



Combattre la neurodégénérescence
à travers les rétrovirus endogènes
humains ("HERV")

Février 2024



**Tirer parti de
la plateforme
unique HERV**



**Une équipe
resserrée et
expérimentée**



**Trois
programmes
indépendants
à fort potentiel**



**Obtenir des
résultats à
court et à
moyen terme**

Avertissement

Cette présentation a été préparée par GeNeuro uniquement dans le cadre d'une réunion d'information générale, Toute personne ayant accès à ce document doit accepter les restrictions et limites exposées ci-dessous. Ce document est fourni parallèlement avec une présentation orale et ne devrait pas être considéré hors contexte.

Cette présentation a été préparée uniquement dans un but d'information générale et les renseignements qu'elle contient ont été préparés, sauf indication contraire, par GeNeuro SA (la «Société»). Elle inclut uniquement des informations résumées et ne prétend pas contenir des informations complètes sur la Société et est qualifiée dans son intégralité par les renseignements économiques, financiers et autres que la Société est tenue de publier conformément aux règles, règlements et pratiques applicables aux sociétés cotées sur Euronext Paris. Les informations ou opinions contenues dans le présent document ne sauraient en aucune manière être considérées comme fiables ou exhaustives.

Cette présentation comprend des «déclarations prospectives», Toutes hypothèse, vue ou opinion (y compris les déclarations, projections, prévisions ou autre énoncés prospectifs) contenues dans cette présentation représentent les hypothèses, opinions ou vues de la Société à la date indiquée et sont sujettes à changement sans préavis. Toutes les informations dont les sources ne sont pas spécifiquement indiquées proviennent de données et estimations internes de la Société. Toutes les données relatives aux performances passées contenues dans le présent document ne préjugent pas des performances futures. Les informations contenues dans cette présentation ne sont pas destinées à prédire les résultats réels et aucune garantie n'est donnée à cet égard. De par leur nature, ces déclarations prospectives concernent des risques connus et inconnus, des incertitudes et autres facteurs importants susceptibles d'entraîner une variation matérielle des résultats, performances ou réalisations de la Société qui seraient matériellement différents des résultats, performances ou réalisations exprimées ou implicites dans ces déclarations prospectives. De telles prospectives reposent sur de nombreuses hypothèses concernant les stratégies commerciales actuelles et à venir de la Société et l'environnement futur dans lequel la Société fonctionnera, Ces déclarations prospectives ne sont valables qu'à la date de cette présentation. Les investisseurs sont instamment invités à tenir compte de ces facteurs lors de l'évaluation des déclarations prospectives de cette présentation et de ne pas se fier indûment à de telles déclarations.

Les informations contenues dans cette présentation n'ont pas été vérifiées de manière indépendante et aucune garantie explicite ou implicite n'est faite quant à l'équité, l'exactitude, l'exhaustivité ou la justesse des informations contenues dans le présent document, dont il ne faut pas exciper de leur fiabilité. La Société, ses affiliés, conseillers, personnes liées et toute autre personne déclinent toute responsabilité pour toute perte, quelle qu'elle soit (négligence ou autres), survenant directement ou indirectement à cause de cette présentation ou de son contenu, ou résultant de cette présentation.

Les valeurs mobilières mentionnés ici n'ont pas été et ne seront pas enregistrées en vertu de la loi américaine intitulée «Securities Act of 1933», telle qu'amendée (le «Securities Act») ou en vertu des lois sur les valeurs mobilières de tout état ou autre juridiction des Etats Unis et ne peuvent être offertes, vendues, revendues ou livrées, directement ou indirectement, aux Etats-Unis sans enregistrement en vertu du Securities Act ou d'une dispense pour transaction non soumise aux exigences du Securities Act et autres lois applicables en la matière. La distribution de cette présentation peut être restreinte par la loi dans certaines juridictions, et les personnes en possession de ces documents doivent s'informer et respecter toute restriction pertinente. Aucune offre publique de titres n'est faite aux Etats-Unis ni dans aucun autre pays.

GeNeuro's overview

- GeNeuro est une société au stade clinique basée à Genève, avec des installations de R&D en France.
- Fondée en 2006 en tant que spin-off de l'Institut Mérieux, sur la base de 20 ans de recherche sur les rétrovirus endogènes humains (HERV) menée au sein de l'Institut Mérieux et de bioMérieux.
- Leader dans la lutte contre les maladies médiées par les HERVs, soutenue par un réseau unique de partenariats avec des institutions académiques de premier plan dans le monde entier (NINDS, Karolinska, HHU, CIRI, FondaMental, etc.)
- Trois programmes actifs

Neurodégénérescence dans la Sclérose en Plaques:

Résultats positifs de la phase II avec temelimab sur les principaux biomarqueurs IRM et liquides de la neurodégénérescence.

Syndromes neuropsychiatriques sévères post-COVID:

Étude de phase II fondée sur biomarqueur en cours avec le temelimab en CH, E et I.
Résultats principaux en juin 2024

Sclérose Latérale Amyotrophique:

Partenariat avec le NINDS pour amener une approche de médecine de précision dans la SLA sporadique vers un IND

Equipe et structure financière



Jesús Martin-Garcia | MBA
Directeur général & Cofondateur

Forte expérience de création de valeur dans les start-ups de haute technologie, plus de 20 ans d'expérience en tant que fondateur et investisseur



Dr. Anke Post | MD, PhD
Directrice Médicale

Large expérience de plus de 25 ans dans l'industrie pharmaceutique en neurosciences, psychiatrie et neurologie, positions de direction chez Novartis, Roche, Eli Lilly ou UniQure



Dr. Hervé Perron | PhD, HDR
Directeur scientifique & Cofondateur

A fait les premières découvertes clés dans le domaine des rétrovirus endogènes humains à l'INSERM et à bioMérieux. A publié plus de 120 articles évalués par des pairs et des brevets, principalement sur les HERVs.



Dr. Alois B Lang | PhD
Directeur du développement

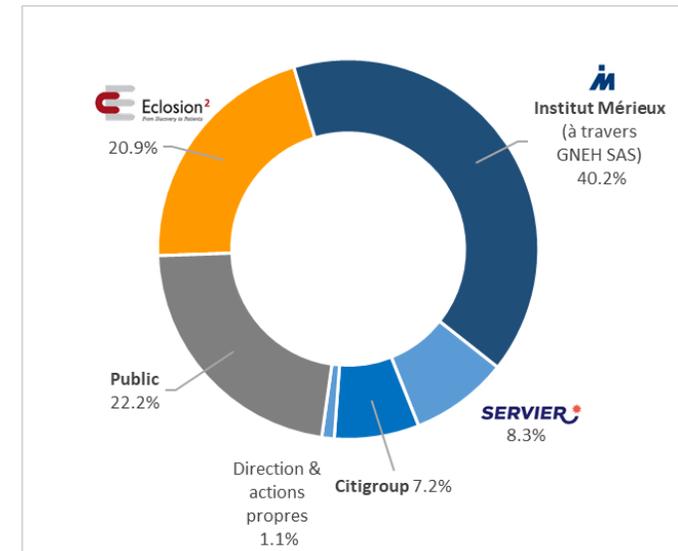
Plus de 30 ans d'expérience dans les sciences translationnelles et le développement de médicaments, Chef de la recherche et de l'immunologie chez Berna Biotech, professeur d'immunologie à l'université de Berne.



Miguel Payró | MBA
Directeur financier

Expérience dans des groupes internationaux et expertise en tant que CFO d'une société suisse cotée en bourse dans le secteur médical (Unilabs) et du Groupe Franck Muller, entre autres.

Shareholding structure (February 2024)

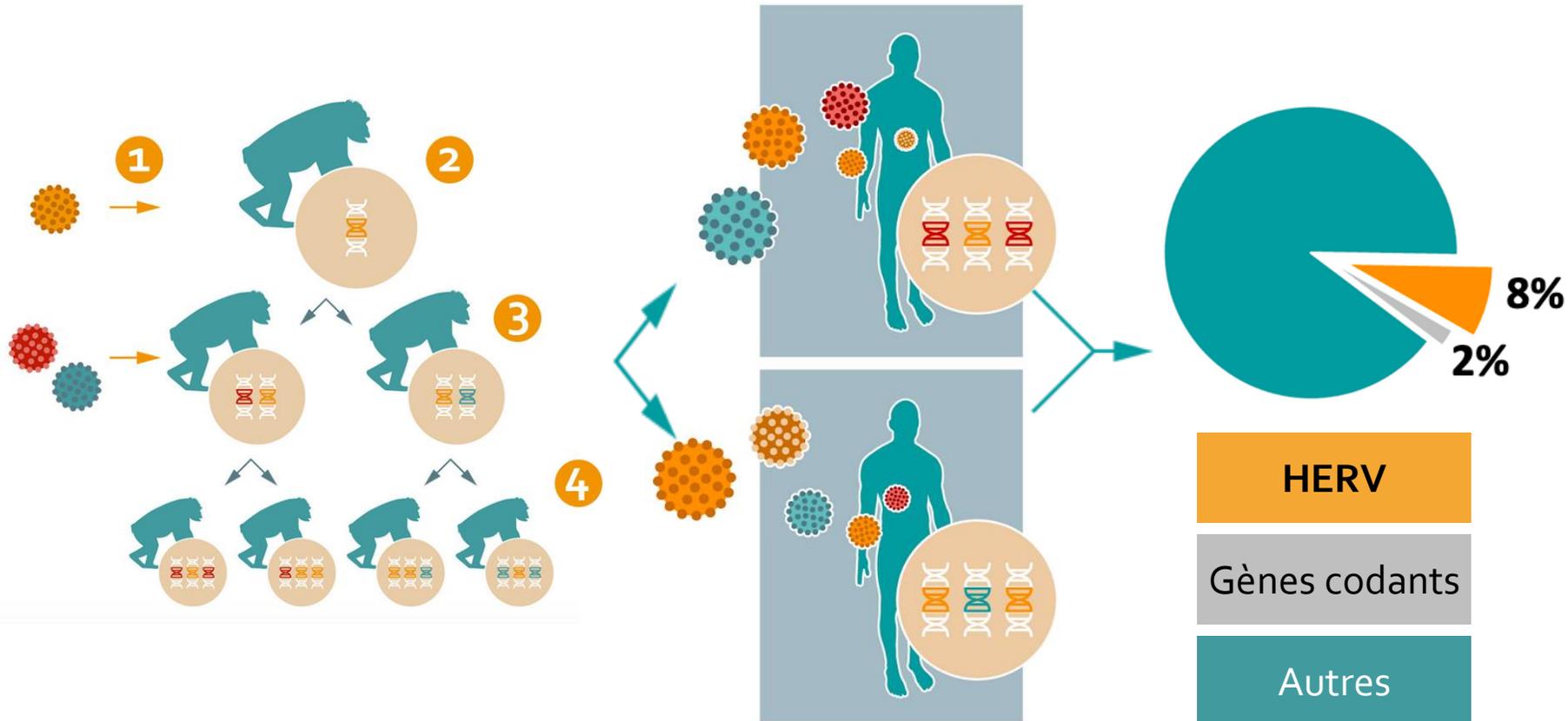


GeNeuro est cotée sur Euronext Paris (ISIN: GNRO) depuis 2016

- Trésorerie à fin 2023: €2,8 millions¹
- Récente augmentation de capital de €5 millions qui prolonge la visibilité financière jusqu'à mi T3 2024, après les résultats de la Phase 2

(1): y compris le pré-financement de €1 million du Crédit d'Impôt Recherche réalisé en Janvier 2024

Les infections par les rétrovirus ont conduit à ce que les Rétrovirus Endogènes Humains (HERVs) constituent 8% de l'ADN humain



1. Infection rétrovirale d'une lignée germinale de primates
2. Toutes les cellules du descendant intègrent le rétrovirus endogène (ERV)
3. Nouvelles infections et endogénisation
4. Endogénisation de multiples familles de ERV

