

The background of the slide features a close-up, high-angle photograph of two feet stepping onto a sandy surface. The sand is bright yellow and textured, with shadows cast by the feet. The image is framed by dark, irregular shapes that resemble footprints or the edges of a frame.

CHARCOT-MARIE-TOOTH

LA THÉRAPIE GÉNIQUE DÉCODÉE PAR LE NEUROLOGUE

Dre Agustina Lascano, PhD, PD
Service de Neurologie
Hôpitaux Universitaires de Genève

Journée ASRIMM
CHUV - Lausanne
25 septembre 2025

Conflit d'intérêt

- Consulting pour ADC Therapeutics, Alexion
- Advisory Board pour Argenx, Johnson & Johnson, Roche, AMGEN, Alexion
- Présentatrice pour Sanofi, CSL Behring (webinar), UCB
- Affiliations académiques (ci-dessous)

Du diagnostic génétique à la délivrance génique



Les deux dernières décennies du XXe siècle ont été marquées par deux grandes avancées en recherche biomédicale:

La séquence du génome humain permet d'identifier les causes génétiques des maladies, tandis que les vecteurs viraux offrent les moyens de délivrer ces gènes dans les cellules hôtes.



1- L'utilisation des virus comme outils pour obtenir une expression génique efficace et stable dans les cellules hôtes.



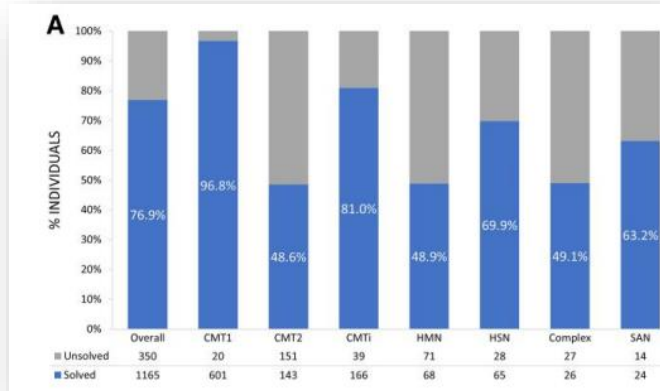
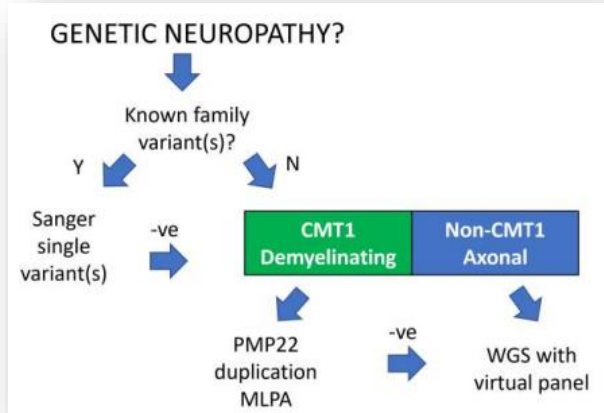
2- L'émergence de techniques comme le séquençage à haut débit qui ont permis de cartographier l'ensemble du génome humain (**whole-genome sequencing - WGS**).



Séquençage de l'ensemble du génome (WGS) et CMT

Quels patients sont éligibles au séquençage à haut débit ?

Quelle est la performance diagnostique ?



Hôpitaux
Universitaires
Genève

Cipriani V, Vestito L, Magavern EF, Jacobsen JOB, Arno G, Behr ER, Benson KA, Bertoli M, Bockenhauer D, Bowl MR, Burley K, Chan LF, Chinnery P, Conlon PJ, Costa MA, Davidson AE, Dawson SJ, Elhassan EAE, Flanagan SE, Futema M, Gale DP, García-Ruiz S, Corcia CG, Griffin HR, Hambleton S, Hicks AR, Houlden H, Houlston RS, Howles SA, Kleta R, Lekkerkerker I, Lin S, Liskova P, Mitchison HH, Morsy H, Mumford AD, Newman WG, Neatu R, O'Toole EA, Ong ACM, Pagnamenta AT, Rahman S, Rajan N, Robinson PN, Ryten M, Sadeghi-Alavijeh O, Sayer JA, Shovlin CL, Taylor JC, Teltsh O, Tomlinson I, Tucci A, Turnbull C, van Eerde AM, Ware JS, Watts LM, Webster AR, Westbury SK, Zheng SL, Caulfield M, Smedley D. Rare disease gene association discovery in the 100,000 Genomes Project. Nature. 2025 Feb 26. doi: 10.1038/s41586-025-08623-w. Epub ahead of print. PMID: 40011789.

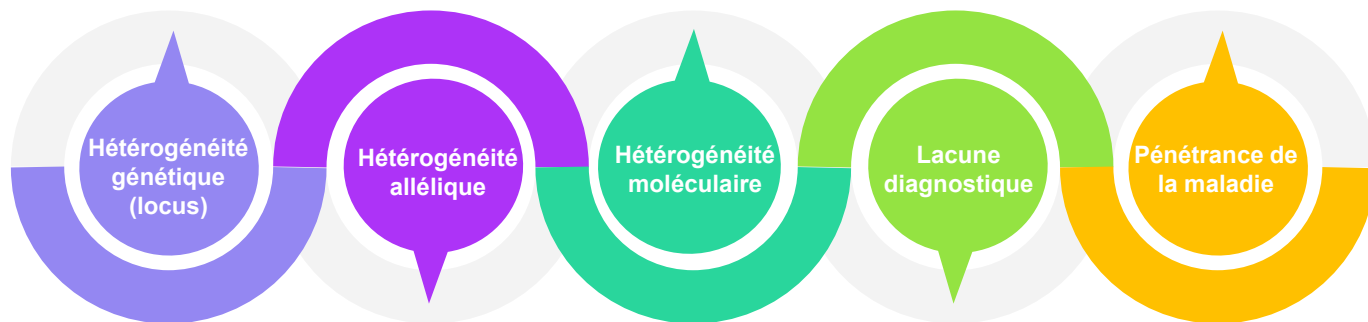
Record CJ, Reilly MM. Lessons and pitfalls of whole genome sequencing. Pract Neurol. 2024 Jul 16;24(4):263-274. doi: 10.1136/pn-2023-004083. PMID: 38548322.

WGS dans la CMT : limites et défis à relever

Un grand nombre de gènes sont impliqués dans la maladie (102 gènes ont été formellement associés à la CMT*).

