

## **Minoryx publie le mécanisme d'action de la lériglitazone dans l'adrénoleucodystrophie liée à l'X dans la revue *Science Translational Medicine***

**Les données publiées soutiennent le potentiel thérapeutique de la lériglitazone pour toutes les formes d'ALD-X ainsi que pour d'autres pathologies neurodégénératives et neuro-inflammatoires**

**Mataró, Barcelone, Espagne, le 3 juin 2021** — [Minoryx Therapeutics](https://www.minoryxtherapeutics.com), société de biotechnologie au stade clinique de Phase 3 spécialisée dans le développement d'options thérapeutiques différenciées pour des maladies orphelines du système nerveux central (SNC), annonce aujourd'hui la publication de données sur le mécanisme d'action de son candidat médicament phare, la lériglitazone, un nouvel agoniste sélectif de PPAR $\gamma$ , capable de pénétrer dans le cerveau.

Les données publiées montrent l'efficacité de la lériglitazone dans des modèles liés à l'adrénomyélongueuropathie (AMN) et à l'ALD cérébrale (ALDc). Elles démontrent notamment le potentiel de la lériglitazone dans le traitement du spectre clinique complet de l'adrénoleucodystrophie liée à l'X (ALD-X) ainsi que d'autres pathologies neurodégénératives et neuro-inflammatoires. L'article a été publié dans la revue avec comité de lecture *Science Translational Medicine* : <https://stm.sciencemag.org/content/13/596/eabc0555>.

La publication de ces données fait suite à la divulgation des résultats de l'étude clinique de Phase 2/3 ADVANCE de Minoryx, réalisée chez des patients masculins adultes atteints d'AMN et montrant que la lériglitazone réduit la progression des lésions cérébrales et des symptômes de la myélopathie. Ces données soutiennent également l'étude ouverte de Phase 2 NEXUS de Minoryx, qui évalue actuellement la lériglitazone chez des patients pédiatriques de sexe masculin atteints d'ALDc au stade précoce.

La publication fournit des détails sur le mécanisme d'action moléculaire de la lériglitazone, et notamment sur sa capacité à moduler plusieurs voies impliquées dans la physiopathologie de l'ALD-X avec pour effet de retarder ou d'arrêter la progression de l'AMN et de l'ALDc. Les résultats de l'étude soutiennent fortement le potentiel de la lériglitazone en tant que premier médicament de sa catégorie et en tant que nouveau candidat médicament capable de pénétrer dans le cerveau, avec un profil amélioré par rapport aux autres agonistes PPAR $\gamma$ , y compris la pioglitazone. Ces données valident par ailleurs le concept de traitement de la neurodégénérescence et de la neuro-inflammation par un agoniste PPAR $\gamma$  capable de pénétrer dans le cerveau et fournissent des preuves supplémentaires justifiant le développement de la lériglitazone dans l'ALD-X.

Les études publiées montrent que la lériglitazone agit sur les principales caractéristiques de l'ALD-X dans plusieurs modèles *in vitro* et *in vivo*. En effet, la lériglitazone y exerce des effets neuroprotecteurs et antioxydants, améliore la fonction mitochondriale et réduit l'activation de la microglie. La lériglitazone augmente également l'élimination des débris de myéline ainsi que la survie et la myélinisation des oligodendrocytes, favorisant ainsi la remyélinisation. Enfin, la lériglitazone réduit la neuro-inflammation et prévient les lésions endothéliales perturbant la barrière hémato-encéphalique (BHE), qui caractérisent les premiers stades de l'ALDc. La publication contient également des données de Phase 1 mettant en évidence

l'exposition du SNC et l'engagement des PPAR $\gamma$  chez l'homme à des niveaux considérés comme efficaces dans des modèles précliniques.

*« Ces résultats corroborent ceux obtenus dans notre récente étude chez des patients adultes atteints de l'ALD-X et mettent en exergue le potentiel de la lériglitazone dans cette pathologie, ainsi que dans un éventail plus large de maladies neurodégénératives et neuro-inflammatoires présentant toutes un fort besoin médical, »* commente Marc Martinell, Directeur Général de Minoryx. *« Nous tenons particulièrement à remercier tous les co-auteurs pour leur contribution à cette publication clé. »*

L'ALD-X est une maladie orpheline neurodégénérative. La forme la plus courante d'ALD-X est l'AMN, une maladie chronique qui touche tous les patients masculins et féminins souffrant d'ALD-X qui atteignent l'âge adulte. Il n'existe actuellement aucun traitement autorisé. Les patients atteints d'ALD-X peuvent également développer une forme aiguë de la maladie, l'ALDc. Celle-ci entraîne une inflammation cérébrale et conduit à un handicap permanent et à la mort en l'espace de 2 à 4 ans. L'ALDc touche typiquement les garçons avec un âge d'apparition compris entre 4 et 8 ans. Cependant, les hommes adultes atteints d'AMN peuvent également développer ce phénotype agressif. Les seuls traitements disponibles pour l'ALDc sont basés sur la greffe de cellules souches hématopoïétiques (HSCT) qui, même s'ils arrêtent la progression de l'ALDc, n'empêchent pas le développement de l'AMN.

