

A person wearing a white lab coat and black gloves is holding a petri dish containing a green bacterial culture. The background is a blurred laboratory setting.

Modulation de l'écosystème intestinal & métabolisme

L'exemple de la NAFLD / NASH



Pierre-Yves Mousset, CEO

Syndrome(s) métabolique(s), de quoi parle-t-on?

Entité spécifique ou syndrome fourre-tout des patients obèses ?

Principales définitions du syndrome métabolique

Adult Treatment Panel III (2005 revision)

Any three of the five criteria below:

WC > 102 cm (men) or > 88 cm (women)

Blood glucose > 100 mg/dL (5.6 mmol/L) or diagnosed diabetes

HDL cholesterol < 40 mg/dL (1.0 mmol/L) in men, < 50 mg/dL (1.3 mmol/L) in women or specific drug treatment

Plasma triglycerides > 150 mg/dL (1.7 mmol/L) or specific drug treatment

Blood pressure > 130/85 mmHg or specific drug treatment

HDL high-density lipoprotein, *WC* waist circumference

International Diabetes Federation

WC \geq 94 cm (men) or \geq 80 cm (women) and at least two of the following:

Blood glucose > 100 mg/dL (5.6 mmol/L) or diagnosed diabetes

HDL cholesterol < 40 mg/dL (1.0 mmol/L) in men, < 50 mg/dL (1.3 mmol/L) in women or specific drug treatment

Plasma triglycerides > 150 mg/dL (1.7 mmol/L) or specific drug treatment

Blood pressure > 130/85 mmHg or specific drug treatment



OMS
17,7%

NCEP-ATPIII
41,5%

IDF
43%

Surpoids / Obésité
38.9%

Diabète type 2
6,28%

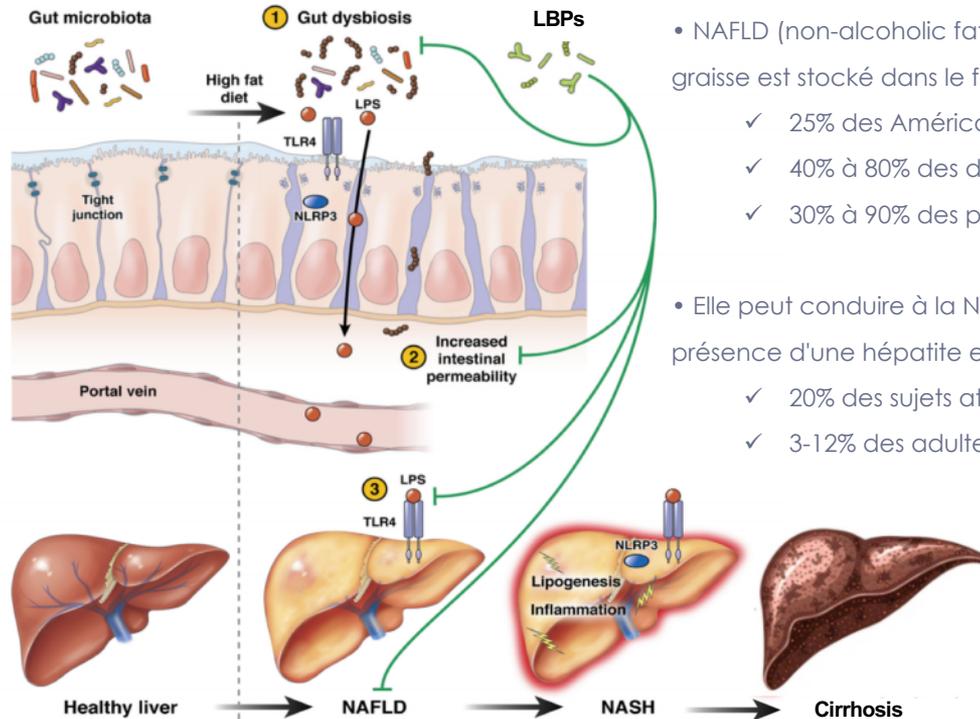
Low HDL (USA)
19%

HTA
30%

HTG
21,4-27%

NAFLD / NASH

Le chaînon manquant dans une vision intégrée des troubles métaboliques ?



• NAFLD (non-alcoholic fatty liver disease), est une affection où l'excès de graisse est stocké dans le foie et affecte :

- ✓ 25% des Américains
- ✓ 40% à 80% des diabétiques de Type 2 [1]
- ✓ 30% à 90% des patients obèses[1]

• Elle peut conduire à la NASH (stéatohépatite non alcoolique), avec en plus la présence d'une hépatite et de lésions hépatiques, et affecte[2]

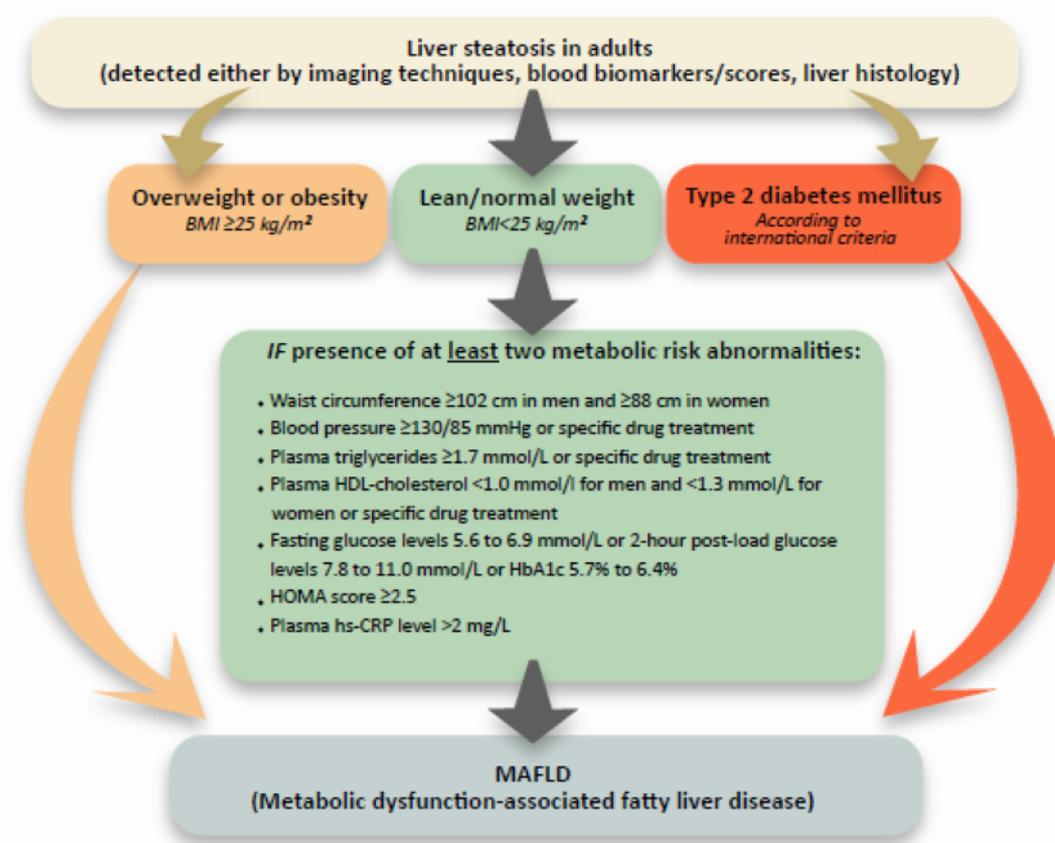
- ✓ 20% des sujets atteints de NAFLD[3]
- ✓ 3-12% des adultes aux USA[3]

References

- [1]. Brunt EM, Wong VW, Nobili V, et al. Nat Rev Dis Primers. 2015;1:15080
- [2]. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, et al. Hepatology. 2012;55(6):2005–2023.
- [3]. Spengler EK, Loomba R. Mayo Clinic Proceedings. 2015;90(9):1233–1246.