≈ 40-50 % des cas sont attribués à la duplication du gène PMP22 sur le chromosome 17 (17p12). Le 50% restant sont dus à des Indel, SNV,...

Bien que la pénétrance soit complète, le principal défi du WGS reste l'interprétation des variants de signification incertaine (VUS).

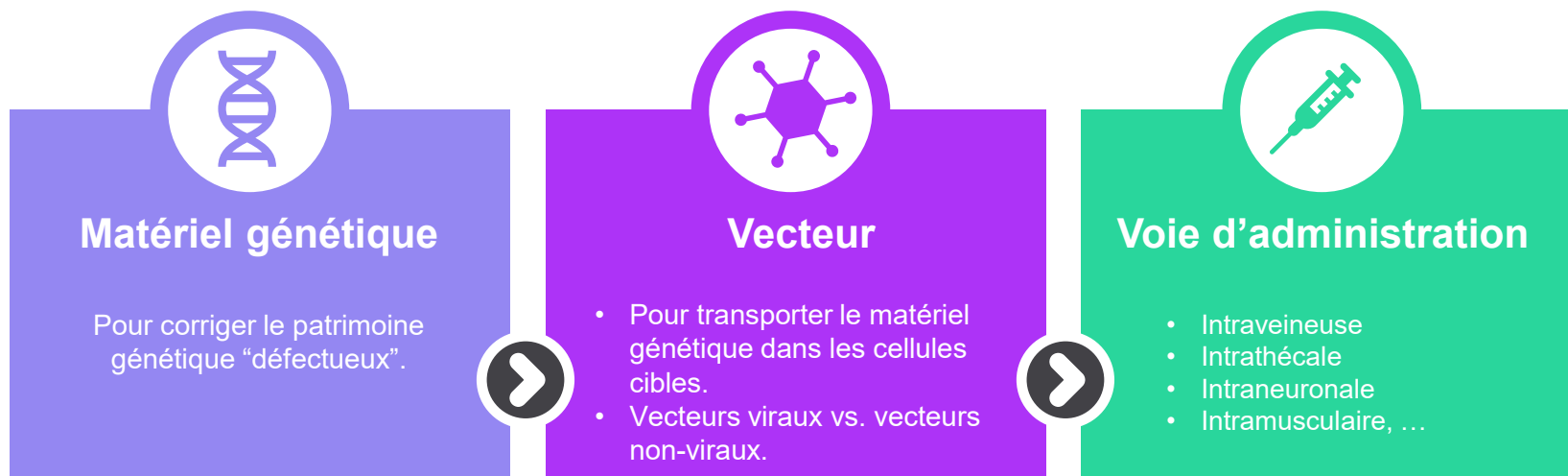


Plusieurs variants pathogènes pour un gène donné
Ex.: étude de 387 patients CMTX1 → 109 variants probablement pathogènes du gène GJB1 ont été identifiés.

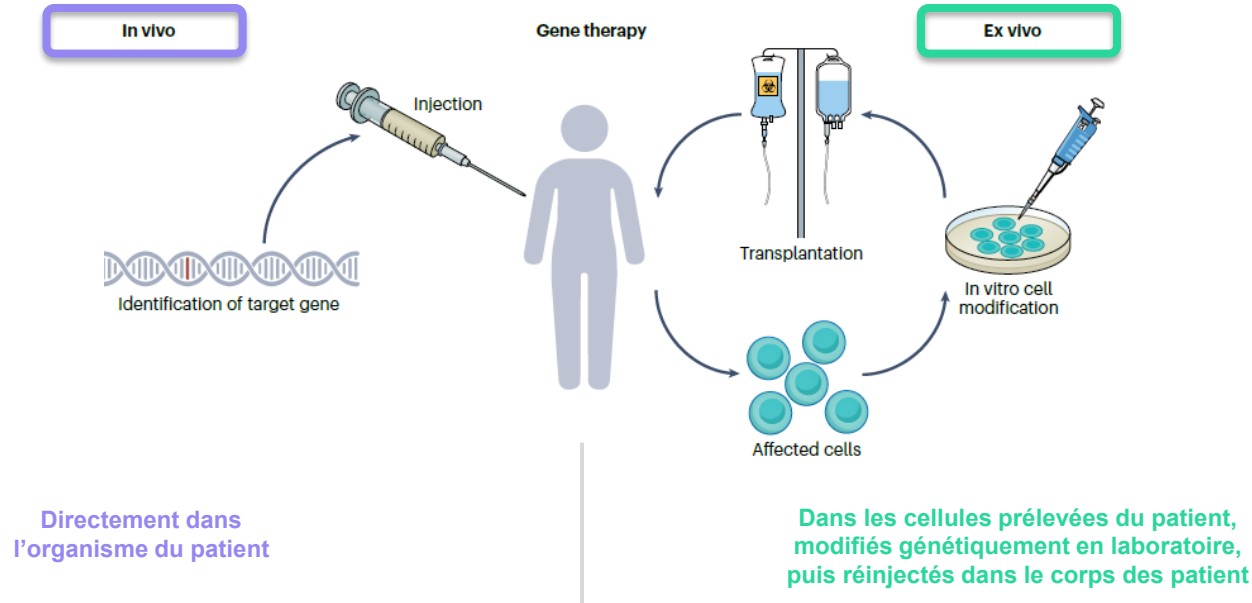
Dans une cohorte de 1515 patients, 23.1 % des cas restent sans diagnostic.

