



ENYO Pharma prend son envol !

Société biopharmaceutique basée à Lyon, ENYO Pharma se concentre sur le traitement des infections virales aiguës et chroniques. Ses deux premiers produits, très prometteurs, concernant l'hépatite B et la grippe sévère sont déjà en développement et d'autres projets se dessinent déjà...

Tout commence par une rencontre décisive à la mi-2013 ! Inserm Transfert Initiative suggère à Jacky Vonderscher (Business Angel Vonderscher & Co) de rencontrer l'équipe Inserm « Biologie cellulaire des infections virales » du Centre international de recherche en infectiologie (CIRI) de Lyon. Avec une expérience de 30 ans en Big Pharma (Dr en biochimie, collaboration à plusieurs molécules sur le marché, co-directeur de consortium...), Jacky Vonderscher fait ainsi la connaissance des deux chercheurs co-directeurs de cette unité : le Pr Patrice André et le Dr Vincent Lotteau.

Une idée révolutionnaire

Patrice André et Vincent Lotteau ont eu l'idée d'étudier comment les virus se sont adaptés petit à petit à la machinerie humaine lors de leur évolution durant des millions d'années, afin de trouver les éléments biochimiques humains essentiels à leur réplication pour mieux l'empêcher à terme. La stratégie est donc de perturber le réseau d'interactions entre les protéines virales et les protéines cellulaires humaines pour empêcher les virus de se multiplier.

Sur ce modèle, les chercheurs ont étudié les protéines virales existantes dans les différents types de virus et notamment pour vérifier les interactions connues. Sur environ cent mille combinaisons virus/humain, 70% ne sont pas vérifiées, voire fausses et peu solides.

Les chercheurs ont donc effectué un tri basé sur des algorithmes pour éliminer les interactions peu solides. La base actuelle de données développée par les chercheurs d'ENYO Pharma, Laurene Meyniel-Schicklin-Meyniel et Benoît de Chasse, concerne pour le moment 30 000 interactions entre protéines virales et protéines humaines. Le but étant de découvrir de nouvelles molécules à développer. Plusieurs brevets Inserm, issus de découvertes réalisées par les scientifiques fondateurs de la société, ont déjà été licenciés.

La société ENYO Pharma naît en janvier 2014 et Jacky Vonderscher en est nommé Président. La société a été soutenue initialement par un fond d'amorçage, Inserm Transfert Initiative, et des « business angel », ADV Life Sciences et Vonderscher & Co, rejoins début 2015 par Sofinnova Partners. Par ailleurs, Bpifrance a accordé à l'entreprise une avance remboursable de 750 000 euros sur le projet de grippe sévère.

Le 3 février 2016, ENYO Pharma a effectué une nouvelle levée de fonds de 22 millions d'euros pour sa Série A. Cette opération menée par Sofinnova Partners, rejoint par l'américain Morningside Ventures et Bpifrance à travers son fonds Innobio, va permettre de lancer les premiers essais cliniques de Phase 1 courant 2016, avec en perspective, le traitement de patients atteints d'hépatite B chronique en phase 2 d'ici à 2017.

Pour Jacky Vonderscher, Président d'ENYO Pharma, « Nous sommes ravis d'avoir réalisé cette levée de fonds avec Sofinnova Partners, un des leaders du capital-risque en Europe spécialisé dans les sciences de la vie, qui nous accompagne depuis le financement d'amorçage. Cet engagement renouvelé par nos fondateurs (Inserm

Transfert Initiative et ADV Life Science) et suivi par de nouveaux partenaires comme Morningside, qui réalise son tout premier financement en France, et le Fonds InnoBio géré par Bpifrance, valide notre vision stratégique. Celle-ci repose sur un véritable changement de paradigme dans le traitement des pathologies virales en pleine émergence, et pour lesquelles l'arsenal thérapeutique existant est très insuffisant. Par-delà notre programme phare contre l'hépatite B, et grâce à notre approche originale qui consiste à perturber le réseau d'interactions entre les protéines virales et les protéines cellulaires humaines pour empêcher un virus d'agir, nous avons déjà identifié plusieurs nouvelles cibles humaines impliquées dans la réplication de formes sévères de ces virus comme celles qui émergent actuellement pour la grippe ; nous sommes d'ailleurs les seuls à avoir découvert des composés capables de moduler les activités de ces nouvelles cibles, et ces découvertes ouvrent de nouvelles perspectives thérapeutiques bien au-delà de la virologie ».

