

GOLIVER THERAPEUTICS

Un accélérateur de la régénération du foie

Spin-off de l'Inserm et de l'université de Nantes, GoLiver Therapeutics développe un traitement qui stimule la régénération du foie. Une technologie qui présente des intérêts majeurs sur le plan thérapeutique, mais aussi économique.



GoLiver Therapeutics a pour ambition de devenir un leader mondial dans la médecine régénérative en s'attaquant à la régénérescence hépatique pour traiter les maladies du foie sans greffe grâce à des cellules souches pluripotentes différenciées.

© Inserm/François Guénet

Le foie est un organe qui dispose d'une étonnante capacité de régénération. Cette faculté trouve pourtant ses limites lorsqu'il est affecté par une maladie qui engendre une destruction des cellules hépatiques si rapide et si massive qu'il se trouve incapable de les remplacer à temps. C'est ce que l'on observe dans le cas de l'insuffisance hépatique aigüe (IHA), une affection rare qui frappe 50 000 personnes par an environ dans le monde. Causée par une intoxication – d'origine médicamenteuse notamment – ou une infection, elle ne pouvait jusqu'alors être combattue par un seul traitement : la greffe de foie. Malheureusement, le nombre de donneurs est largement insuffisant pour répondre à la demande, puisqu'on en compte environ un pour trois patients. Pour remédier à cette situation critique, GoLiver Therapeutics, une spin-off de l'Inserm et de l'université de Nantes créée en avril 2017, propose un traitement innovant. À base de cellules souches, il permettrait au foie de se régénérer totalement en un temps record, et de passer le stade critique de la maladie. À terme, de nombreux malades pourraient ainsi éviter le circuit de la greffe de foie, associé à de lourdes contraintes que sont la pénurie de greffons, le risque de rejet et les interventions invasives. Enfin, au-delà du traitement de l'IHA, cette innovation constitue une petite révolution sur le plan

industriel, sous l'impulsion des travaux de **Tuan Huy Nguyen**, créateur et dirigeant de la spin-off basée dans les locaux de l'université de Nantes au sein du CHU.

Un environnement favorable

Le chercheur – actuellement en disponibilité pour diriger la société – travaille depuis toujours sur les maladies hépatiques. « *Pourtant je suis tombé dans le foie par hasard, plaisante-t-il. Avant de faire sa rencontre, je m'intéressais à la thérapie génique.* » En 2000, Tuan Huy Nguyen décroche son doctorat Thérapeutiques biotechnologiques à Paris, dans l'unité Inserm 380 qui travaille sur des approches de thérapie génique ex vivo appliquées au traitement des maladies du foie sous la direction d'Anne Weber, ancienne directrice de recherche CNRS. Il réalise son post-doctorat sur les vecteurs lentiviraux à l'université de Genève, dans le département Microbiologie et médecine moléculaire dirigé par Didier Trono. En 2006, il signe son retour en France où il intègre une équipe de biothérapie hépatique de l'unité Inserm 948 à Nantes. « *Je souhaitais travailler dans un environnement proche des cliniciens, avec des unités de production pharmacologique prêtes à fabriquer un nouveau médicament à tout moment. J'aimais suivre toute la chaîne de la recherche, jusqu'aux études cliniques. À Nantes, on trouvait tout cela dans un rayon de moins de 10 km.* » Le scientifique se forme

alors sur un large éventail de technologies innovantes de thérapie génique et cellulaire liées au foie.

En 2012, il s'intéresse aux cellules souches pluripotentes (CSP), obtenues à partir de cellules adultes qu'il est possible de multiplier à l'infini et de transformer en différents types cellulaires, dont les hépatocytes. Ces cellules, majoritaires dans le foie, sont en charge de la plupart des processus métaboliques. Son unité devient l'unité 1064 et s'attelle alors à un projet européen dédié aux CSP, fondé sur l'utilisation des « ciseaux génétiques » CRISPR-Cas9. Autour du chercheur, un nouveau vent de valorisation scientifique et d'entrepreneuriat commence à souffler. « *Nous avons détecté le potentiel médica-menteux des CSP pour réparer le foie, et pour la production de cellules thérapeutiques en masse, à qualité constante. À la même époque, nous avons été sensibilisés au dépôt de brevet par Inserm Transfert.* »

❖ **Vecteur lentiviral.** Virus, tel le VIH, qui pénètre les cellules où il insère son patrimoine génétique. Rendu inoffensif, il peut jouer un rôle de vecteur en thérapie génique.