La thérapie génique en pratique

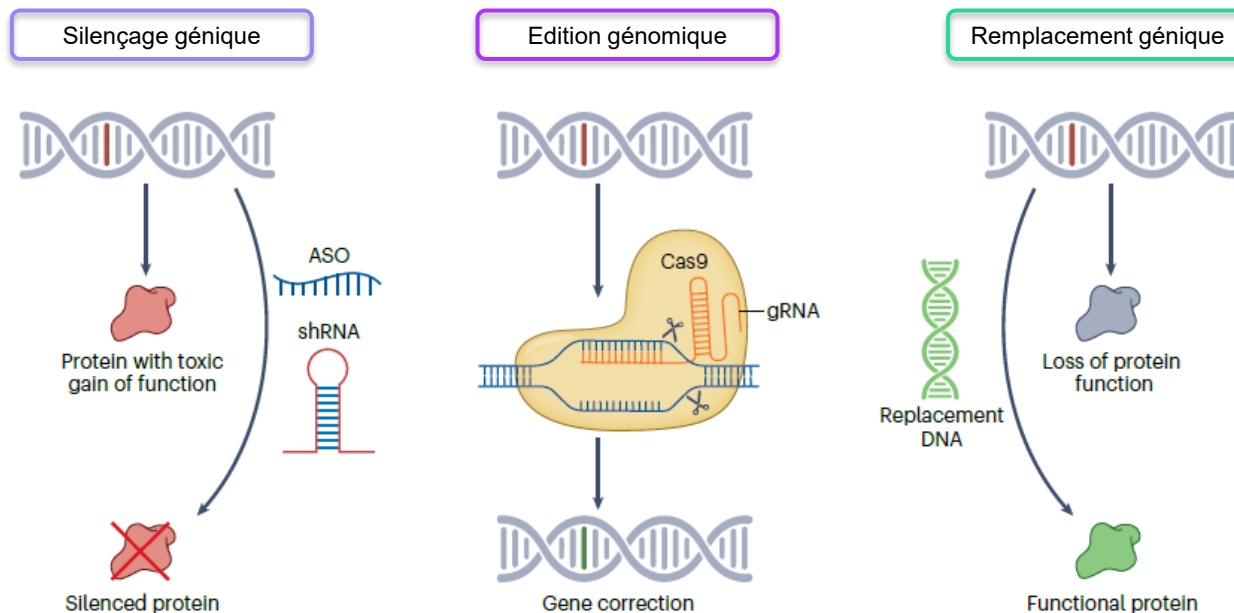
La thérapie génique consiste à introduire dans l'organisme du matériel génétique (de l'ADN ou de l'ARN) à des fins thérapeutiques*.



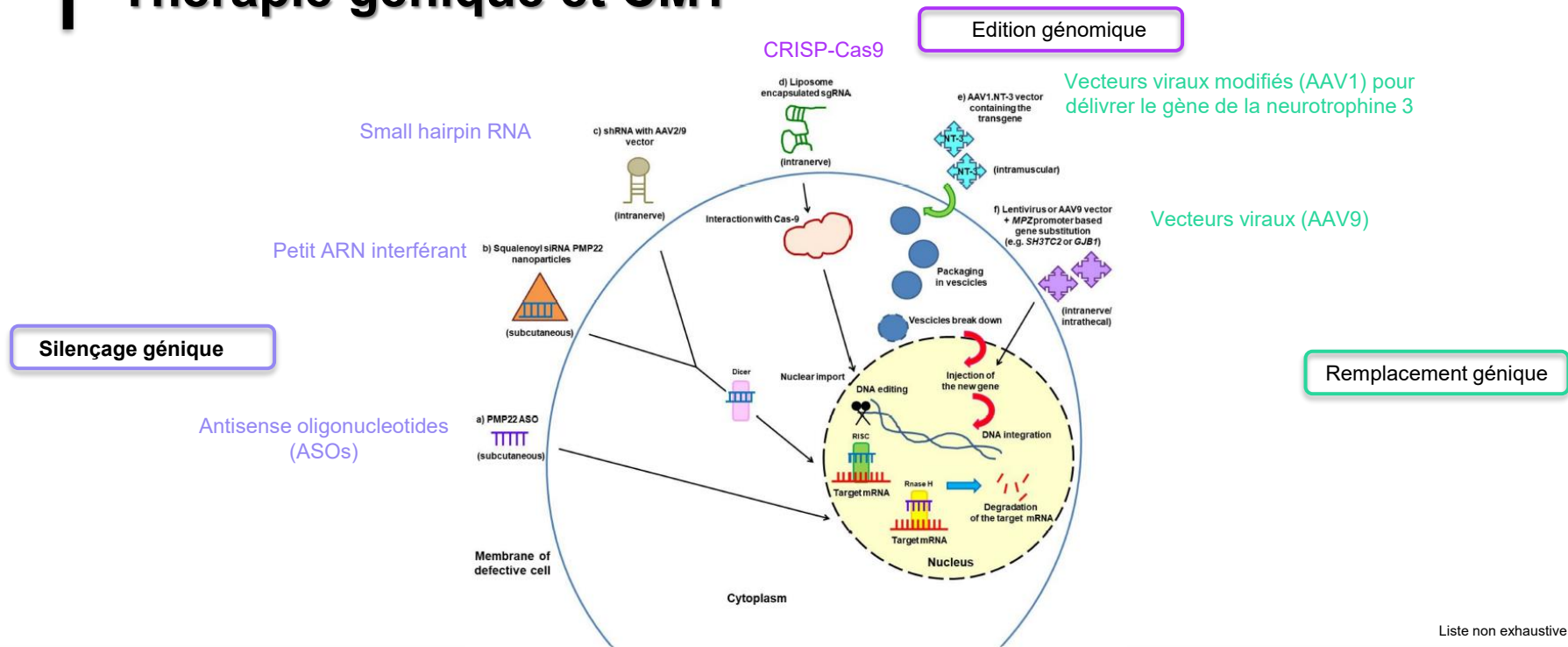
Approches du transfert en thérapie génique



Quel est l'effet recherché par la thérapie génique?



Thérapie génique et CMT



Quels sous-groupes cibler en priorité?



