

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



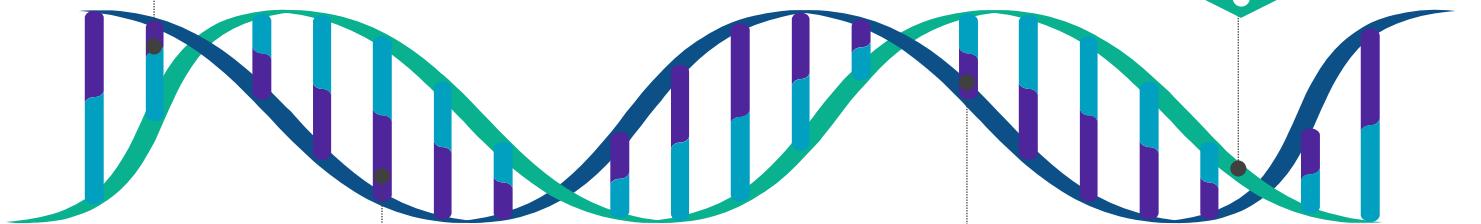
Conflit d'intérêt

- 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:



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



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.

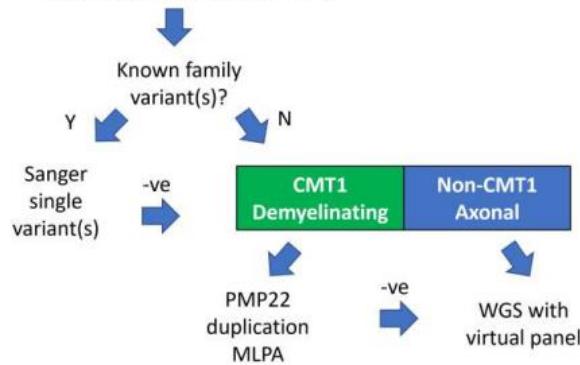


2- L'émergence de techniques comme le séquençage à haut débit qui ont permis de cartographier l'ensemble du génome humain (**whole-genome sequencing - WGS**).

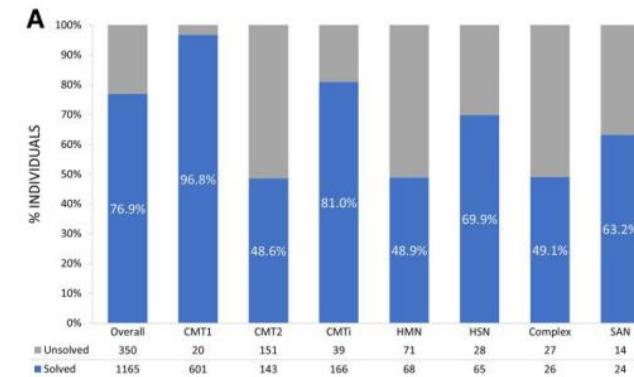
Séquençage de l'ensemble du génome (WGS) et CMT

Quels patients sont éligibles au séquençage à haut débit ?

GENETIC NEUROPATHY?



Quelle est la performance diagnostique?

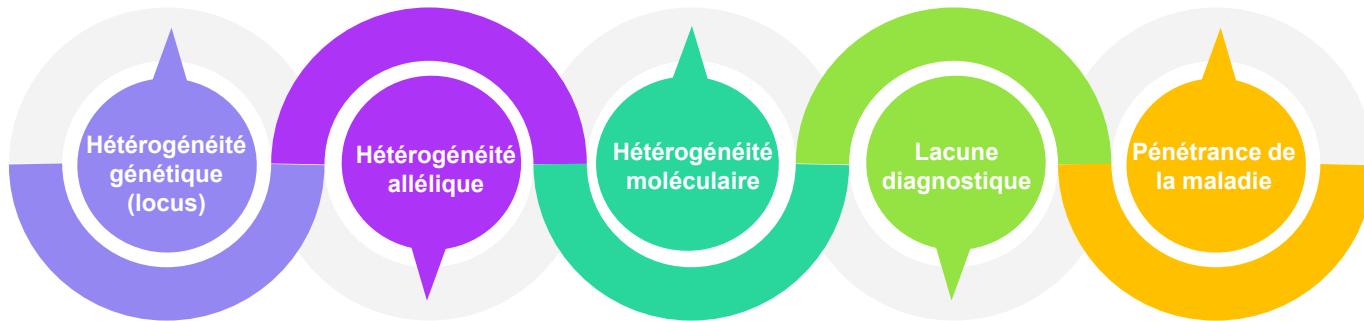


WGS dans la CMT : limites et défis à relever

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*.



Matériel génétique

Pour corriger le patrimoine génétique "défectueux".



