

## Cerenis Therapeutics se distingue lors du SYMPOSIUM INTERNATIONAL DE L'ATHÉROSCLÉROSE (IAS)

**Les résultats d'études précliniques démontrent : 1) une courbe de régression en forme de U et dose-dépendante de la formation des plaques d'athérome pour CER-001, mimétique innovant du HDL, et 2) un rôle actif dans le traitement de l'athérosclérose et de la stéatohépatite non-alcoolique pour CER-209 en tant qu'agoniste du récepteur P2Y13**

Toulouse, FRANCE, Ann Arbor, ETATS-UNIS, le 26 Mai 2015 – Cerenis Therapeutics (FR0012616852- CEREN), société biopharmaceutique internationale dédiée à la découverte et au développement de nouvelles thérapies HDL (bon cholestérol) pour le traitement des maladies cardio-vasculaires et métaboliques, a présenté à l'occasion du 17<sup>ème</sup> SYMPOSIUM INTERNATIONAL DE L'ATHEROSCLEROSE (IAS) qui s'est tenu du 23 au 26 mai 2015 à Amsterdam, une communication orale et un poster sur ses thérapies HDL (High Density Lipoprotein) innovantes CER-001 et CER-209.

- **CER-001 imite les HDL naturelles en modulant l'expression du transporteur ABCA1 comme le démontre la courbe d'inhibition, en forme de U et dose-dépendante, de la formation des plaques d'athérome.**

Dans une première présentation ("HDL et CER-001 inhibition de la formation de plaque d'athéromes, inversement dépendante à la dose dans un modèle préclinique validé : preuve de la régulation négative du transporteur ABCA1"), Cerenis a présenté les résultats de CER-001 comparés à ceux de HDL naturelle dans un modèle préclinique validé démontrant ainsi pour les deux lipoprotéines une modulation comparable de l'expression du transporteur ABCA1 qui se traduit par un courbe d'inhibition, en forme de U et dose-dépendante, de la formation des plaques d'athérome.

Ces résultats confirment l'efficacité de CER-001 à ralentir la progression de l'athérosclérose et démontrent que des doses élevées de HDL et de CER-001 sont moins efficaces pour ralentir la progression des plaques d'athérome dans un modèle préclinique validé comparativement à de plus faibles doses, la courbe de dose-réponse étant en forme de U. Un mécanisme potentiel expliquant ce phénomène est soutenu 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 du transporteur ABCA1.

L'élimination maximale du cholestérol par la HDL ou par CER-001 est atteinte en maximisant l'efflux du cholestérol des macrophages de la plaque tout en minimisant la régulation négative du transporteur ABCA1 qui est dépendante de la dose. Ces observations soutiennent l'utilisation d'une dose optimale d'HDL mimétique pour les futurs essais cliniques de régression de la plaque d'athérome en particulier pour le lancement de l'étude clinique CARAT, étude de Phase II qui évaluera la dose de 3mg/kg de CER-001 chez des patients présentant un syndrome post-coronarien aigu (SCA).

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

Dans une seconde présentation (poster « CER-209, agoniste du récepteur P2Y13R, réduit à la fois l'athérosclérose et la stéatohépatite in vivo »), Cerenis a présenté les résultats du CER-209, un agoniste innovant et sélectif du récepteur P2Y13, qui stimule la sécrétion d'acide biliaire résultant de la reconnaissance accrue du HDL-c par le foie. L'administration répétée de CER-209 stimule la synthèse de l'apoA-I et favorise la formation de petites particules HDL, connues pour leurs propriétés athéroprotectrices. Les échantillons de plasma traités par CER-209 ont montré une capacité accrue à promouvoir l'efflux de cholestérol 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 (stéatose) dans un modèle préclinique validé.

Les HDL sont connues pour leur effet protecteur de l'athérosclérose, lié à leur rôle majeur afin de promouvoir le transport retour du cholestérol. Une nouvelle voie pour la régulation de la reconnaissance et de l'élimination du HDL-cholestérol (HDL-c), qui implique la F1-ATPase et le récepteur P2Y13, 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 une capacité accrue du sérum pour promouvoir l'efflux du cholestérol. Cette augmentation permet non seulement l'élimination du cholestérol des plaques d'athérome, mais également la régulation homéostatique des lipides dans le foie.