Gène unique

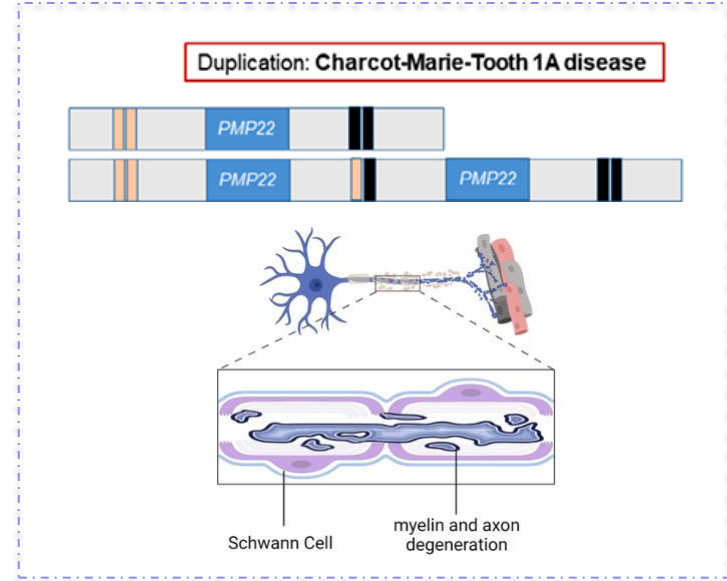
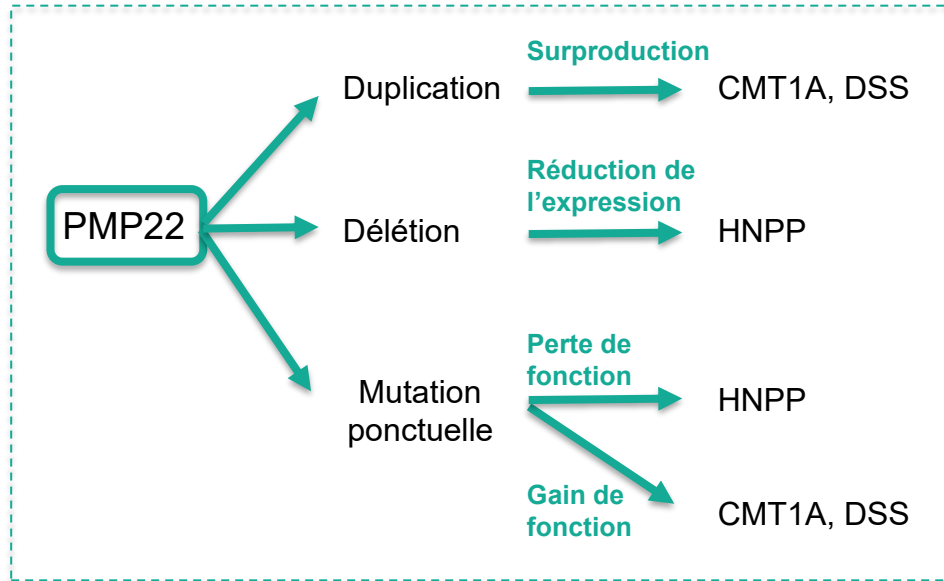
1. PMP22 (78.6%)
2. GJB1 (6.7%)
3. MPZ (5.3%)
4. MFN2 (4.3%)
5. SH3TC2 (0.8%)



Plusieurs gènes

- Thérapie génique AAV1.NT-3 : utilise le virus adéno-associé pour délivrer le gène codant la neurotrophine-3 (NT-3).
- La NT-3 est un facteur trophique qui soutient la fonction des cellules de Schwann, la myélinisation et la réparation des axones.

CMT et PMP22 : comprendre la problématique du gène



Potentiels thérapeutiques des approches ciblant PMP22

Single-stranded ASO



(4–10 kDa)

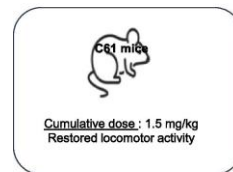
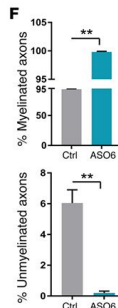
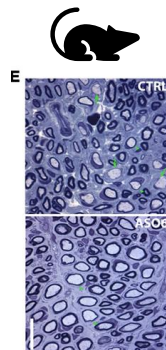
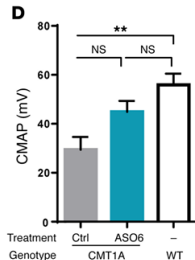
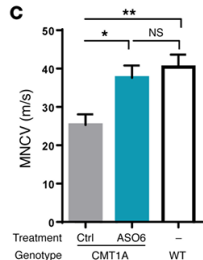
- Suppression de l'ARNm PMP22 dans un modèle murin.
- Amélioration de la myélinisation, la vitesse de conduction et l'amplitude des potentiels d'action.

Double-stranded siRNA

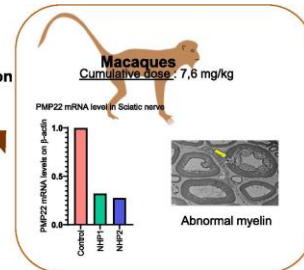


(~14 kDa)

- Trois injections de siRNA PMP22-SQ nanoparticules restaurent la fonction motrice chez les souris C61.
- Études chez deux primates mâles sains : bonne tolérance, pas de toxicité d'organes.
- Réduction de ~70 % de l'ARNm PMP22, avec possible induction d'une HNPP-like.



siRNA PMP22-squalene (SQ) nanoparticles (NPs) by iv injection



Mutation du gène GJB1 et dysfonction de la connexine32

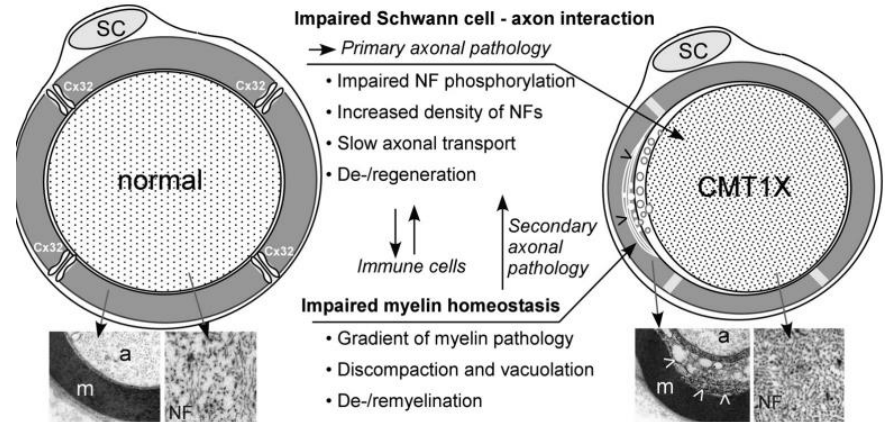
GJB1

Perte de fonction du gène codant la protéine Cx32

Perte des jonctions gap (GJs)

Perturbation de la communication entre les cellules de Schwann et les axones

Dégénérescence axonale et atteinte myélinique



Résultats prometteurs dans un modèle murin de CMTX1

Original Article

A dose escalation and safety study of AAVrh10-mediated Schwann cell-targeted gene therapy for CMT1X

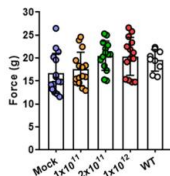
Melina Christou^a, Irene Sargiannidou^a, Revekka Papacharalambous^{a,b}, Jan Richter^c, Christina Tryfonos^c, Christina Christodoulou^c, Alexia Kagiava^{a,*,1}, Kleopas A. Kleopa^{a,b,1}

^a Neuroscience Department, The Cyprus Institute of Neurology and Genetics, 6 Iroon Avenue, 2371, Nicosia, Cyprus

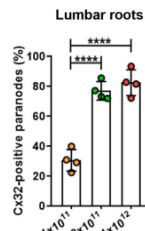
^b Centre for Neuromuscular Disorders and Neuropathology Lab, The Cyprus Institute of Neurology and Genetics, 6 Iroon Avenue, 2371, Nicosia, Cyprus

^c Molecular Virology Department, The Cyprus Institute of Neurology and Genetics, 6 Iroon Avenue, 2371, Nicosia, Cyprus

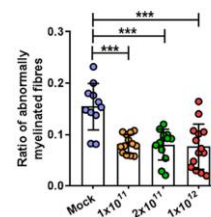
Quatre mois après l'injection par voie intrathécale à des souris atteintes de CMT X1: **amélioration de la force musculaire** atteignant même des niveaux comparables à ceux de souris non malades.