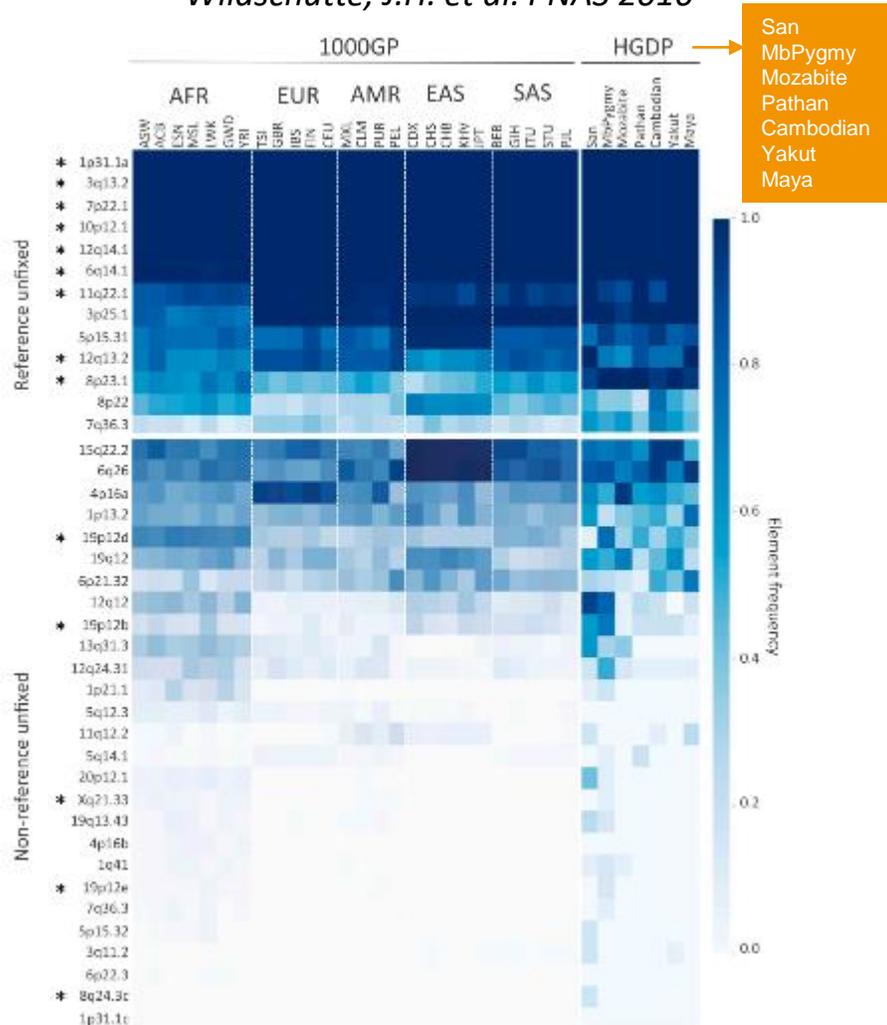
Les HERV
représentent
aujourd'hui 8% de
l'ADN humain

Une partie
essentielle du
«Dark Genome»

Les Rétrovirus Endogènes Humains (HERVs) ont un impact profond sur la variabilité du paysage génétique humain

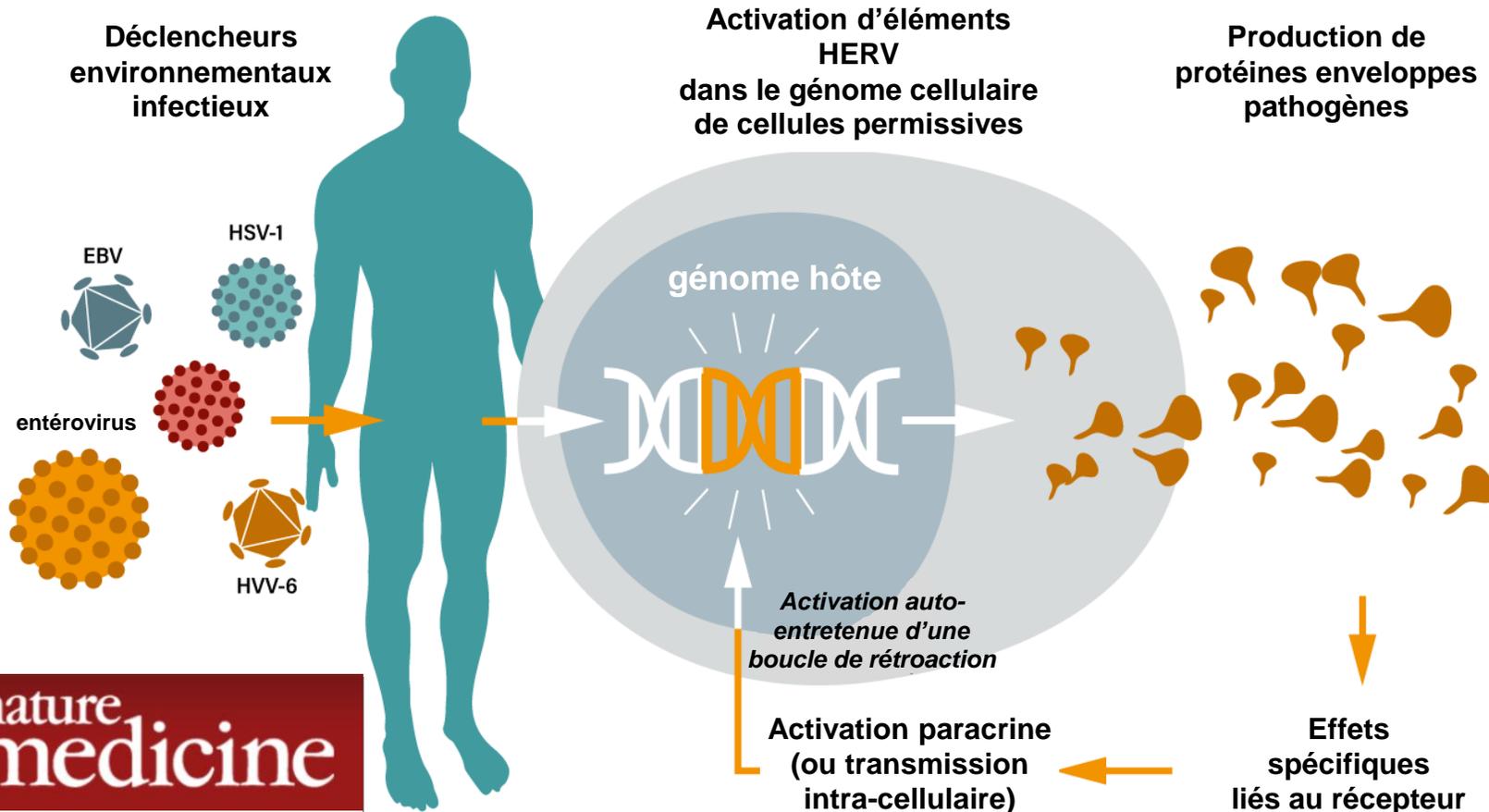
Copies de HERV-K non-ubiquitaires / non fixées

Wildschutte, J.H. et al. PNAS 2016



Partenariat pour recherche des HERVs au sein du "dark genome" dans le contexte du COVID

Les HERVs : le chaînon manquant entre infection virale et maladies auto-immunes / neurodégénératives ?



Des virus de notre environnement peuvent activer l'expression de HERV issus de notre ADN dans les cellules/organes cibles (en fonction du tropisme spécifique au virus)

Les protéines HERV peuvent continuer à être exprimées longtemps après la disparition du déclencheur viral initial.

Certaines protéines HERV ont des propriétés pathogènes bien documentées et pourraient jouer un rôle clé dans des maladies neurodégénératives et autoimmunes

**nature
medicine**

The enemy within:
dormant retroviruses awaken
Engel & Hiebert,
Nature Medicine, 2010

Statut du temelimab contre la neurodégénérescence dans la SEP

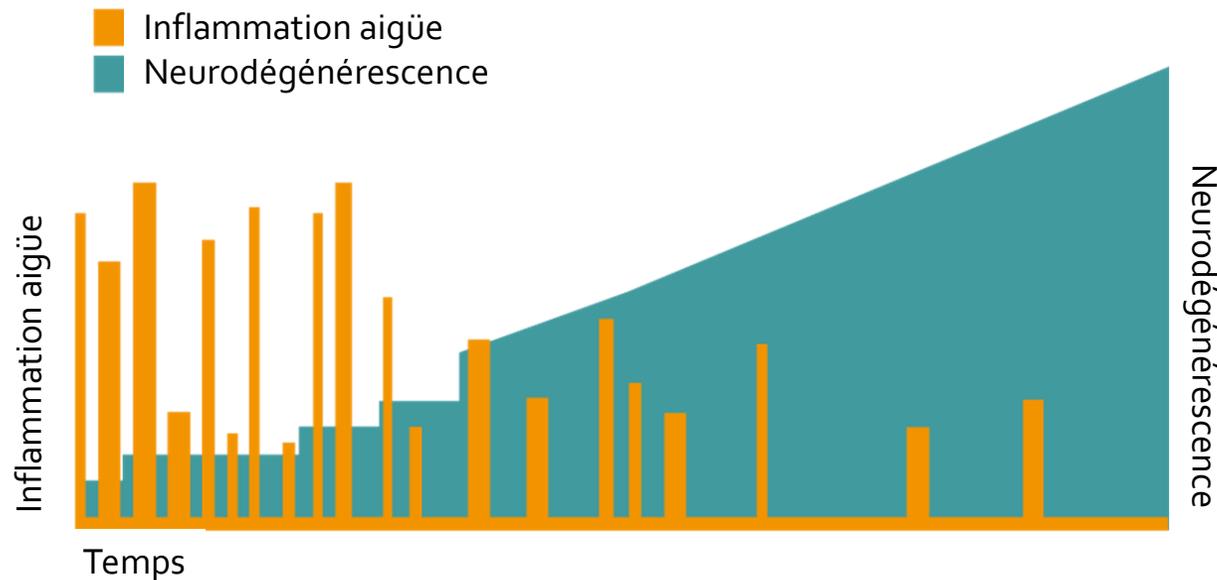
Une nouvelle voie pour cibler spécifiquement la neurodégénérescence dans la SEP et arrêter la progression du handicap

Les résultats de la phase II ouvrent la voie à un essai de combinaison du temelimab avec un médicament anti-inflammatoire très efficace

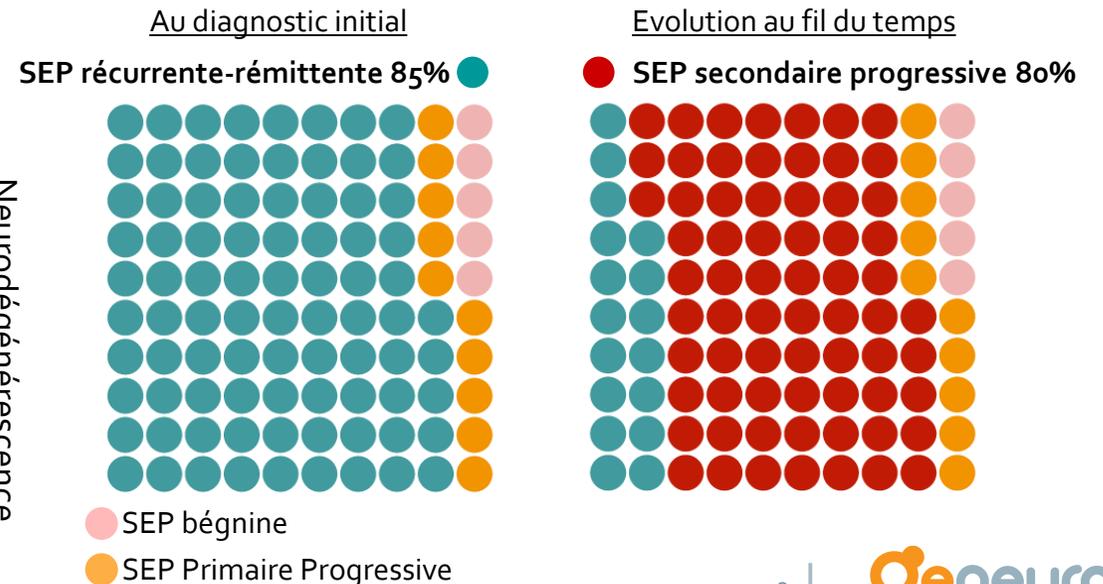
En discussions de partenariat

Malgré des traitements efficaces contre les poussées, 80 % des patients atteints de SEP voient leur handicap progresser au fil du temps

- 2,8 millions de personnes dans le monde souffrent de la SEP
- 80 % des patients souffrent d'une progression du handicap malgré la disponibilité d'anti-inflammatoires efficaces.
- La protéine ENV de HERV-W (W-ENV) est systématiquement présente dans les cerveaux de patients SEP
- W-ENV contribue à la neurodégénérescence par l'activation des microglies et l'inhibition de la capacité de remyélinisation du cerveau.
- La neutralisation de W-ENV est une stratégie attrayante contre la neurodégénérescence, qui constitue le principal débouché de la prochaine décennie pour la SEP.

