



Communiqué de presse

Cerenis Therapeutics se distingue lors du SYMPOSIUM INTERNATIONAL "ASIAN PACIFIC ASSOCIATION FOR THE STUDY OF THE LIVER"

Les résultats d'études précliniques démontrent que CER-209 a un rôle actif dans le traitement de l'athérosclérose et de la stéatohépatite non alcoolique (NASH) en tant qu'agoniste du récepteur P2Y13

Toulouse, FRANCE, Ann Arbor, ETATS-UNIS, le 25 février 2016 – Cerenis Therapeutics (FR0012616852 – CEREN – Eligible PEA PME), société biopharmaceutique internationale dédiée à la découverte et au développement de nouvelles thérapies HDL ("bon cholestérol") pour le traitement des maladies cardiovasculaires et métaboliques, a présenté à l'occasion de la 25^e conférence de l'[APASL](#), qui s'est tenue du 20 au 24 Février 2016 à Tokyo, deux posters sur CER-209, une autre de ses thérapies HDL innovantes.

• CER-209, un agoniste du récepteur P2Y13, serait adapté pour le traitement de l'athérosclérose et des stéatohépatites non alcooliques (NASH)

Cerenis a présenté des résultats précliniques du CER-209 ("CER-209, agoniste du récepteur P2Y13, réduit à la fois l'athérosclérose et la stéatohépatite in vivo"), un agoniste innovant et sélectif du récepteur P2Y13 (P2Y13R), qui induit une reconnaissance accrue du HDL-cholestérol (HDL-c) par le foie associée à la stimulation de la sécrétion d'acide biliaire. L'administration répétée de CER-209 stimule la synthèse de l'apolipoprotéine A-I (apoA-I) et favorise la formation de petites particules HDL, connues pour leurs propriétés athéroprotectrices. Les échantillons de plasma des animaux traités par CER-209 ont montré une capacité accrue à promouvoir l'efflux de cholestérol cellulaire in vitro comparativement au groupe placebo. CER-209 a entraîné une diminution des plaques d'athérome situées au niveau de l'aorte et des carotides ainsi qu'une régression remarquable de l'accumulation des graisses hépatiques (stéatose) dans un modèle préclinique validé.

Il est connu que le HDL protège contre l'athérosclérose par la promotion du transport retour des lipides. Cette nouvelle voie de régulation de la reconnaissance du HDL-c, qui implique la F1-ATPase et le P2Y13R, a été décrite in vitro et plus récemment observée dans un modèle préclinique. Une augmentation de l'expression de mRNA codant pour l'apoA-I dans le foie et de la concentration de l'apoA-I dans le plasma a été observée dans un modèle préclinique traité par le CER-209. La reconnaissance et l'élimination de particules HDL matures (chargées en cholestérol) par le foie stimulent également la synthèse de particules HDL naissantes, permettant l'augmentation de la capacité d'efflux du cholestérol des particules HDL. Cette augmentation permet non seulement l'élimination du cholestérol des plaques d'athérome, mais également la régulation homéostatique des lipides dans le foie.

Lors de la présentation d'un autre poster "CER-209, agoniste du récepteur P2Y13, une molécule anti-athérosclérotique, diminue la stéatohépatite in vivo", Cerenis a présenté de nouveaux résultats de CER-209, agoniste innovant et sélectif du P2Y13R. Dans ce nouveau modèle préclinique, CER-209 a entraîné une réduction marquée de la stéatohépatite globale telle que déterminée par une réduction des taux de cholestérol, de

triglycérides et d'acides gras par rapport au placebo. En outre, CER-209 induit des diminutions importantes des enzymes hépatiques (ALT et AST) dans le plasma. Ces effets suggèrent le rétablissement de l'intégrité du foie et montrent le fort potentiel de CER-209 pour le traitement des maladies du foie telles que la stéatohépatite non alcoolique (NASH) et les hépatites graisseuses non alcooliques (NAFLD) associées aux maladies cardiovasculaires.

Ces résultats sont importants étant donné le manque actuel de traitement spécifique pour le NASH et introduisent P2Y13R comme une nouvelle cible thérapeutique pour cette maladie. CER-209 exerce son effet bénéfique sur la stéatose du foie via une action spécifique sur les voies d'élimination du cholestérol. CER-209 dispose par conséquent d'un solide potentiel pour s'imposer comme un traitement de référence du NASH et des NAFLD.