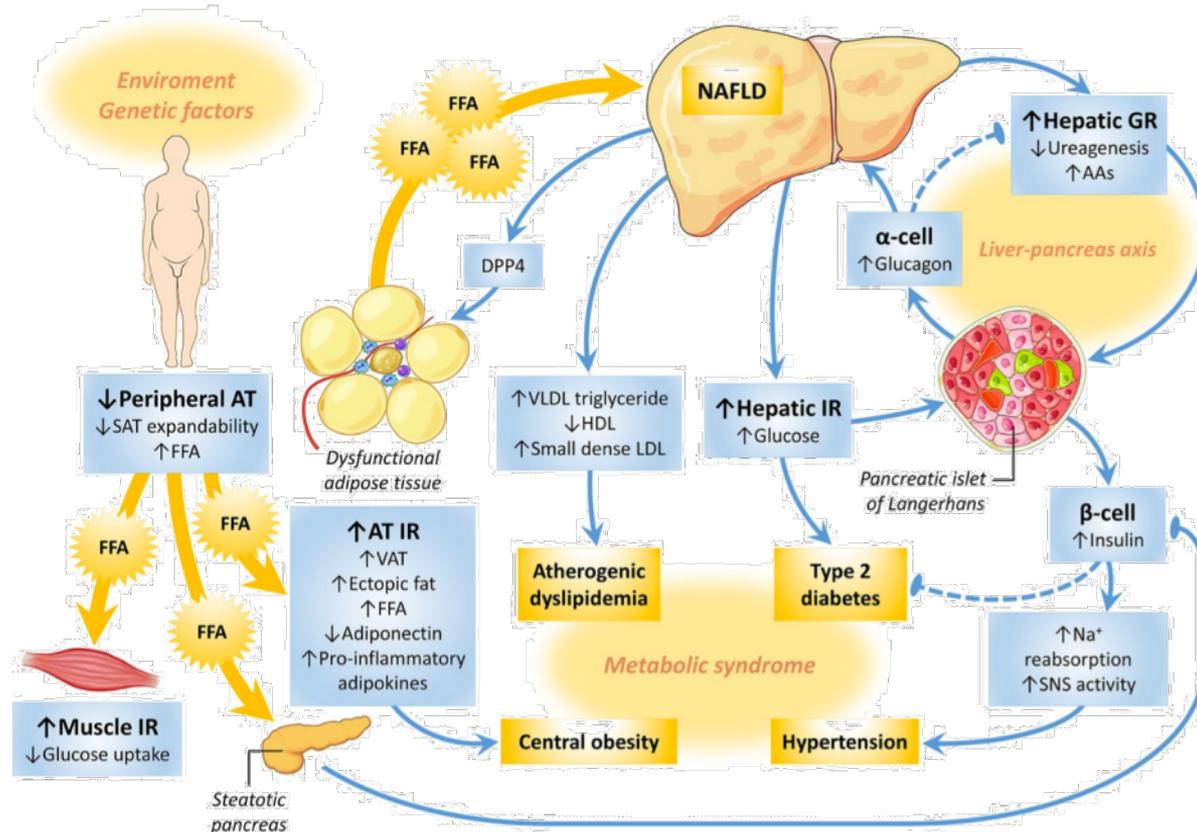
MAFLD, nouvelle notion intégrative des troubles métaboliques

Metabolic-Associated Fatty Liver Disease - Consensus 2020



MAFLD, obésité, diabète, syndrome métabolique

Un continuum physiopathologique aux expressions cliniques et biologiques distinctes

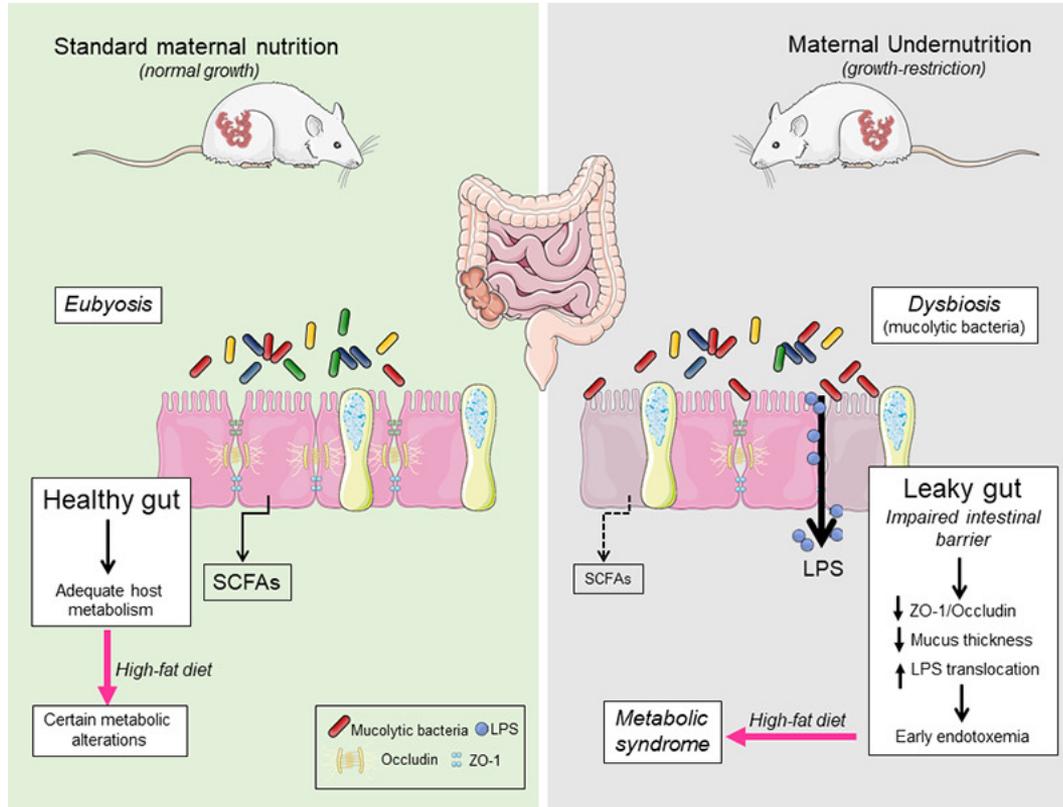


A grayscale, high-magnification microscopic image of various bacteria. The background is dark, and numerous rod-shaped and spherical bacteria are visible, some in sharp focus and others blurred. The text is overlaid in the center in a white, sans-serif font.