Vecteur

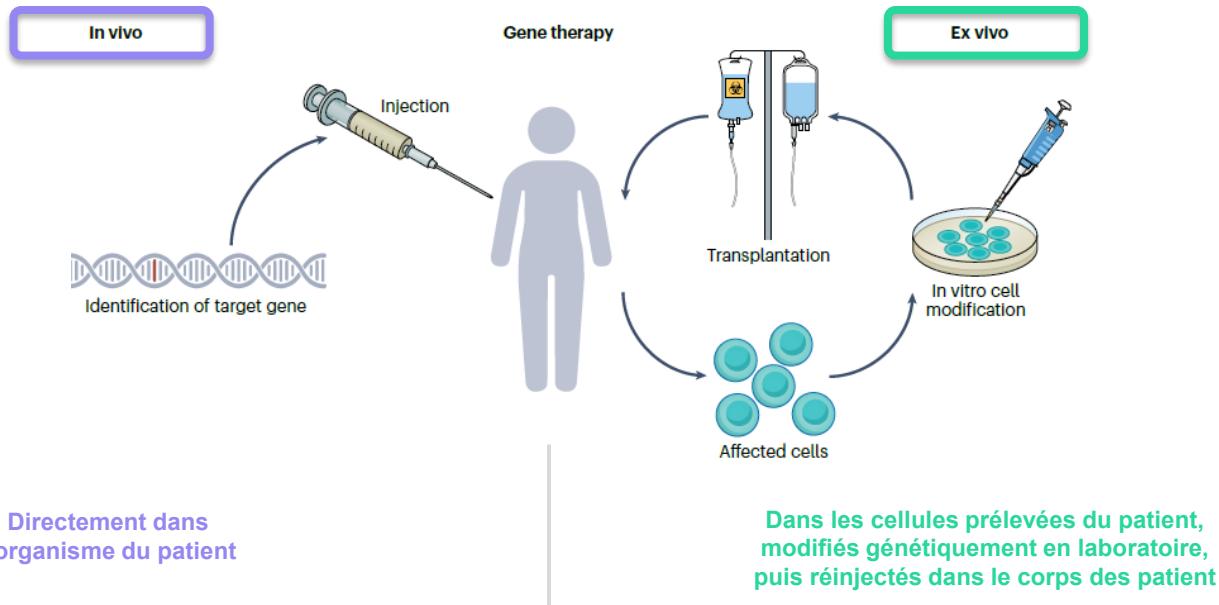
- Pour transporter le matériel génétique dans les cellules cibles.
- Vecteurs viraux vs. vecteurs non-viraux.



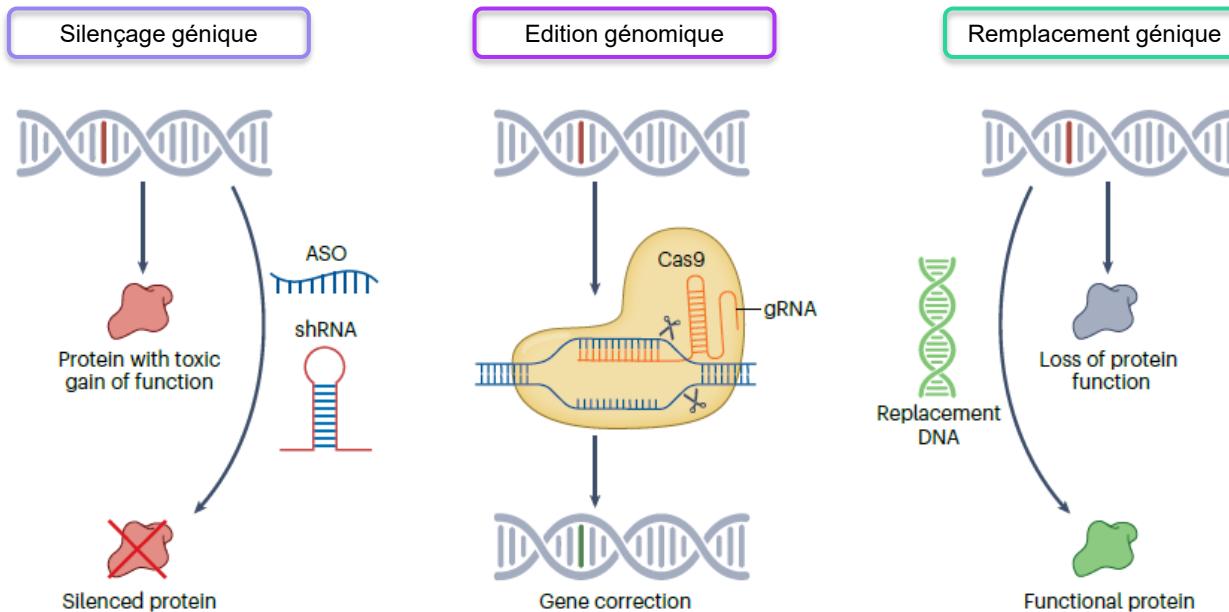
Voie d'administration

- Intraveineuse
- Intrathécale
- Intraneuronale
- Intramusculaire, ...