Forte expression de la connexine 32 dans les tissus nerveux



Aucune modification histopathologique ou inflammatoire n'a été observée dans les tissus nerveux ou périphériques.



Implications des mutations de SH3TC2 dans la CMT4



La CMT4 est plus **sévère** que les autres formes de CMT et son apparition est plus **précoce**.



Symptômes : marche retardée, steppage, pied creux, faiblesse et atrophie distales, aréflexie, atteinte sensitive.



Sous-types :

- 11 formes démyélinisantes (4A, 4B1, 4B2, 4C, 4D, 4E, 4F, 4G, 4H, 4J, CCFDN).
- 4 formes axonales (4C1, 4C2, 4C3, 4C4).

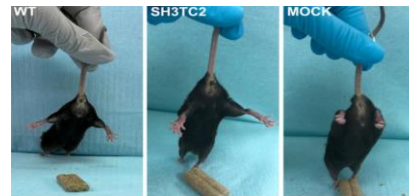
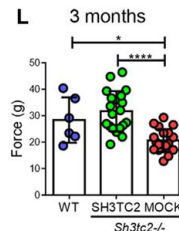
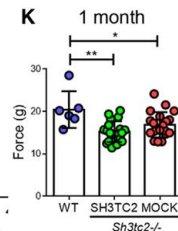
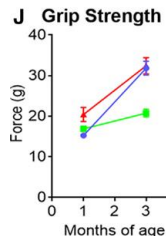
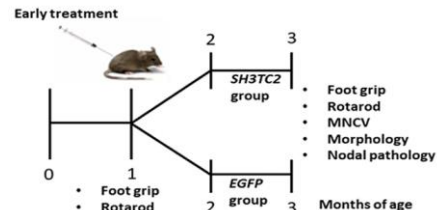


CMT4C : mutations de **SH3TC2** exprimé dans les cellules de Schwann → perte de fonction → atteinte myélinique précoce et progressive.

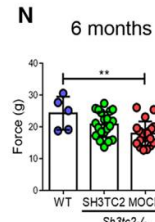
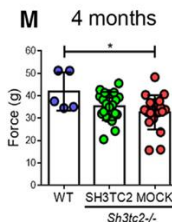
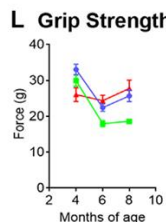
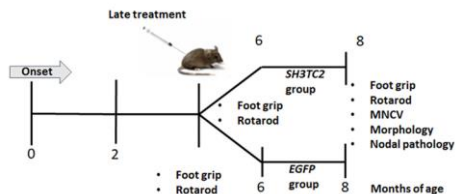
Remplacement du gène SH3TC2 par AAV9 dans la CMT4C

Vecteur AAV9-miniMpz.SH3TC2,
injection intrathécale

Traitement précoce



Traitement tardif



Nouveautés en thérapie génique dans la CMT2E



La CMT2E est due à des anomalies sur le gène NEFL, dont beaucoup sont des mutations dominantes « gain de fonction » avec formation d'agrégats de neurofilaments et perte axonale.



Approche thérapeutique par ASO pour réduire l'expression de l'allèle muté NEFL p.N98S, tout en préservant la fonction du gène normal.



Réduction significative de l'allèle muté avec une préférence allélique ainsi que du taux des neurofilaments au niveau extracellulaire mais pas dans les motoneurones.



Première **preuve de concept** d'une approche thérapeutique **allèle-spécifique par ASO** pour la CMT2E p.N98S.

Innovations thérapeutiques au-delà de la thérapie génique

Table 1. Ongoing or just completed clinical trials for CMT and related disorders.

| Disease | Compound | Treatment | Target | Trial name/ NCT number | Phase | Primary outcomes | Main secondary outcomes | Study status |
|--------------------|----------------------|---|---|-----------------------------|--------|------------------------|---|--|
| CMT1A | PXT3003 | Liquid oral solution (combination of baclofen, sorbitol and naltrexone) | Downregulation of PMP22 expression | PREMIER/ NCT04762758 | III | Modified ONLS | 10MWT, QMT (hand grip and foot dorsiflexion dynamometry), CMTNS-v2 | Completed in December 2023. Trial data awaited but primary endpoint not met |
| CMT-SORD | AT007/ Govorestat | Liquid oral suspension | Aldose reductase inhibition to reduce sorbitol levels | INSPIRE/ NCT05397665 | II/III | 10MWT, Sorbitol levels | CMT-FOM, CMT-HI, qMRI | Open label extension ongoing. Promising results at 12-months interim analysis (see text) |
| HSN1 (SPTLC1/2) | L-serine | Oral administration | Toxic deoxysphingolipids levels reduction | SENSE/ NCT06113055 | II | qMRI | CMTNS-v2 and v2-Rasch, NfL levels, DeoxySLs levels, Thigh IENFD | US trial missed the endpoints but showed a trend toward efficacy UK trial ongoing |
| CMT1 and CMT2 | NMD670 | Oral tablets | Inhibition of the CIC-1 chloride ion channel specific to skeletal muscles | SYNAPSE-CMT/ NCT06482437 | I/IIa | 6MWT, 10MWT, TUG | CMT-FOM, 6MWT fatigue index, ONLS, CMT-HI | Recruiting from September 2024 |
| CMT1A | VM202/ Engensis | Multiple intramuscular injections in lower limbs | HGF-encoding plasmid DNA (pCK-HGF-X7) stimulating SCs repair and regeneration | NCT05361031 | I/IIa | Safety | CMTNS-v2, FDS, ONLS, 10MWT, MRI | Completed No official results yet shared |
| GAN | scAAV9/Jet-GAN | Single intrathecal injection | AAV9-mediated replacement of the defective GAN gene | NCT02362438 | I | Safety | Assessment of motor and sensory disease symptoms, Inflammatory markers in CSF | Completed [26] |
| CMT2S | AAV9-CMV/CBA-IGHMBP2 | Single intrathecal injection | AAV9-mediated replacement of the defective IGHMBP2 gene | NCT05152823 | I/IIa | Safety | Neuromuscular GRC, 100 m for ambulant patients | Ongoing |

