



**Celectis annonce la publication d'un article intitulé « Engineered I-Crel Derivatives Cleaving Sequences from the Human XPC Gene can Induce Highly Efficient Gene Correction in Mammalian Cells » dans la revue *Journal of Molecular Biology***

*Cette publication confirme la capacité de Celectis à élaborer des méganucléases coupant des gènes d'intérêt thérapeutique et à activer ces protéines dans des cellules vivantes*

Biocitech, France, 26 juin 2007 - Celectis SA, la société d'ingénierie rationnelle du génome, spécialisée dans la production de systèmes de recombinaison par méganucléase et dans l'ingénierie des méganucléases, annonce aujourd'hui la publication d'un nouvel article scientifique dans la prestigieuse revue *Journal of Molecular Biology* (Arnould *et al.*, « Engineered I-Crel Derivatives Cleaving Sequences from the Human XPC Gene can Induce Highly Efficient Gene Correction in Mammalian Cells », *J. Mol. Biol.* 2007, May 10<sup>th</sup> [publication électronique avant impression]) ou « Des dérivés modifiés d'I-Crel coupant des séquences du gène XPC humain peuvent induire une correction génique hautement efficace dans des cellules de mammifères ».

Les chercheurs de Celectis ont réussi à élaborer et produire deux méganucléases ciblant des séquences importantes dans un gène humain lequel, sous forme mutée, provoque le xeroderma pigmentosum (XP). Le XP est une maladie génétique grave; les malades ont une prédisposition au cancer de la peau et développent des brûlures sévères quand ils sont exposés aux UV. Celectis a transféré ces deux méganucléases à un groupe de recherche universitaire de l'Institut Gustave Roussy (IGR) à Villejuif (France). Ce groupe réalise actuellement des tests pour savoir si les méganucléases peuvent restaurer une résistance aux UV sur des échantillons provenant de malades.

André Choulika, Directeur Général de Celectis, déclare : « *Nous sommes très fiers d'avoir été capables de fournir à l'Institut Gustave Roussy deux méganucléases hautement actives dans un délai bien défini. Les prochaines étapes du programme pourraient apporter la preuve que notre technologie par méganucléase possède, à court terme, le potentiel de réparer des gènes dans des cellules ex vivo ; une telle découverte pourrait entraîner le lancement d'une série de nouveaux programmes de développement thérapeutique que nous préparons activement.* »

Les résultats décrits dans l'article confirment la capacité de Celectis à fabriquer des outils efficaces pour la chirurgie génomique concernant des gènes cibles d'intérêt thérapeutique. En utilisant une série d'étapes d'affinement, les chercheurs de Celectis ont évité les pièges habituels du remodelage de protéines, en n'ayant aucune perte importante d'activité liée à une grande spécificité pour la nouvelle cible. Ce résultat va bien au-delà d'une simple preuve du concept limitée au domaine de l'ingénierie de nouvelles protéines, car seules des méganucléases très actives ont les qualités suffisantes pour des applications en ingénierie des génomes. Cette étude pourrait également ouvrir la voie à de nouveaux traitements pour les maladies héréditaires chez l'homme. La chirurgie génomique (c'est-à-dire la réparation

précise de mutations délétères en utilisant des méganucléases) est l'un des objectifs ultimes de Collectis et les méganucléases, révélées dans ce récent article, seront utilisées pour développer cette stratégie.

Au cours de ces dix dernières années, les méganucléases sont apparues comme étant des outils puissants utilisés pour une ingénierie des génomes efficace et précise. Cette technologie est la référence mondiale en ciblage de gènes et elle est utilisée pour remplacer, enlever, ajouter ou corriger des séquences génétiques, de manière précise, à un endroit choisi dans un génome donné, quel qu'il soit. Les systèmes de recombinaison par méganucléase (MRS ou Meganuclease Recombination Systems) s'adressent à une large gamme d'applications couvrant les domaines des biotechnologies agricoles, de la production de protéines et des outils de recherche génomique. Cependant, les méganucléases apportent aussi un nouvel espoir d'agents thérapeutiques innovants pour guérir des maladies héréditaires monogéniques et des infections virales. La technologie par méganucléase en tant que telle, et certaines des utilisations principales de la recombinaison homologe, ont été découvertes à l'Institut Pasteur, qui en a accordé à Collectis les droits exclusifs au plan mondial en 2000. Depuis lors, Collectis a étendu le potentiel de cette technologie en développant à façon des méganucléases ayant de nouvelles spécificités et qui sont ainsi capables de cibler des gènes sélectionnés dans un organisme donné.

