

---

## Contrat postdoctoral en entreprise Appel à projets

### Société présentant le projet :

<b>Nom complet</b>	InFlectis BioScience SAS
<b>Sigle (optionnel)</b>	<b>InFlectis</b> BioScience
<b>Adresse</b>	21 rue la Noue Bras de Fer 44200 Nantes
<b>Effectif en région Sud si applicable</b>	InFlectis conduit actuellement un essai clinique de phase 2 en SLA avec l'APHM La Timone (Prof Shahram Attarian). InFlectis a conduit un essai clinique de phase 1 chez le volontaire sain avec l'APHM La Timone (Prof Olivier Blin).
<b>Directeur</b>	Philippe Guedat
<b>Responsable du projet (N+1 du post-doctorant dans l'entreprise)</b>	Pierre Miniou
<b>Téléphone</b>	+33 6 07 08 60 98
<b>Courriel</b>	pierreminiou@inflectisbioscience.com

### Laboratoire d'Aix Marseille Université pressenti pour accueillir le postdoc :

- Nom du laboratoire : Marseille Medical Genetics, équipe Neuromyologie translationnelle
- Chercheur pressenti pour encadrer le postdoc : Nathalie Bernard-Marissal
- Avez-vous contacté ce chercheur au sujet de ce projet ? oui

## Présentation du projet de recherche:

**Titre du projet :** « *Evaluation de l'effet thérapeutique de l'IFB-088 dans un modèle de la maladie de Charcot-Marie-Tooth axonale* »

**Domaine principal :** Sciences de la vie et de la santé

**Domaine secondaire :** Neurobiologie

### Description résumée du projet

La Charcot-Marie-Tooth (CMT) est une maladie neurologique héréditaire qui se manifeste par une atteinte sensitivo-motrice. Incurable, elle aboutit à un handicap moteur sévère autour de 30 ans. On distingue des formes démyélinisantes avec une atteinte de la cellule de Schwann (CMT1) et des formes axonales (CMT2) avec une atteinte neuronale (motoneurones et neurones sensitifs). La CMT2A représente la forme axonale la plus fréquente et une forme sévère de CMT. Des travaux antérieurs suggèrent le stress du réticulum endoplasmique (RE) comme un élément clé dans la pathologie CMT2A.

Le ou la postdoc testera l'effet de la molécule IFB-088 (Icerguastat/sephin1), un inhibiteur du stress du RE, à contrecarrer la dégénérescence axonale des motoneurones et les altérations moléculaires associées à la CMT2A et notamment au niveau mitochondrial. La molécule sera dans un premier temps tester *in vitro* sur des motoneuronés différenciés à partir de cellules souches induites pluripotentes de patients CMT2A. Puis, la molécule sera administrée par voie orale dans un modèle de souris transgénique CMT2A. Son effet sera évalué à différents stades de la pathologie avec des tests locomoteurs, des études histologiques de moelles épinières et nerfs sciatiques (immunomarquage et microscopie électronique) et biochimiques (western blot).

Ce projet préclinique qui s'inscrit dans un projet de collaboration déjà mis en place avec le Dr Nathalie Bernard-Marissal au sein de Marseille Medical Genetics (Aix-Marseille Université) permettra de déterminer si l'IFB-088 représente une option thérapeutique valable pour les patients atteints de CMT2A. Ces travaux constituent une étape clé en vue de la mise en place d'un essai clinique en CMT2A.

### Conséquences attendues sur les plans scientifique, commercial et/ou clinique

#### **Scientifique :**

- mise en évidence de l'efficacité d'IFB-088 dans un modèle *in vitro* et *in vivo* de CMT2A ;
- caractérisation du mécanisme d'action d'IFB-088 au niveau mitochondrial ;

#### **Commercial :**

- élargissement du potentiel de marché d'IFB-088 aujourd'hui limité au CMT1 démyélinisantes. La CMT2A représente la forme axonale la plus prévalente (4 à 7% des CMT génétiquement diagnostiquées) ;
- renforcement de l'attrait de la technologie d'InFlectis auprès de l'industrie pharmaceutique ;

#### **Clinique :**

- Opportunité de conduire un essai clinique de phase 2 en CMT2A

## **En quoi le projet est-il innovant ? *Saut technologique, acquisition de nouvelles compétences, mise en place de partenariats technologiques...***

