



VERSION DÉFINITIVE

Publication par des chercheurs de McGill de données sur le mécanisme d'action du composé hautement actif DZ-2384, un traitement anticancéreux de Diazon Pharmaceutiques, et sa faible neurotoxicité dans *Science Translational Medicine*

Montréal (Québec), 16 novembre 2016 – [Diazon Pharmaceutiques Inc.](#) a annoncé aujourd'hui la publication, dans *Science Translational Medicine*, de données d'une étude oncologique préclinique qui ont permis de cerner le mécanisme d'action novateur du nouveau composé synthétique du diazonamide DZ-2384. Ces données révèlent que la molécule, en se fixant de façon distincte à un site de liaison thérapeutique classique de la tubuline, exerce une activité antitumorale supérieure aux autres agents de sa classe tout en étant associée à une innocuité également supérieure à celle de ces agents se traduisant, notamment, par une absence de neurotoxicité. L'étude a également permis d'effectuer une validation préclinique pour divers types de cancer, notamment le cancer du sein triple négatif et le cancer du pancréas.

L'étude, intitulée *The synthetic diazonamide DZ-2384 has distinct effects on microtubule curvature and dynamics without neurotoxicity* (DZ-2384, un diazonamide synthétique, exerce des effets distincts sur l'enroulement et la dynamique des microtubules sans entraîner de neurotoxicité) et menée par Michal Wieczorek et ses collaborateurs, a mis en lumière les caractéristiques structurelles de DZ-2384 qui permettent à la molécule de se lier d'une façon unique à la tubuline et ainsi d'aider à préserver la structure microtubulaire des neurones et des cellules non mitotiques, processus qui n'entraîne qu'une faible toxicité. Il a été montré que le mode d'action novateur de DZ-2384 engendre des effets uniques sur la courbure et la dynamique des microtubules qui se distinguent de ceux des autres agents de sa classe thérapeutique.

Les agents antimitotiques qui se lient à la tubuline font partie intégrante du traitement de référence de plus de 15 types de cancer différents. Ils entraînent des toxicités importantes, y compris une neurotoxicité, qui limitent souvent leur usage et leur efficacité. Dans les modèles précliniques par contre, DZ-2384 administré à des doses efficaces n'a pas causé de neuropathie périphérique tout en conservant une puissante activité.

Diazon, en partenariat avec le [Laboratoire pour le développement thérapeutique](#) du Centre de recherche sur le cancer Rosalind et Morris Goodman de l'Université McGill, a tenté d'élucider le mécanisme d'action de DZ-2384 et de déterminer quels types de cancer bénéficieraient le plus des bienfaits thérapeutiques de cet agent. L'étude a été menée par les D^{rs} Anne Roulston et Gordon Shore, du Laboratoire pour le développement thérapeutique, et le D^r Gary Brouhard, du Département de biologie de l'Université McGill, avec la participation d'un grand nombre de collaborateurs internationaux.

Robert G. McNeil, Ph. D., président du conseil d'administration de Diazon, a affirmé que « les agents antimitotiques représentent la base du traitement de référence employé chez des milliers de patients

cancéreux dans le monde. Leur marge d'innocuité étroite, qui engendre notamment une incidence élevée fréquente de neuropathie périphérique, restreint grandement leur utilité. Les résultats positifs obtenus lors des études sur l'efficacité et la toxicité de DZ-2384 nous laissent croire que ce médicament dispose d'une marge d'innocuité étendue et a le potentiel de traiter un nombre substantiel de patients atteints de divers types de cancer. L'article paru dans le prestigieux *Science Translational Medicine* met en relief l'importance et le caractère opportun de DZ-2384 alors que l'innocuité de l'association de chimiothérapies et d'agents ciblés fait l'objet d'un grand intérêt. Les résultats de l'étude viennent confirmer nos attentes envers DZ-2384, à savoir qu'il améliorera de façon considérable le traitement de multiples types de cancer. »

Anne Roulston, Ph. D., directrice adjointe du Laboratoire de développement thérapeutique, au Centre de recherche sur le cancer Rosalind et Morris Goodman de l'Université McGill a déclaré que « les données que nous avons recueillies nous fournissent des indications clés quant aux caractéristiques de base de DZ-2384 et fournissent des preuves précliniques de sa validité en tant qu'agent chimiothérapeutique de nouvelle génération. Un tel médicament pourrait être employé en monothérapie ou en association avec d'autres agents, comme traitement immuno-oncologique par exemple. Nous croyons que DZ-2384 a le potentiel d'être grandement efficace et mieux toléré que les autres agents antimitotiques actuellement employés. »

Pour obtenir de plus amples renseignements sur DZ-2384 et Diazon Pharmaceutiques Inc., veuillez consulter le site <http://www.diazonPharmaceutiques.com/>.