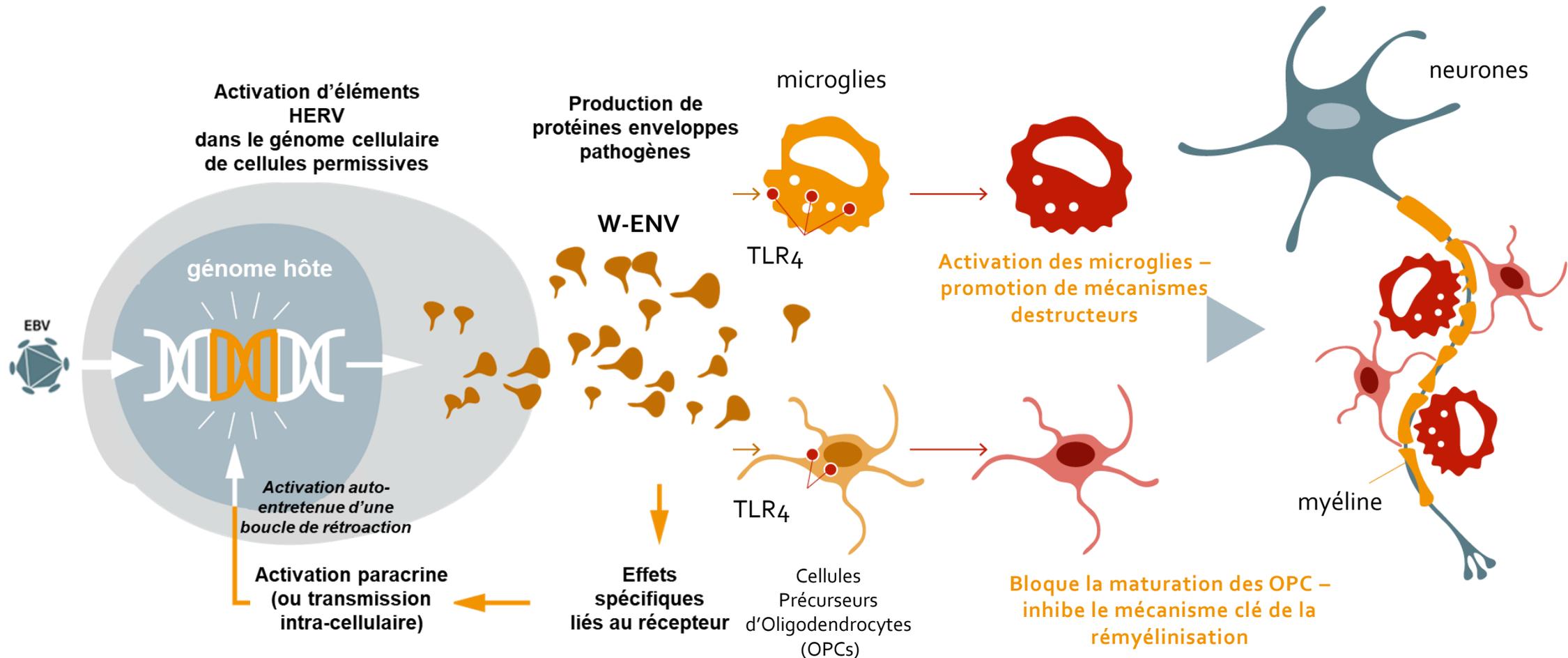


80% des patients SEP développent une forme progressive au fil du temps
Aucun médicament disponible n'empêche cette évolution



W-ENV, présent dans le cerveau des patients SEP, agit sur des cellules clés associées à la neurodégénérescence

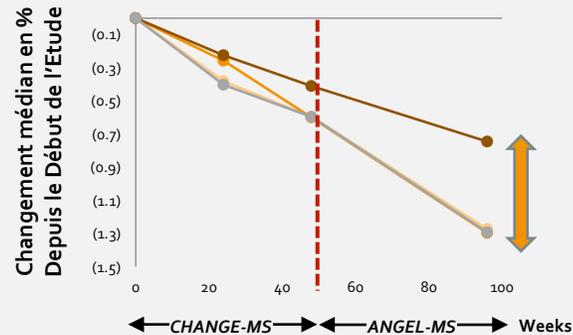
W-ENV se lie à TLR4 en tant qu'agoniste partiel et active les voies de signalisation pilotées par TLR4



Les données cliniques de la Phase 2 à 96 semaines montrent les effets très positifs du temelimab

Evolution de l'Atrophie Corticale sur 96 semaines

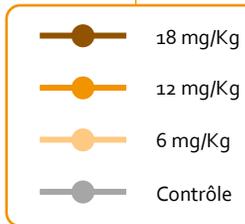
Variation en % du Volume Cérébral entre le début de CHANGE-MS à la Semaine 48 de ANGEL-MS dans le Volume Cérébral du Cortex



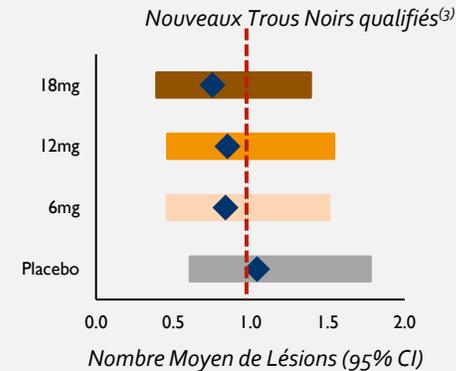
-4.2%

Temelimab 18 mg/Kg
Réduction relative de 4.2% de l'atrophie par rapport aux Contrôles

Effet dose $p=0,058^2$



Réduction des Trous Noirs à la semaine 48 (pas mesurés à la semaine 96 pour des raisons techniques)



-63%

Temelimab 18 mg/Kg
Réduction médiane de 63% dans le nombre de Nouveaux Trous Noirs T1 qualifiés³

Effet dose $p=0,014$

Évolution du signal MTR² cortical sur 96 semaines

Change in MTR signal (% units)		Week 48			Week 96		
		Mean	Median	Linear trend p	Mean	Median	Linear trend p
PV band 1	18 mg/Kg	0.23	-0.27	0.051	-0.84	-1.83	0.022
	12 mg/Kg	-0.96	-1.39		-3.17	-3.52	
	6 mg/Kg	0.27	-0.16	0.054	-0.12	-0.99	0.034
	Contrôle	-0.85	-1.14		-2.13	-2.65	
PV band 2	18 mg/Kg	0.3	-0.15	0.052	0.74	-0.32	0.048
	12 mg/Kg	-0.80	-1.10		-1.11	-1.35	
PV band 3	18 mg/Kg	0.44	0.08	0.039	0.77	0	0.035
	12 mg/Kg	-0.73	-0.87		-1.01	-0.96	
	6 mg/Kg	0.46	0.01	0.038	0.63	-0.01	0.033
	Contrôle	-0.74	-0.89		-1.19	-1.20	
CC band 2	18 mg/Kg	0.33	-0.03	0.046	0.44	0.13	0.024
	12 mg/Kg	-0.88	-1.19		-1.54	-1.41	
CC band 3	18 mg/Kg	-2.95	-2.97	0.048	0.07	-0.56	0.053
	12 mg/Kg	-4.11	-4.64		-1.65	-1.50	
CC band 4	18 mg/Kg						
	12 mg/Kg						
	6 mg/Kg						
	Contrôle						
Whole brain	18 mg/Kg						
	12 mg/Kg						
	6 mg/Kg						
	Contrôle						

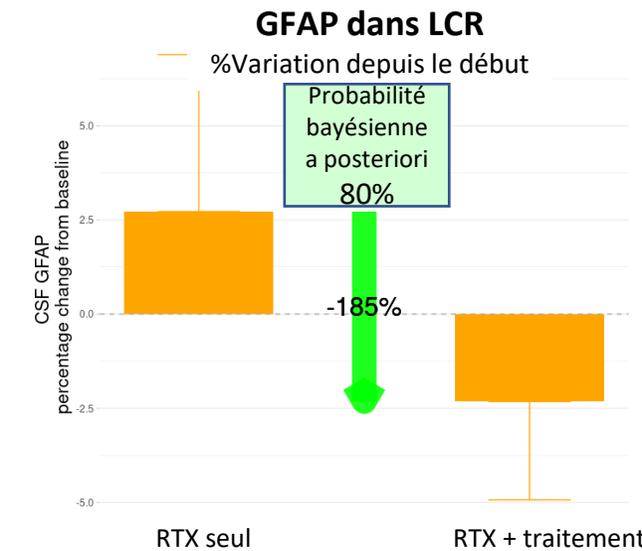
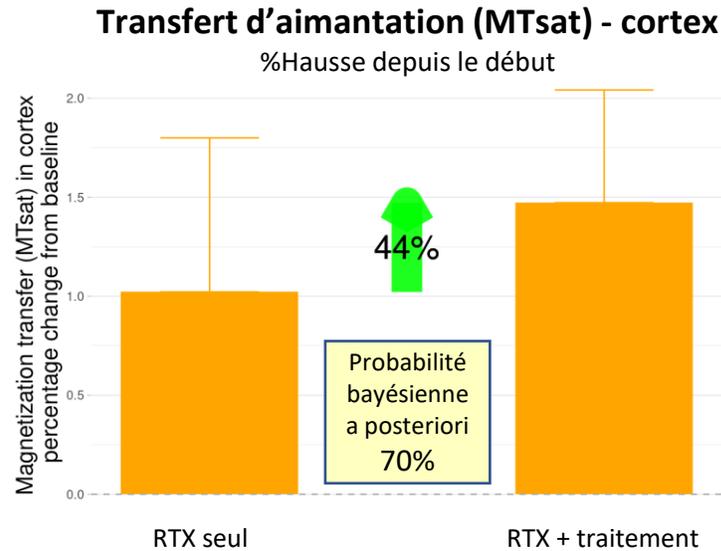
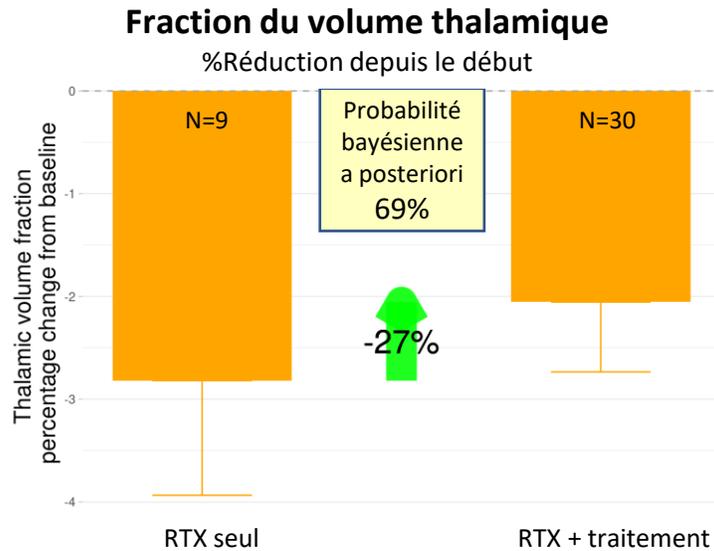
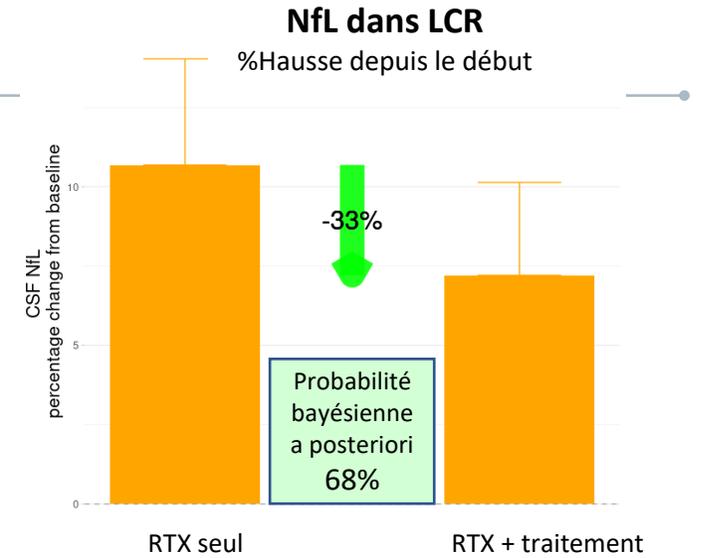
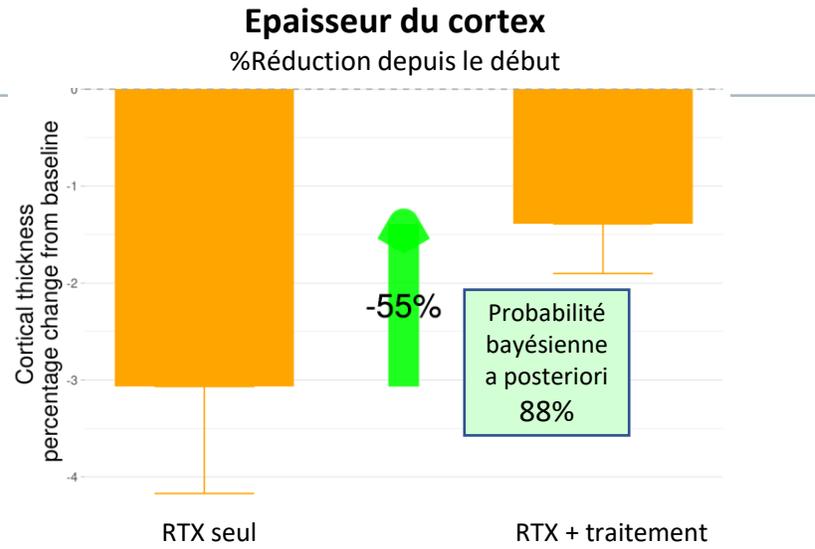
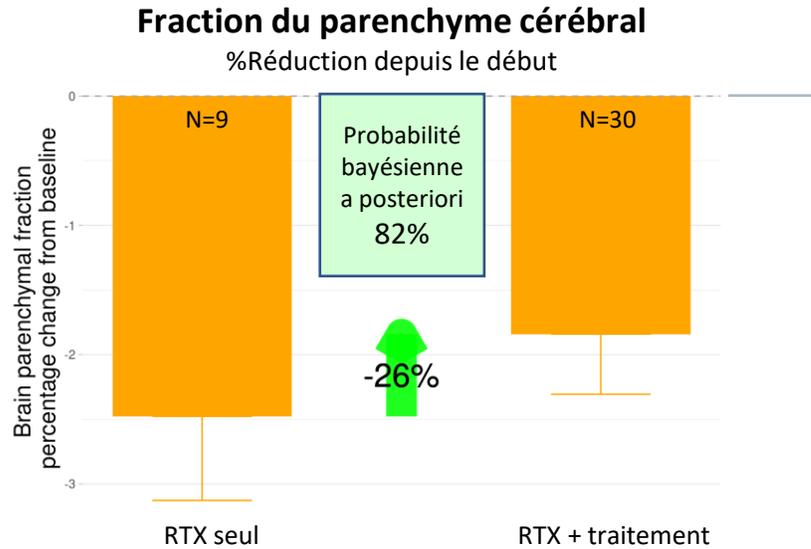