Contribution du microbiote intestinal,
Vers une nouvelle approche... complémentaire !

Dysbiose intestinale & altération de la fonction barrière

Une antériorité sur le syndrome métabolique chez le rat



Restriction calorique
chez les rates parturientes



Dysbiose & leaky gut
chez les nouveaux-nés

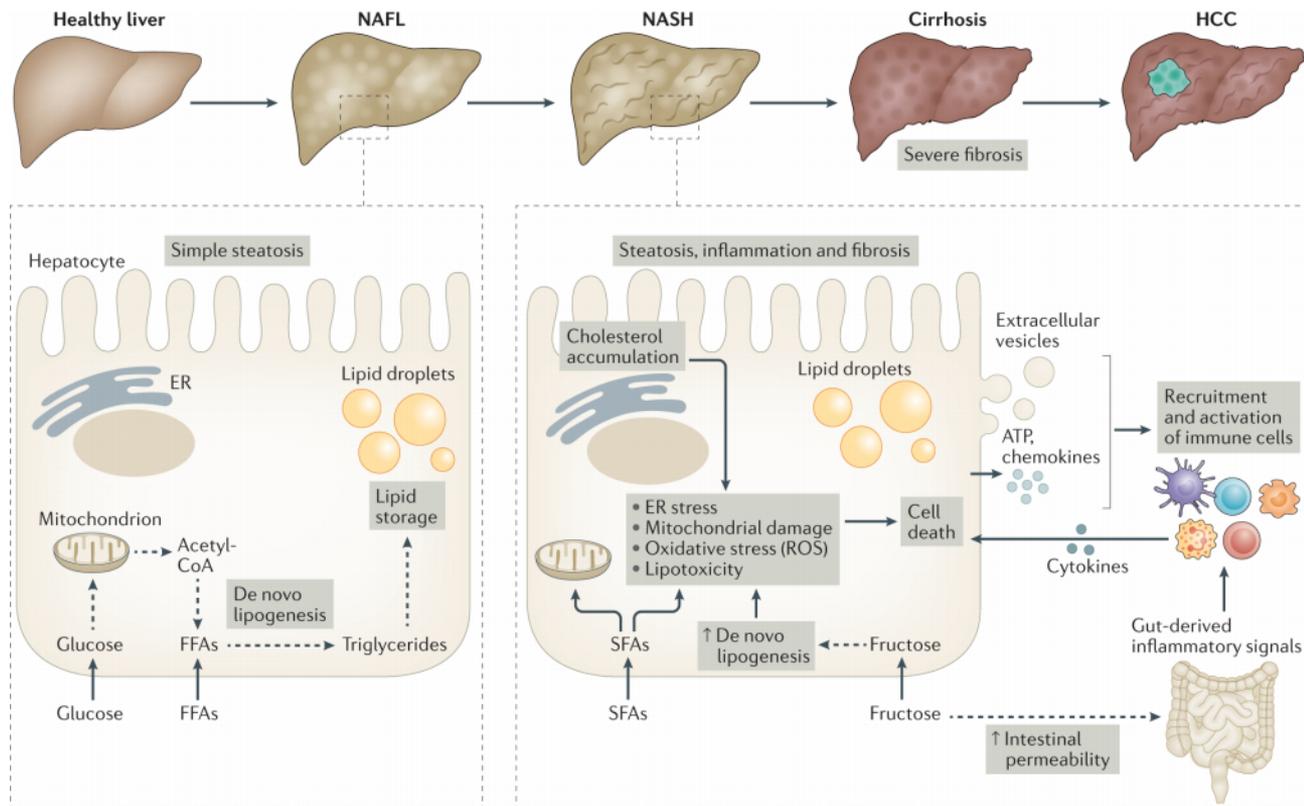
Régime HFD



Syndrome métabolique

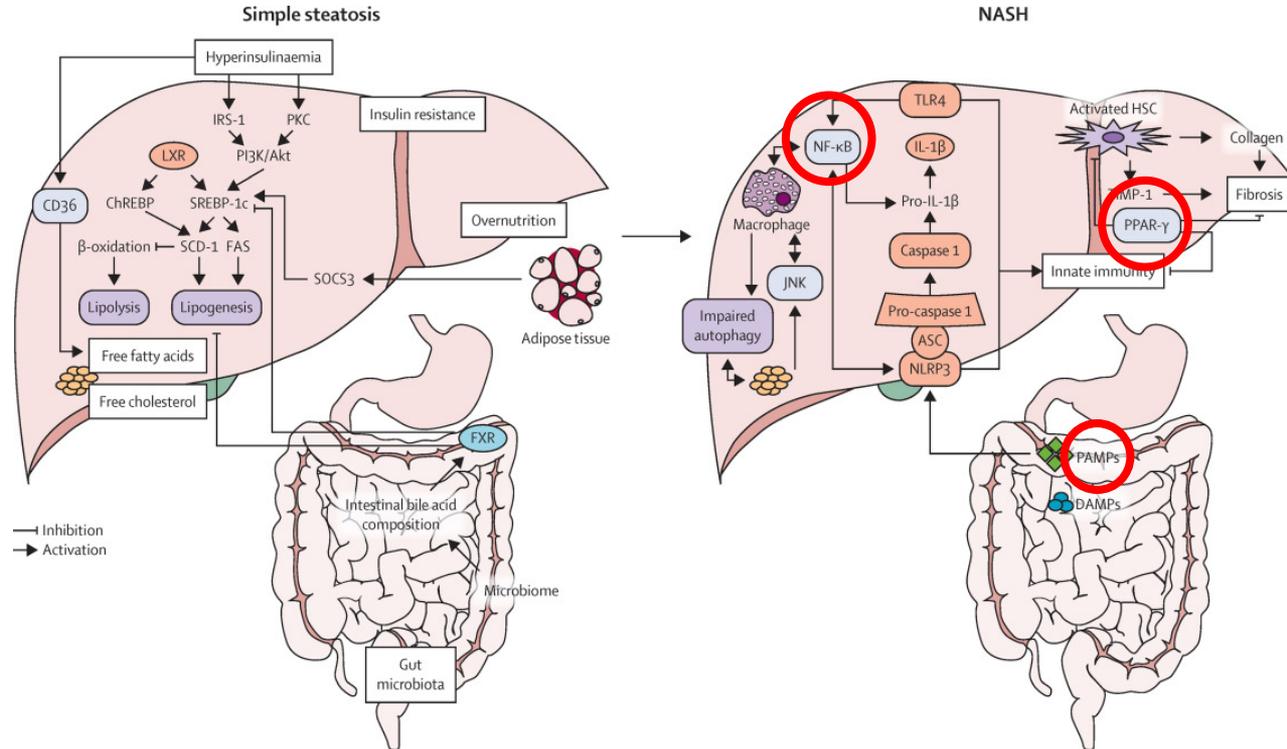
De la stéatose à la dysimmunité inflammatoire