Dr Jean-Louis Dasseux, fondateur et Directeur Général de Cerenis commente : « Ces résultats sont essentiels dans la compréhension du mécanisme d'action de CER-001 quant à sa capacité à ralentir la progression des plaques d'athérome. Nous pouvons définir la dose optimale de HDL mimétique à administrer dans les essais cliniques pour la régression des plaques d'athérome. De plus, le second poster renforce le fait que CER-209 possède le potentiel d'un traitement également efficace contre l'athérosclérose et les stéatohépatites non-alcooliques (NASH). L'ensemble de ces résultats relatifs à la compréhension des mécanismes d'action des HDL mimétiques renforcent la préparation de l'étude clinique de phase II de CER-001 dans l'indication post-SCA et de l'étude de phase III pour le traitement des patients atteints de la maladie orpheline d'hypoalphalipoprotéïnémie familiale primaire (FPHA). La prochaine étape pour nous, consiste au recrutement des patients de ces deux études d'ici la fin de l'année 2015 ».

Richard Pasternak, Président du Conseil d'administration de Cerenis, commente : « Ces résultats démontrent la capacité des équipes scientifiques de Cerenis à réaliser d'importantes avancées dans la compréhension du métabolisme des HDL, la clarification du dosage thérapeutique de la HDL naturelle et des mécanismes de régulation de la HDL qui conduiraient à une classe entièrement nouvelle de médicaments. Ces présentations, qui viennent juste après le succès spectaculaire de notre récente introduction en bourse, confirment l'excellence de nos équipes scientifiques et managériales ».

## 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, y compris l'angine de poitrine et l'infarctus du myocarde (« crise cardiaque ») toutes deux désignées sous le vocable 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 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.

La voie RLT constitue le seul mécanisme naturel capable de transporter le cholestérol de la plaque de la paroi vasculaire vers le foie afin qu'il soit éliminé de l'organisme et qu'en conséquence, la plaque d'athérome se réduise.

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 transportent le cholestérol à travers cette voie RLT et agissent de fait en contrebalançant le transport du cholestérol vers les artères par les particules LDL. La voie RLT est une voie qui peut 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 une protéine qui assure la première étape du transport retour des lipides et agit comme la sentinelle contrôlant l'élimination de l'excès de cholestérol des tissus.

**A propos de Cerenis :** [www.cerenis.com](http://www.cerenis.com)

Cerenis Therapeutics Holding est une société biopharmaceutique internationale dédiée à la découverte et au développement de thérapies nouvelles HDL pour le traitement des maladies cardio-vasculaires et métaboliques. Cerenis développe des mimétiques de HDL pour induire la régression rapide de la plaque d'athérome chez les patients à risque comme les patients atteints de syndrome coronarien aigu et les patients déficients en HDL, ainsi que des molécules qui augmente 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 large portefeuille de produits en développement. 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 vient de lever 53.4 millions d'euros lors de son introduction en bourse.

#### **A propos du CER-001**

CER-001 est un complexe comprenant la protéine naturelle des HDL, l'apolipoprotéine A-I (apoA-I), et des phospholipides, dont la composition a été optimisée afin d'obtenir une nanoparticule discoïdale chargée négativement ressemblant à une particule pré-bêta HDL naturelle. CER-001 agit sur toutes les étapes du transport retour du cholestérol comme le ferait une HDL naturelle afin de promouvoir l'élimination du cholestérol.



#### **Contacts :**

##### **Cerenis**

Jean-Louis Dasseux  
Directeur Général  
[info@cerenis.com](mailto:info@cerenis.com)  
05 62 24 09 49

##### **NewCap**

Relations investisseurs  
Emmanuel Huynh / Louis-Victor Delouvrier  
[cerenis@newcap.fr](mailto:cerenis@newcap.fr)  
01 44 71 98 53

##### **NewCap**

Relations Médias  
Nicolas Merigeau  
[cerenis@newcap.fr](mailto:cerenis@newcap.fr)  
01 44 71 94 98