Un médicament très bien toléré

	18 mg/kg (N=77)	12 mg/kg (N=68)	6 mg/kg (N=74)
Nombre de Patients (%)			
Effets Indésirables (EI)	34 (44,2%)	32 (47,1%)	33 (44,6%)
Effets Indésirables Sérieux (EIS)	5 (6,5%)	1 (1,5%)	6 (8,1%)
EI sérieux liés au produit	3 (3,9%)	0	0
EI conduisant au retrait du patient de l'étude	2 (2,6%)	1 (1,5%)	1 (1,4%)
Décès ⁽⁴⁾	1 (1,3%)	0	0

(1) Effet de dose analysé par régression linéaire, analyse SAS proc GLM ; (2) MTR = Magnetization transfer ratio ; (3) Lésion hypointense T1 $\geq 14\text{mm}^3$ de volume ; (4) Le patient avait précédemment quitté volontairement l'étude ; l'investigateur a considéré le cas comme non lié au médicament. Hartung et al., MS Journal, July 2021

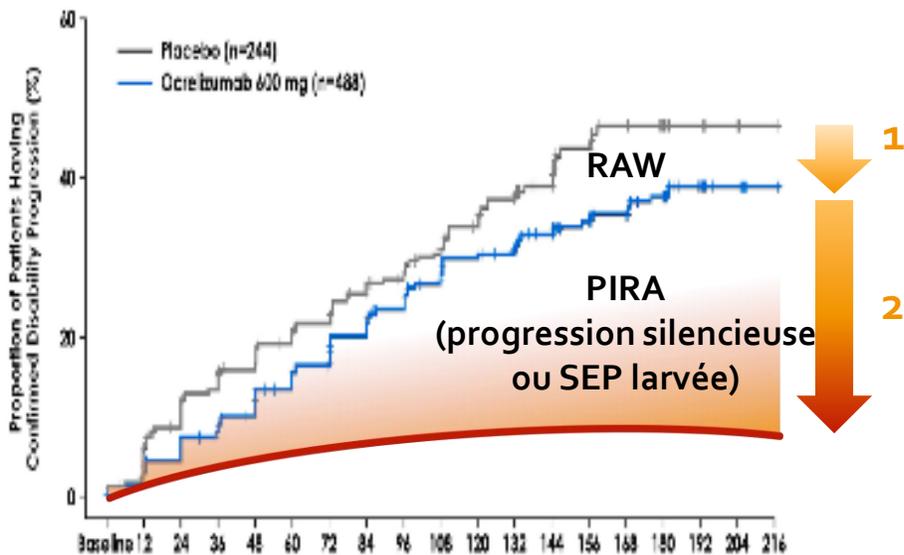
ProTEct-MS: a atteint le critère principal et les mesures secondaires d'efficacité



Un besoin évident de thérapies ciblant la neurodégénérescence en plus des traitements efficaces existants contre l'inflammation

- Malgré les progrès accomplis, la nécessité de s'attaquer à la neurodégénérescence et à la progression de la maladie qui lui est associée reste une énorme opportunité.

Essai Oratorio sur l'ocrelizumab dans le PPMS



RAW : Aggravation associée à la rechute

PIRA : Progression indépendante de l'activité de rechute

1. Les thérapies existantes

- S'attaquent à l'inflammation et au RAW.
Diminuent les dommages causés par l'inflammation aiguë

2. L'objectif du Temelimab

- S'attaquer au PIRA / à la progression silencieuse.
Renforcer le mécanisme de réparation de la myéline et bloquer les mécanismes de détérioration.

Futurs traitements combinés traitant à la fois les rechutes et la progression du handicap

Opportunité Post-COVID : Approche de médecine de précision au service de la population post-COVID

Le Post-COVID est reconnu comme une nouvelle urgence de santé publique.

GeNeuro a entièrement recruté un essai clinique de phase 2 randomisé, contrôlé par placebo, basé sur biomarqueur, portant sur 200 patients et évaluant l'effet du traitement par temelimab sur l'évolution des symptômes cliniques post-COVID.

Résultats attendus en juin 2024, potentiellement déterminants en cas de succès

Essai soutenu financièrement par l'Office fédéral suisse de la santé publique et la Banque européenne d'investissement.

(Post-COVID, COVID long et PASC sont les termes utilisés dans la littérature pour décrire cette nouvelle indication).

Présentation de l'approche de médecine de précision de GeNeuro contre les séquelles post-COVID (Post Acute Sequelae of COVID-19 ou "PASC")

- SARS-CoV-2 dérégule l'expression de W-ENV dans les lymphocytes, les cellules endothéliales et la microglie des individus susceptibles.
- La protéine W-ENV est **pathogène** et a des effets bien documentés sur l'immunité innée et les cellules du système nerveux. W-ENV n'a aucune fonction physiologique connue ; on ne la trouve que dans les situations pathologiques.
- GeNeuro a mis au point **un test pour détecter la protéine W-ENV dans le sang**, ce qui permet d'identifier, parmi les millions de patients touchés par le PASC, ceux pour lesquels le traitement peut être pertinent.
- La protéine W-ENV est **détectée** dans le sang de **+ d'1/3 des patients** atteints de formes sévères de PASC (sur la base du test de >1'000 patients ayant été dépistés dans l'essai clinique de phase II).
- GeNeuro mène un essai clinique de phase 2 randomisé, contrôlé par placebo, basé sur des biomarqueurs, évaluant l'effet du traitement par temelimab (anticorps anti-W-ENV), avec le **recrutement de 203 patients**.
- Premiers résultats sur les mesures cliniques attendus pour **juin 2024** ; GeNeuro s'efforce de **mettre le temelimab à la disposition des patients** dès que possible, après avoir engagé des discussions avec le groupe de travail d'urgence sur le COVID de l'Agence européenne des médicaments et les autorités suisses.

SARS-CoV-2 déclenche l'expression de W-ENV

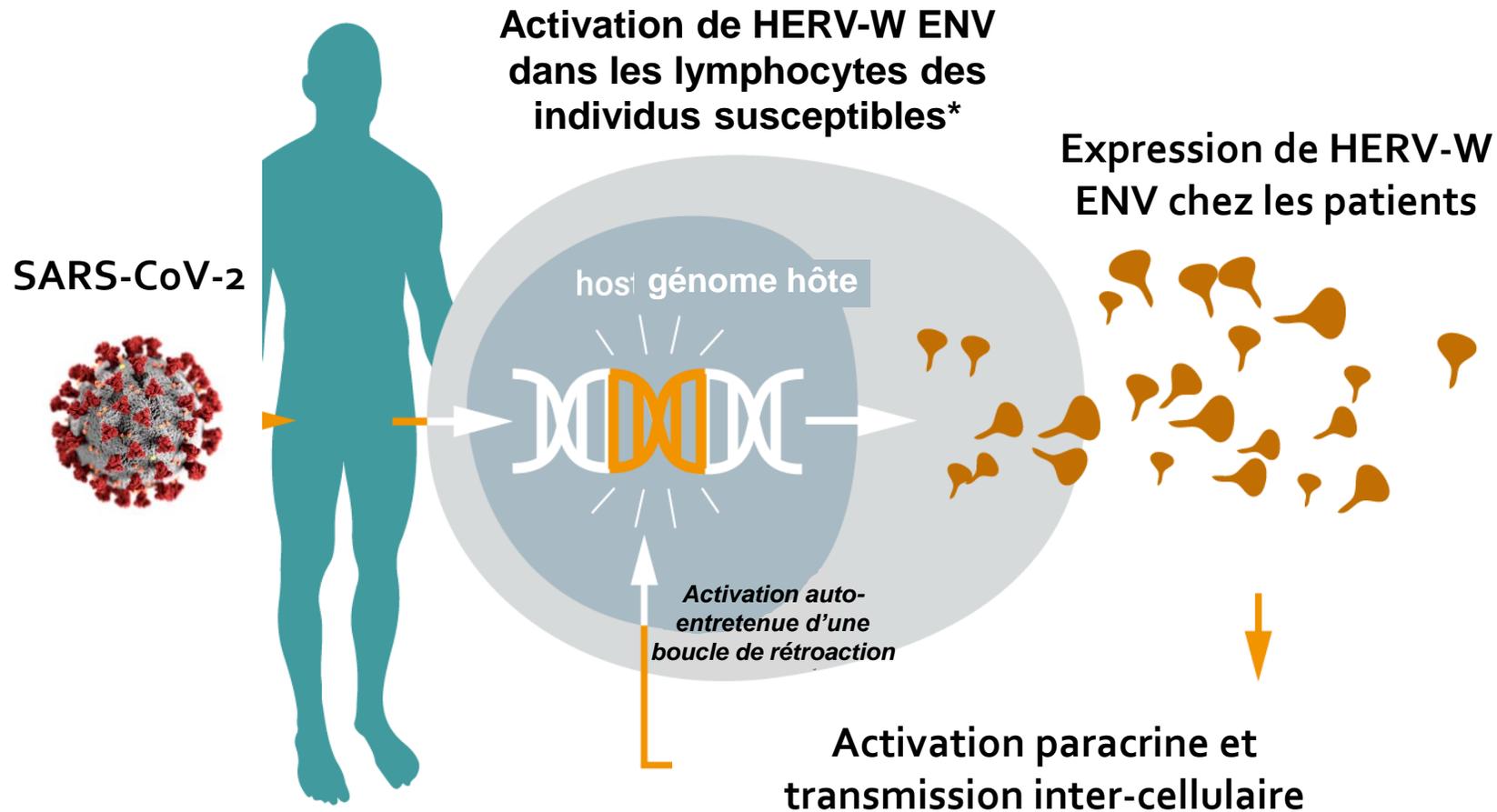
Expression in vitro de W-ENV dans les cellules sanguines d'environ 20 % des donneurs sains

Activation détectée dans le sang des patients hospitalisés et associée à la gravité de la maladie

W-ENV a également été trouvée sur des cellules cérébrales et dans les cellules endothéliales du cerveau, des poumons et du cœur de patients décédés de COVID-19.

W-ENV peut encore être mesurée dans le sang des patients post-COVID et pourrait jouer un rôle clé dans les syndromes post-COVID.

SARS-CoV-2 déclenche l'expression systémique de HERV-W ENV



* Environ 20% des donneurs sains

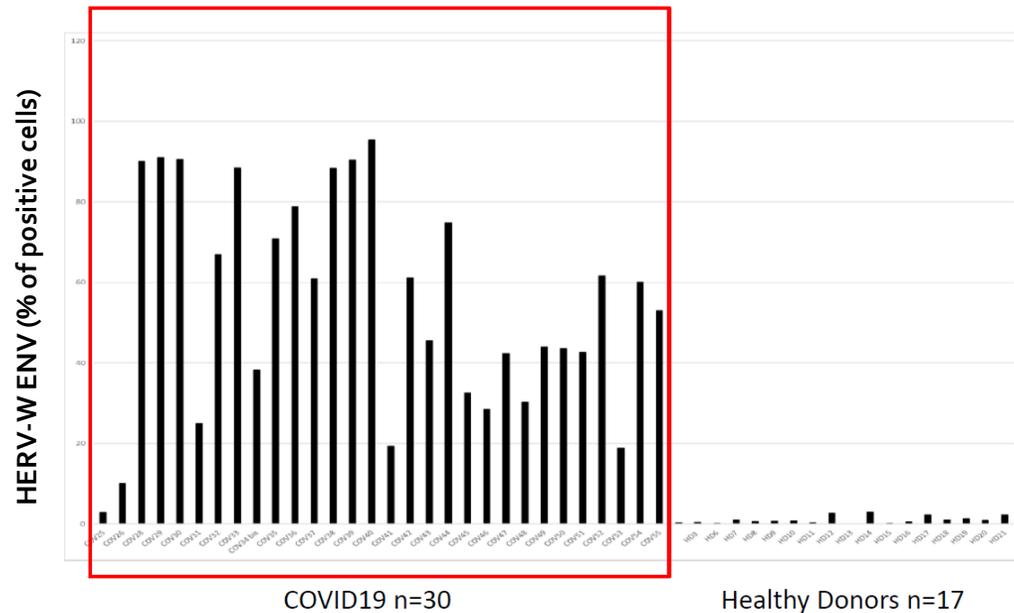
Conséquences implicites

Protéines hautement pro-inflammatoires contribuant à l'activation de TLR₄ et aux syndromes aigus.