A propos de la CMT-SORD – The Inherited Neuropathy Consortium



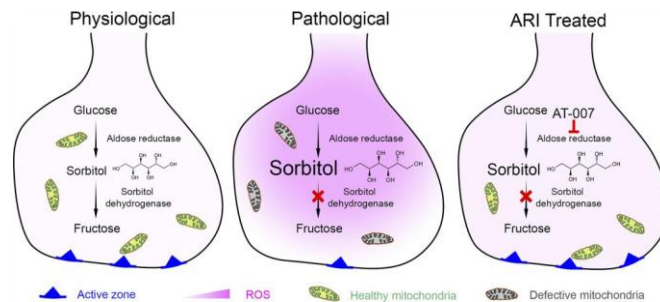
Les mutations bialléliques du gène SORD (sorbitol déshydrogénase) provoquent la forme récessive la plus fréquente de la CMT (78% des cas: mutation c.757delG (p.Ala253GlnfsTer27))



Phénotype: 2/3 CMT2 (neuropathie motrice et sensitive), 1/3 dHMN (motrice distale pure)



Accumulation de sorbitol dans le sang et les tissus : taux sérique de 15 mg/L chez les patients vs. <0.1 chez les contrôles



Hôpitaux
Universitaires
Genève

Cortese A, Dohrn MF, Curro R, Negri S, Lassuthova P, Pisciotto C, Tozza S, Al-Ajmi A, Feng C, Tomaselli PJ, Fernandez-Eulate G, Haddad S, Laurà M, Rossor AM, Vegezzi E, Facchini S, Sleight JN, Rebelo A, Beijer D, Raposo J, Saporta M, Laueroova B, Pernice HF, Achenbach P, Schöne U, Alon T, Deschauer M, Cordts I, Obermaier CD, Winter N, Creigh PD, Sowden JE, Rehbein T, Magri S, Bertini A, Saveri P, Ripellino P, Huang J, Nadaj-Pakleza A, Ross A, Holt JKL, Brennan KM, Sukenik-Halevy R, Bizaoui V, Parman Y, Battaloglu E, Cakar A, Alrohaif H, Hammans S, Kumar KR, Kennerson ML, Kayserili H, Amado DA, Hahn K, Valentino P, Cavalcanti F, Gaetano C, Taroni F, Braathen GJ, Houlden H, Stojkovic T, Peric S, Bolino A, Previtali SC, Lee YC, Başak AN, Hamed SA, Rojas-Garcia R, Claeys KG, Marques W, Sevilla T, Schlotter-Weigel B, Manganelli F, Zhang R, Herrmann DN, Scherer SS, Seeman P, Pareyson D, Reilly MM, Shy ME, Züchner S. Genotype and phenotype spectrum of Charcot-Marie-Tooth disease due to mutations in SORD. Brain. 2025 Feb 13;awaf021. doi: 10.1093/brain/awaf021. Epub ahead of print. PMID: 39938083.



Applied Therapeutics Presents Full 12-Month Clinical Results and New Topline Data from INSPIRE Phase 2/3 Trial of Govorestat in CMT-SORD in Late-Breaking Oral Presentation at the Peripheral Nerve Society 2025 Annual Meeting



AT-007 / Govorestat

Inhibiteur de l'aldolase
réductase de nouvelle
génération (Phase 2/3)



