



Cynbiose et le laboratoire académique VirPath s'associent dans un projet collaboratif de R&D pour faire face à l'urgence médicale liée à l'épidémie du COVID-19.

Marcy l'Etoile, France, le 8 Juin 2020 - Cynbiose, société de services spécialisée dans le développement et la commercialisation de modèles précliniques innovants, annonce aujourd'hui en partenariat avec le laboratoire de recherche académique VirPath du Centre International de Recherche en Infectiologie, le lancement du projet COVIBIOSE, coordonné par le pôle de compétitivité Lyonbiopôle et soutenu par la Région Auvergne-Rhône-Alpes.

Le projet COVIBIOSE vise à mettre au point et à caractériser un nouveau modèle d'évaluation préclinique de **primate non-humain (PNH)** pour étudier la physiopathologie de l'infection par le virus SARS-CoV-2¹ et évaluer l'efficacité de candidats thérapeutiques et prophylactiques dans le but d'accélérer leur entrée en clinique.

Dans le cadre de la course à la découverte et au développement de candidats prophylactiques ou thérapeutiques pour combattre la pandémie de Covid-19, une des étapes critique est l'évaluation préclinique dans des modèles animaux pertinents et proches de l'homme. Dans le cas des deux dernières épidémies de coronavirus (SARS-CoV-1 en 2003 et MERS-CoV en 2012), la souris ne s'est pas avérée être un modèle animal pertinent et a nécessité le développement de lignées transgéniques. Par comparaison, la **proximité phylogénétique des primates non humains avec l'homme** a fait de ces espèces **un atout dans la recherche sur ces coronavirus**². Toutes les espèces de primates ne réagissent pas de façon identique aux infections aux coronavirus³. Les singes vervets ont montré une charge virale pulmonaire

¹ Coronavirus 2 du syndrome respiratoire aigu sévère

² Kuiken, T *et al.* (2003). Newly discovered coronavirus as the primary cause of severe acute respiratory syndrome. *The Lancet*, 362(9380), 263–270.

³ McAuliffe, J. *et al.* (2004). Replication of SARS coronavirus administered into the respiratory tract of African Green, rhesus and cynomolgus monkeys. *Virology*, 330(1), 8–15.

supérieure aux macaques rhésus et cynomolgus ainsi qu'un tableau clinique plus prononcé après une infection au SARS-CoV-2⁴.

Zoom sur le projet COVIBIOSE

Cynbiose et le laboratoire VirPath proposent de développer un modèle PNH d'infection par le SARS-CoV-2 sur le singe vervet (*Chlorocebus aethiops*), une des espèces reconnues de PNH utilisées en recherche biomédicale. Le challenge infectieux sera effectué grâce à **une banque de travail de souches virales d'origine humaine** générées à partir d'échantillons cliniques de patients par le laboratoire VirPath. **L'infection du PNH par SARS-CoV-2 sera caractérisée** par les deux partenaires, sur le plan clinique, virologique, physiopathologique, immunologique et anatomopathologique.

Une fois le modèle préclinique caractérisé, il permettra au laboratoire VirPath de valider l'efficacité préclinique de ses stratégies thérapeutiques basées sur le repositionnement de médicaments déjà sur le marché comme antiviraux innovants contre les virus respiratoires, incluant le virus SARS-CoV-2.

Ce modèle préclinique unique sera également proposé aux industriels biopharmaceutiques pour évaluer rapidement leurs candidats médicaments ou vaccins dans un modèle d'efficacité translationnel afin d'entrer rapidement en clinique.

*« Ce contexte de crise sanitaire majeure doit donner lieu à une mobilisation à la hauteur des défis auxquels nous devons faire face collectivement, tout en gardant une approche scientifique construite et pérenne. Cynbiose est l'une des seules **entités privées en Europe** capable de mettre en œuvre des **études chez le primate** en condition de **challenges infectieux de niveau de biosécurité 3**, comme l'exige le SARS-CoV-2. Cynbiose **mène depuis 12 ans des études sur des infections majeures** comme le virus de la Dengue, le virus Zika et dans le domaine des virus respiratoires (RSV et Métapneumovirus) pour le compte de l'industrie pharmaceutique et de la recherche académique. Toutes nos équipes sont mobilisées dans cette course contre la montre»,* déclare Hugues Contamin, PDG de Cynbiose.

