



GENE SIGNAL INTERNATIONAL SA
EPFL Innovation Park-A
Swiss Institute of Technology
CH-1015 Lausanne, Switzerland
+ 41-21-804-61.60/69
www.genesignal.com

COMMUNIQUE DE PRESSE

Gene Signal annonce la publication de résultats positifs d'une étude de phase IIa sur aganirsén en application cutanée topique dans le traitement du psoriasis.

- **Premier traitement topique du psoriasis aux doubles propriétés anti-angiogéniques et anti-inflammatoires**
- **Réduction significative de l'inflammation et de l'étendue des lésions psoriasiques**
- **Première étude démontrant les bénéfices d'une régulation négative de l'IRS-1 dans le traitement du psoriasis**
- **Profil d'innocuité excellent**
- **Les résultats de phase IIa justifient des études cliniques complémentaires à grande échelle**

Lausanne, Suisse, 10 avril 2014 – Gene Signal, société spécialisée dans le développement de médicaments novateurs pour traiter les maladies liées à l'angiogenèse, a annoncé aujourd'hui les résultats positifs d'une étude de phase IIa sur le psoriasis démontrant que l'application cutanée topique de l'oligonucléotide antisens aganirsén (GS-101) réduit l'étendue des lésions psoriasiques et l'inflammation, par rapport au placebo. Le psoriasis est une maladie chronique courante de la peau qui ne connaît à ce jour pas de traitement curatif et dont 1 à 3 % de la population est atteint. Les résultats de l'étude ont été publiés dans *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*¹.

Eric Viaud, CEO et cofondateur de Gene Signal a déclaré : « Nous sommes très heureux de ces résultats qui indiquent clairement qu'aganirsén est un agent à deux facettes, l'une anti-angiogénique et l'autre anti-inflammatoire, susceptible d'offrir un traitement topique du psoriasis efficace, sans risque et innovant. Ces résultats méritent d'autres essais cliniques à grande échelle pour le traitement du psoriasis et apportent une preuve supplémentaire qu'aganirsén est un traitement pionnier dans sa classe thérapeutique possédant un fort potentiel pour toute une série de maladies liées à l'angiogenèse, notamment en ophtalmologie et en dermatologie. »

Résultats significatifs en termes d'efficacité et toute première étude démontrant que l'IRS-1 est une cible valable

Comparée au placebo, l'application cutanée topique des deux doses de 0,86 mg/g ou 1,72 mg/g d'aganirsen une fois par jour pendant 6 semaines a permis une réduction significative de respectivement -14,4 % et -12,9 % ($p < 0,05$) de l'étendue des lésions psoriasiques dans les zones traitées. En revanche, une augmentation de l'étendue des zones lésées traités avec le placebo (+24,5 %) a été observée. La différence moyenne des moindres carrés par rapport au placebo fut respectivement de -38,9 % pour la faible dose et de -37,4 % pour la dose élevée d'aganirsen. Dès 3 semaines de traitement, aganirsen a montré des effets significatifs.

En traitement cutané topique, il a été constaté qu'aganirsen normalise les niveaux d'expression des principaux facteurs inflammatoires impliqués dans le psoriasis. Plus important encore, cette étude est la première à démontrer le bénéfice thérapeutique de la régulation négative de l'expression du substrat 1 du récepteur de l'insuline (IRS-1) dans le psoriasis.

Ces résultats font de l'IRS-1 une cible nouvelle et originale à l'origine de l'inflammation multifactorielle chronique ainsi que de l'angiogenèse aberrante. L'aganirsen inhibe également la surexpression du facteur de croissance endothéliale vasculaire (VEGF) et par conséquent l'angiogenèse aberrante. Il a été démontré que l'application topique d'aganirsen sur les lésions psoriasiques inhibe le facteur de nécrose tumorale alpha (TNF α) qui est élevé dans le psoriasis dans le cadre de la réponse immunitaire, et rétablit des niveaux normaux de lymphocytes CD4+ et CD3+ dans la peau psoriasique.

A propos de l'étude clinique

L'étude exploratoire de phase IIa randomisée en double aveugle et contrôlée par placebo a porté sur 36 lésions chez 12 patients pendant six semaines. Chaque patient, chez lequel 3 plaques de psoriasis ont été identifiées (dont au moins deux situées dans des zones réfractaires), a reçu une fois par jour pendant six semaines 0,86 mg/g et 1,72 mg/g d'aganirsen ou du placebo en application cutanée topique. Les deux doses d'aganirsen et le placebo ont rigoureusement été administrés sur les mêmes plaques de psoriasis durant toute la période de traitement.