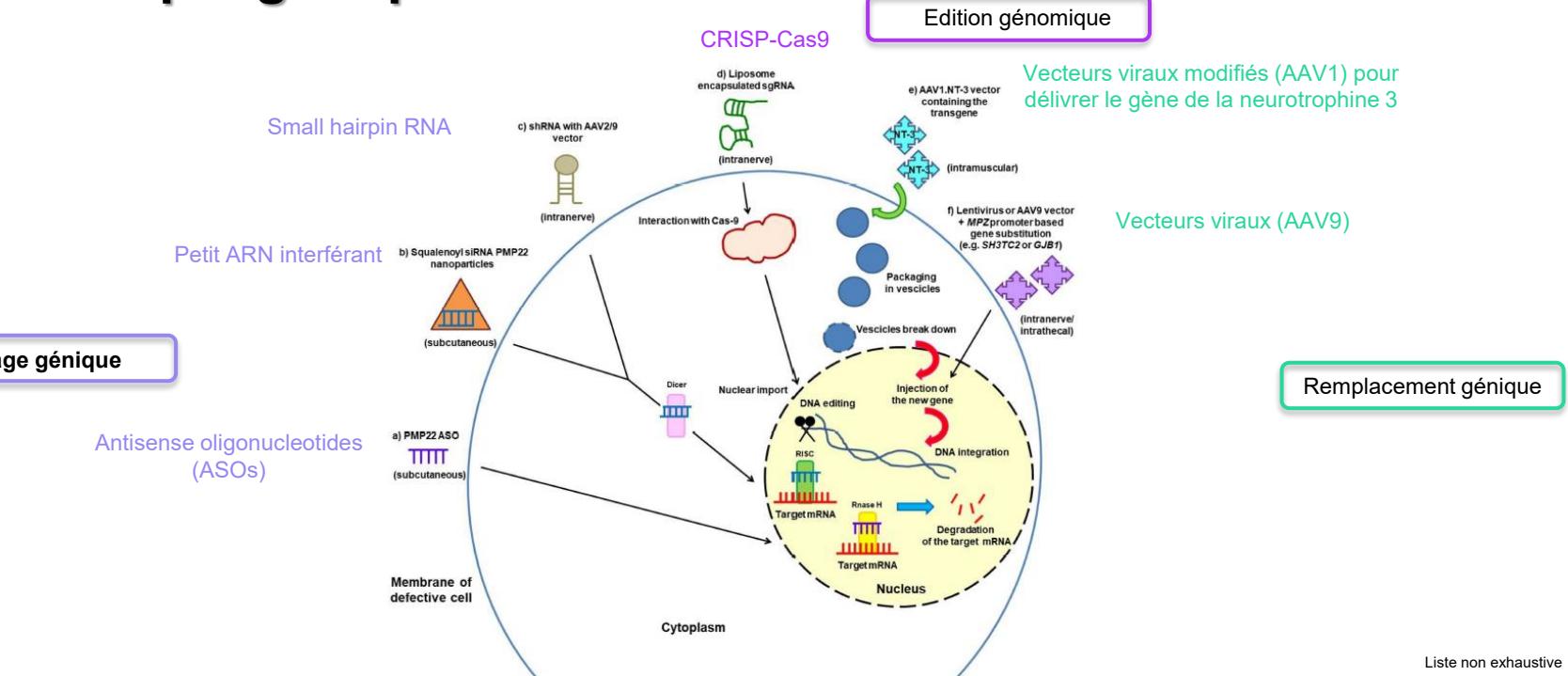
Approches du transfert en thérapie génique



Quel est l'effet recherché par la thérapie génique?



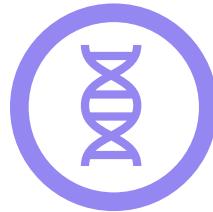
Thérapie génique et CMT



Liste non exhaustive

- Pisciotta, C., & Pareyson, D. (2023). Gene therapy and other novel treatment approaches for Charcot-Marie-Tooth disease. *Neuromuscular disorders : NMD*, 33(8), 627–635. <https://doi.org/10.1016/j.nmd.2023.07.001>
- Pisciotta, C., Saveri, P., & Pareyson, D. (2021). Challenges in Treating Charcot-Marie-Tooth Disease and Related Neuropathies: Current Management and Future Perspectives. *Brain sciences*, 11(11), 1447. <https://doi.org/10.3390/brainsci11111447>

Quels sous-groupes cibler en priorité?



Gène unique

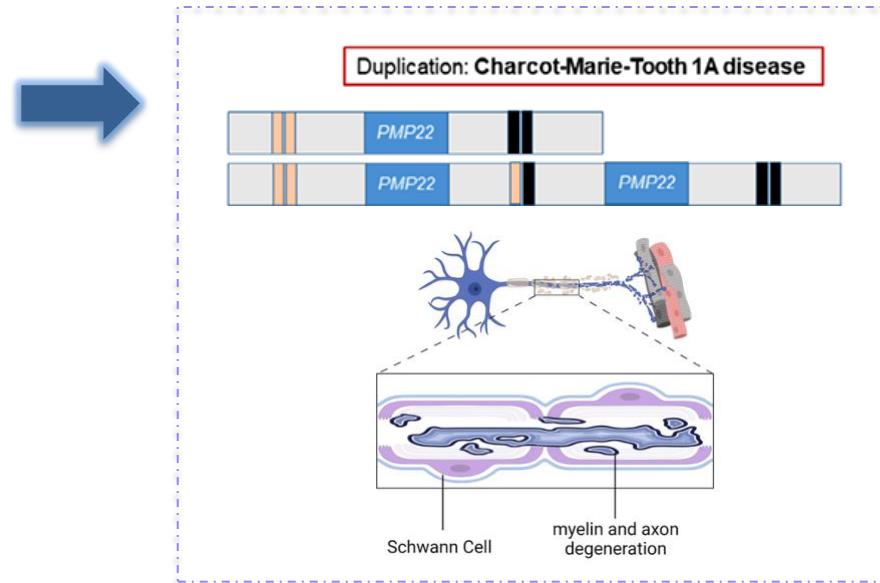
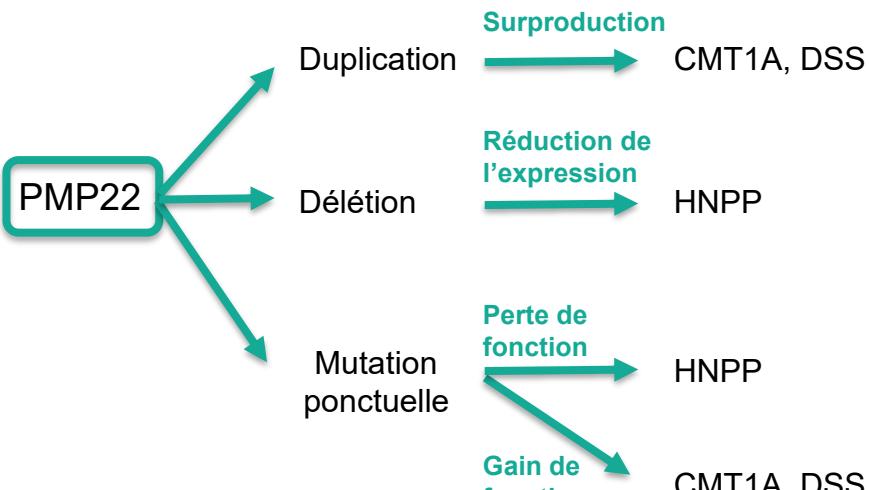
1. PMP22 (78.6%)
2. GJB1 (6.7%)
3. MPZ (5.3%)
4. MFN2 (4.3%)
5. SH3TC2 (0.8%)



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.