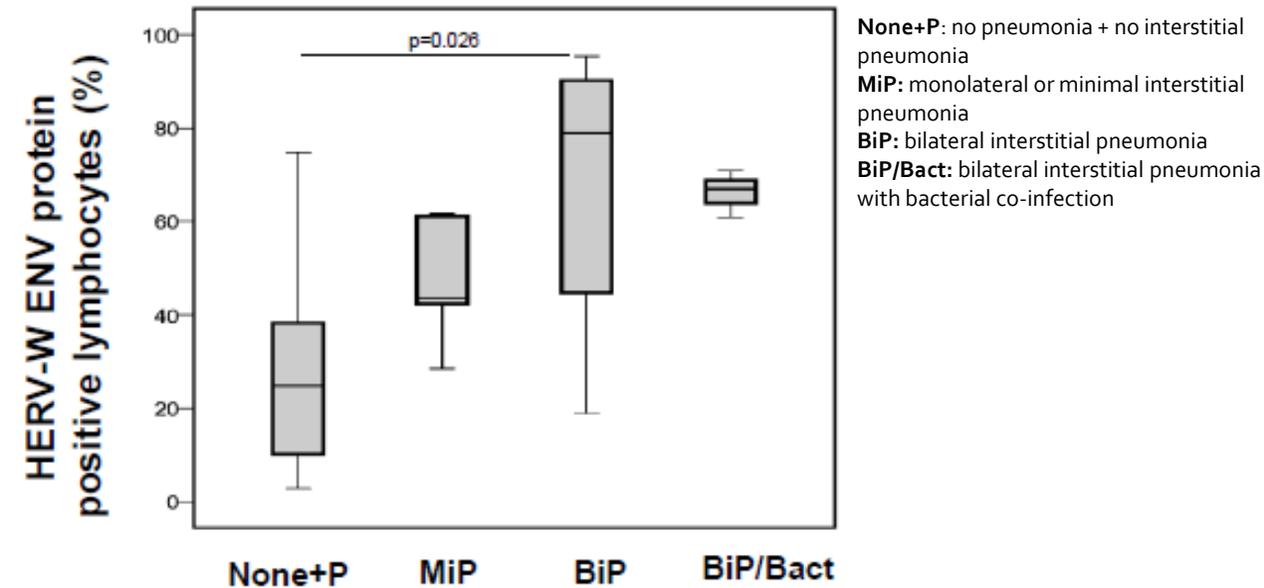
L'expression continue peut avoir des effets pathologiques à long terme, notamment sur les cellules du système nerveux.

La cohorte de l'Université de Rome "Tor Vergata" met en évidence le lien entre HERV-W ENV et COVID-19

Expression de protéine HERV-W ENV dans les lymphocytes (FACS)



Le niveau d'expression de HERV-W ENV est liée à la sévérité de la maladie



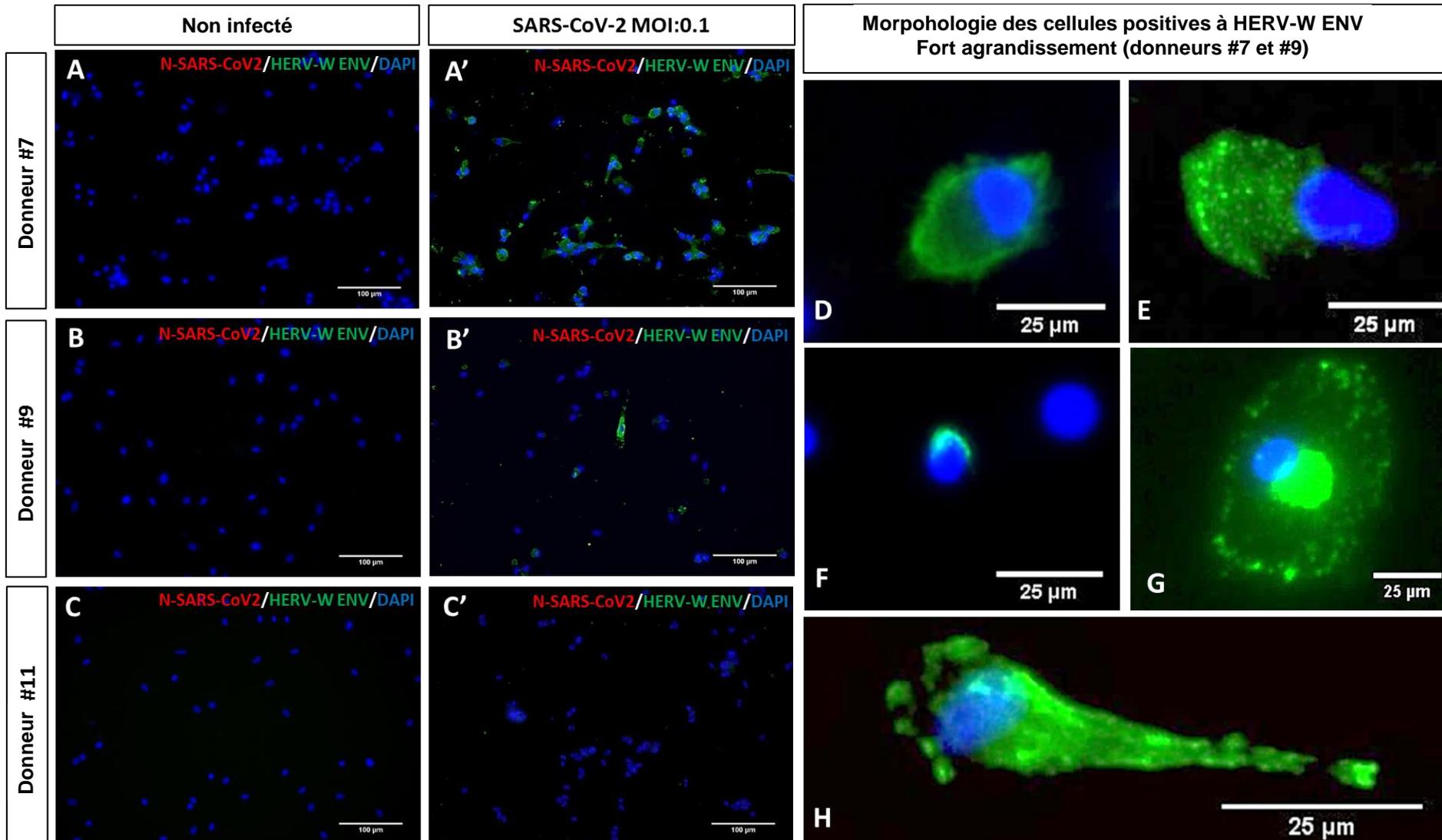
RESEARCH PAPER | VOL. 66, 103-111, APRIL 01, 2021

Evidence of the pathogenic HERV-W envelope expression in T lymphocytes in association with the respiratory outcome of COVID-19 patients

Emanuela Balestrieri¹ • Antonella Minutolo¹ • Vita Petrone • Marialaura Fanelli • Marco Iannetta • Vincenzo Malagnino • et al. [Show all authors](#) • [Show footnotes](#)

Source: University of Rome "Tor Vergata"; Balestrieri et al., EBioMedicine, April 2021

Immunodétection de HERV-W ENV dans des cultures primaires de PBMC de donneurs sains avec / et sans virus infectieux SARS-CoV-2

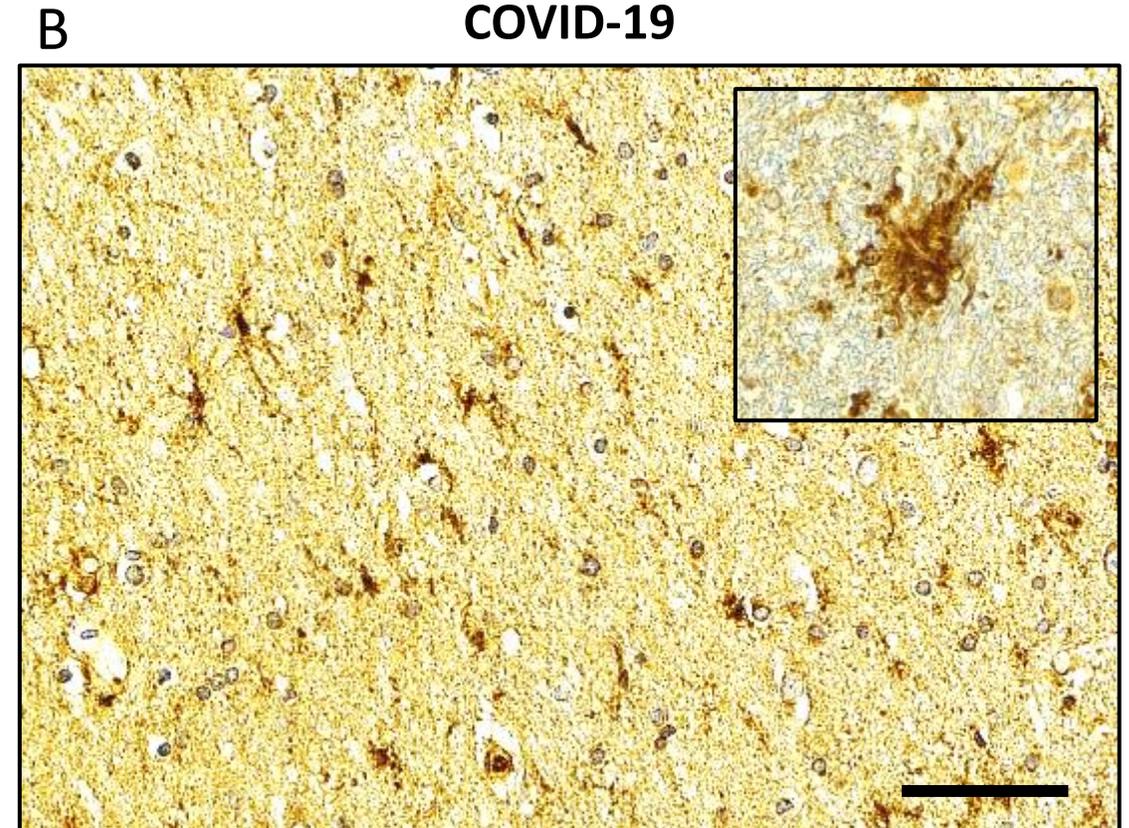
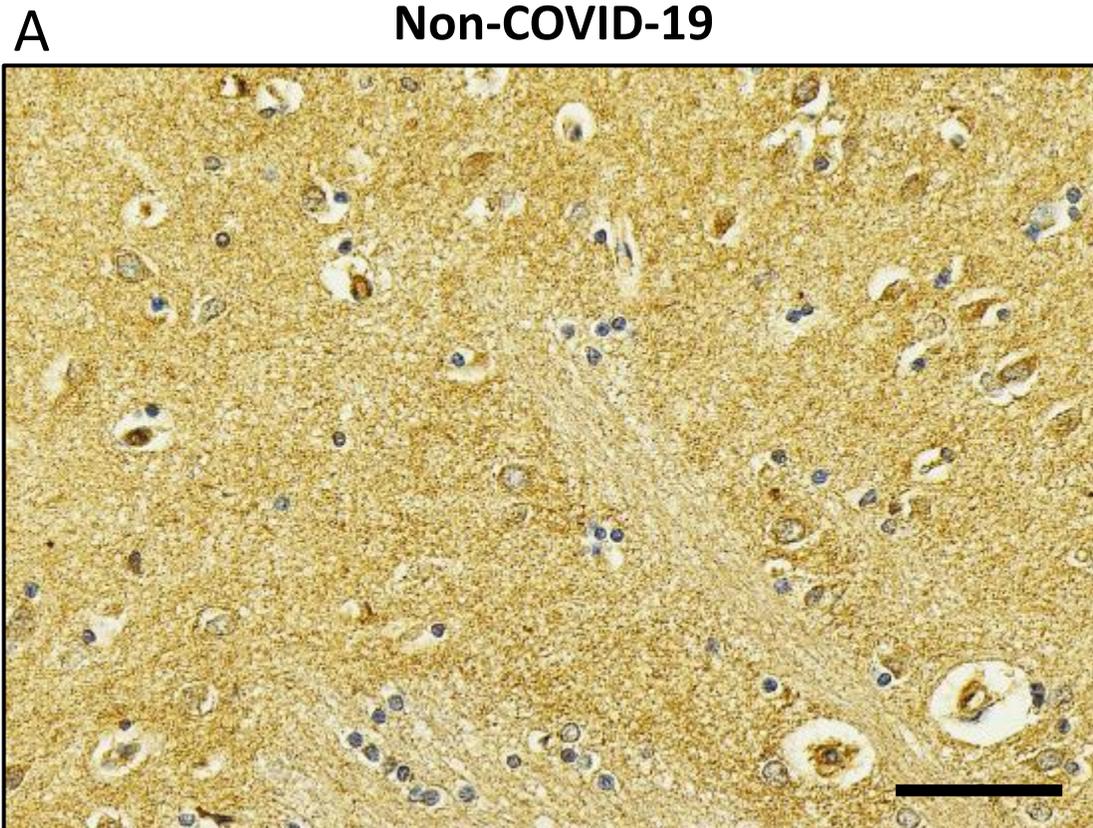


Des PBMCs de donneurs sains ont été inoculées (A'-C') ou pas (A-C) avec le virus SARS-CoV-2 virus (MOI: 0.1) et récoltées après 3 ou 7 jours . Pour chaque culture, des anticorps GN_mAb_Env01 et anti-N-SARS-CoV-2 ont été utilisés respectivement pour détecter HERV-W ENV (marquage en vert) et la protéine nucléocapside de SARS-CoV-2 (marquage rouge).

Les 3 donneurs présentés ici montrent des PBMC répondant avec peu de cellules positives : Donneur 7 au jour 7 (A, A') et Donneur 9 au jour 3 (B, B'); et une culture sans réponse du Donneur 11 au jour 7 (C, C'). Les aspects morphologiques différents des cellules positives à HERV-W ENV sont présentés ici avec un fort agrandissement (D-H). DAPI a été utilisé pour colorer les noyaux (marquage bleu).