Au sujet de DZ-2384

DZ-2384 est un dérivé synthétique, préclinique et optimisé du diazotamide A qui déploie une activité antitumorale puissante dans de multiples modèles de cancer et qui peut être synthétisé à grande échelle. Il se classe parmi les agents antimitotiques, mais affiche une marge d'innocuité étendue et n'a pas entraîné de neurotoxicité chez le rat à des concentrations plasmatiques efficaces. DZ-2384 se lie au domaine vinca de la tubuline d'une façon distincte, et les effets structurels et fonctionnels qu'il exerce sur la dynamique des microtubules le différencient des autres composés qui se lient à ce domaine. Cette liaison affecte de façon unique la courbure des microtubules et se traduit par des mécanismes qui préservent l'intégrité des microtubules des neurones et d'autres cellules non mitotiques, contrairement aux autres agents antimitotiques employés actuellement. Diazon Pharmaceutiques met au point DZ-2384 afin qu'il devienne le nouveau traitement chimiothérapeutique de référence contre de multiples types de cancer.

Au sujet des agents antimitotiques

Les agents chimiothérapeutiques ciblent des cellules à différentes étapes de la mitose, processus de division cellulaire au cours duquel de nouvelles cellules sont créées. Les cellules cancéreuses tendent à se diviser plus rapidement que les cellules normales, et c'est cette caractéristique qui permet aux agents chimiothérapeutiques de mieux les cibler. Les agents chimiothérapeutiques de la classe des antimitotiques, couramment employés, interrompent l'assemblage du fuseau mitotique. Les agents antimitotiques classiques comprennent des toxines antimicrotubule, comme le paclitaxel (Taxol),



d'autres taxanes et vinca-alcaloïdes, dont l'efficacité clinique a été établie. La réponse des patients à ces agents est toutefois très imprévisible, et la résistance à ces médicaments, qui entraînent de graves problèmes de toxicité, est courante.

Au sujet de Diazon Pharmaceutiques Inc.

Diazon Pharmaceutiques, dont le siège social se trouve à Montréal, a été fondée en 2013 par des chercheurs de l'Université de la Californie à Los Angeles (UCLA) et de l'Université McGill. Elle conçoit l'agent oncothérapeutique DZ-2384 qui cible une voie de signalisation dont l'importance dans la pathogenèse du cancer a été établie, mais dont le potentiel thérapeutique a été grandement restreint jusqu'à maintenant par des effets indésirables inacceptables. DZ-2384 contourne ces restrictions en modulant de façon distincte la structure et la dynamique des microtubules et offre ainsi une efficacité antitumorale puissante et une marge d'innocuité supérieure aux autres agents de sa classe.

Au sujet du Laboratoire de développement thérapeutique du Centre de recherche sur le cancer Rosalind et Morris Goodman de l'Université McGill (www.ltdmcgill.ca)

Le Laboratoire de développement thérapeutique (LDT) a été fondé en 2010 par les D^{rs} Gordon Shore et Anne Roulston au sein du Centre de recherche sur le cancer Rosalind et Morris Goodman (CRCG) et du Département de biochimie de l'Université McGill afin de déceler les biomarqueurs et les stratégies cliniques associés à l'emploi le plus efficace de divers composés anticancéreux à l'aide d'une plateforme de génomique fonctionnelle. Le LDT a initialement été créé grâce au soutien financier du Consortium québécois sur la découverte du médicament (CQDM) et de Génome Québec (GQ) et à un don d'équipement de la part de Cephalon.

Personnes-ressources

Alex Fudukidis ou Shai Biran Ph.D.

Russo Partners, LLC

646-942-5632

646-942-4253

Alex.Fudukidis@russopartnersllc.com

shai.biran@russopartnersllc.com