*«VirPath a été en capacité dès janvier 2020 de réagir face à la crise sanitaire actuelle du Covid-19. Dans le cadre de la coordination nationale et du consortium REACTing coordonné par l'INSERM, les chercheurs du laboratoire ont isolé, à partir d'échantillons cliniques des premiers patients Covid-19 en France, amplifié et caractérisé par séquençage sur la plateforme génomique ProfileXpert de l'UCBL1, **plusieurs souches du virus SARS-CoV-2** et en ont constitué des banques virales de travail. L'équipe a également développé et caractérisé des modèles cellulaires d'infection ainsi qu'un **modèle physiologique unique d'épithélium respiratoire humain reconstitué et infecté par le SARS-CoV-2**⁵ et tous les **protocoles de quantification***

⁴ Woolsey, C., et al. (2020). Establishment of an African green monkey model for COVID-19. *BioRxiv*, 2020.05.17.100289.

⁵ Brevet FR 2002351

virale (titre infectieux en lignée cellulaire et copie de génome viral par biologie moléculaire) nécessaires à l'évaluation de candidats médicaments, dont certains ont été validés par le laboratoire et font actuellement l'objet d'essais cliniques», précise Manuel Rosa-Calatrava, Directeur de Recherche INSERM, co-Directeur du Laboratoire VirPath.

« La mise en place du modèle PNH d'infection par le SARS-CoV-2 sur le singe vervet s'inscrit naturellement dans la logique de notre partenariat avec Cynbiose. Ce modèle nous permettra de compléter de manière synergique nos capacités et nos modèles d'évaluation préclinique de traitements candidats thérapeutiques et prophylactiques contre le Covid-19» précise Manuel Rosa-Calatrava.

Un **comité mixte de pilotage multidisciplinaire**, rassemblant des virologistes, des cliniciens, des experts en développement préclinique et en biosécurité, appartenant à des entités académiques et industrielles de la Région Auvergne-Rhône-Alpes, a été mis en place. Il veillera à proposer les protocoles d'études les plus adaptés pour répondre aux enjeux scientifiques et de biosécurité posés par ce projet.

Les partenaires du projet

Le projet débuté dès le mois de Juin, est mis en œuvre par un consortium d'acteurs de la filière CYNBIOME™, 1^{ère} filière préclinique Européenne dans le domaine du microbiome et des maladies infectieuses, centrée sur l'utilisation du modèle PNH. La coordination du projet COVIBIOSE est assurée par Lyonbiopôle.

« Nous travaillons avec les différents acteurs de ce projet aussi bien au sein du réseau de Lyonbiopôle dont ils sont membres que dans le cadre du Hub Santé VPH qui a été lancé en janvier de cette année. C'est donc tout naturellement que nous nous y sommes associés pour lutter contre la pandémie de Covid-19. Dès le début de cette dernière, Lyonbiopôle s'est mobilisé afin d'accompagner l'ensemble de son réseau ayant des compétences fortes pour faire émerger des dossiers ambitieux et participer à la compréhension des mécanismes viraux en jeu, et de la maladie. Le modèle préclinique développé par Cynbiose et VirPath s'il démontre son efficacité dans les mois à venir, permettra de gagner du temps dans la lutte contre le virus. L'écosystème régional est encore une fois présent à travers ce projet innovant en santé et démontre la capacité des acteurs académiques et industriels à se mobiliser rapidement et à travailler ensemble», déclare Florence Agostino-Etchetto, Directrice Générale de Lyonbiopôle.

Le projet COVIBIOSE associe également VetAgro Sup, établissement d'enseignement supérieur et de recherche sous tutelle du ministère de l'Agriculture et de l'Alimentation. Vetagro Sup aura un rôle prépondérant dans la mise à disposition d'une expertise en infectiologie, en biosécurité ainsi qu'au niveau éthique.