Source:
<https://www.researchsquare.com/article/rs-301236/v1>

Activation de HERV-W dans le cerveau de patients atteints de COVID-19



# Case	Age/ Sex	PMI (hours)	Medical History
Control 6	54/M	15	Hypertension, Heart disease with prior myocardial infarction and coronary stent placement, Colorectal tumor resection

# Case	Age/ Sex	PMI (hours)	Medical History	Recent History	Days from symptom onset to death
Case 1	73/M	38	Hypertension Obesity	Pneumonia, Renal failure, Pericardial effusion, Arrythmia, Hospitalized for 8 days, Intubated for 3 days	16 days

De nombreux patients affectés par des syndromes neurologiques et psychiatriques post COVID continuent à exprimer W-ENV

A l'automne 2020, GeNeuro a initié des collectes prospectives d'échantillons avec des instituts académiques testant des patients souffrant de syndromes neurologiques et psychiatriques post COVID.

- Séries pilotes de Northwestern Hospital, USA
Charvet et al, medRxiv, 2022

<https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2023.03.31.23288003v1>

- Universidad Católica de Valencia, Spain

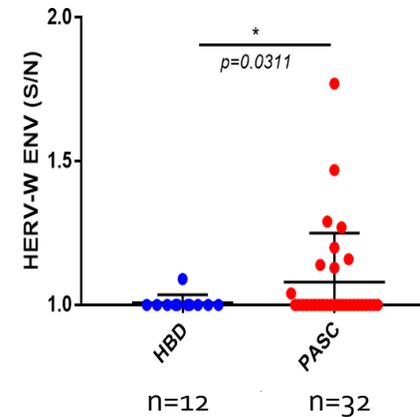
K. Gimenez Orenge et al, Frontiers in Immunology 2022

<https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2022.1020064/full>

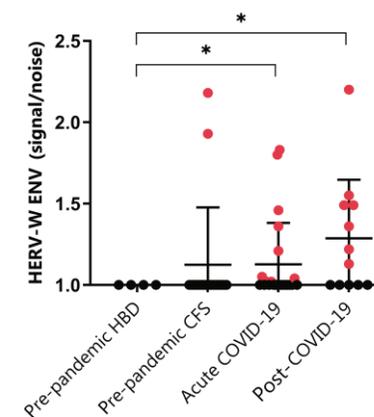
- Hôpital H. Mondor, Créteil, France (non illustré)

R. Tamouza et al., Nature Translational Psychiatry, 2023

<https://www.nature.com/articles/s41398-023-02575-3>



● Plasma negative for HERV-W ENV
● Plasma positive for HERV-W ENV



HERV-W ENV+

- +28% chez les patients PASC, avec
 - 67 % chez les patients hospitalisés
 - 19 % chez les patients non hospitalisés
- 1 donneur de sang sain positif (pas de dossier clinique)

Antigénémie HERV-W ENV

- sujets pré-pandémiques (ppHBD, n=4)
- cas de syndrome de fatigue chronique (CFS, n=17),
- COVID-19 aiguë (n=22),
- état post-COVID-19 (n=12).

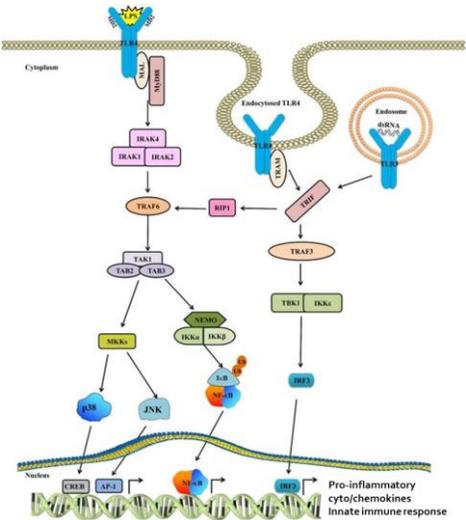
La protéine W-ENV protein est pathogène

La protéine W-ENV n'est présente qu'en cas de maladie

Elle active l'immunité innée par l'intermédiaire du TLR₄

Elle est directement pathogène pour les cellules du système nerveux

W-ENV est un agoniste puissant des récepteurs TLR₄, ce qui entraîne une hyperstimulation des voies pro-inflammatoires du système immunitaire inné.



- Un agoniste infectieux classique, comme le LPS des bactéries, peut être éliminé par la réponse immunitaire adaptative.
- L'agoniste W-ENV endogène dont l'expression persiste est toléré en tant que soi (autoantigène).

La stimulation excessive ou chronique de TLR₄ par W-ENV peut entraîner:

- Dysfonctionnement des cellules endothéliales et réponse inflammatoire
- Inflammation locale induite par les tissus/macrophages
- Altération directe des fonctions des cellules TLR₄+ non immunes (réparation de la myéline, sécrétion d'insuline)
- Auto-immunité contre les auto-antigènes exprimés localement et libérés par les cellules affectées.

Yesudhas 2014. Multiple Roles of TLR₄ in Colorectal Cancer. *Front. Immunol.* 5: 334.

Sources:

Firouzi et al.. 2003. MSRV particles cause T lymphocyte-dependent death with brain hemorrhage in humanized SCID mice model. *J Neurovirol* 9:79-93.

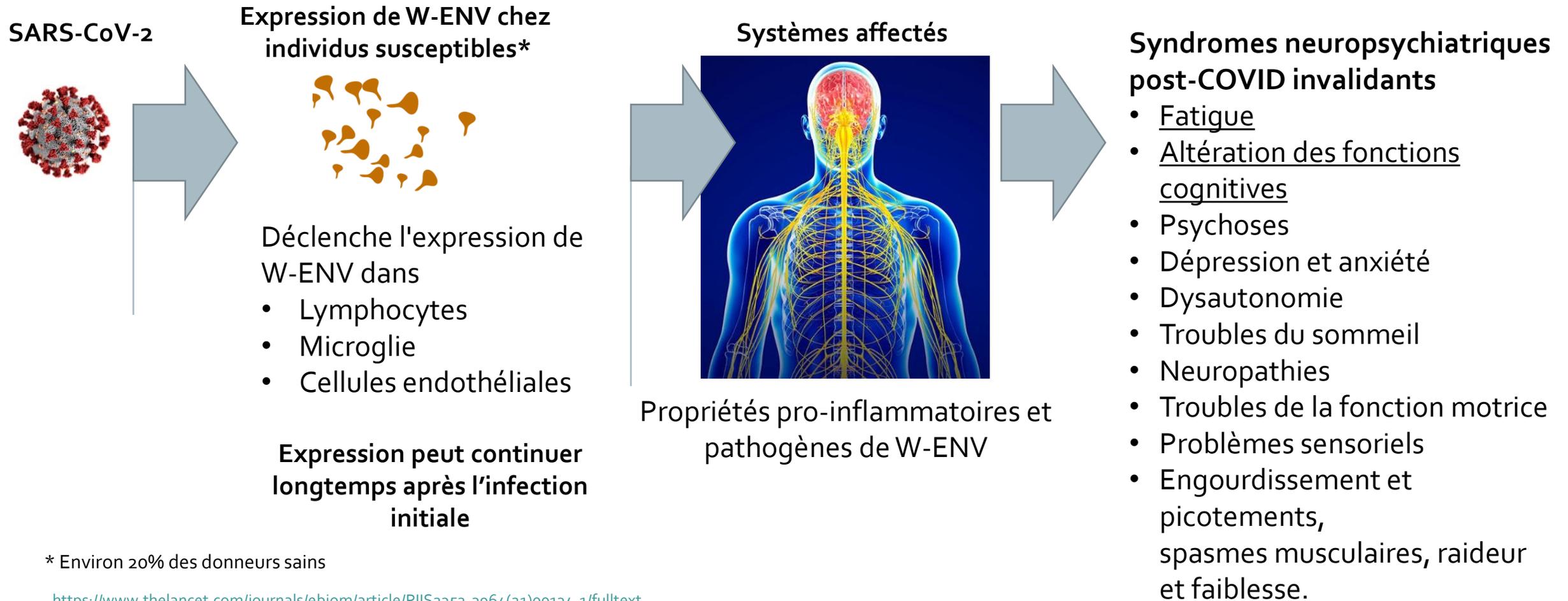
Perron et al. 2013. HERV-W protein activates innate immunity and promotes experimental allergic encephalomyelitis in mice. *PLoS One* 8:e80128.

Duperray et al.. 2015. Inflammatory response of endothelial cells to HERV-W ENV is mediated by TLR₄. *Int Immunol* 27:545-553.

Rolland et al. 2006. HERV-W ENV activates innate immunity through CD14/TLR₄ and promotes Th1-like responses. *J Immunol* 176:7636-7644.

Levet et al. 2017. An ancestral retroviral protein identified as a therapeutic target in type-1 diabetes. *JCI Insight* 2(17) DOI: 10.1172/jci.insight.94387

W-ENV : un lien clé entre le SARS-CoV-2 et les syndromes invalidants dont souffrent les patients post-CoVID



* Environ 20% des donneurs sains

[https://www.thelancet.com/journals/ebiom/article/PIIS2352-3964\(21\)00134-1/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/ebiom/article/PIIS2352-3964(21)00134-1/fulltext)

<https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2022.01.18.21266111v2>

[https://www.thelancet.com/journals/ebiom/article/PIIS2352-3964\(21\)00156-0/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/ebiom/article/PIIS2352-3964(21)00156-0/fulltext)

Approche de médecine de précision au service de la population post-COVID

Le Post- est reconnu comme une nouvelle urgence de santé publique.

GeNeuro a entièrement recruté un essai clinique de phase 2 randomisé, contrôlé par placebo, basé sur des biomarqueurs, portant sur 200 patients et évaluant l'effet du traitement par temelimab sur l'évolution des symptômes cliniques post-COVID.

Résultats attendus en juin 2024, potentiellement déterminants en cas de succès

Essai soutenu financièrement par l'Office fédéral suisse de la santé publique et la Banque européenne d'investissement.

Connaissances émergentes sur le post-COVID

Principales catégories de symptômes

- **Déficience cognitive :**
 - brouillard cérébral
 - problèmes de mémoire
 - troubles de l'humeur, psychose
- **Dysfonctionnement du système nerveux autonome**
 - dysautonomie
 - tachyarythmie cardiaque
- **Intolérance à l'effort**
 - Problèmes respiratoires (désaturation en oxygène)
 - Malaise après effort

Causes possibles (non mutuellement exclusives)

- Les dommages acquis au cours de la **phase aiguë** sont permanents (par exemple, les micro-AVC).
- **Infection virale persistante** (permanence de particules virales modifiées ; non infectieuse, mais provoquant une réaction immunitaire)
- **Dérèglement à long terme du système immunitaire**, après l'élimination du virus (créant une forme de maladie auto-immune) **qui peut être alimentée par l'expression continue de W-ENV chez 1/3 des patients**

Dans l'essai clinique de phase II mené par GeNeuro contre le COVID long, plus d'1/3 des patients dépistés étaient positifs au W-ENV.

Expérience concrète de l'essai clinique

- **1 092 patients** sévèrement affectés par des symptômes neuropsychiatriques (fatigue sévère, problèmes cognitifs) ont signé un consentement éclairé et ont été testés pour W-ENV dans leur sang.
- **36% des 1 092 patients testés étaient positifs à W-ENV**
- Seuls les patients positifs à W-ENV et répondant à tous les autres critères d'inclusion ont été randomisés dans l'essai.
- Au total, **203 patients** ont été randomisés
- Les premiers résultats sur les mesures cliniques de la fatigue, de la qualité de vie et de la cognition sont attendus pour **juin 2024**.

Le test W-ENV

- *Développé par GeNeuro, qui en détient les droits*
- *Basé sur le système automatisé numérique de détection capillaire Western-Blot de Bio-Techne*
- *Pour le présent essai clinique, le test a été mis en place à la plateforme We-Met de l'INSERM à Toulouse, où tous les échantillons ont été testés.*
- *En cours d'industrialisation en partenariat avec Bio-Techne, dans le but de développer des "kits" pouvant être utilisés par des laboratoires spécialisés décentralisés pour la phase III et l'accès au marché.*



Une approche de médecine de précision : tester la présence de W-ENV permet de traiter les patients susceptibles de bénéficier du temelimab.

Convertir une situation chaotique

- Des populations de patients post-COVID hétérogènes
 - Diversité dans le profil « COVID aigu »
 - Diversité dans le profil de vaccination
 - Diversité des symptômes post-COVID
 - Diversité dans le délai depuis l'infection COVID
- Un potentiel de causes multi-factorielles
 - Effet Nocebo
 - Prédispositions psychiatriques
 - Délai de récupération
 - Causes possibles de régulation immunitaire, y compris l'expression de W-ENV

W-ENV +/-

Patients pour lesquels le traitement est pertinent: population positive à W-ENV

- Des patients qui expriment la cible pathogène, et sont donc éligibles à recevoir et plus susceptibles de bénéficier du traitement

Et

- Qui présentent des symptômes neuropsychiatriques sévères handicapant leur conduite de la vie quotidienne et de leurs activités professionnelles (cognition ou fatigue)

Mais en excluant

- Les patients ayant présenté des signes et symptômes incluant une modification du niveau de conscience, des crises, des troubles du mouvement ou des déficits neurologiques focaux en raison d'encéphalite, d'un nouvel AVC ou d'un traitement reçu pendant la phase aiguë

Le temelimab est l'option thérapeutique pour neutraliser les dommages causés par HERV-W ENV chez les patients atteints de Post-COVID.