Une contribution majeure de l'hyperperméabilité intestinale



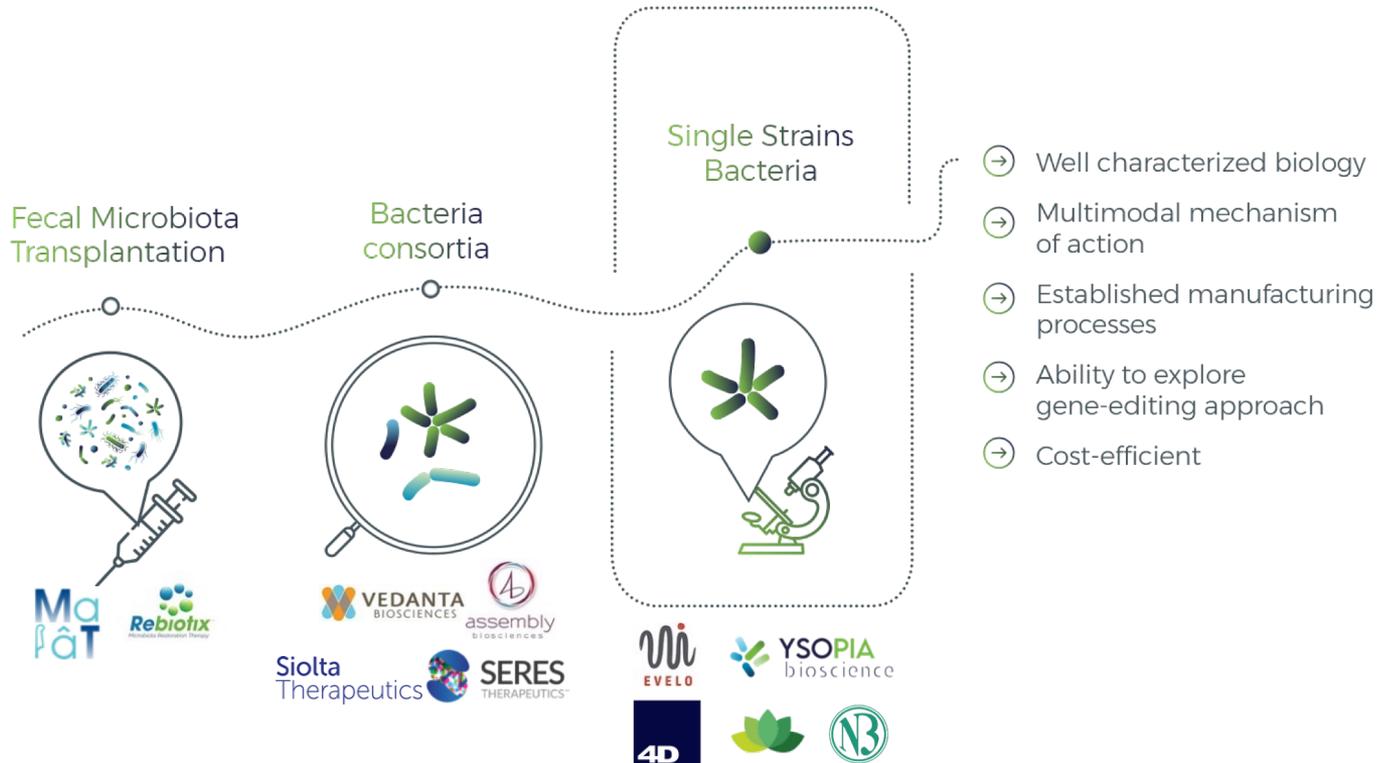
Inflammation, LPS, PAMPs et NASH

Une activation des voies NF- κ b et PPAR γ



Comment agir sur le microbiote intestinal ?

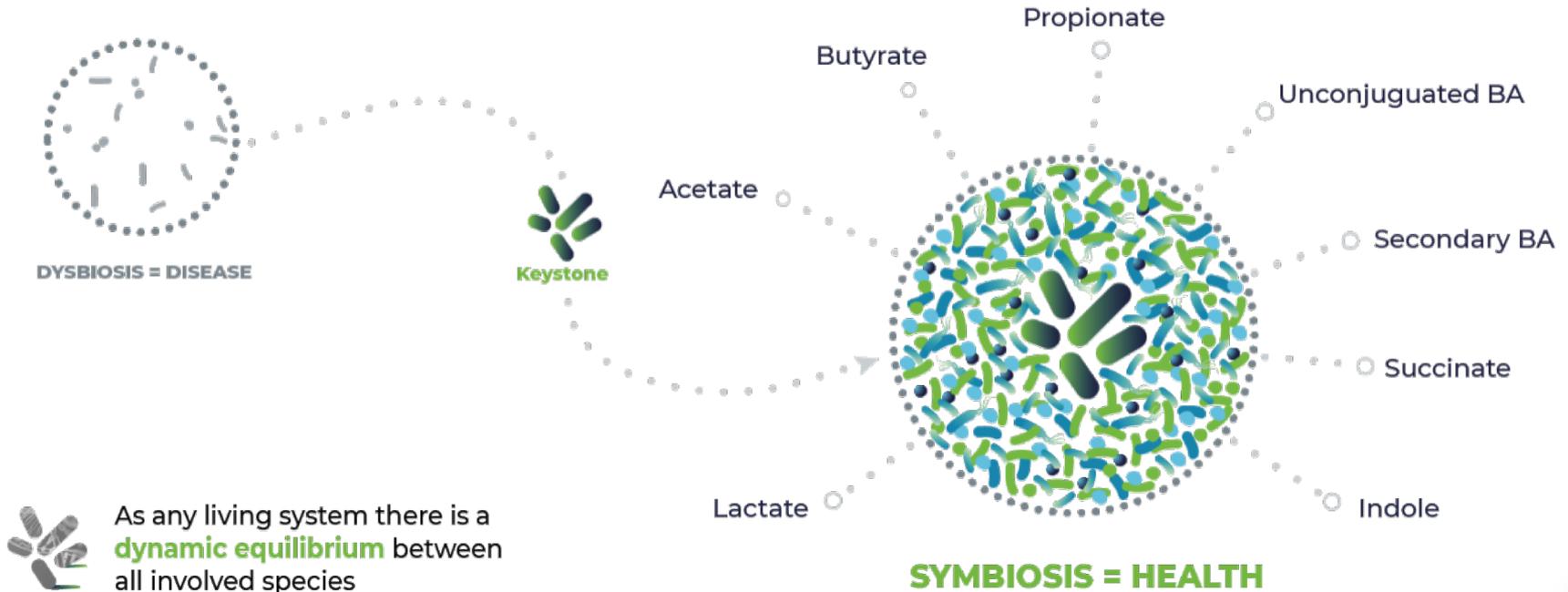
3 approches à distinguer



Maîtriser les mécanismes d'actions et les fonctions associées

En exploitant le potentiel des bactéries « keystone »

Each ecosystem has its own **keystone species having a major influence on their environment.**
Loss of keystone bacteria impacts the key functions of the host.



