

MALADIES SANS TRAITEMENT: ETAT DES LIEUX DE LA RECHERCHE

Dr. Valentin Loser

Chef de clinique adjoint

Unité nerf-muscle, service de neurologie,
CHUV

Valentin.loser@chuv.ch



ASRIMM

Association Suisse Romande Intervenant
contre les Maladies neuro-Musculaires



Nationale Koordination Seltene Krankheiten
Coordination nationale des maladies rares
Coordinazione nazionale malattie rare



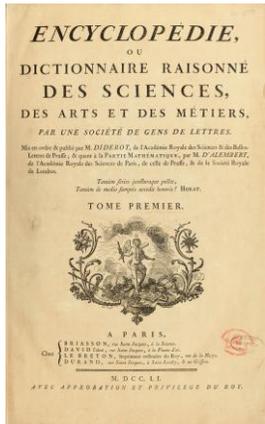
Centre hospitalier
universitaire vaudois

Menu

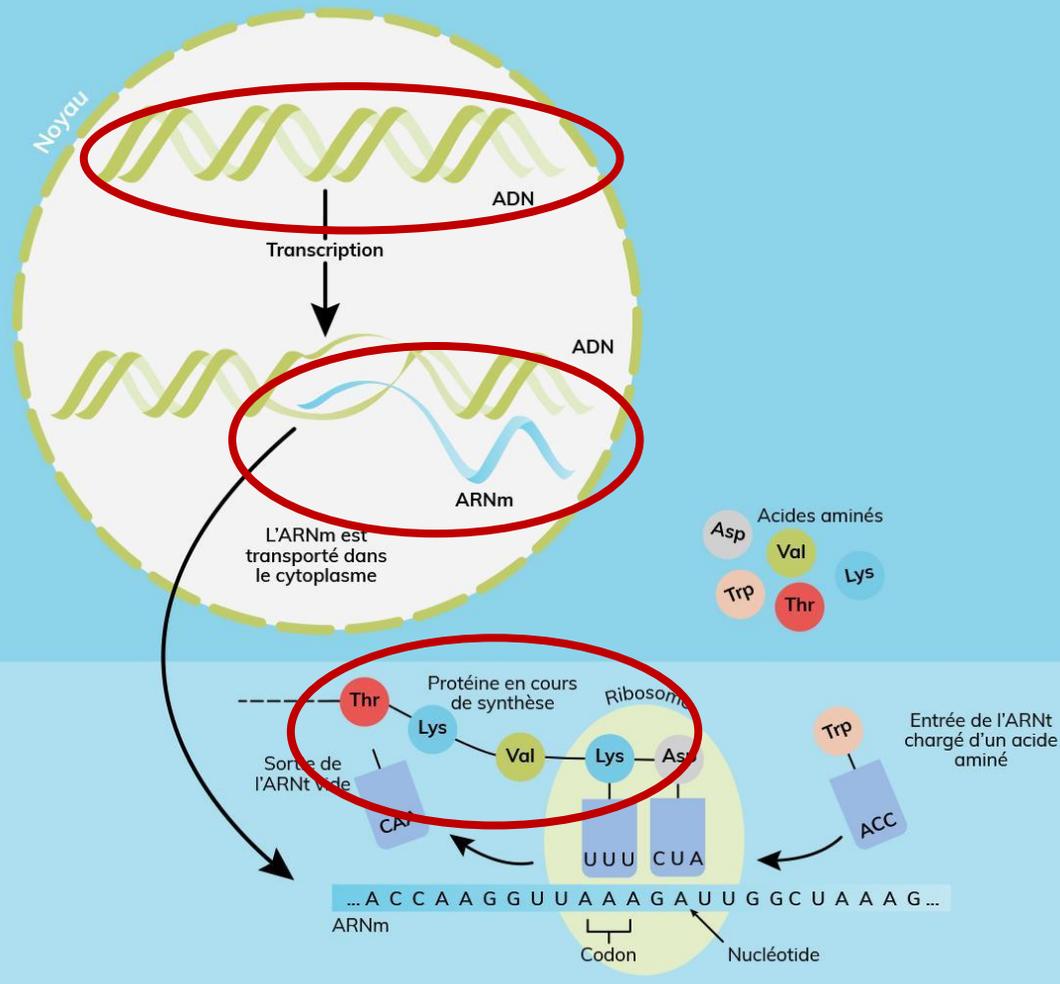
Maladies génétiques:

- Thérapie génique & silençage génique
- Maladie de Charcot-Marie-Tooth (CMT)
- Dystrophie myotonique de type 1 (Steinert)
- Dystrophie facio-scapulo-humérale (FSHD)
- Dystrophie musculaire des ceintures (LGMD)

Expression du matériel génétique



Digestion et formation de nouvelles protéines



- **ADN** contient toute l'information génétique (génome)



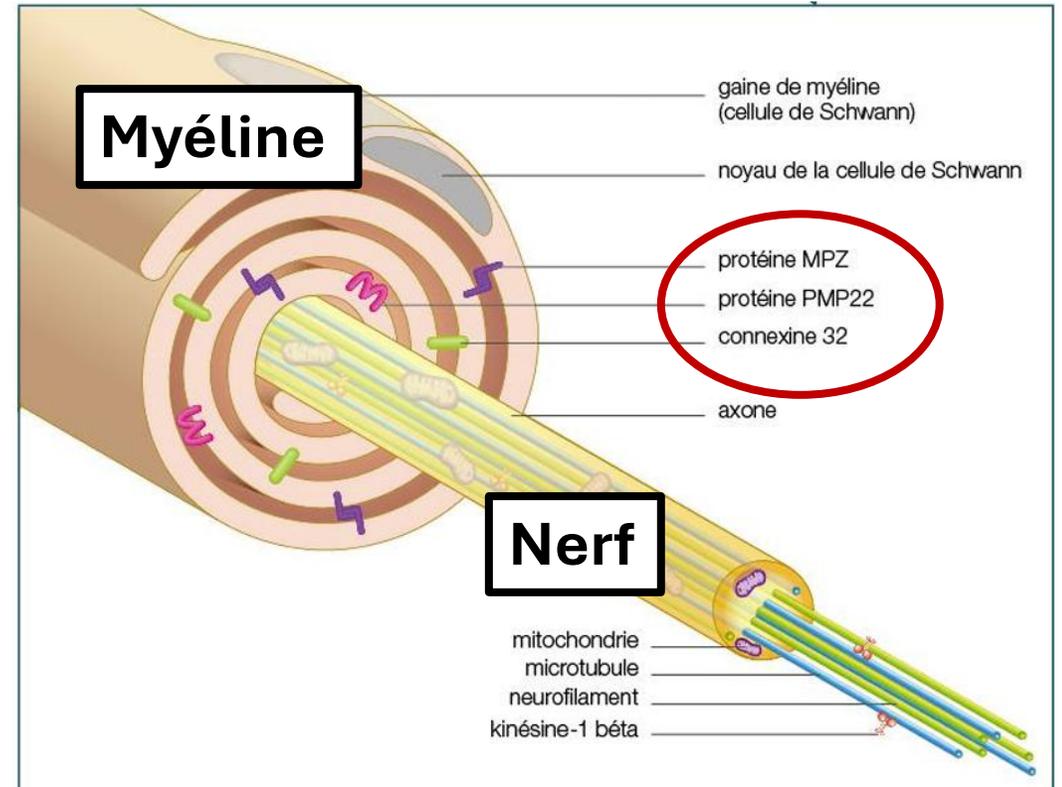
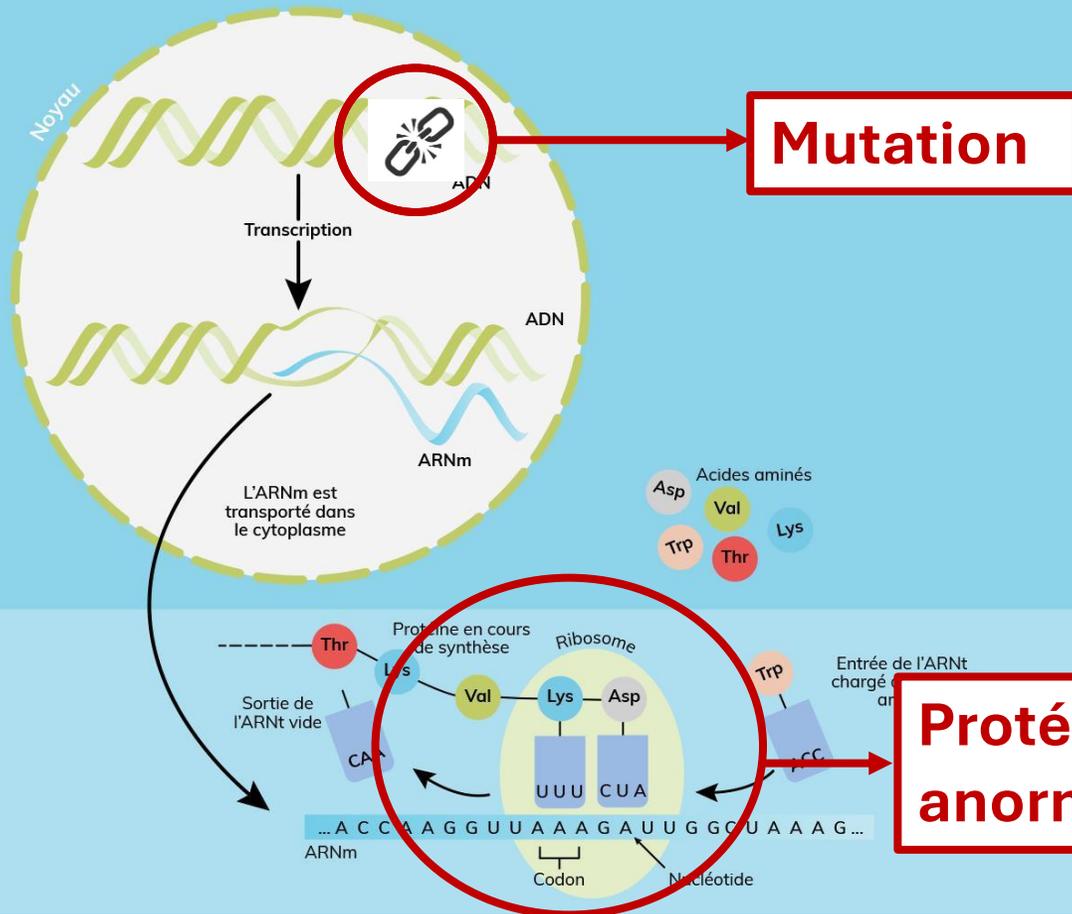
- ADN transcrit en **ARNm**