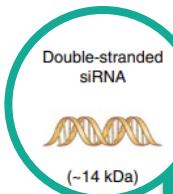
CMT et PMP22 : comprendre la problématique du gène



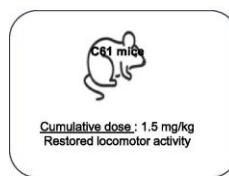
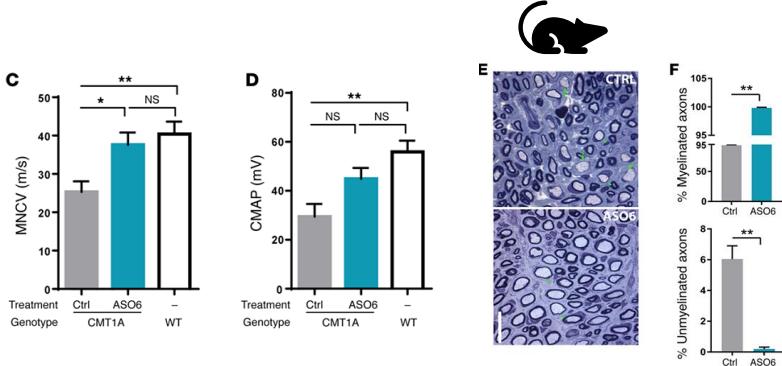
Potentiels thérapeutiques des approches ciblant PMP22



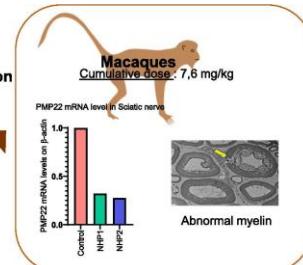
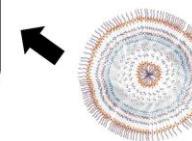
- Suppression de l'ARNm PMP22 dans un modèle murin.
- Amélioration de la myélinisation, la vitesse de conduction et l'amplitude des potentiels d'action.



- 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

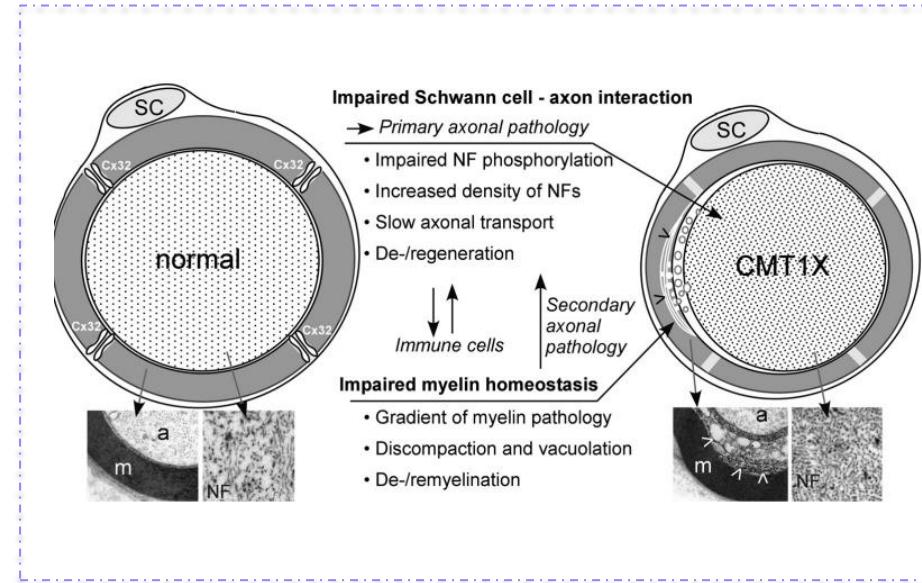
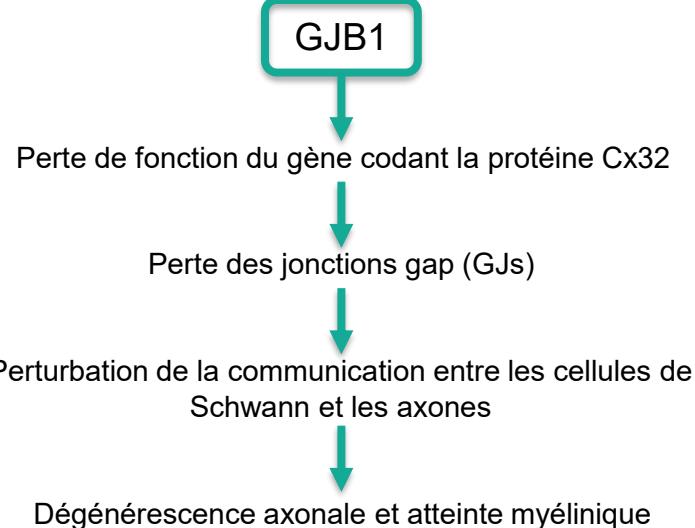


Hôpitaux
Universitaires
Genève

Zhao HT, Damle S, Ikeda-Lee K, Kuntz S, Li J, Mohan A, Kim A, Hung G, Scheideler MA, Scherer SS, Svaren J, Swayze EE, Kordasiewicz HB. PMP22 antisense oligonucleotides reverse Charcot-Marie-Tooth disease type 1A features in rodent models. *J Clin Invest*. 2018 Jan 2;128(1):359-368. doi: 10.1172/JCI96499. Epub 2017 Dec 4. PMID: 29202483; PMCID: PMC5749515.

