



AZP2006 / Ezeprogind® : du laboratoire au patient, une approche lysosomale innovante pour les maladies neurodégénératives, avec un focus sur la paralysie supranucléaire progressive.

Philippe VERWAERDE*

Président et Directeur Scientifique - Alzprotect SAS

Les maladies neurodégénératives partagent de nombreuses altérations du système endo-lysosomal, qui contribuent à l'accumulation de protéines et de lipides anormaux, au stress cellulaire et à la neuroinflammation. AZP2006 (ezeprogind®) est une petite molécule orale, pénétrant le cerveau, développée pour restaurer l'homéostasie lysosomale. Elle agit comme pharmacochaperon du couple prosaposine (PSAP)–progranuline (PGRN), deux protéines coopérant dans le maintien des fonctions dégradatives du lysosome, et favorise leur adressage lysosomal [1].

Dans plusieurs modèles précliniques de tauopathie, AZP2006 réduit l'accumulation de Tau hyperphosphorylée, diminue la neuroinflammation et exerce des effets neuroprotecteurs et synaptogéniques. La paralysie supranucléaire progressive (PSP), tauopathie 4R rare et rapidement évolutive, a constitué la première indication clinique. Après des études de phase 1 montrant une bonne tolérance, une étude de phase 2a randomisée menée chez 36 patients atteints de PSP a confirmé la tolérance, l'exposition centrale et des effets pharmacodynamiques compatibles avec l'engagement de la cible, notamment sur la PGRN et Tau. Des signaux cliniques exploratoires de ralentissement ou de stabilisation ont également été observés pendant l'étude et son extension ouverte, sans pouvoir constituer à ce stade une démonstration d'efficacité [2].

Cette conférence retracera le cheminement ayant conduit du concept lysosomal et de la chimie d'AZP2006 jusqu'aux premiers résultats chez l'Homme, et discutera les enseignements de cette approche translationnelle pour le développement de traitements modificateurs des maladies neurodégénératives.

Références:

[1] Verwaerde P., Defert O. AZP2006 (Ezeprogind®): a Promising New Drug Candidate in the Battle Against Neurodegenerative Diseases. *ChemMedChem*, 20(10), e202400891, 2025. DOI: 10.1002/cmdc.202400891.

[2] Corvol J.-C. et al. AZP2006 in Progressive Supranuclear Palsy: Outcomes from a Phase 2a Multicenter, Randomized Trial, and Open-Label Extension on Safety, Biomarkers, and Disease Progression. *Movement Disorders*, 40(12), 2700–2709, 2025. DOI: 10.1002/mds.70049.

Mots Clés : AZP2006, Ezeprogind, Lysosome, Neurodégénérescence, Paralysie supranucléaire progressive.