Le Docteur Jean-Louis Dasseux, fondateur et CEO de Cerenis commente : *"Ces résultats montrent que CER-209 a le potentiel de devenir à la fois un traitement efficace de l'athérosclérose et de la stéatohépatite non alcoolique (NASH) associée. Ils démontrent également la capacité de l'équipe scientifique de Cerenis à faire progresser de façon majeure notre compréhension du métabolisme des HDL, ce qui pourrait conduire à l'émergence de plusieurs classes d'agents thérapeutiques entièrement nouvelles"*.

Notes aux rédacteurs

L'athérosclérose est une maladie résultant de la formation de plaques, dites plaques d'athérome, provoquées par des dépôts de lipides, en particulier de cholestérol, dans la paroi des artères, ce qui conduit à la manifestation de maladies cardiovasculaires, dont l'angine de poitrine et l'infarctus du myocarde (« crise cardiaque »), regroupées sous le nom de Syndrome Coronarien Aigu (SCA). L'athérosclérose affecte l'ensemble du système vasculaire et conduit aussi à de nombreuses autres complications comme l'accident vasculaire cérébral ischémique (AVC), l'insuffisance rénale et l'artériopathie des membres inférieurs.

Les principaux transporteurs du cholestérol dans le sang sont les lipoprotéines, celles de basse densité (LDL) et celles de haute densité (HDL). Au sein d'un organisme en bonne santé, l'apport et l'élimination du cholestérol sont équilibrés. Les particules LDL apportent le cholestérol aux organes, où il peut être utilisé pour produire des hormones, maintenir l'intégrité des cellules ou être transformé/métabolisé en d'autres molécules comme, par exemple, les acides biliaires. Les particules HDL (communément appelées « bon cholestérol ») enlèvent l'excès de cholestérol des artères et des tissus pour le ramener vers le foie par une voie appelée « transport retour des lipides » (ou Reverse Lipid Transport, RLT) afin qu'il y soit stocké, recyclé ou éliminé.

Les études épidémiologiques ont démontré que le risque de développer une maladie cardiovasculaire est plus élevé chez les patients avec des taux bas de cholestérol HDL, indépendamment du taux de cholestérol LDL, même lorsque ces patients sont traités avec les meilleurs traitements disponibles. Cette observation peut s'expliquer par le rôle de la particule HDL dans le « transport retour des lipides » (ou Reverse Lipid Transport, RLT), le seul mécanisme naturel capable d'éliminer le cholestérol des tissus périphériques et de le transporter vers le foie où il est éliminé. Les particules HDL qui assurent l'efflux de cholestérol au travers de chaque étape de la voie RLT agissent en contrebalançant l'apport du cholestérol aux artères par les particules LDL. La voie RLT est une voie qui pourrait protéger contre l'athérosclérose et les maladies cardiovasculaires en éliminant l'excès de cholestérol des parois artérielles. «L'ATP-binding cassette transporter», appelée ABCA-I est la protéine qui assure la première étape du transport retour des lipides et ainsi agit comme la sentinelle contrôlant l'élimination de l'excès de cholestérol des tissus.

L'hépatite graisseuse non alcoolique (NAFLD) et la stéatohépatite non alcoolique (NASH) sont des composants de l'épidémie mondiale d'obésité. La stéatohépatite non alcoolique est la maladie du foie chronique la plus répandue et affecte 20 à 40% de la population. Environ un tiers des patients atteints d'hépatite graisseuse non alcoolique (NAFLD) va évoluer vers la stéatohépatite non alcoolique (NASH). De nombreuses études démontrent un lien direct entre NAFLD et les maladies cardiovasculaires. L'implication clinique est que les patients avec NAFLD sont exposés à un risque accru de maladie cardiovasculaire. Puisqu'il n'existe aucun traitement spécifique à l'heure actuelle, les directives récentes recommandent la perte de poids, l'activité physique, le contrôle de l'hyperglycémie et les statines pour abaisser les lipides via la régulation du LDL cholestérol. Le Transport Retour des Lipides, conduit par le métabolisme des HDL, contrôle le transfert du cholestérol des cellules non hépatiques dans le foie où il est excrété du corps sous la forme d'acides biliaires et de cholestérol non estérifié. L'élimination des lipides dirigée par le HDL pourrait avoir un impact sur l'athérosclérose, l'hépatite graisseuse et la stéatohépatite, offrant un potentiel thérapeutique chez les patients atteints de NAFLD et de NASH à risque élevé de maladie cardiovasculaire.