Concept thérapeutique des LBP single-strain

Afin d'être accepté par l'industrie pharmaceutique et intégré dans les régimes thérapeutiques, le développement des LBP de NovoBiome est basé sur le concept thérapeutique suivant :

Préparer et sensibiliser le microbiote du patient à l'action pharmacologique du ou des médicaments

1. Souches uniques (ou petit cluster) sélectionnées pour compenser la perte de fonction(s) d'un microbiote dysbiotique
2. Mécanisme d'action caractérisé permettant de rechercher des synergies thérapeutiques
3. Stratégie adjuvante et/ou néoadjuvante avec un ou plusieurs candidats médicaments afin d'optimiser l'efficacité/tolérance et le rapport bénéfice/risque.

Adlercreutzia equolifaciens

Actinobacteria Coriobacteriia Eggerthellaceae *Adlercreutzia*

Strict anaerobe | Gram positive | Non spore forming

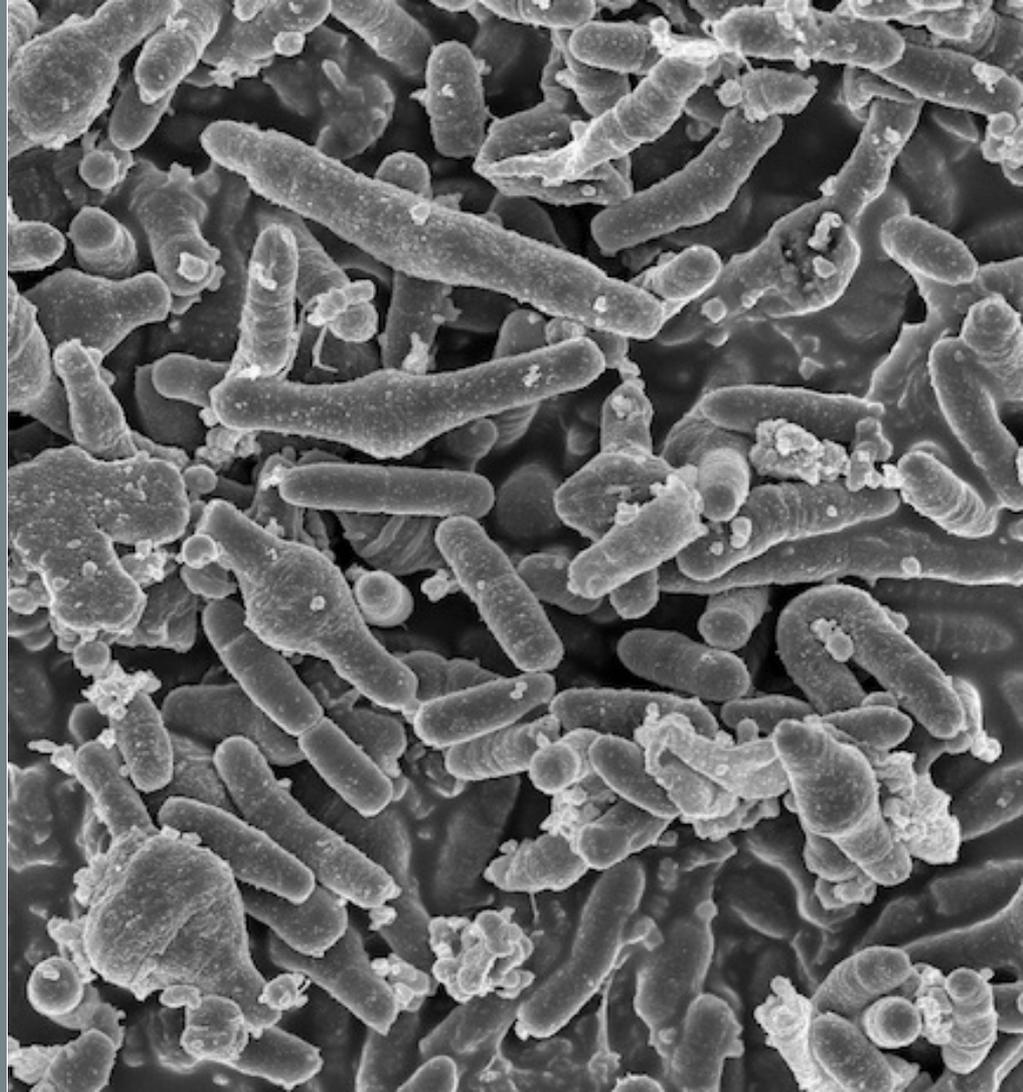
Equol & butyrate producer (depending on strains)

Prevalence in human population = 22 to 77%

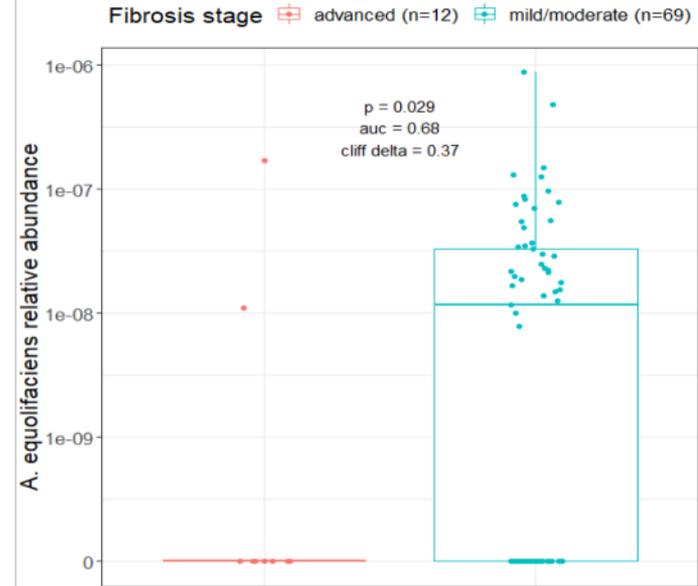
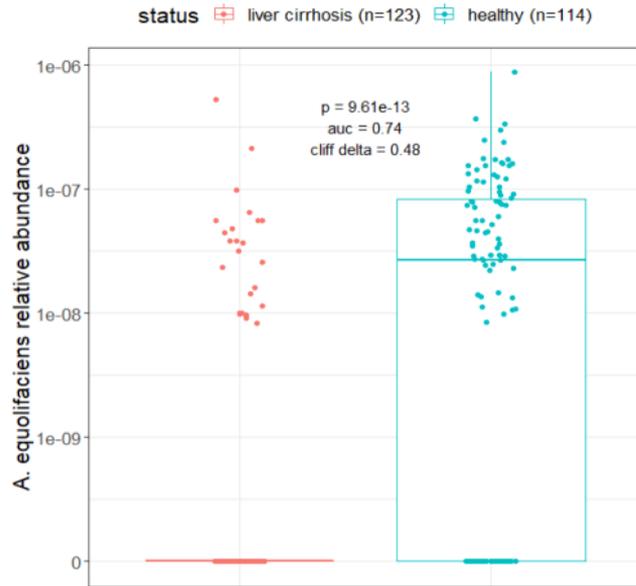
Abundance = 0.02 % on average