La FDA et l'EMA ont accordé à la lériglitazone le statut de médicament orphelin pour l'adrénoleucodystrophie liée à l'X. La FDA lui a également accordé le statut de « procédure accélérée » et la désignation de « maladie pédiatrique rare » pour le traitement de l'ALD-X. Minoryx finalise actuellement le dossier à soumettre aux autorités réglementaires en vue de discussions sur l'autorisation de la lériglitazone pour le traitement de l'AMN.

Minoryx développe également la lériglitazone dans l'ataxie de Friedreich, avec un bénéfice clinique mis en évidence dans son étude de preuve de concept de Phase 2 (FRAMES), et une étude de phase 3 en cours de préparation.

**A propos de Minoryx :** <http://www.minoryx.com>

Minoryx est une société de biotechnologie au stade clinique spécialisée dans le développement de nouvelles thérapies ciblant les maladies orphelines du Système Nerveux Central à fort besoin médical. Le programme phare de la société, la lériglitazone (MIN-102), un nouvel agoniste sélectif des PPAR $\gamma$ , est actuellement en cours d'évaluation dans l'Adrénoleucodystrophie liée à l'X (ALD-X) et dans l'Ataxie de Friedreich. La société est soutenue par un syndicat d'investisseurs expérimentés, qui comprend : Caixa Capital Risc, Roche Venture Fund, Ysios Capital, Kurma Partners, Fund+, Chiesi Ventures, S.R.I.W, Idinvest, SFPI-FPIM, HealthEquity et Sambrinvest et dispose du soutien d'un réseau d'autres organisations. Fondée en 2011, Minoryx est basée en Espagne et dispose d'une filiale en Belgique. Depuis sa création, Minoryx a levé plus de 85 millions d'euros.

**A propos de la lériglitazone :**

La lériglitazone (MIN-102) est un nouvel agoniste PPAR $\gamma$  oralement biodisponible et sélectif, le premier et potentiellement le meilleur de sa catégorie, indiqué pour les maladies du Système Nerveux Central (SNC). Cette molécule capable de franchir la barrière hémato-encéphalique présente un profil de sécurité favorable et a obtenu de solides preuves de concepts précliniques dans les modèles animaux de plusieurs pathologies, en modifiant les voies liées au dysfonctionnement mitochondrial, au stress oxydatif, à la neuroinflammation, à la démyélinisation et à la dégénérescence axonale.

### **A propos de l'Adrénoleucodystrophie liée à l'X (ALD-X) :**

L'ALD-X est une maladie neurodégénérative orpheline dont l'incidence globale est d'environ 6,2/100 000 naissances. L'AMN (Adrénomyéloneuropathie) et l'ALDc (Adrénoleucodystrophie cérébrale) en sont les deux phénotypes les plus communs. L'AMN affecte tous les patients qui atteignent l'âge adulte et est caractérisée par une paraparésie spastique progressive, un dysfonctionnement sensoriel et une incontinence. Les symptômes de cette forme de la maladie, qui progresse de manière chronique, se révèlent de manière générale à l'âge adulte. L'AMN affecte aussi bien les hommes que les femmes et présente de manière générale un mauvais pronostic. L'ALDc affecte surtout les hommes, les symptômes apparaissant généralement entre 4 et 8 ans. Des études récentes suggèrent par ailleurs que jusqu'à 60% des patients souffrant d'AMN finissent par développer une ALDc, en moyenne 10 ans après l'apparition de la myélopathie. Lorsqu'elle n'est pas traitée, l'ALDc progresse très vite. Une altération grave des fonctions neurologiques se développe dans les 6 à 24 mois qui suivent l'apparition de la maladie, entraînant un handicap permanent et la mort dans les 2 à 4 ans. Il n'y a actuellement pas de traitement approuvé disponible pour l'AMN et le seul traitement disponible pour l'ALDc consiste en une transplantation de cellules souches hématopoïétiques. Cependant, aucune preuve scientifique solide ne permet d'établir que cette transplantation permet d'empêcher les patients de développer une AMN plus tard dans leur vie.

### **Contacts :**

NewCap – Relations Médias France

Arthur Rouillé

Tél : +33 (0)1 44 71 00 15

[arouille@newcap.fr](mailto:arouille@newcap.fr)

Image Box Communications – Relations Médias Internationales

Neil Hunter / Michelle Boxall

Tél : +44 (0)20 8943 4685

[neil@ibcomms.agency](mailto:neil@ibcomms.agency) / [michelle@ibcomms.agency](mailto:michelle@ibcomms.agency)