⁵ Pizzorno A. et al. Characterization and treatment of SARS-CoV-2 in nasal and bronchial human airway epithelia. *BioRxiv* 2020.03.31.017889

⁵ Terrier O. et al. Broad-spectrum antiviral activity of naproxen: from Influenza A to SARS-CoV-2 Coronavirus. *BioRxiv* 2020.04.30.069922

Enfin, la Région Auvergne-Rhône-Alpes s'est impliquée fortement dans la lutte contre l'épidémie du Covid-19 en soutenant des projets comme COVIBIOSE.

« La Région Auvergne-Rhône-Alpes s'est largement mobilisée depuis le début de la crise afin d'accompagner au mieux son territoire dans la lutte contre le Covid-19 et ses conséquences. Parmi ses très nombreux secteurs d'intervention, celui de la recherche et de l'innovation s'avère particulièrement important surtout lorsque des initiatives sont en mesure d'apporter rapidement des solutions aux niveaux scientifique et médical. Le projet COVIBIOSE nous a convaincus de son intérêt stratégique dans la lutte contre le Covid-19 tant au niveau régional, national qu'international, et a démontré les capacités des acteurs de notre territoire à mettre en place dans l'urgence un consortium efficace pour innover. C'est donc avec fierté que la Région soutient ce projet et qu'elle adresse ses encouragements et vœux de réussite aux membres de cette collaboration », souligne Yannick Neuder, vice-président de la Région Auvergne-Rhône-Alpes en charge de la santé, de l'enseignement supérieur, de la recherche, de l'innovation et des fonds européens.

« Nous remercions vivement la Région Auvergne-Rhône-Alpes qui a su répondre à l'urgence du moment, en soutenant le projet dans le cadre d'un financement exceptionnel. Nous nous réjouissons de poursuivre des collaborations avec des acteurs de la filière⁶ CYNBIOME™, comme le laboratoire Virpath avec lesquels nous allons mettre en commun des expertises de pointes complémentaires au service d'une stratégie d'évaluation précliniques de médicaments et/ou de vaccins dont on a un besoin urgent pour lutter contre ce fléau », conclut Hugues Contamin, PDG de Cynbiose.

A propos de Cynbiose

Cynbiose est une CRO (Société de recherche sous contrat) unique en Europe, accréditée AAALAC. La société est spécialisée dans le développement et la commercialisation de modèles innovants dans les espèces primates afin d'accélérer les phases précliniques du développement de candidats médicaments. Elle met ainsi en œuvre des études exploratoires de pharmacocinétique et de toxicologie ainsi que des études de preuves de concept dans différentes pathologies humaines comme les maladies infectieuses et respiratoires, les maladies du système nerveux central, inflammatoires, rhumatologiques, et cardio/neuro-vasculaires. La société délivre ses services en suivant des référentiels qualité conformes aux exigences de l'industrie pharmaceutique.

Cynbiose maîtrise l'ensemble des étapes et des techniques nécessaires à la manipulation de ces modèles précliniques et entretient un large réseau d'experts et de partenaires du milieu académique et privé, permettant la mise en œuvre d'études complexes autour d'équipes projets dédiées. Engagée et responsable, Cynbiose est fière de contribuer à faire avancer la

⁶ [Cynbiome™](#): 1^{er} réseau d'excellence sur le microbiote et les maladies infectieuses

recherche en santé en participant à de nombreux programmes de développement de nouvelles thérapies.

Créée en 2008 et basée à Marcy l'Etoile près de Lyon, Cynbiose est une PME fondée le Dr. Hugues Contamin (DVM, PhD), PDG de la société. Elle compte 16 collaborateurs. Cynbiose a créé en 2017 la filiale Cynbiose Respiratory (basée à Tours) dont l'expertise couvre les infections respiratoires, les études de nébulisation et de dépôt pulmonaire de médicaments. Cynbiose est membre fondateur de l'AFSSI.