### **A propos de Collectis**

Collectis SA ([www.collectis.com](http://www.collectis.com)) est un leader au plan mondial de l'ingénierie des génomes et de la chirurgie génomique. La société est spécialisée dans le développement et la production de méganucléases à façon pour la chirurgie in vivo de l'ADN et elle propose aussi de nouveaux outils pour la génétique inverse rationnelle et la recombinaison ciblée. Les produits de Collectis induisent des coupures uniques en un endroit spécifique de l'ADN double brin dans une cellule vivante et peuvent être utilisés pour une large gamme d'applications biotechnologiques et thérapeutiques. A ce jour, Collectis a signé plus de 45 accords portant sur ses technologies d'ingénierie des génomes avec des acteurs majeurs des industries pharmaceutiques, des biotechnologies et de l'agronomie. Collectis est coté sur le marché Alternext d'Euronext (code : ALCLS). Pour de plus amples renseignements sur Collectis, visitez notre site web : [www.collectis.com](http://www.collectis.com)

### **A propos de la technologie de Collectis**

Une méganucléase est une molécule (protéine) qui coupe l'ADN à un endroit très précis sur un chromosome. Une fois que l'ADN est coupé, il doit être réparé par les systèmes endogènes naturels de maintenance de la cellule. En fournissant une molécule d'ADN fabriquée spécifiquement (appelée matrice de réparation) qui sera utilisée comme matrice nucléique pour réparer la cassure, on peut diriger le mécanisme de réparation vers un processus d'insertion, de suppression ou de correction. Ainsi, les méganucléases peuvent être utilisées pour déclencher une modification précise de gènes spécifiques dans toute une gamme de cellules et d'organismes. En alliant la capacité des méganucléases à couper l'ADN à la possibilité de réparer l'ADN, Collectis crée de nouvelles générations de produits destinés à une large gamme d'applications, dont la santé humaine car beaucoup de maladies génétiques sont le résultat d'une seule mutation sur un gène spécifique. Les méganucléases peuvent cibler ce gène particulier de manière précise. En parallèle, une matrice de réparation de l'ADN (préparée par Collectis et comprenant une copie de ce gène sans la mutation) sera introduite dans la cellule. A l'endroit de la coupure par la méganucléase, la matrice de réparation sera utilisée comme modèle pour restituer un gène correct. En éliminant la mutation, la correction de gène vise vraiment la cause de la maladie, plutôt que ses conséquences.

### **A propos du xeroderma pigmentosum**

Le xeroderma pigmentosum (XP) est une maladie autosomique récessive caractérisée par une hypersensibilité à l'exposition aux rayons ultraviolets (UV), une prédisposition élevée au développement de cancers de la peau sur les zones de la peau exposées aux rayons du soleil et, dans certains cas, des troubles neurologiques. Les cellules des patients atteints de XP sont déficientes au niveau du système de réparation par excision de nucléotides (NER ou Nucleotide Excision Repair), un des systèmes de maintenance cellulaire qui protègent nos chromosomes de diverses formes de lésions. En conséquence, les cellules XP sont moins capables de s'écarter des lésions de l'ADN induites par les UV. A ce jour, le seul traitement disponible pour les patients XP est

soit une protection complète contre l'exposition au soleil ou la chirurgie répétée pour enlever régulièrement les tumeurs cancéreuses de la peau qui réapparaissent.

Les mutations responsables des syndromes du XP peuvent être classées en sept groupes de complémentation, avec le groupe XP-C représentant la moitié des patients XP en Europe et en Afrique du Nord. Les patients XP-C ne souffrent pas des problèmes neurologiques observés dans les autres groupes XP. Des études préliminaires visant une thérapie tissulaire chez les patients XP ont montré qu'une transduction rétrovirale *in vitro* de fibroblastes XP et de kératinocytes primaires avec les gènes XP clonés avait comme résultat une récupération complète de la capacité à réparer leur ADN. De plus, les cellules d'une lignée cutanée peuvent être facilement manipulées *in vitro* et ensuite utilisées pour reconstruire une peau fonctionnelle. Ainsi, une méthode alternative de thérapie tissulaire à long terme consisterait en une correction génique *ex vivo* du locus XP-C dans des kératinocytes avant de greffer de la peau reconstituée.