Cibler avec IFB-088 la « réponse intégrée au stress » induite par le stress du réticulum endoplasmique constitue une approche thérapeutique de rupture comme en témoigne la croissance exponentielle de la littérature scientifique dans le domaine (cf <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=integrated+stress+response>), et l'appétence de l'industrie pharmaceutique mondiale. InFlectis a reçu des marques d'intérêt et a des discussions avec des entreprises pharmaceutiques en Europe, USA et au Japon pour les molécules qu'elle développe, notamment en SLA et en CMT. En effet, les maladies neuromusculaires et neuro-inflammatoires constituent deux franchises pharmaceutiques avides de nouveaux produits. Afin de conclure un partenariat avec une société pharmaceutique, la société conduit actuellement un essai clinique exploratoire de phase 2 de 30 patients atteints de la maladie de Charcot ou SLA de sous-type bulbaire traités avec le candidat médicament IFB-088 en France et Italie, dont l'investigateur principal est le Prof Shahram Attarian (APHM La Timone, Marseille).

Aujourd'hui, la société recherche des financements pour conduire un essai clinique de phase 2 avec IFB-088 dans la maladie de Charcot-Marie-Tooth démyélinisante (CMT1) avec comme investigateur principal le Prof Shahram Attarian (APHM La Timone, Marseille); InFlectis envisage d'y inclure des patients CMT1A (duplication du gène PMP22), CMT1E (mutations ponctuelles du gène PMP22), CMT1B (mutations ponctuelles du gène MPZ). Si les résultats du projet démontrent que l'IFB-088 représente une option thérapeutique valable pour les patients CMT2A, la société ou son partenaire pourront élargir l'essai à des patients CMT2A ou conduire un nouvel essai avec des patients CMT2A.

## **Profil de candidat recherché (lister au moins 4 compétences et techniques maîtrisées attendues)**

InFlectis BioScience recherche un candidat ayant des connaissances en neurobiologie et/ou en analyse de modèles rongeurs.

Le candidat devra maîtriser au moins deux compétences suivantes :

- Culture cellulaire
- Biochimie
- Immuno-histologie : coupes histologiques au cryostat, immuno-marquages
- Test comportemental chez le rongeur
- Microscopie et analyse des données.
- Avoir au moins le niveau 1 en expérimentation animale

## **Quelles sont les perspectives d'emploi à l'issue du contrat postdoctoral ?**

La société InFlectis BioScience réalise actuellement un essai clinique de phase 2 en SLA dont les résultats sont attendus mi-2024. Si ces résultats sont bons, la société ambitionne de nouer un partenariat stratégique avec une ou plusieurs sociétés pharmaceutiques dont les retours financiers permettront d'investir dans une étude clinique en CMT, et d'investiguer de nouvelles indications thérapeutiques dans les maladies neurodégénératives (sclérose en plaques,

Parkinson) compte tenu du mécanisme d'action de IFB-088 et ses dérivés. Dans ce cadre, la société pourrait être amenée à recruter de nouveaux collaborateurs.

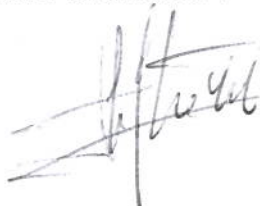
## Engagement de la société

Je, soussigné(e), Philippe Guédat, Président

- demande à NeuroMarseille\*NeuroSchool d'examiner le présent document en vue de l'obtention d'un contrat postdoctoral pour le projet : « *Evaluation de l'effet thérapeutique de l'IFB-088 dans un modèle de la maladie de Charcot-Marie-Tooth axonale* »
- déclare avoir pris connaissance des modalités d'attribution et de financement dudit contrat ;
- m'engage à fournir les conditions indispensables au bon déroulement du contrat;
- m'engage à informer au plus tôt NeuroSchool de toute modification apportée au projet.

Fait à Nantes, le 5 Septembre 2023

Signature du directeur :



Cachet de la société :

***InFlectis BioScience SAS***

Halle 13 - Bio Ouest Ile de Nantes

21 rue La Noue Bras de Fer

44200 Nantes, France

RCS NANTES 795 009 604

## Modalités d'envoi

Documents à transmettre par mail à l'adresse :

[neuroschool-candidature@univ-amu.fr](mailto:neuroschool-candidature@univ-amu.fr)

**Annexe n°1 : présentation détaillée du projet (2 pages maximum).**

**Annexe 2 : Liste des contrats obtenus au cours des 5 dernières années**

A indiquer sur une page séparée. Cette liste ne sera pas publiée.