

Communiqué de presse

Cerenis Therapeutics annonce la publication de résultats précliniques positifs dans la revue scientifique de renommée internationale PLOS ONE

- CER-001 se comporte comme une HDL naturelle
- Capacité de CER-001 à inhiber la formation de la plaque d'athérosclérose avec une meilleure efficacité à des doses faibles
- Confirmation du design optimal de l'étude de phase II CARAT dans l'indication post Syndrome Coronarien Aigu (SCA)

Toulouse, FRANCE, Ann Arbor, ETATS-UNIS, 4 septembre 2015 – Cerenis Therapeutics (FR0012616852 - CEREN - Eligible PEA-PME), une société biopharmaceutique internationale dédiée à la découverte et au développement de nouvelles thérapies HDL ("bon cholestérol") pour le traitement des maladies cardiovasculaires et métaboliques, annonce aujourd'hui que d'importants résultats précliniques *in vitro* et *in vivo*, évaluant l'expression de l'ABCA1 en fonction de la dose de CER-001 ou de particules HDL naturelles, ont été publiés dans la revue scientifique internationale PLOS ONE (<http://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0137584>).

Ces résultats démontrent la capacité de CER-001 à promouvoir la régression de la plaque d'athérome et le mécanisme contrôlant la régression de la plaque par les HDL naturelles et leur mimétique CER-001. Ces données viennent conforter le plan de développement clinique de CER-001.

- Capacité de CER-001 à inhiber la formation de la plaque d'athérosclérose avec une meilleure efficacité à des doses faibles

Ces résultats confirment l'efficacité de CER-001 à ralentir la progression de l'athérosclérose en suivant une courbe en U qui est fonction de la dose, et démontrent que de fortes doses d'HDL et de CER-001 sont moins performantes pour ralentir la progression de la plaque d'athérome chez les souris apoE^{-/-} que des doses plus faibles. Le mécanisme potentiel de ce phénomène est étayé par l'observation suivante : de fortes doses de HDL et de CER-001 engendrent, *in vitro* et *in vivo*, une régulation négative ("down-regulation") rapide et importante de l'expression de l'ABCA1 (la protéine sentinelle contrôlant l'élimination du cholestérol en excès des tissus). L'élimination maximale du cholestérol par les HDL ou par CER-001 est atteinte en maximisant l'efflux du cholestérol des macrophages de la plaque, tout en minimisant la régulation négative de l'expression du transporteur ABCA1 qui est fonction de la dose.

On observe fréquemment avec les produits biologiques que « plus n'est pas forcément mieux » et qu'une dose trop importante conduit à une réduction de l'efficacité liée à la régulation négative de l'expression d'éléments clés contrôlant la voie métabolique concernée, en l'occurrence ici le Transport Retour des Lipides (RLT ou "Reverse Lipid Transport").

- Confirmation du design optimal de l'étude de phase II CARAT dans l'indication post-SCA

Les résultats précliniques publiés soutiennent également l'utilisation de la dose optimale d'HDL mimétique, qui a été choisie pour l'étude clinique de Phase II de régression de la plaque d'athérome, CARAT, visant à évaluer la dose de 3 mg/kg de CER-001 chez des patients à la suite d'un syndrome coronarien aigu (post-SCA).

Dans l'étude clinique CHI SQUARE, la dose de 3 mg/kg de CER-001, la plus faible dose administrée, s'était avérée plus efficace que les doses de 6 et 12 mg/kg, ce qui est cohérent avec les données précliniques et les résultats obtenus par le Professeur Steven Nissen avec le complexe phospholipidique d'apoA-I Milano chez des patients post-SCA (où la dose de 15 mg/kg était plus efficace que la dose de 45 mg/kg*).

Jean-Louis Dasseux, fondateur et Directeur Général de Cerenis Therapeutics commente : " *Nous sommes très heureux que ces nouveaux résultats positifs soient publiés dans une revue de renommée internationale. La compréhension des mécanismes biochimiques contrôlant l'élimination du cholestérol cellulaire au sein des plaques d'athérome permet à la société d'être bien positionnée pour concevoir le meilleur protocole de traitement afin de maximiser la régression des plaques d'athérome en clinique. Ceci s'illustre dans le design optimal des études CARAT et TANGO* ».

* JAMA, 5 novembre 2003—Vol 290, No. 17 (2292-2300)

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 ABCA1 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.

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. La HDL est le médiateur primaire du Transport Retour des Lipides (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 positionnée pour devenir un des leaders du marché des thérapies HDL avec un riche portefeuille de programmes en développement.

Cerenis est soutenue par un actionnariat 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 Paris en levant 53,4 millions d'euros en mars 2015.

A propos du CER-001

CER-001 est un complexe obtenu par bio-ingénierie 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 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).



Contacts :

Cerenis

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

NewCap

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

NewCap

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