### **A propos de la politique de publication de Collectis**

La politique de Collectis est d'encourager l'excellence de la recherche de façon à offrir de nouvelles solutions en ingénierie des génomes. A ce jour, le résultat principal de cet effort a été la production de méganucléases à façon qui coupent les gènes visés ; cette capacité étend largement la gamme d'applications potentielles et est une condition nécessaire à son utilisation thérapeutique. Alors que l'activité principale (c'est-à-dire l'ingénierie de la protéine en elle-même) est habituellement menée seulement par Collectis, les études en amont sont souvent réalisées en collaboration avec les acteurs majeurs du domaine concerné.

Ces efforts ont eu pour résultat un savoir-faire croissant, dont une partie a été divulguée (après dépôt de brevet) dans des revues à comité de lecture de façon à diffuser les résultats de la recherche de la société à un large public scientifique. Les publications figurant ci-dessous témoignent de la reconnaissance par la communauté scientifique de l'expertise de Collectis et de celle de ses collaborateurs.

Prieto J, et al. (2007) The C-terminal loop of the homing endonuclease I-Crel is essential for site recognition, DNA binding and cleavage. *Nucleic Acids Res.* 2007. Epub 2007 Apr 22.

Paques F & Duchateau P (2007). Meganucleases and DNA double-strand break-induced recombination: perspectives for gene therapy. *Curr Gene Ther.* 7:49-66 (Review).

Smith J, et al. (2006). A combinatorial approach to create artificial homing endonucleases cleaving chosen sequences. *Nucleic Acids Res* 34: e149.

Gouble A et al. (2006) Efficient in toto targeted recombination in mouse liver by meganuclease-induced double-strand break. *J Gene Med.* 8: 616-622.

Arnould S et al. (2006) Engineering of large numbers of highly specific homing endonucleases that induce recombination on novel DNA targets. *J. Mol. Biol.* 355:443-58

Chames P et al. (2005) In vivo selection of engineered homing endonucleases using double-strand break induced homologous recombination. *Nucleic Acids Res.* 33:e178.

Perez C et al. (2005) Factors affecting double-strand break-induced homologous recombination in mammalian cells. *Biotechniques.* 39:109-15.

Epinat JC et al. (2003) A novel engineered meganuclease induces homologous recombination in yeast and mammalian cells. *Nucleic Acids Res.* 31:2952-62.

### **Eléments prévisionnels**

Ce communiqué fait explicitement ou implicitement état de certains éléments prévisionnels ou prospectifs concernant Collectis et ses activités. Ces éléments prévisionnels reposent sur des hypothèses retenues et des analyses réalisées par les dirigeants de Collectis à la lumière de leur expérience et de leur perception des tendances historiques, des conditions actuelles, des développements anticipés et d'autres facteurs qu'ils ont jugé appropriés. Ces éléments prévisionnels

ne constituent pas des garanties de la performance future de Collectis et sont sujets à des risques, incertitudes et autres facteurs connus ou non qui pourraient occasionner un écart important entre les résultats, la situation financière, les suggérés par ces éléments prévisionnels. Collectis fournit ces éléments à la date du présent communiqué et décline toute obligation de mise à jour sur la base de toute nouvelle information, événement ou autre motif.

Au nombre des risques et incertitudes susceptibles d'occasionner un écart entre les résultats, la situation financière, les performances ou les réalisations futurs de Collectis et ceux envisagés ou suggérés par ces éléments prévisionnels figurent notamment les risques et incertitudes décrits dans les paragraphes "Facteurs de risques" du prospectus préparé par Collectis et approuvé par l'Autorité des Marchés Financiers ("AMF") le 22 janvier 2007 sous le visa n° 07-023, disponible sur le site internet de l'AMF (<http://www.amf-france.org>) et sur celui de Collectis (<http://www.collectis.com>).

### **Mise en garde**

Le présent communiqué, et les informations qu'il contient, ne constituent ni une offre de vente ou de souscription, ni la sollicitation d'un ordre d'achat ou de souscription, des actions Collectis dans un quelconque pays.

**Pour tout renseignement complémentaire, merci de contacter :**

<b>Collectis SA</b>	<b>Alize Public Relations</b>
Frédéric Pâques, PhD.	Caroline Carmagnol
Chief Scientific Officer	
e-mail: <a href="mailto:sciences@collectis.com">sciences@collectis.com</a>	<a href="mailto:caroline.carmagnol@wanadoo.fr">caroline.carmagnol@wanadoo.fr</a>
Tél.: +33 (0)1 41 83 99 00	+33 (0) 6 64 18 99 59