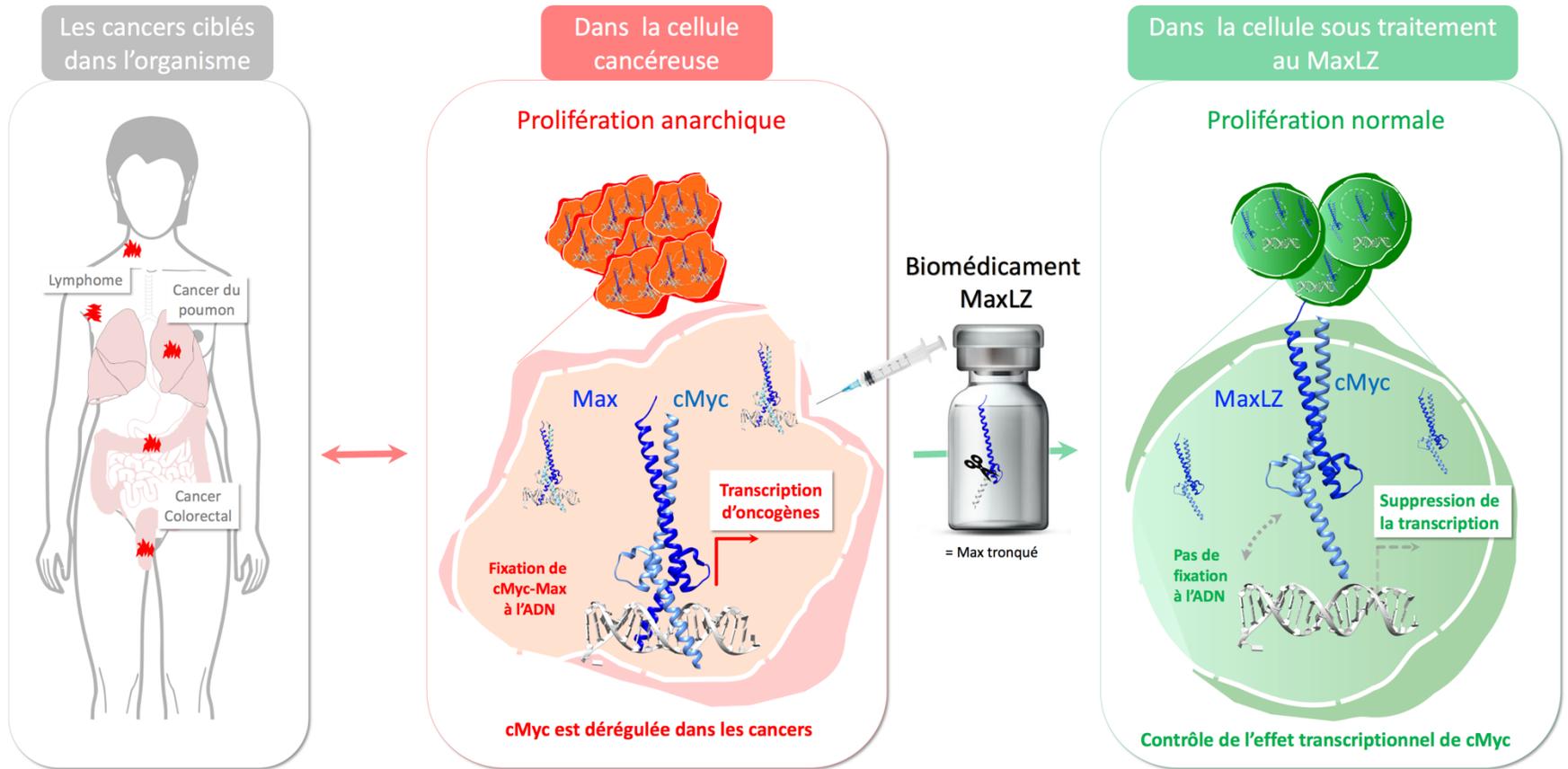
Ainsi, MaxLZ représenterait l'espoir de cibler l'une des protéines les plus impliquées dans le cancer, pour laquelle il n'existe, à l'heure actuelle, aucun traitement disponible sur le marché. MaxLZ offrirait de surcroît une option thérapeutique pour de nombreux cancers pour lesquels il existe peu d'alternatives de traitement et/ou pour lesquels le pronostic est mauvais. Par exemple, c-Myc est très surexprimé dans le cancer du poumon, où seuls 20% des patients survivent à plus de 5 ans. La mise sur le marché d'un tel médicament positionnerait la France en leader sur le marché européen de l'innovation en santé et contribuerait à assoir la souveraineté sanitaire nationale, là où, actuellement, le pays dépend à 95% des biothérapies étrangères.

Alp'Hélix est un projet rhône-alpin!

Pour ce projet de 18 mois, nos activités seront localisées à l'Institut de Biologie Structurale à Grenoble, en partenariat avec plusieurs prestataires de la région Rhône Alpes. En cas de succès, nous avons également anticipé que la suite du projet (études précliniques et cliniques) pourra être réalisée dans la région et identifié, dans ce but, plusieurs collaborateurs potentiels. Par exemple, les études cliniques pourront être réalisées à Lyon, au Centre Léon Bérard, mondialement reconnu dans le domaine de

la Cancérologie, qui possède une équipe dédiée aux essais cliniques de phase précoce au sein de la Direction de la Recherche Clinique et de l'innovation. Ce centre mène déjà de nombreux essais cliniques avec des grands groupes pharmaceutiques tels que Sanofi, GSK ou Roche.

Enfin, nous avons estimé que ce projet et les résultats qui en découleront pourraient permettre la création de 21 emplois dans les 10 prochaines années.



Le concept du biomédicament MaxLZ proposé par NMR-Bio dans le projet Alp'Helix