Une option sûre pour neutraliser HERV-W ENV

- Anti-corps recombinant humanisé IgG₄
- Se lie avec une grande affinité à HERV-W ENV (K_d = 2,2 nM) et neutralise la neurotoxicité
- NOAEL chez les primates de 300mg/kg en administrations hebdomadaires pendant 6 mois
- Plus de 450 années-patients de données suggèrent que le traitement est sûr et très bien toléré (G. Kornmann et Al, Drug Saf. 2020 Dec)

En cours pour fournir des résultats en juin 2024

- Protocole approuvé pour l'essai post-COVID en CH, I, E et au Royaume-Uni
- Deux réunions réussies du Comité indépendant de surveillance des données (IDMC), y compris une analyse intermédiaire en aveugle pour la sécurité, la futilité ou l'efficacité écrasante après que 100 patients aient été traités pendant 3 mois en novembre 2023:
 - Aucun signal de sécurité dans l'essai à ce jour
 - **Recommandation de l'IDMC : "L'étude devrait se poursuivre sans modifications"**

Essai COVID Long en cours, soutenu par la BEI et une subvention du gouvernement suisse

IMP	Temelimab + traitement standard (TS) contre TS seul
Population	Patients Post-COVID positifs à W-ENV , présentant des symptômes neuropsychiatriques graves entravant la vie quotidienne et les activités professionnelles, à l'exclusion des patients ayant nécessité un traitement aux soins intensifs pendant la phase aiguë.
Phase	Phase II
Design	Étude randomisée, contrôlée par placebo, multicentrique Recrutement de patients souffrant de symptômes neuropsychiatriques graves ; confirmation par biomarqueur de la présence de W-ENV Au cours de la phase II, les participants recevront du temelimab par voie intraveineuse (IV) à la dose de 54 mg/kg toutes les 4 semaines pendant 6 mois, ou un placebo, tous deux en plus du traitement standard (TS).
Taille de l'échantillon	Phase II : 200 patients randomisés 1:1 (temelimab ou placebo, les deux en plus du TS) Recrutement de 203 patients finalisé en novembre 2023
Critère d'évaluation principal	Primaire : Fatigue • Changement individuel depuis l'entrée dans l'étude pour : T-score PROMIS Fatigue SF7a Secondaires : • Batterie de mesures cognitives fondées sur les tests BAC • Symptômes neuropsychiatriques rapportés par les patients, couvrant cognition, fatigue, anxiété, dépression, qualité de vie, etc.)
Programme de visite	Visites programmées : une fois toutes les 4 semaines Suivi : à confirmer.
Caractéristiques spéciales	L'analyse intermédiaire par le CICD, sur la sécurité, la futilité ou l'efficacité remarquable, sur la base des données ouvertes de 91 patients traités pendant 3 moi, a conclu que « L'étude doit continuer sans modifications ».



Résultats principaux attendus en juin 2024

CICD : Comité Indépendant de Contrôle des Données

L'Essai Clinique évalue les effets de temelimab contre placebo sur des critères cliniques

Le temelimab comme traitement modificateur de la maladie chez des patients présentant des symptômes neurologiques, neuropsychologiques et psychiatriques (= neuropsychiatriques) dans le cadre du syndrome post-COVID-19 ou Postacute Sequelae of COVID-19 (PASC)

Principal: critère clinique

- Le critère d'évaluation principal est l'apparition d'une amélioration de la fatigue, mesurée par une diminution de plus de 3 points du score PROMIS Fatigue SF 7a (Patient-Reported Outcomes Measurement Information System Fatigue Short Form 7a), à la semaine 24 par rapport à l'état initial.
- Doit avoir un $p < 0,05$ avec une différence de 20 % entre le bras temelimab et le bras placebo.

Critères secondaires

- Évaluer l'efficacité du traitement par le temelimab associé à un SoC par rapport à un SoC seul sur une période de 6 mois sur les mesures de la cognition, de la fatigue, de l'anxiété, de la dépression, de l'incapacité/du handicap fonctionnel et de la qualité de vie des patients atteints de PASC.
- Évaluer la sécurité et la tolérance du temelimab chez les patients atteints de PASC.

Critères exploratoires - biomarqueurs

- Évaluer l'efficacité du temelimab sur le profil des biomarqueurs neuroinflammatoires et des biomarqueurs HERV.
- Déterminer les caractéristiques pharmacocinétiques du temelimab après administration intraveineuse (IV) répétée.

En cas de succès, le temelimab bénéficiera d'une opportunité exceptionnelle pour être rapidement mis à disposition des patients

Répondre au Besoin des Patients

- Il y a un besoin médical fort et incontestable avec des coûts sociaux et économiques très élevés.
- Pourtant, les patients souffrent très souvent de l'absence de reconnaissance de leur maladie, comme le rapportent les associations de patients.
- Comme observé dans l'essai clinique, le test W-ENV "objective" la maladie puisque W-ENV n'est présent que dans les cas de maladie.
- Des associations organisées, utilisant efficacement les réseaux sociaux, et qui ont contribué au recrutement de l'essai clinique.

Manque de Traitements de Fond

- Les grandes sociétés ont été découragées par l'extrême complexité du recrutement dans l'indication post-COVID
 - Multiplicité des statuts des patients pendant la phase aiguë
 - Multiplicité des contextes de vaccination
 - Multiplicité des symptômes associés au post-COVID
 - Multiplicité des causes potentielles qui seraient confondantes par rapport à une thérapie
- Utilisation de traitements symptomatiques pour répondre aux affections diverses dont souffrent les patients

Procédures d'Autorisation Rapide Accessibles

- Les organisations ad-hoc créées pour la pandémie sont toujours en place au niveau de la réglementation (par exemple, la Task Force d'Urgence de l'EMA).
- Les syndromes post-COVID sont un problème sans solution, et il n'y a pas de standard de traitement.
- Les associations de patients bien organisées pressent les régulateurs pour qu'ils présentent des propositions.
- GeNeuro est déjà en contact avec les régulateurs dans le but de valider la voie et les critères soutenant un accès précoce.

Le Test Définit le Marché Potentiel: >1/3 des ~8 Millions de Patients Affectés

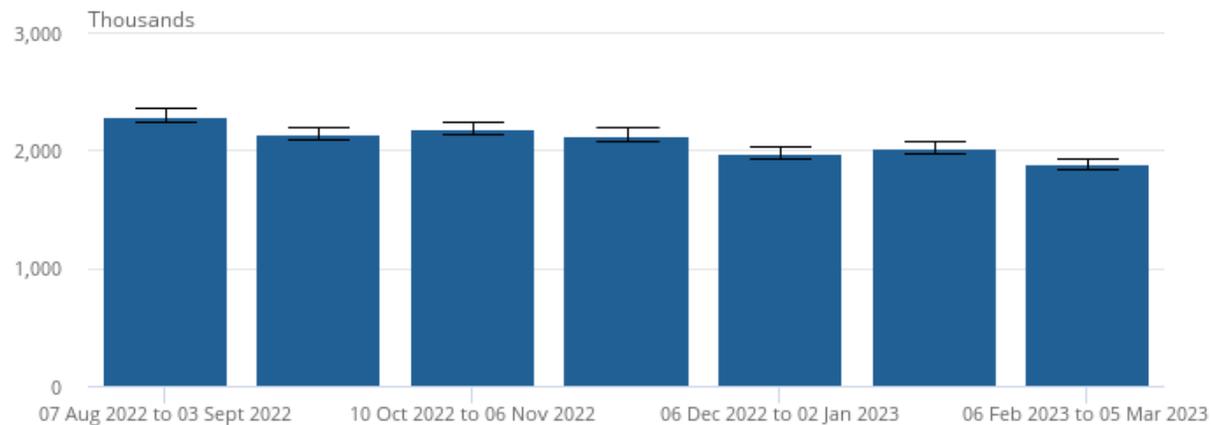
- Le test W-ENV a prouvé sa robustesse dans le cadre de l'essai clinique, et été utilisé sur plus de 1'000 patients post-COVID
- GeNeuro travaille avec Bio-Techne pour le simplifier et en faire un kit, qui serait utilisable pour fournir un diagnostic par des laboratoires certifiés
- Validation de la simplification prévue dans l'essai clinique en cours
- Le déploiement du test ouvre le marché, la principale contrainte deviendrait la fabrication d'anticorps

Le Post-COVID : un problème majeur de santé publique

Etude COVID Long au Royaume Uni, mars 2023

Figure 1: 1,9 million de personnes déclaraient souffrir de COVID long au 5 mars 2023

Estimated number of people living in private households with self-reported long COVID of any duration, UK, four-week periods ending 3 September 2022 to 5 March 2023



Caractéristiques	Prévalence
Population déclarant un COVID Long – ménages privés	1,9 mio (2.9%)
Délai depuis la première infection COVID-19 confirmée / soupçonnée	
< 12 semaines	83,000 (4%)
≥ 12 semaines	1,7 mio (92%)
≥ 1 an	1,3 mio (69%)
≥ 2 ans	762,000 (41%)
Symptômes les plus communs	
Fatigue	72%
Difficulté à se concentrer	51%
Douleurs musculaires	49%
Essoufflement	48%

Source: Coronavirus (COVID-19) Infection Survey (CIS) from the Office for National Statistics

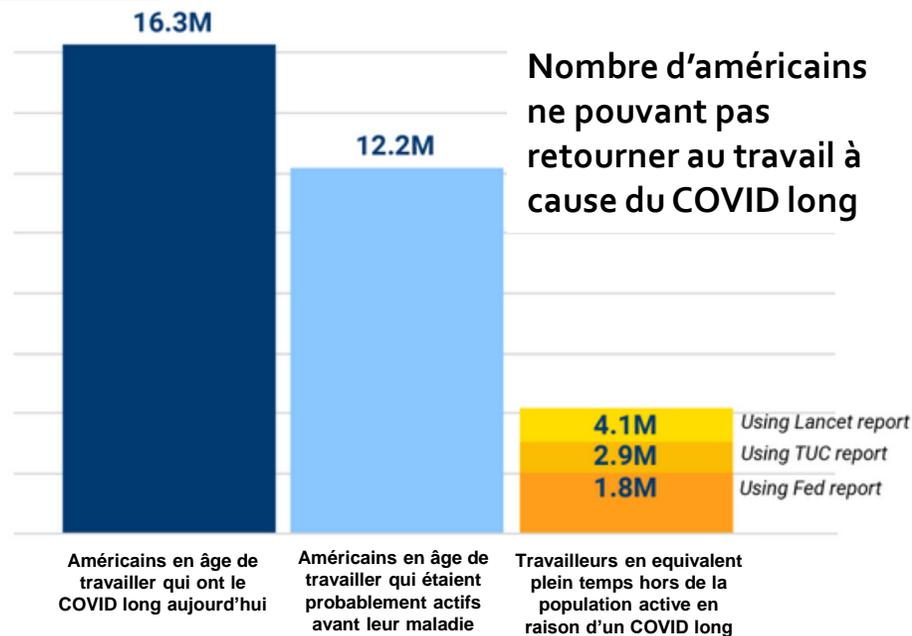
Post-COVID: un énorme et mesurable impact social et économique

nature reviews microbiology

Daily briefing: At least 65 million people have long COVID

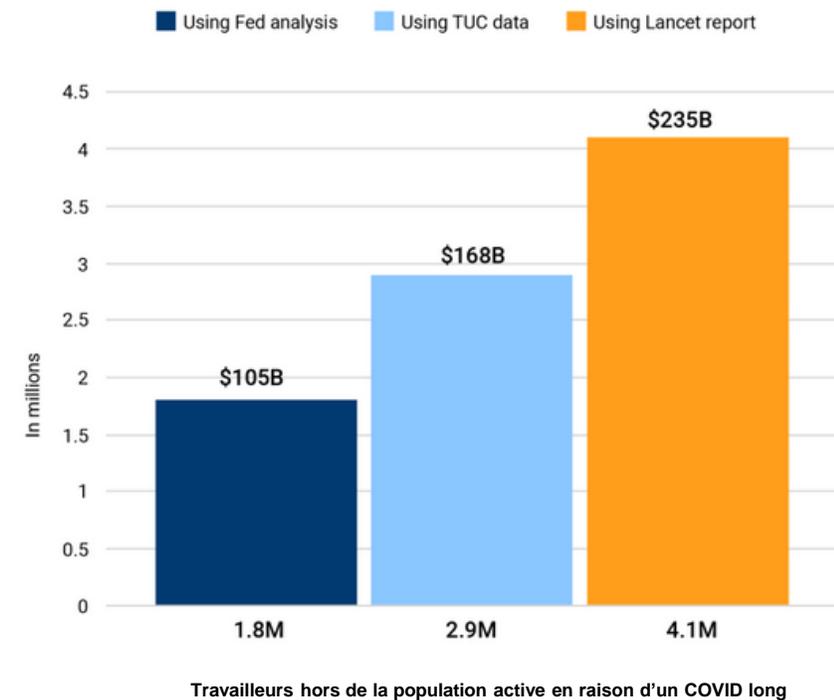
Une étude estime que 10% des personnes infectées par SARS-Cov-2 dans le monde auront des symptômes durables

Aux USA:



Brookings Metro

Salaires annuels perdus en raison du COVID long



Sources: Nature Reviews Microbiology – Jan. 17, 2023 –

Brookings Metro report Aug. 2022 - <https://www.brookings.edu/research/new-data-shows-long-covid-is-keeping-as-many-as-4-million-people-out-of-work/>

GeNeuro prépare le succès de son essai clinique post-COVID en juin 2024

- Réglementation
 - GeNeuro discute déjà avec les régulateurs des conditions dans lesquelles des autorisations temporaires d'utilisation du temelimab pourraient être possibles.
 - Phase III de confirmation pour une utilisation mondiale
- Diagnostic compagnon
 - Le test actuel est en cours d'"industrialisation" en partenariat avec Bio-Techne, dans le but de développer des "kits" pouvant être utilisés par des laboratoires décentralisés spécialisés pour la phase III et à des fins commerciales.
- Production
 - Le processus de production actuel du temelimab repose déjà sur des lots de 5 000 litres
 - Discussions avec les principaux CDMO pour augmenter la capacité après les résultats.
- Distribution
 - Des partenariats sont nécessaires pour assurer la distribution mondiale du test et du traitement.