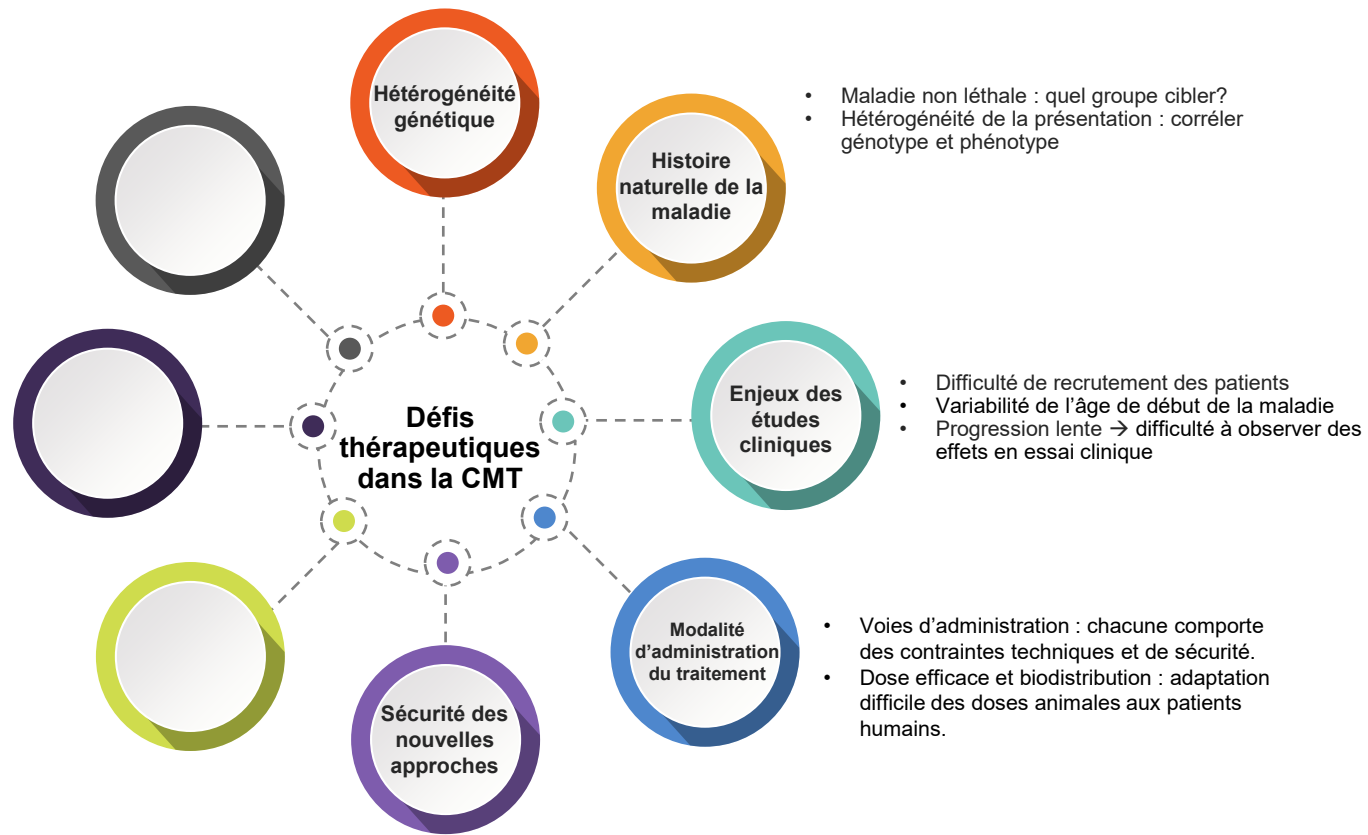
Indications

En cours de développement
pour la galactosémie, le déficit
en SORD et des troubles
congénitaux de glycosylation



Résultats clés

- Réduction du sorbitol (50% en 90 jours)
- Amélioration de l'intégrité synaptique
- Restauration des fonctions locomotrices dans la *Drosophila*

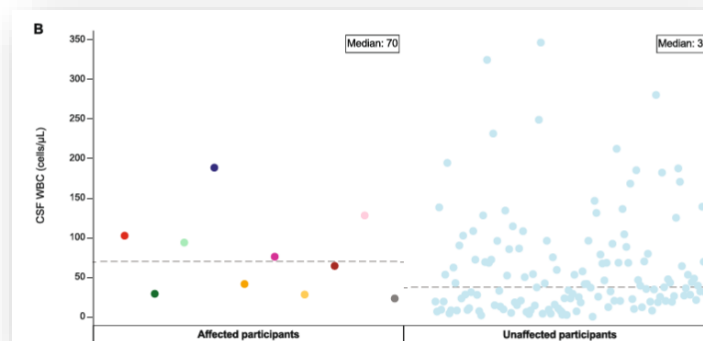
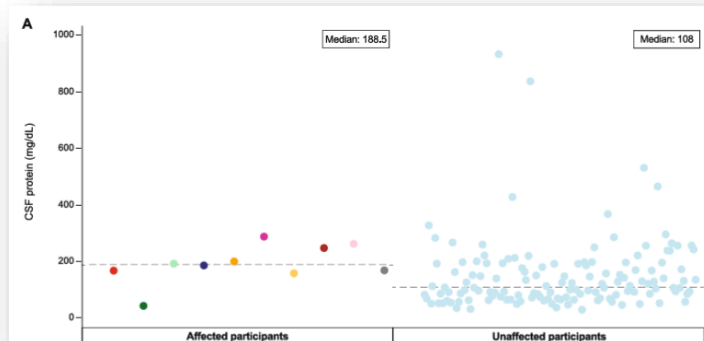


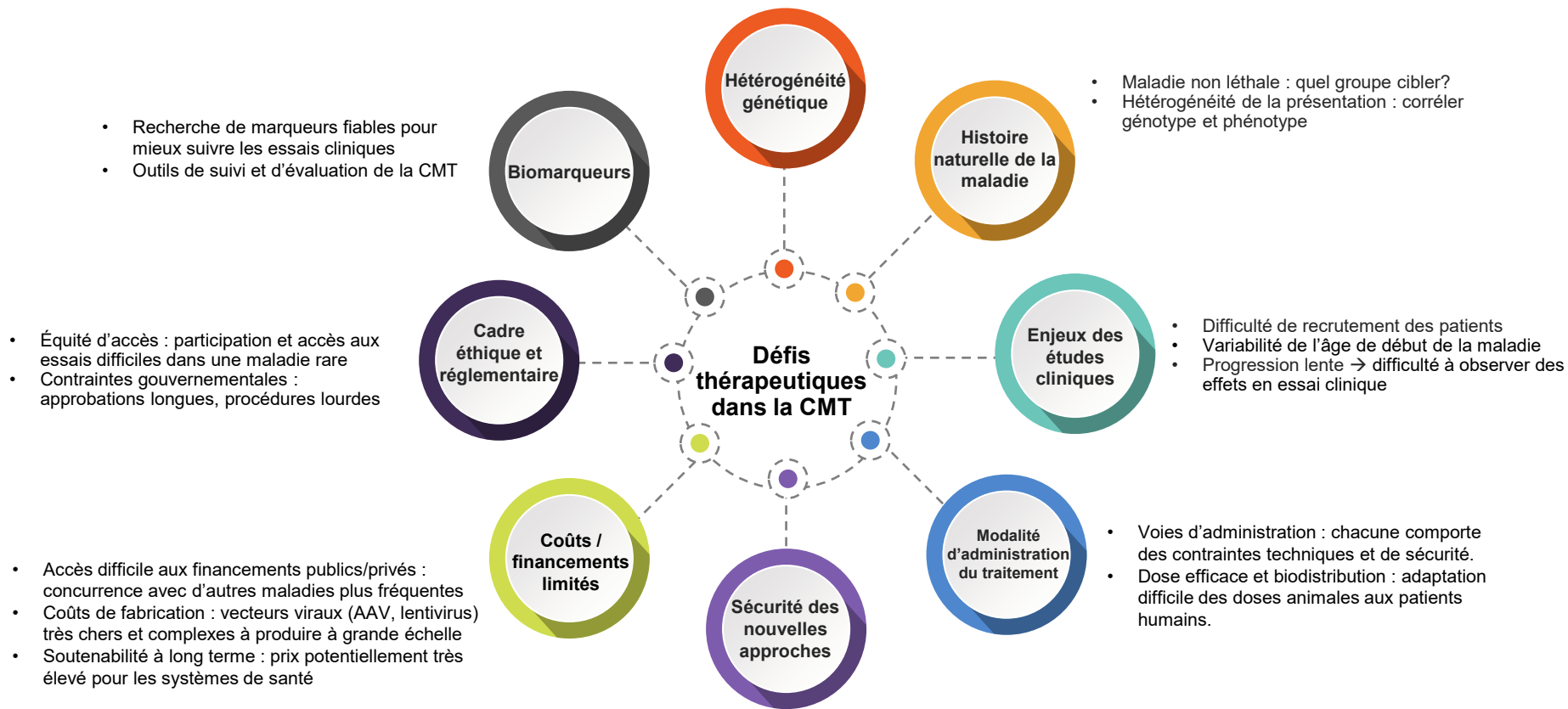
Tolérance des thérapies géniques: tofersen et SLA



SOD1

- 7% ont présenté des effets indésirables graves (n=10/147)
- Myélite (n=4), radiculite (n=2), méningite aseptique (n=2), hypertension intracrânienne et œdème papillaire (n=4)





Biomarqueurs humides

Biomarqueurs secs

Neurofilaments (NfL)



Protéase transmembranaire
à la serine 5 (TMPRSS5)



Analyse protéomique
(NCAM-1, GDF15, GAMT,
PFN2).