Butary S, Khalaf G, Landesman Y, Madani ME, Desmaële D, Piguet F, Alonso R, Banchi EG, Adams D, Massaad C, Massaad-Massade L. Therapeutic potential of siRNA PMP22-SQ nanoparticles for Charcot-Marie-Tooth 1A neuropathy in rodents and non-human primates. *Int J Pharm*. 2025 Feb 25;671:125234. doi: 10.1016/j.ijpharm.2025.125234. Epub 2025 Jan 22. PMID: 39855282.

Mutation du gène GJB1 et dysfonction de la connexine32



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

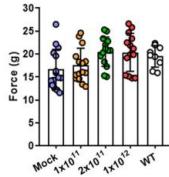
Melina Christou ^a, Irene Sargiannidou ^a, Revekka Papacharalambous ^{a,b}, Jan Richter ^c, Christina Tryfonos ^c, Christina Christodoulou ^c, Alexia Kagiava ^{a,*¹}, Kleopas A. Kleopa ^{a,b,1}

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

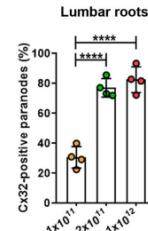
^b Centre for Neuromuscular Disorders and Neuropathology Lab, The Cyprus Institute of Neurology and Genetics, 6 Iron Avenue, 2371, Nicosia, Cyprus

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

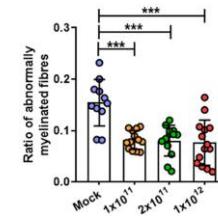
Quatre mois après l'injection par voie intrathécale à des souris atteintes de CMT X1: **amélioration de la force musculaire** atteignant même des niveaux comparables à ceux de souris non malades.



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.



Hôpitaux
Universitaires
Genève

Christou M, Sargiannidou I, Papacharalambous R, Richter J, Tryfonos C, Christodoulou C, Kagiava A, Kleopa KA. A dose escalation and safety study of AAVrh10-mediated Schwann cell-targeted gene therapy for CMT1X. Neurotherapeutics. 2025 Apr;22(3):e00568. doi: 10.1016/j.neurot.2025.e00568. Epub 2025 Mar 6. PMID: 40055046; PMCID: PMC12047477.

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.



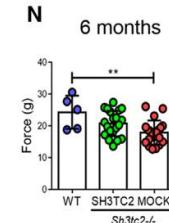
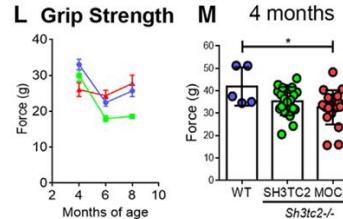
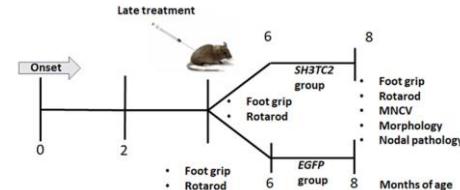
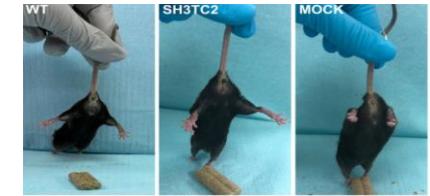
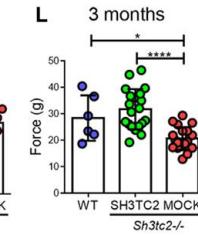
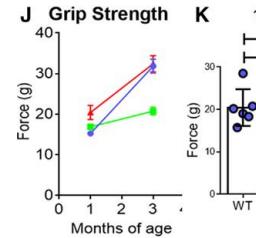
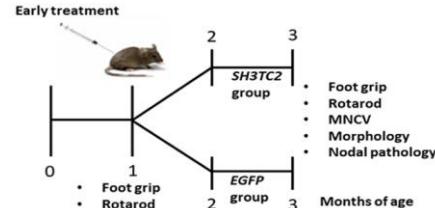
Sous-types :

- 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.

Vecteur AAV9-miniMPz.SH3TC2,
injection intrathécale



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 <i>PMP22</i> expression	PREMIER/ NCT04762758	III	Modified ONLS	10MWT, CMT (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 (<i>SPTLC1/2</i>)	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 ClC-1 chloride ion channel specific to skeletal muscles	SYNAPSE-CMT/ NCT06482437	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 <i>GAN</i> 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 <i>IGHMBP2</i> gene	NCT05152823	I/IIa	Safety	Neuromuscular GRO, 100 m for ambulant patients	Ongoing