Actinobacteria proposed as a keystone taxon

Ref: Trisvik et al. 2015 Microbiome; Maruo et al. 2008 MRA



A. *Equolifaciens* disparaît avec la sévérité de la fibrose hépatique



Données métagénomiques observées sur 4 cohortes distinctes (France, Espagne, USA, Chine)



Action anti-inflammatoire *in vitro* portée par la bactérie

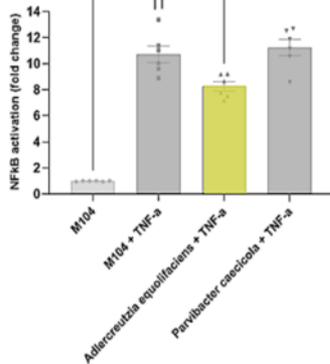
A. equolifaciens agit sur l'épithélium ET les cellules du foie



NF- κ b : protein complex controlling DNA transcription, inflammatory cytokine production and cell survival

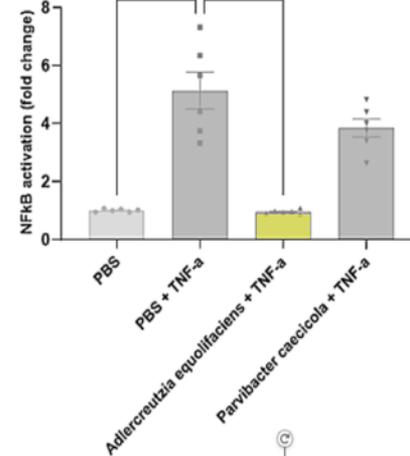
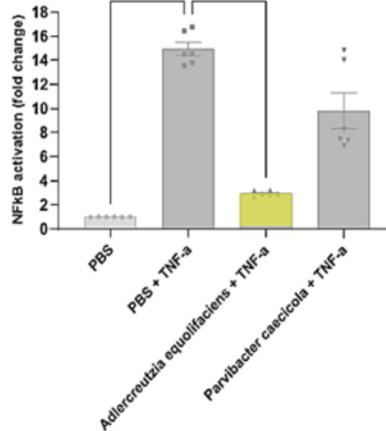
Culture supernatant

Significant but weak anti-inflammatory effect



Bacterial pellet

Very strong anti-inflammatory effect



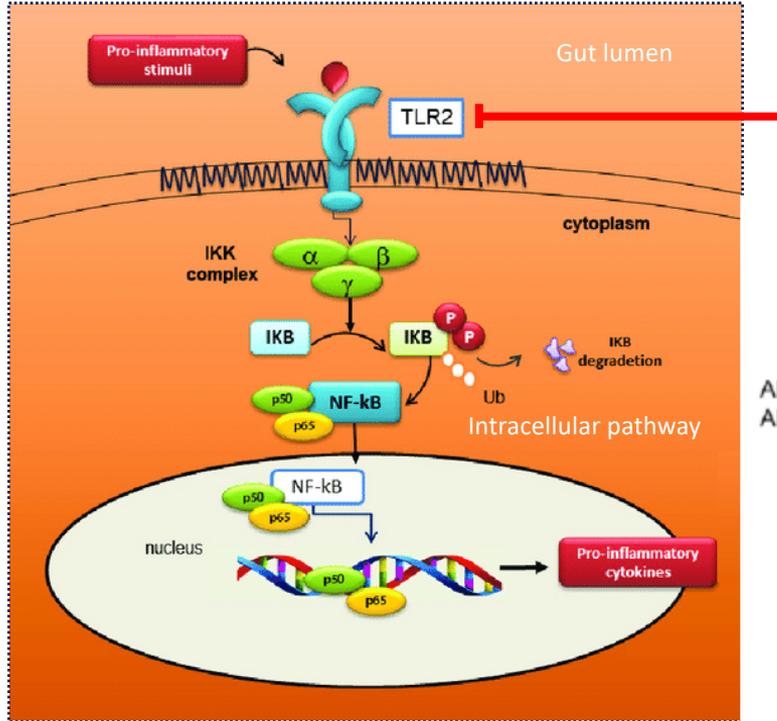
HT-29 NF κ B reporter cells \rightleftharpoons Gut epithelium