L'innocuité d'aganirsen s'est montrée excellente, sans qu'aucun événement indésirable ne soit signalé. Les patients n'ont présenté aucune irritation, brûlure ou exsudation.

L'étude n'a pas montré d'effet lié à la dose. Les résultats indiquent que les deux doses testées produisent un effet optimal avec le protocole appliqué ; il reste à tester, lors d'études cliniques complémentaires, des doses quotidiennes d'aganirsen plus faibles sur une plus longue période de traitement.

Les résultats de l'étude ont été récemment publiés dans *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* (J Pharmacol Exp Ther 2014 ; 349:107-117) dans un article intitulé « The Antiangiogenic Insulin Receptor Substrate-1 Antisense Oligonucleotide Aganirsen Impairs AU-Rich mRNA Stability by Reducing 14-3-3 β -Tristetraprolin Protein Complex, Reducing Inflammation and Psoriatic Lesion Size in Patients. »
(<http://dx.doi.org/10.1124/jpet.113.209346>)

A propos du psoriasis

Le psoriasis est une maladie inflammatoire chronique de la peau, pouvant aller d'une forme bénigne à une forme sévère, et apparaître à n'importe quel âge. Un à trois pour cent de la population en est atteint. La cause du psoriasis est inconnue mais il est associé à un système immunitaire hyperactif confondant des cellules de la peau saines avec des cellules pathogènes, ce qui provoque une surproduction de nouvelles cellules cutanées. Ces nouvelles cellules se développent dix fois plus vite que les cellules cutanées normales et, plutôt que de s'exfolier, s'amassent en plaques rouges épaisses. On confond fréquemment le psoriasis avec d'autres maladies de la peau telles que l'eczéma ou la dermatite. Le psoriasis n'est pas contagieux et ne peut pas être transmis par contact physique. Il n'existe à ce jour aucun traitement curatif, et, du fait de sa nature récurrente chronique, le psoriasis se traite difficilement.

La peau psoriasique présente généralement de nombreuses anomalies vasculaires telles que des vaisseaux hypertrophiés, hyperperméables et sinueux. L'angiogenèse joue un rôle important dans le psoriasis car l'immunocoloration apporte la preuve d'un développement significativement plus important des microvaisseaux par rapport à la peau saine (Simonetti 2006ii, Rosenberg 2007iii). Le facteur de croissance endothéliale vasculaire (VEGF), connu pour avoir un rôle déterminant dans l'angiogenèse, est également régulé à la hausse dans le psoriasis (Canavese 2011iv).

Les traitements systémiques conventionnels du psoriasis, tels le méthotrexate, la ciclosporine A, les rétinoïdes ou le psoralène et les UVA (PUVA), peuvent entraîner une toxicité à long terme et ne pas être efficaces.



A propos de l'oligonucléotide antisens aganirsen

L'aganirsen (GS-101) de Gene Signal est un composé novateur à usage topique capable d'inhiber l'angiogenèse indésirable.

L'aganirsen, un oligonucléotide antisens de l'ADN,^v inhibe le substrat 1 du récepteur de l'insuline (IRS-1), surexprimé lors d'angiogenèse pathologique.^{vi} L'IRS-1 est une cible très spécifique à l'angiogenèse, en particulier dans le cas de maladies liées à l'angiogenèse. En inhibant l'expression de l'IRS-1 en cas d'états proangiogéniques, l'aganirsen prévient le processus angiogénique pathologique mais pas le processus angiogénique physiologique. Ceci a été démontré *in vitro* et *in vivo* (Al-Mahmood 2009^{vii}, Jiang 2003^{viii}, Araki 1994^{ix}) et chez l'homme dans la cornée.

Par ailleurs, les oligonucléotides antisens présentent des avantages qui les distinguent d'autres médicaments biologiques : ils sont rapidement transportés à travers les membranes cellulaires, sont faiblement immunogènes et peuvent être produits par simple synthèse chimique — à la différence des protéines et des anticorps monoclonaux, de grandes molécules qui doivent être bioproduites et qui sont soumises à des phases de purification complexes.