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



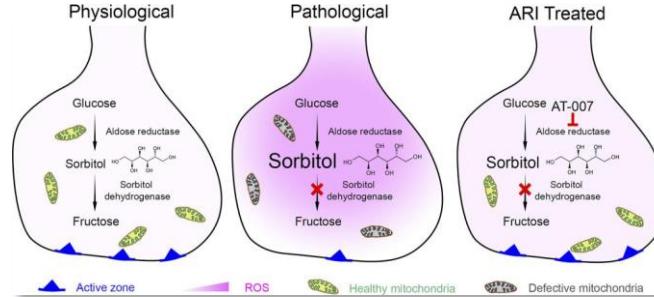
Les mutations bialléliques du gène SORD (sorbitol déshydrogénase) provoquent la forme récessive la plus fréquente de la CMT (78% des cas: mutation c.757delG (p.Ala253GlnfsTer27)



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, Pisciotta C, Tozza S, Al-Ajmi A, Feng C, Tomaselli PJ, Fernandez-Eulate G, Haddad S, Laurà M, Rossor AM, Vegezzi E, Facchini S, Sleigh JN, Rebelo A, Beijer D, Raposo J, Saporta M, Laurová 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-García R, Claeys KG, Marques W, Sevilla T, Schlotter-Weigel B, Manganello 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)