Deux produits avancés

ENYO Pharma a développé une plateforme efficace depuis 2014 pour l'identification de nouvelles cibles thérapeutiques intracellulaires et de molécules actives contre des cibles. La société lyonnaise se focalise déjà sur deux projets avancés :

L'Hépatite B

Selon l'OMS, plus de 350 millions d'individus chroniquement infectés par le virus de l'hépatite B sont en attente de traitement, dont la moitié en Asie, principalement en Chine. Malgré les progrès de la couverture vaccinale, près de 300 millions de personnes resteront infectées chroniquement dans les années 2030, avec un risque majeur d'évolution vers la cirrhose et le cancer du foie.

Le 25 novembre 2015, ENYO Pharma a annoncé avoir pris une licence sur un brevet clé permettant l'exploitation des molécules agonistes du récepteur farnesoïde (FXR) comme traitements contre l'hépatite B.

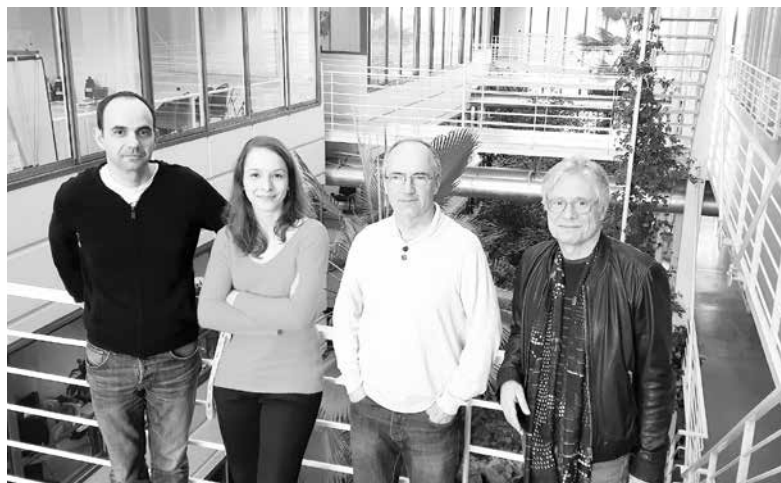
Ce récepteur nucléaire, également connu sous le nom de récepteur des acides biliaires, joue un rôle dans plusieurs voies métaboliques et en particulier dans le contrôle du devenir des acides biliaires dans le foie et l'intestin. Il influence également sur la sensibilité à l'insuline de ces tissus où il est exprimé à des niveaux élevés.

« Nous sommes ravis d'obtenir l'accès à ce brevet pour l'utilisation des agonistes de FXR, qui est clé pour nos futurs développements dans le domaine des infections du foie : nous renforçons ainsi notre propriété intellectuelle autour de notre programme phare, contre l'hépatite B, maladie pour laquelle le besoin en traitements nouveaux est immense. Le premier produit issu de ce programme, EYP001, dont nous avons la licence de Poxel, depuis début 2015, est actuellement en fin d'études de toxicologie réglementaire. Il est prévu pour entrer en phase clinique début 2016 », a commenté Jacky Vonderscher, PhD, Président d'ENYO Pharma.

Le récepteur FXR fonctionne comme un régulateur direct de la réplication du virus de l'hépatite B. La dépendance du cycle de vie du virus par rapport à la voie des acides biliaires a été mise en évidence par les fondateurs d'ENYO Pharma.

Moduler le récepteur FXR devient donc une nouvelle voie thérapeutique prometteuse pour contrôler et éventuellement guérir l'hépatite B chronique, une des principales causes de cancer du foie et de cirrhose dans le monde.

L'utilisation des agonistes de FXR contre l'hépatite B a été découverte et brevetée par



De gauche à droite : Dr Benoît de Chasse, Laurene Meyniel-Schicklin, Dr Vincent Lotteau et Pr Patrice André

un consortium associant des chercheurs de l'Inserm et les partenaires industriels Poxel et Edélis. Inserm Transfert a été mandaté pour représenter toutes les parties (l'Inserm, le CNRS, l'UCBL, l'ENS-Lyon, Poxel et Edélis) dans cet accord de licence de brevet avec ENYO Pharma. Cet accord fait suite à un premier accord de licence conclu en mai 2015, par lequel ENYO Pharma a acquis les droits de Poxel sur une famille de composés agonistes de FXR pour toutes indications thérapeutiques, Poxel conservant un droit de premier refus sur les indications cardiovasculaires et de maladies métaboliques.