cynbiose.com

A propos de VirPath

Le laboratoire VirPath est un laboratoire de recherche académique (CIRI, INSERM, CNRS, Université Claude Bernard Lyon 1, ENS de Lyon) spécialisé en virologie et pathologies humaines respiratoires. VirPath est associé à l'Organisation Mondiale de la Santé et héberge le Centre National de Référence des virus respiratoires. Pour contribuer à un meilleur contrôle des virus respiratoires émergents et ré-émergents, le laboratoire mène une recherche multidisciplinaire intégrant des approches complémentaires de recherche fondamentale, clinique et technologique. Il a notamment développé des outils méthodologiques (génétique inverse, modèles d'infection in vitro, ex-vivo et translationnel) et technologiques (procédés de production d'antigènes vaccinaux, pipeline d'analyses transcriptomique et métagénomique) et s'est doté d'infrastructures BSL-2 et BSL-3. VirPath est coordinateur ou partenaire dans de nombreux projets collaboratifs académiques ou industriels labélisés par plusieurs pôles de compétitivité nationaux et internationaux. Sa politique volontariste de valorisation de la recherche académique par le transfert technologique vers la clinique et l'industrie s'est traduite ces dernières années par la mise en place de 2 essais cliniques de phase II (évaluation d'antiviraux), la constitution d'un portefeuille de 17 familles de brevets et la création d'une plateforme de recherche technologique (VriNext), d'une société de service spécialisée dans la désinfection microbiologique (VirHealth) et de deux startup (Signia Therapeutics et Vaxxel), lauréates du concours i-lab en 2017 et 2019 et labélisées FrenchTech en 2019.

virpath.com

A propos de Lyonbiopôle

Lyonbiopôle fédère et structure un écosystème santé innovant et fertile à vocation internationale : la région Auvergne-Rhône-Alpes. Pôle de compétitivité mondial depuis sa création en 2005, il soutient les projets et les entreprises du secteur et a pour vocation de renforcer le développement d'innovations technologiques, produits et services pour relever les défis de la santé de demain. Ses 4 domaines d'actions stratégiques sont : les médicaments à usage humain, les médicaments vétérinaires, le diagnostic et les dispositifs médicaux & technologies médicales. Son activité s'articule autour de 5 missions principales : stimuler l'innovation, favoriser le développement économique des adhérents, les accompagner dans leur internationalisation, leur permettre de profiter d'infrastructures industrielles pour faire grandir leurs projets et enfin de valoriser l'ensemble de l'écosystème via des actions de

communication. Lyonbiopôle compte à ce jour 245 adhérents, dont un groupe de 6 membres fondateurs composé de 4 industriels majeurs (Sanofi Pasteur, BioMérieux, Boehringer Ingelheim Animal Health, Becton Dickinson), du CEA et de la Fondation Mérieux, 16 filiales de Grands Groupes et ETI, 204 PME et 19 Centres de Compétences (CHU, Universités, Fondations...). Il est certifié label Gold par l'European Cluster Excellence Initiative, est partie prenante du Meta-cluster européen bioXclusters ainsi que de l'alliance européenne Medtech MAGIA et l'EIT Health.

lyonbiopole.com

A propos de la Région Auvergne-Rhône-Alpes

Chef de file de l'innovation, de la recherche et de l'enseignement supérieur, la Région Auvergne-Rhône-Alpes, 1^{ère} région industrielle de France et 2^{ème} région de France dans le domaine de l'ESRI, a fait du continuum formation, recherche-innovation, entreprises une des priorités de son action, avec pour objectif de créer plus d'emplois durables et qualifiés, dans des entreprises plus nombreuses et plus compétitives. Elle produit, sous l'impulsion du Vice-Président Yannick Neuder, un effort sans précédent pour soutenir tous les territoires et développer les sites universitaires. La Région a investi depuis 2016 plus de 441M€ dans le domaine de l'ESRI à travers des dispositifs structurants, qui profitent également de l'effet levier des fonds FEDER pour la recherche et l'innovation à hauteur de 153M€. Notre Région est enfin la collectivité dont 3 sites universitaires sont labellisés « Initiatives d'Excellence – Idex » (Lyon et Grenoble) ou « Initiatives Science / Innovation / Territoires / Economie - I-Site » (Clermont-Ferrand) dans le cadre du Plan d'Investissements d'Avenir (PIA).

auvergnerhonealpes.fr

Contacts

Cynbiose

Hugues Contamin - CEO

hugues.contamin@cynbiose.com
Tél : +33 (0)4 78 52 21 75

VirPath

Manuel Rosa-Calatrava - Directeur de Recherche INSERM, co-Directeur du Laboratoire VirPath

manuel.rosa-calatrava@univ-lyon1.fr
Tél : +33 (0)4 78 77 10 37