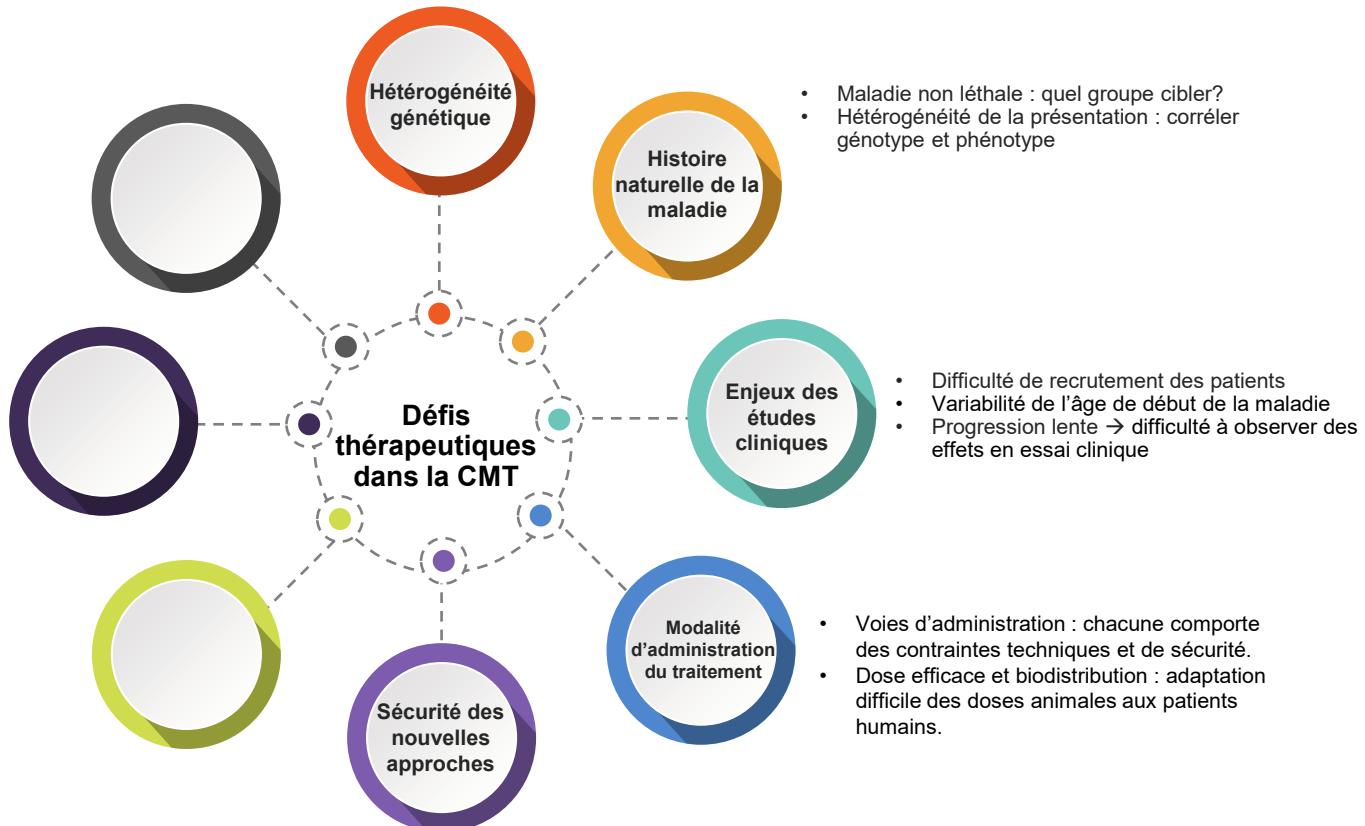
Indications

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



Résultats clés

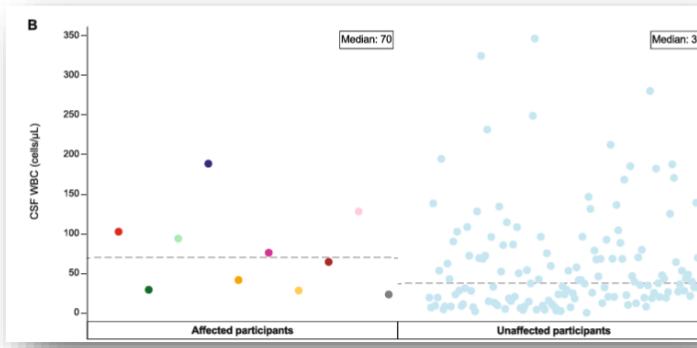
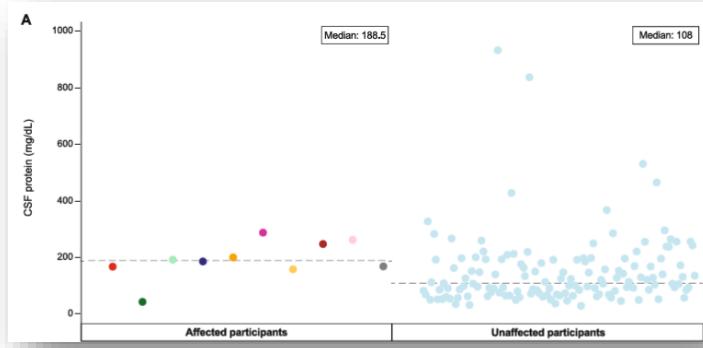
- Réduction du sorbitol (50% en 90 jours)
- Amélioration de l'intégrité synaptique
- Restauration des fonctions locomotrices dans la Drosophila

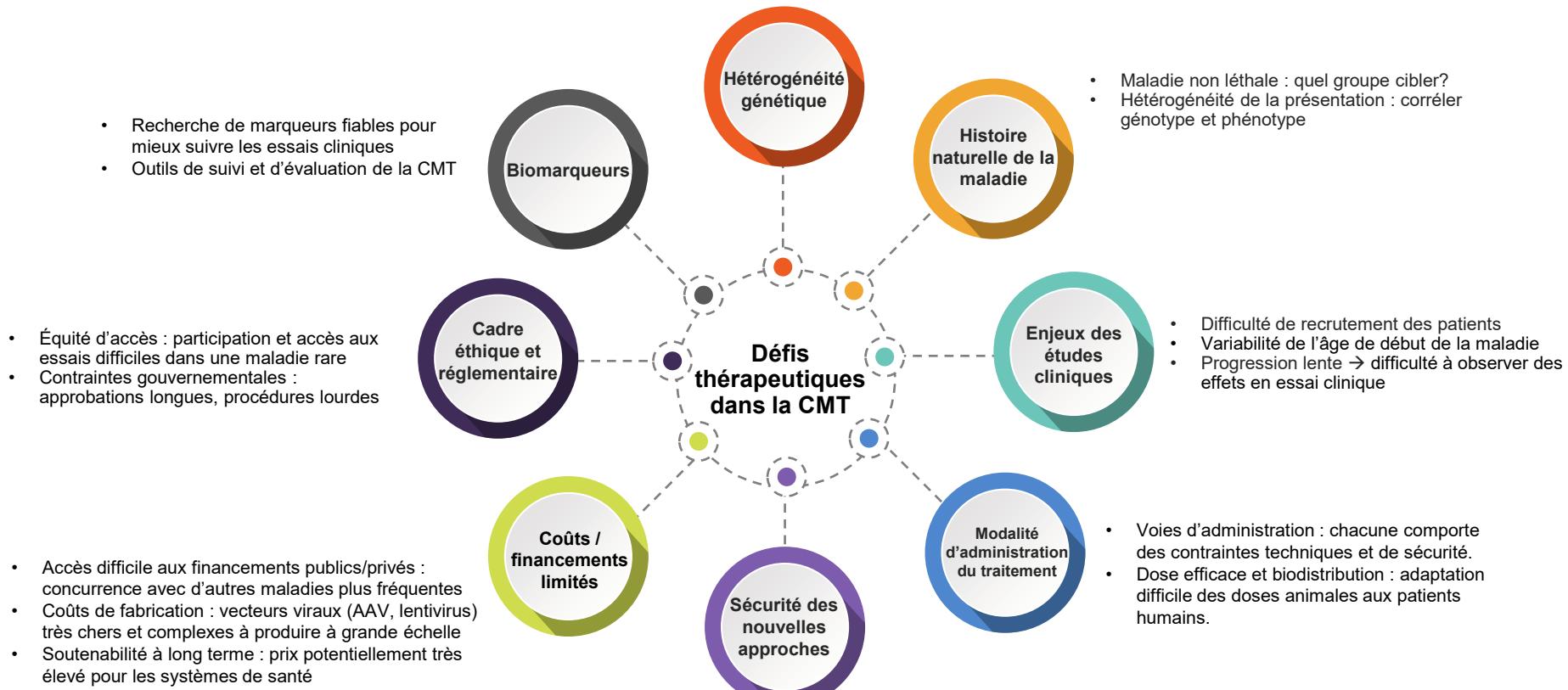


Tolérance des thérapies géniques: tofersen et SLA



- 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)