❖ **CRISPR-Cas9.** Outil de génie génétique composé de la protéine Cas9, qui couple l'ADN double brin à un ARN guide complémentaire d'un ADN cible dans le génome

❖ **Inserm Transfert.** Filiale privée de l'Inserm dont la mission principale est de coordonner la valorisation des innovations biomédicales issues des laboratoires de recherche de l'Inserm

Tuan Huy Nguyen : unité 1064 Inserm/Université de Nantes, Centre de recherche en transplantation et immunologie

et la SATT Ouest Valorisation », raconte Tuan Huy Nguyen. Au bout de trois années de travail, il dépose le premier brevet Inserm et université de Nantes pour cultiver des hépatocytes à partir de CSP de manière biopharmaceutique, avec pour substrat une protéine extracellulaire naturelle, la laminine. Ce brevet déclenche chez le chercheur l'envie de créer une entreprise. En 2015, il est accompagné par l'incubateur Atlanpole, qui lui permet de ficeler son *business plan* et de candidater aux concours tels i-Lab. Lauréat dans la catégorie Émergence, il se voit attribuer 50 000 euros. La session 2016 confirme l'intérêt de la future thérapie, qui consiste à injecter des hépatocytes dans la partie saine du foie pour stimuler la régénération naturelle. Le chercheur décroche le Grand prix national i-Lab avec 274 000 euros à la clé. En avril 2017, GoLiver Therapeutics est créée par Tuan Huy Nguyen et cinq autres associés dont Anne Weber, pionnière en matière de recherche sur les CSP pour le foie en France, et Dominique Franco, ancien chef de service de la chirurgie viscérale de l'AP-HP et un des pionniers de la greffe hépatique.

Exit la greffe !

Le premier objectif que s'est fixé l'entreprise est d'apporter une solution médicale fiable à l'IHA. « Les patients affectés par l'IHA ont des profils similaires, ce qui permet de valider ou de rejeter un traitement de manière claire à l'issue des essais cliniques. Par ailleurs, leur capacité de régénération du foie est de 100 %, contrairement à celle des malades souffrant de cirrhose, où la structure de l'organe se trouve modifiée.

⬇ Tuan Huy Nguyen se consacre intégralement à sa société et au développement de médicaments de thérapie innovante.



© Inserm/François Guinet



⬆ L'équipe de GoLiver Therapeutics (de gauche à droite) : le directeur scientifique et CEO Tuan Huy Nguyen ; les biologistes Camille Collet, Angélique Fourier, Stéphanie Kilens et Frédéric Delbas

Cela donne tout son sens au traitement sur cette cible. » Les patients qui arrivent en service de greffe ont une espérance de vie de sept jours seulement. La démonstration d'efficacité du traitement est donc rapide : il suffit que l'injection des hépatocytes permette d'atteindre un seuil suffisant, celui qui assurera la survie du patient. Ce seuil devrait être atteint en quelques heures seulement, le traitement accélérant par cinq la régénération naturelle. Le patient n'aura alors plus besoin d'autres traitements, en particulier d'une greffe de foie.

Ancrer la technologie en France

Grâce aux efforts d'optimisation des processus de fabrication et de préparation simples à l'hôpital, Tuan Huy Nguyen vise à contenir le prix du traitement : « Je veux qu'il reste un bien commun. Pour cela, il faut maintenir un coût de revient de quelques milliers d'euros au maximum, contre quelques centaines de milliers d'euros pour la greffe de foie. » Le chercheur convient toutefois qu'il lui faut trouver encore cinq millions d'euros pour lancer un essai clinique I/II[⚡] début 2023 avec neuf patients, en partenariat avec l'hôpital Paul-Brousse. Il souhaiterait bénéficier d'argent public, afin que la bioproduction reste en France. « La chaîne de production industrielle de CSP n'existe pas encore. Il faut la construire et la localiser sur notre territoire. Ce sont des emplois à venir ! », clame Tuan Huy Nguyen. Ceci est d'autant plus stratégique que la technologie régénératrice des CSP pourrait permettre de développer des solutions thérapeutiques pour soigner d'autres maladies du foie, et stimuler l'innovation transdisciplinaire avec

des technologies comme la bio-impression d'organes, l'intelligence artificielle et la cobotique[⚡].

Pascal Nguyen

⚡ **Essai clinique I/II.** Étude faite chez des malades visant à évaluer l'absence de toxicité et le bénéfice éventuel d'un traitement. Réalisée sur un nombre restreint de volontaires, elle a pour objectif d'observer l'évolution du médicament dans l'organisme.

⚡ **Cobotique.** Robotique, souvent télécommandée

RETOUR SUR...

Pixyl place ses ambitions à l'international

C'est en 2015* que nous avons rencontré Michel Dojat, Florence Forbes et Senan Doyle, fondateurs de la *spin-off* grenobloise Pixyl. L'entreprise développe et commercialise la suite logicielle Pixyl.Neuro permettant la localisation, l'identification et la quantification rapides et précises des lésions cérébrales dans les IRM. Preuve de son succès, Pixyl a levé fin avril dernier 2,2 millions d'euros auprès de Bpifrance, de radiologues, de cliniciens et de fonds d'investissement tels Elaia et Holnest. Elle financera ainsi la commercialisation accélérée de la solution logicielle en Europe et la demande d'autorisation de la FDA pour faire son entrée aux États-Unis.

*Voir S&S n° 28, *Entreprendre* « Pixyl. Mieux faire parler les IRM », p. 40-43