HepG2 NF κ B reporter cells \rightleftharpoons Liver cells

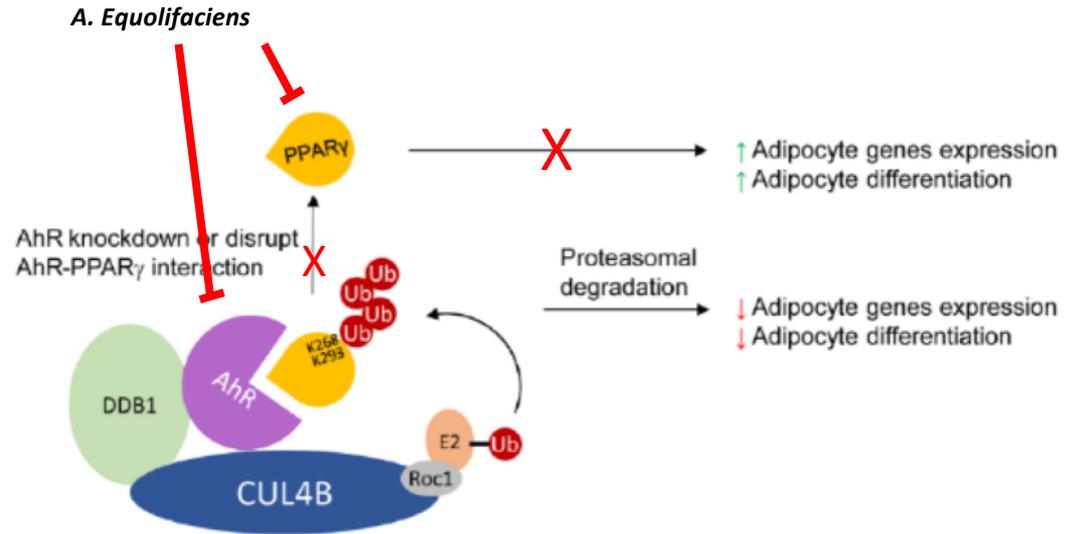


Mécanismes d'action en partie élucidés

A. *Equolifaciens* down-régule NF- κ b, AhR et PPAR γ



Sisto et al, 2020 J Clin Med



Dou et al, 2019 J Biol Chem

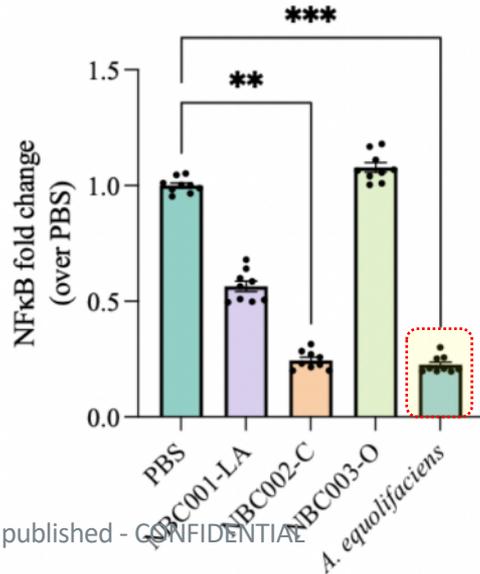
Mécanismes d'action en partie élucidés

Down-régulation NF- κ b, AhR et PPAR γ

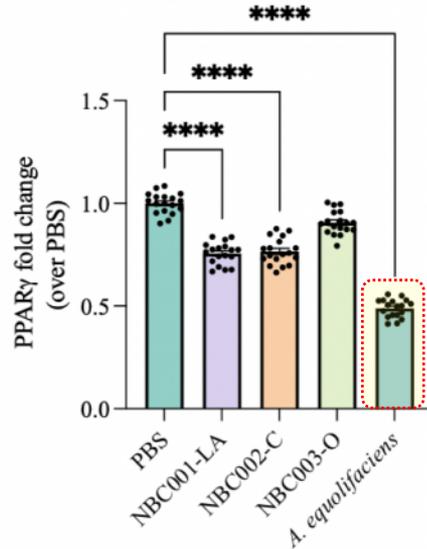


- ✓ NF- κ b : protein complex that controls transcription of DNA, cytokine production and cell survival
- ✓ Suppression of AhR activity is known to improve metabolic function
- ✓ PPAR γ is the central regulator of adipogenesis

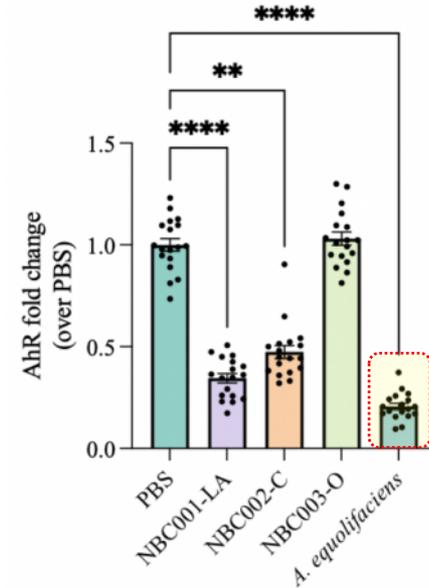
TNF α -stimulated HepG2 cells



HT-29 cells



HT-29 cells



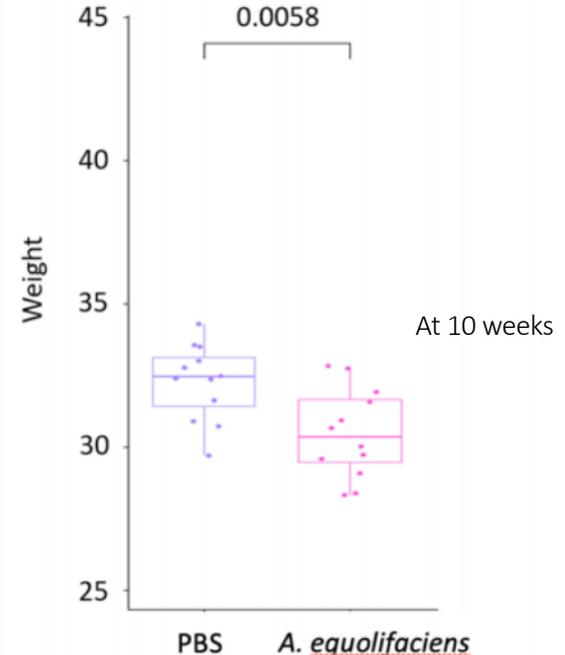
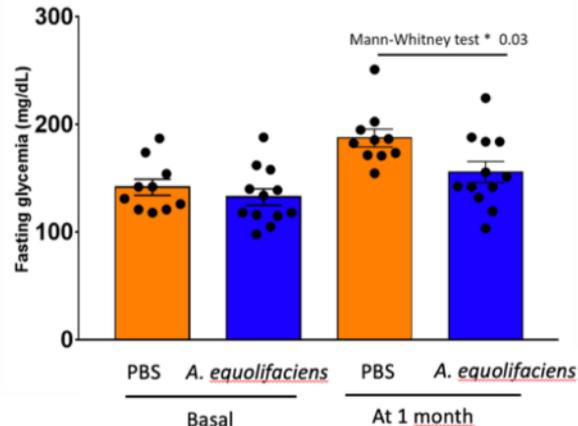
Optimisation métabolique dans un modèle de NASH

A. equolifaciens freine la prise de poids et améliore le métabolisme des glucides



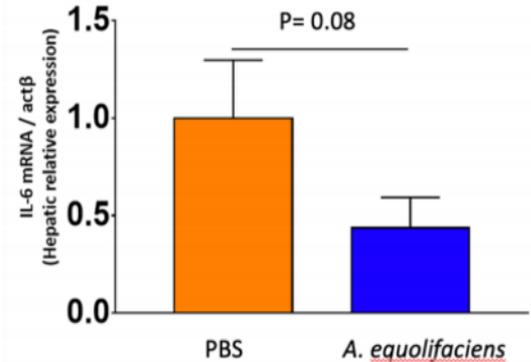
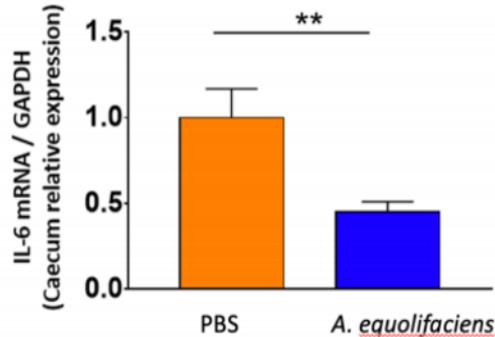
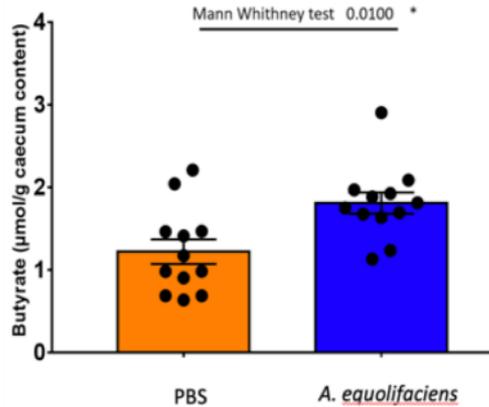
Preclinical Model:

- ✓ C57Bl/6J SPF male mice treated with antibiotics
- ✓ gut microbiota transfer of patients with NASH and further
- ✓ high fat high fructose diet
- ✓ Force-feeding with *A. equolifaciens* and PBS during 10 weeks



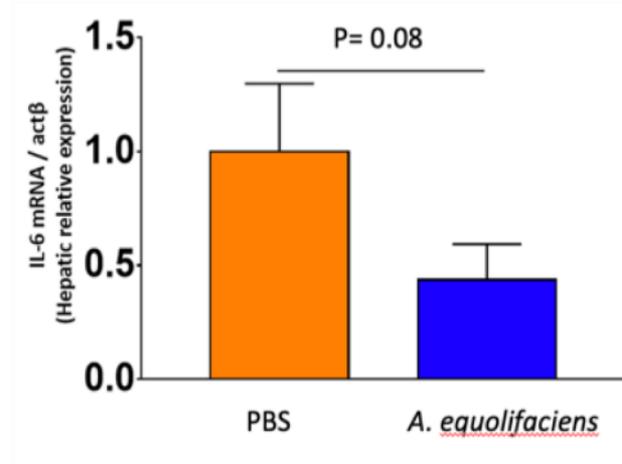
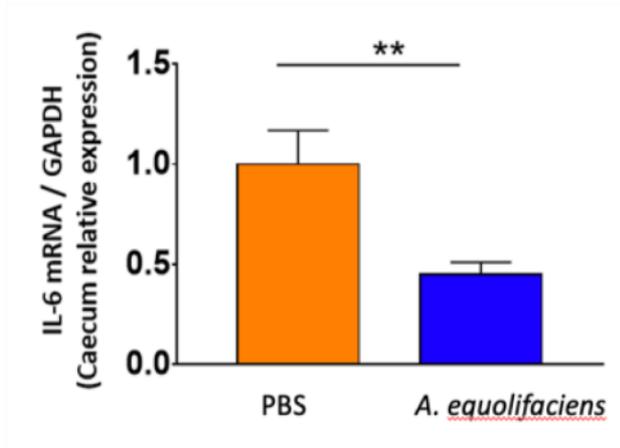
Optimisation métabolique dans un modèle de NASH

A. equolifaciens booste le butyrate et réduit les cytokines inflammatoires



Confirmation de l'action anti-inflammatoire *in vivo*

A. Equolifaciens diminue la production d'IL-6



Challenges associés à ce type de développement

Challenges précliniques

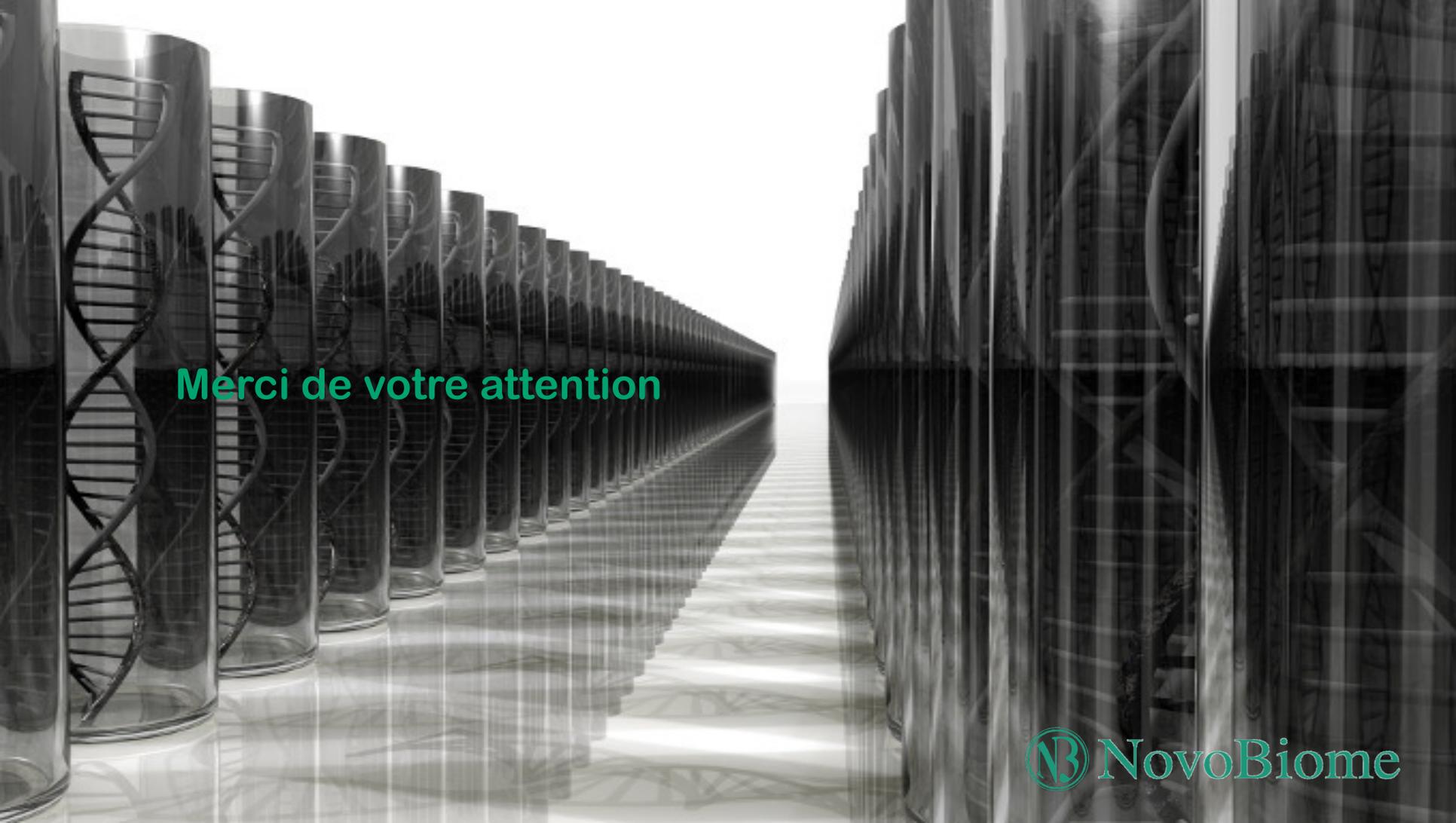
- Pertinence et transposabilité des modèles

Challenges cliniques

- Hétérogénéité des populations
- Fort effet placebo
- Choix des endpoints / validation par les autorités réglementaires
- Etudes longues (morbi-mortalité) – Test compagnon ?

Challenges généraux

- Trouver le(s) bon(s) partenaire(s) pour les phases II
- Alternative “food” en l’absence de perspectives
- Financer la “vallée de la mort” des biotechs pharmas



Merci de votre attention