A propos de Gene Signal www.genesignal.com

Gene Signal est une société de biotechnologie Suisse pionnière dans le développement de traitements innovants pour des maladies associées à l'angiogenèse. Son pipeline de produits est constitué d'une nouvelle classe d'oligonucléotides, de protéines et d'anticorps monoclonaux dérivés de gènes impliqués exclusivement dans le processus d'angiogenèse. Quatre de ses candidats sont en phase de développement pour onze indications dans les domaines de l'ophtalmologie, de la dermatologie, des maladies vasculaires et du cancer.

Produit phare de la société, l'aganirsen (GS-101) est arrivé en 2013 au terme d'une étude européenne de phase III sur le traitement du rejet de greffe cornéenne associé à la néovascularisation. L'aganirsen bénéficie d'une subvention européenne pour mener l'étude clinique STRONG de phase II dans l'indication orpheline du glaucome néovasculaire. Des préparatifs sont également en cours pour des études de phase II sur ce composé dans la dégénérescence maculaire liée à l'âge, la rétinopathie diabétique et le psoriasis.

Le programme de recherche de Gene Signal renforce la plateforme de découvertes brevetées GENE-MAAP, qui rationalise le processus d'identification de gènes impliqués



exclusivement dans la régulation de l'angiogenèse, ce qui a permis d'identifier et de breveter plus de 94 gènes de cette catégorie.

Fondée en 2000, Gene Signal est une société privée, dirigée par une équipe scientifique et commerciale talentueuse composée de professionnels hautement qualifiés. Installée à Lausanne en Suisse (Ecole polytechnique fédérale de Lausanne, EPFL), elle mène des programmes de recherche en France (Bioparc Genopole, Evry) et de développement de produits au Canada (Montréal).

Contacts :

Médias

Europe

Nick Miles +41 (0) 79 678 76 26
miles@cpc-pr.com

USA

Ted Agne +1 (781) 631 3117
edagne@comstratgroup.com

Gene Signal

Eric Viaud, CEO et cofondateur
ev@genesignal.com

Eric Thorin, Chief Development Officer
et@genesignal.com

ⁱ Colin S, Darné B, Kadi A, Ferry A, Favier M, Lesaffre C, Conduzorgues JP, Al-Mahmood S, Doss N (2014) The Antiangiogenic Insulin Receptor Substrate-1 Antisense Oligonucleotide Aganirsen Impairs AU-Rich mRNA Stability by Reducing 14-3-3 β -Tristetraprolin Protein Complex, Reducing Inflammation and Psoriatic Lesion Size in Patients. *J Pharmacol Exp Ther* 349:107-117.

ⁱⁱ Simonetti O, Lucarini G, Goteri G, Zizzi A, Biagini G, Lo Muzio L, Offidani A (2006) VEGF is likely a key factor in the link between inflammation and angiogenesis in psoriasis: results of an immunohistochemical study. *Int J Immunopathol Pharmacol.* 19(4):751-60.

ⁱⁱⁱ Rosenberg P, Urwitz H, Johannesson A, Ros AM, Lindholm J, Kinnman N, Hultcrantz R (2007) Psoriasis patients with diabetes type 2 are at high risk of developing liver fibrosis during methotrexate treatment *J Hepatol.* 46(6):1111-8.

^{iv} Canavese M, Altruda F, Silengo L, Castiglioni V, Scanziani E, Radaelli E (2011) Clinical, pathological and immunological features of psoriatic-like lesions affecting keratin 14-vascular endothelial growth factor transgenic mice", *Histol Histopathol* 26(3):285-96.

^v Un oligonucléotide antisens est un brin d'ADN court conçu pour empêcher la traduction d'un ARN messager en une protéine indésirable.

^{vi} Al-Mahmood S, Colin S, Farhat N, Thorin E, Steverlynck C, Chemtob S. (2009) "Potent in vivo antiangiogenic effects of GS-101 (5'-TATCCGGAGGGCTCGCCATGCTGCT-3'), an antisense oligonucleotide preventing the expression of insulin receptor substrate-1" J.Pharmacol ExpTher 329(2):496-504.

^{viii} Jiang ZY, He Z, King BL, Kuroki T, Opland DM, Suzuma K, Suzuma I, Ueki K, Kulkarni RN, Kahn CR (2003) Characterization of multiple signaling pathways of insulin in the regulation of vascular endothelial growth factor expression in vascular cells and angiogenesis J Biol Chem 278: 31964-31971.

^{ix} Araki E, Lipes MA, Patti ME, Brüning JC, Haag B 3rd, Johnson RS, and Kahn CR (1994) Alternative pathway of insulin signalling in mice with targeted disruption of the IRS-1 gene. Nature 372: 186-190.