Imagerie : IRM quantitative
(fat fraction ou FF), ultrason
musculaire (mesure densité)



Montres connectées
(StepWatch Activity
Monitor)

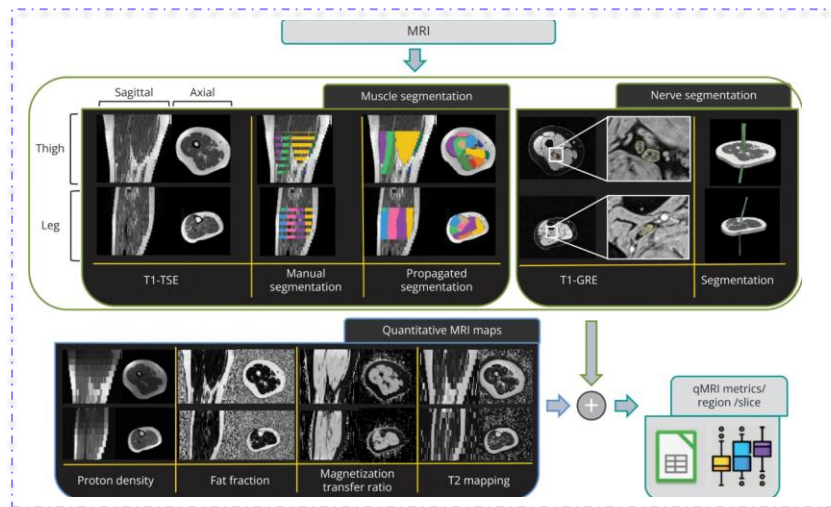


Echelles cliniques: NIS,
ONLS, CMTNS, CMTES,
CMTPedS, CMT-FOM,
CMT-HI, ...

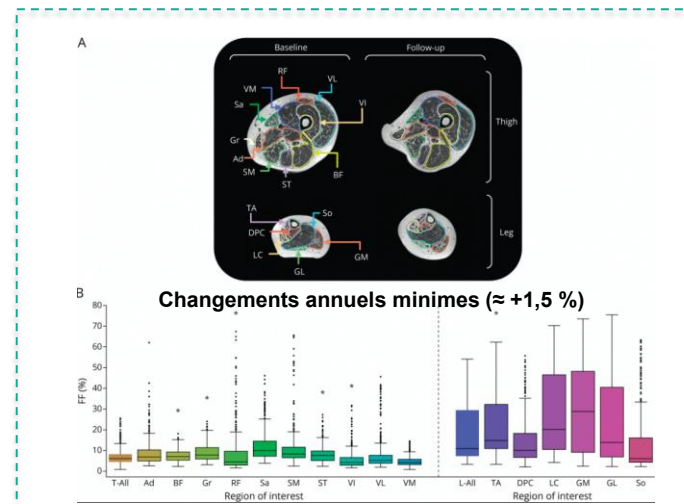


Vers un protocole IRM en recherche clinique dans la CMT

Traitement de l'image acquise

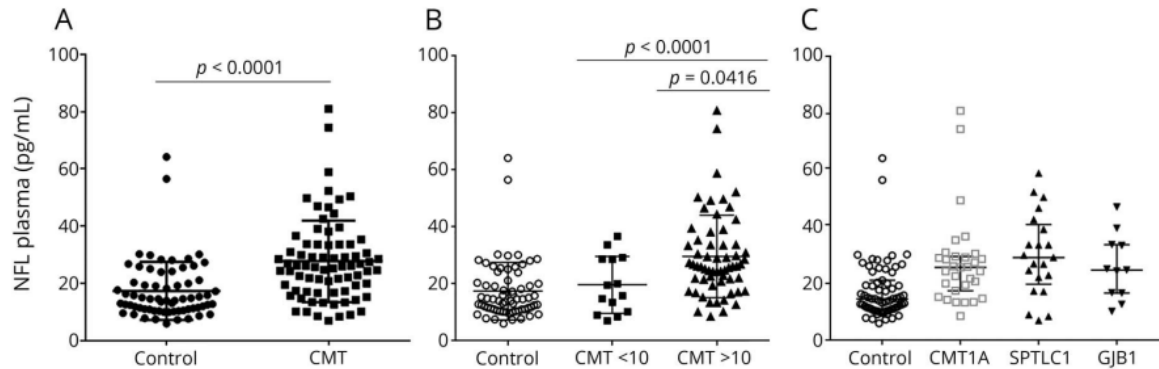


Analyse des paramètres de suivi



Le dosage des neurofilaments, une fenêtre sur la CMT

Figure 1 Plasma neurofilament light (NfL) concentration in Charcot-Marie-Tooth disease (CMT)



(A) Significantly increased plasma NfL concentration in patients with CMT (n = 75) compared to healthy controls (n = 67). (B) Significantly increased plasma NfL concentration in patients with more severe disease (weighted CMT examination score [CMTES] >10) vs milder CMT (weighted CMTES <10) and healthy controls. (C) Plasma NfL concentration for the 3 largest subgroups of CMT, CMT1A (n = 31), hereditary sensory neuropathy due to mutations in *SPTLC1* (n = 20), and CMTX1 (n = 11).

| Conclusions et perspectives

- 1 Des options prometteuses de thérapie génique pour la CMT sont en cours de développement.
- 2 Considérations des études précliniques : voie d'injection, critères d'évaluation, toxicité.
- 3 Défis persistantes : fortes doses nécessaires (de nouveaux AAV pourraient y remédier), immunogénicité, coût élevé des traitements, besoin des biomarqueurs fiables.
- 4 Définir les stratégies thérapeutiques : (1) développer un traitement spécifique comme l'AT-007 dans la neuropathie liée à SORD, laquelle ne s'applique qu'à cette forme ou (2) agir sur un mécanisme commun à plusieurs formes.