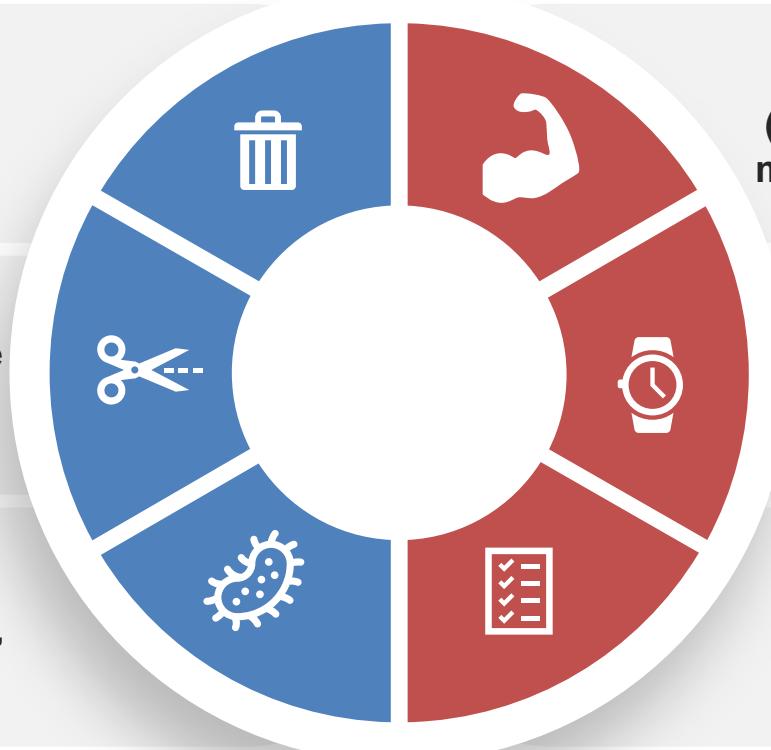
Biomarqueurs humides

Biomarqueurs secs

Neurofilaments (NfL)

Protéase transmembranaire
à la serine 5 (TMPRSS5)

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



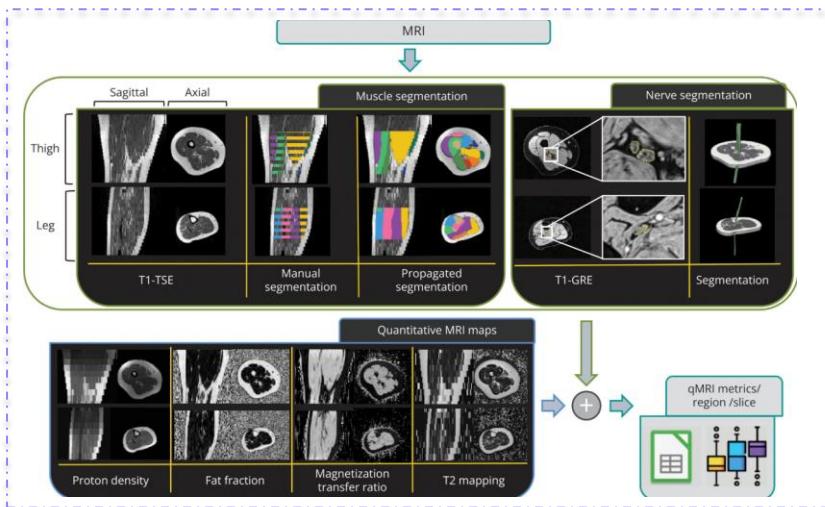
Imagerie : IRM quantitative
(fat fraction ou FF), ultrason
musculaire (mesure densité)

Montres connectées
(StepWatch Activity
Monitor)

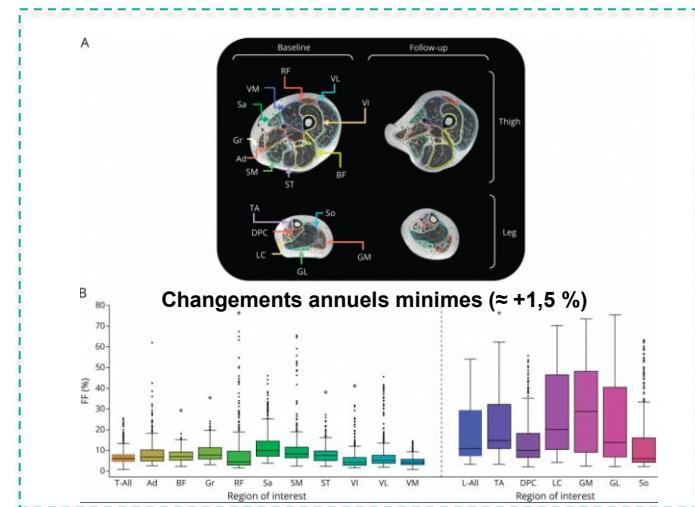
Echelles cliniques: NIS,
ONLS, CMTNS, CMTES,
CMTPedS, CMT-FOM,
CMT-HI, ...

Vers un protocole IRM en recherche clinique dans la CMT

Traitement de l'image acquise

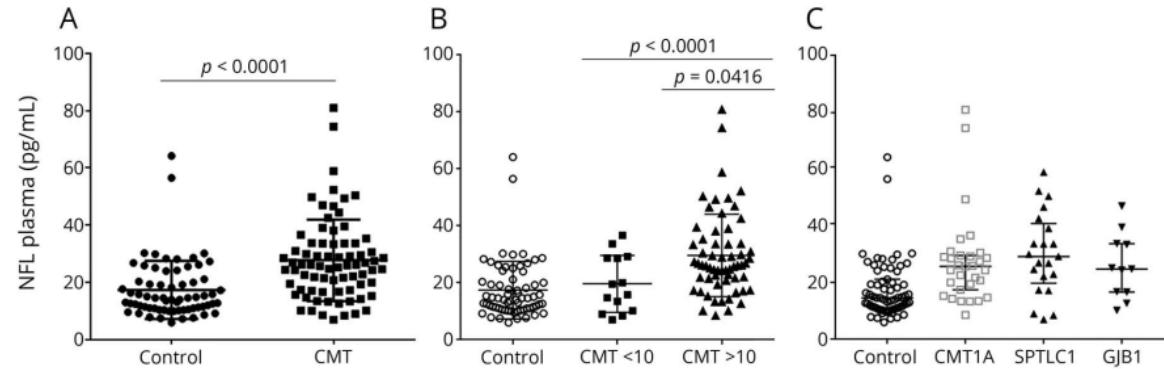


Analyse des paramètres de suivi



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.