Opportunité dans la Sclérose Latérale Amyotrophique (SLA)

Mode d'action nouveau et très prometteur dans une indication orpheline

Développé grâce à un partenariat de recherche depuis 2017 avec le National Institute of Neurological Disorders and Stroke (NINDS) des Etats-Unis.

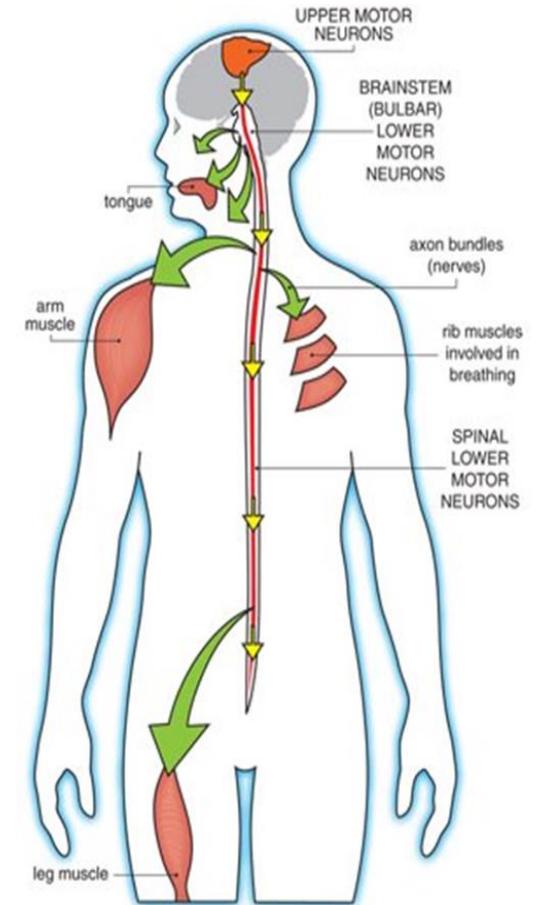
Un médicament candidat de haute qualité avec une voie claire vers les essais cliniques

GeNeuro ambitionne de changer le paradigme du diagnostic & du traitement dans la SLA sporadique

La sclérose latérale amyotrophique (SLA, ou maladie de Charcot), est une maladie neurodégénérative progressive qui affecte les neurones moteurs supérieurs et inférieurs, entraînant une faiblesse musculaire progressive, un amaigrissement et, finalement, une défaillance de la fonction respiratoire et la mort.

- La SLA est un diagnostic clinique, il n'y a pas de test unique permettant de diagnostiquer définitivement la SLA (sporadique)
- Les symptômes comprennent l'atrophie musculaire, la faiblesse, les fasciculations, la dysphagie, la dysarthrie, la dyspnée.
- La durée de survie moyenne étant de 2 à 5 ans après l'apparition de la maladie.
- Il y a peu d'options de traitements et aucun n'est curatif.

L'objectif de GeNeuro est de développer une approche de médecine de précision basée sur biomarqueur pour prévenir ou ralentir la destruction des motoneurones dans les formes sporadiques de SLA.



Masrori P and Van Damme P., Eur J Neurol. 2020
Brown RH, Al-Chalabi A, N Engl J Med. 2017

Deux publications du NIH dans une revue scientifique de référence décrivent une nouvelle approche pour traiter la Sclérose Latérale Amyotrophique (SLA) sporadique



Human Endogenous Retrovirus K Envelope in Spinal Fluid of Amyotrophic Lateral Sclerosis Is Toxic

J. Steiner et al, July 2022

Results

We observed that recombinant HML-2 Env protein caused neurotoxicity resulting in neuronal cell death, retraction of neurites, and decreased neuronal electrical activity. Injection of the Env protein into the brains of mice also resulted in neuronal cell death. HML-2 Env protein was also found in the cerebrospinal fluid of patients with sporadic ALS. The neurotoxic properties of the Env and the cerebrospinal fluid could be rescued with the anti-Env antibody. The Env was found to bind to CD98HC complexed to $\beta 1$ integrin on the neuronal cell surface. Using a panel of compounds to screen for their ability to block Env-induced neurotoxicity, we found that several compounds were protective and are linked to the $\beta 1$ integrin pathway.

Interpretation

HERV-K Env is released extracellularly in ALS and causes neurotoxicity via a novel mechanism. Present results pave the way for new treatment strategies in sporadic ALS. ANN NEUROL 2022

Antibody Response to HML-2 May Be Protective in Amyotrophic Lateral Sclerosis

M. Garcia-Montojo et al., July 2022

Results

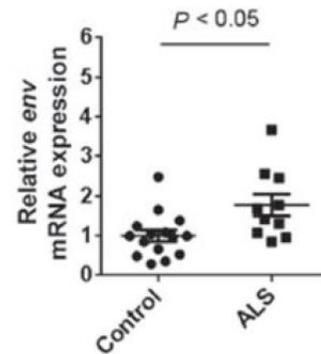
Antibodies in the sera of ALS individuals recognized more HML-2 env peptides compared to healthy controls ($p < 0.0001$). ALS individuals had higher levels of HML-2 than healthy donors ($p = 0.02$) and higher antibody levels against a select HML-2 env peptide compared to healthy donors or individuals with multiple sclerosis ($p < 0.0001$). 55.14% of ALS compared to 21.16% of healthy donors and 13.10% of MS individuals had antibodies against the HML-2 peptide (AUC = 0.769, $p < 0.0001$). Levels of extracellular HML-2 DNA in serum ($p = 0.02$) and the number of HML-2 env peptides recognized by ALS sera ($p = 0.02$) correlated with disease duration. Among ALS individuals, lower levels of HML-2 antibodies were associated with a definite diagnosis per EL Escorial criteria ($p = 0.03$), and with a lower predicted ($p = 0.02$) and observed survival ($p = 0.03$).

Interpretation

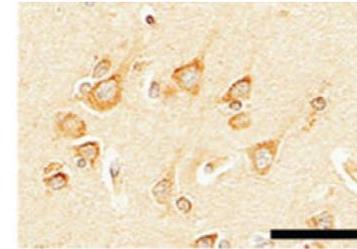
There is a differential antibody response against specific epitopes of HML-2 env in ALS and controls, suggesting epitope spreading, likely due to persistent antigenic exposure following reactivation of the viral genes. Low levels of antibodies to HML-2 env in ALS are associated with poor prognosis and decreased survival probability. ANN NEUROL 2022

Principaux résultats de la recherche conjointe GeNeuro-NINDS

- HERV-K ENV est détectée dans le LCR de patients SLA

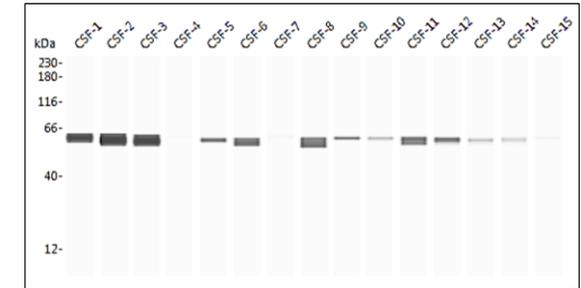


Neurones de Cortex Frontal

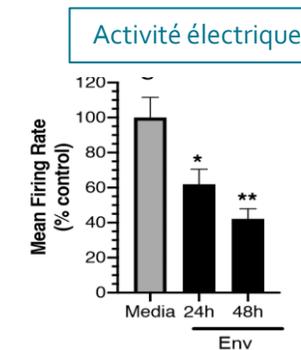
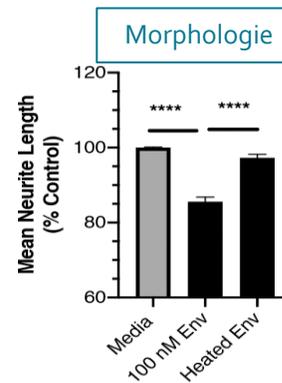
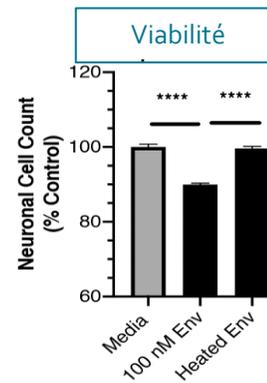


Détection de la protéine K-Env dans les tissus cérébraux de patients SLA

LCR de patients SLA sporadique

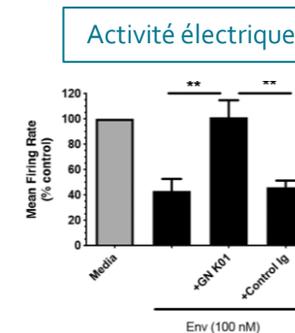
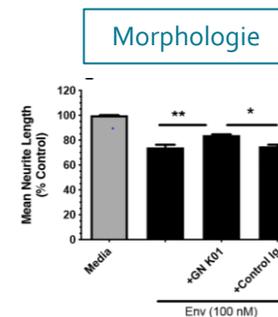
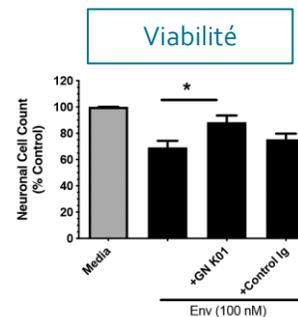


- La protéine HERV-K ENV est neurotoxique



→ Les protéines recombinantes K-Env (y c. les protéines glycosylées et non glycosylées à environ 8 µg/mL) déclenchent la rétraction des neurites, la mort neuronale et perturbent l'activité électrique spontanée dans des neurones humains en culture.

- Preuve de concept préclinique pour Hu-GNK301 contre la SLA



GNK01 préserve les neurones humains des propriétés neurotoxiques induites par le recombinant K-Env

L'importance cruciale de la médecine de précision dans la lutte contre la SLA

Les besoins médicaux non satisfaits dans la SLA représentent un défi majeur pour les patients et leurs familles.

- Plus de 10'000 nouveaux cas de SLA par an dans le monde, avec plus de 100'000 patients en tout
- La SLA est diagnostiquée par exclusion, il n'y a pas de test unique qui puisse diagnostiquer définitivement la SLA
- La SLA est toujours fatale, avec une durée de survie Moyenne de 2-5 ans après diagnostic

Les premiers pas ont été faits dans le domaine de la SLA familiale : diagnostic -> traitement

- Les cas familiaux ouvrent la voie au diagnostic et au traitement (par exemple, Tofersen de Biogen).
- Aucune solution pour les patients sporadiques, qui représentent 90 % des cas de SLA.

GeNeuro vise à introduire un nouveau paradigme dans la SLA sporadique : diagnostic -> traitement

- Détection de la protéine K-ENV dans le LCR des patients atteints de SLA sporadique.
- Administration de l'anticorps monoclonal GNK301, qui a démontré sa capacité à neutraliser l'action pathogène de la protéine K-ENV sur les motoneurones.
- Approche développée au NINDS et soutenue par les principaux experts dans le domaine de la SLA.

Une voie claire vers un IND

- Caractérisation et sélection d'un anticorps humanisé
Terminé
- Caractérisation et sélection de clones d'IgG₄ humanisé, kappa, première production non GMP.
Terminé
- Synopsis pour un essai de Phase I/II développé avec le NINDS
En préparation
- Evaluation du mode d'administration dans des études pré-cliniques
En cours, sous confidentialité

Prochaines étapes

- Transfert de Banque de à CDMO pour la génération de MCB
- Développement du processus de fabrication et de la formulation chez CDMO
- Études de sécurité non cliniques
- Interactions réglementaires (FDA) en 2024

RCB : Research Cell Bank / Banque de Cellules de Recherche ; CDMO : Contract Development and Manufacturing Organization / Société de Développement et Production;
MCB : Master Cell Bank / Banque de Cellules Primaire IND: Investigational New Drug Application / Demande de nouveau médicament expérimental



Merci de votre attention !

Informations de contact

www.geneuro.com

Jesús Martin-García | CEO

jmg@geneuro.com

Tél : +41 22 552 4800