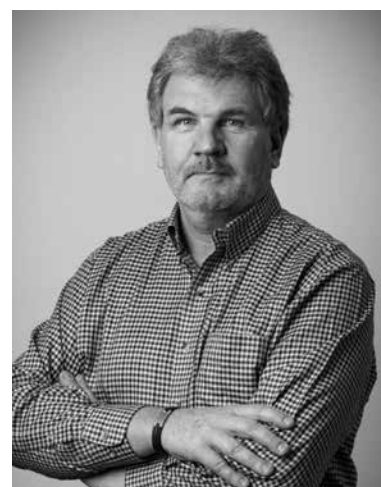
L'originalité de la démarche d'ENYO Pharma est de cibler, non pas les constituants du virus, mais les fonctions cellulaires de l'hôte, nécessaires à la réplication virale. Les virus ont des interactions entre leurs propres protéines et les protéines cellulaires de l'hôte pour détourner la machinerie cellulaire humaine à leur bénéfice avec des stratégies très efficaces. Cette nouvelle approche, en bloquant ces interactions vitales pour le virus, permet de lutter contre l'émergence de résistances et diversifier l'arsenal thérapeutique.

L'objectif d'ENYO Pharma est de conduire rapidement toutes les études permettant de soumettre un CTA (Clinical Trial Application) afin d'amener le composé principal en étude clinique de phase 1 au printemps 2016 sur des volontaires sains, en vue de débiter le traitement de patients atteints d'hépatite B chronique en phase 2 d'ici à 2017.

Influenza Grippe sévère

Un test a été effectué sur 12 cibles existantes (*in vitro/vivo*) et trois cibles finales ont été jugées intéressantes à développer. Il y a urgence car le virus commence à résister à l'Oseltamivir (Tamiflu®). Il s'agit d'un problème de santé publique. Les trois cibles extraites sont en développement en chimie médicinale, au stade toxicologie, afin de déterminer celle qui sortira du lot. Les mécanismes rencontrés concernent l'autophagie et l'apoptose. Il s'agit de la capacité des cellules à se protéger en dégradant ce qui est toxique : soit en se tuant elle-même, soit en réparant l'organisme (digestion du toxique), ce qui est plus positif. L'équipe travaille déjà sur ce sujet sensible.

Un troisième produit est prévu en développement d'ici 2018. Pour cela, ENYO Pharma a lancé un nouveau programme de tests sur 100 cibles liées à différents virus (interactions protéines virales et humaines). Dans les 6 premiers mois de 2016, des molécules « Hits » devraient émerger en chimie médicinale, grâce à la plateforme propriétaire de l'entreprise lyonnaise. Cela pourrait concerner des virus virulents tel « Ebola » par exemple, en partenariat avec le labo P4 de Lyon. Ce principe peut



Jacky Vonderscher, président d'ENYO Pharma

également être appliqué par la suite sur des parasites et des bactéries.

Des perspectives prometteuses

Basée sur Lyonbiopôle, dans le bâtiment Domilyon, la société ENYO Pharma dispose d'un module de 200 m² dont 150 m² de laboratoire dont 2 salles équipées P2 et P3 (salle blanche) en biologie biochimie. Ils ont également un accès au laboratoire P4 Jean Mérieux de l'Inserm.

L'équipe est composée pour le moment de 9 personnes dont le Président, deux Docteurs en biologie/biochimie, deux spécialistes en bio-informatique, quatre ingénieurs et assistants de recherche ; L'entreprise accueille régulièrement des étudiants en alternance.

Fin 2016, l'équipe devrait passer à une quinzaine de personnes avec des recrutements dans le cadre du développement préclinique et clinique des produits.

L'avenir est prometteur pour la jeune société lyonnaise ! Elle entend bien, en plus de la virologie, se focaliser aussi sur l'oncologie. Des pourparlers sont déjà en cours pour travailler sur des molécules prometteuses. 2016 sera une année stratégique pour de nouveaux projets. L'année 2017 sera celle de la transition avec notamment la phase 2 pour le produit Hépatite B. Une évolution à suivre !

M. HASLÉ

Contact :
ENYO Pharma SAS
contact@enyopharma.com
www.enyopharma.com