A propos de Cerenis : www.cerenis.com

Cerenis Therapeutics Holding est une société biopharmaceutique internationale dédiée à la découverte et au développement de thérapies HDL innovantes pour le traitement des maladies cardiovasculaires et métaboliques. Le HDL est le médiateur primaire du transport retour du cholestérol (ou RLT), la seule voie métabolique par laquelle le cholestérol en excès est retiré des artères et transporté vers le foie pour élimination du corps.

Cerenis développe un portefeuille de thérapies HDL, dont des mimétiques de particules HDL pour induire la régression rapide de la plaque d'athérome chez des patients à risque tels ceux atteints de syndrome coronarien aigu et les patients souffrant de déficience en HDL, ainsi que des molécules qui augmentent le nombre de particules HDL afin de traiter les patients atteints d'athérosclérose et de maladies métaboliques associées.

Cerenis est bien positionné pour devenir un des leaders du marché des thérapies HDL avec un riche portefeuille de programmes en développement.

Depuis sa création en 2005, Cerenis est soutenu par un actionariat historique prestigieux (Sofinnova Partners, HealthCap, Alta Partners, EDF Ventures, DAIWA Corporate Investment, TVM Capital, Orbimed, IRDI/IXO Private Equity et Bpifrance) et a réussi son entrée en bourse sur Euronext en levant 53,4 millions d'euros en mars 2015.

A propos du CER-209

CER-209 est le premier candidat-médicament dans sa catégorie, celle des agonistes du récepteur P2Y13. Le récepteur P2Y13 est un membre de la famille bien connue des récepteurs P2Y, qui comprend notamment le récepteur P2Y12, cible de médicaments à succès tels que l'agent anti-thrombotique Clopidogrel (Plavix®). Les études précliniques ont montré que le CER-209 agit sur la dernière étape de la voie RLT, augmente la reconnaissance des HDL par le foie et facilite l'élimination des lipides dans les selles, conduisant finalement à la régression de la plaque d'athérome. En raison des effets métaboliques favorables observés sur le foie au cours des expériences précliniques, le CER-209 peut aussi offrir un mécanisme nouveau pour le traitement de la stéatohépatite non alcoolique (NASH).

A propos du CER-001

CER-001 est un complexe obtenu par bioingénierie contenant de l'apoA-I humaine recombinante, la protéine naturelle des HDL, et des phospholipides dont un chargé négativement. Sa composition a été optimisée afin d'imiter la structure et les propriétés bénéfiques des HDL naturelles naissantes, autrement connues sous la dénomination pré-bêta HDL. Son mécanisme d'action est d'augmenter l'apoA-I et le nombre de particules HDL de façon transitoire. Ceci afin de stimuler l'élimination du cholestérol et autres lipides en excès des tissus dont la paroi artérielle puis de les transporter vers le foie pour élimination via la voie métabolique appelée Transport Retour des Lipides ("Reverse Lipid Transport" ou RLT). Les précédentes études cliniques de phase II ont apporté d'importants résultats démontrant l'efficacité de CER-001 à faire régresser l'athérosclérose dans plusieurs lits vasculaires distincts chez des patients représentant l'ensemble du spectre de l'homéostasie du cholestérol. La totalité des résultats à ce jour indiquent que CER-001 effectue toutes les fonctions des pré-bêta HDL naturelles et a le potentiel de devenir sur le marché le meilleur de la classe des mimétiques de HDL.



Contacts :

Cerenis

Jean-Louis Dasseux
CEO
info@cerenis.com
05 62 24 09 49

NewCap

Relations investisseurs
Emmanuel Huynh / Louis-Victor Delouvrier
cerenis@newcap.eu
01 44 71 98 53

NewCap

Relations Médias
Nicolas Merigeau
cerenis@newcap.eu
01 44 71 94 98