- ARNm traduit en **protéine**

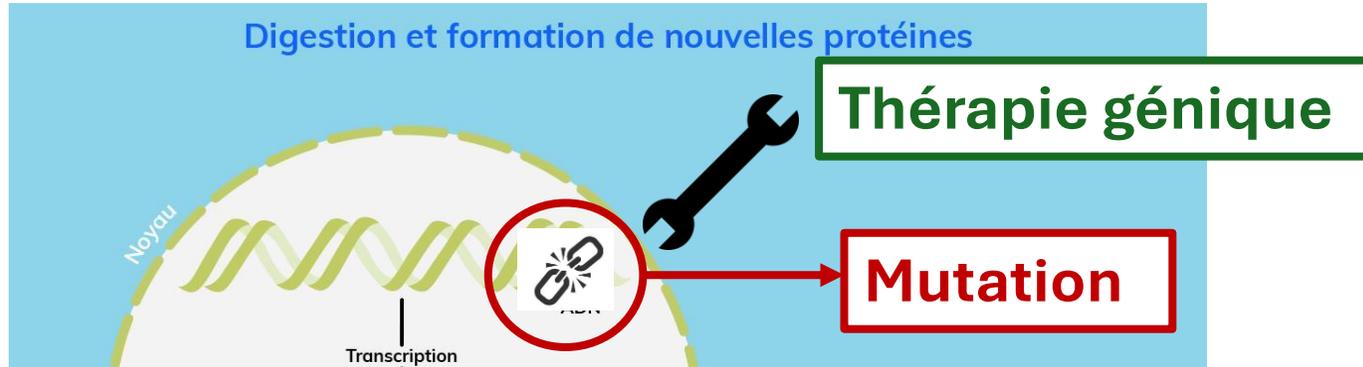
Maladie génétique

Digestion et formation de nouvelles protéines

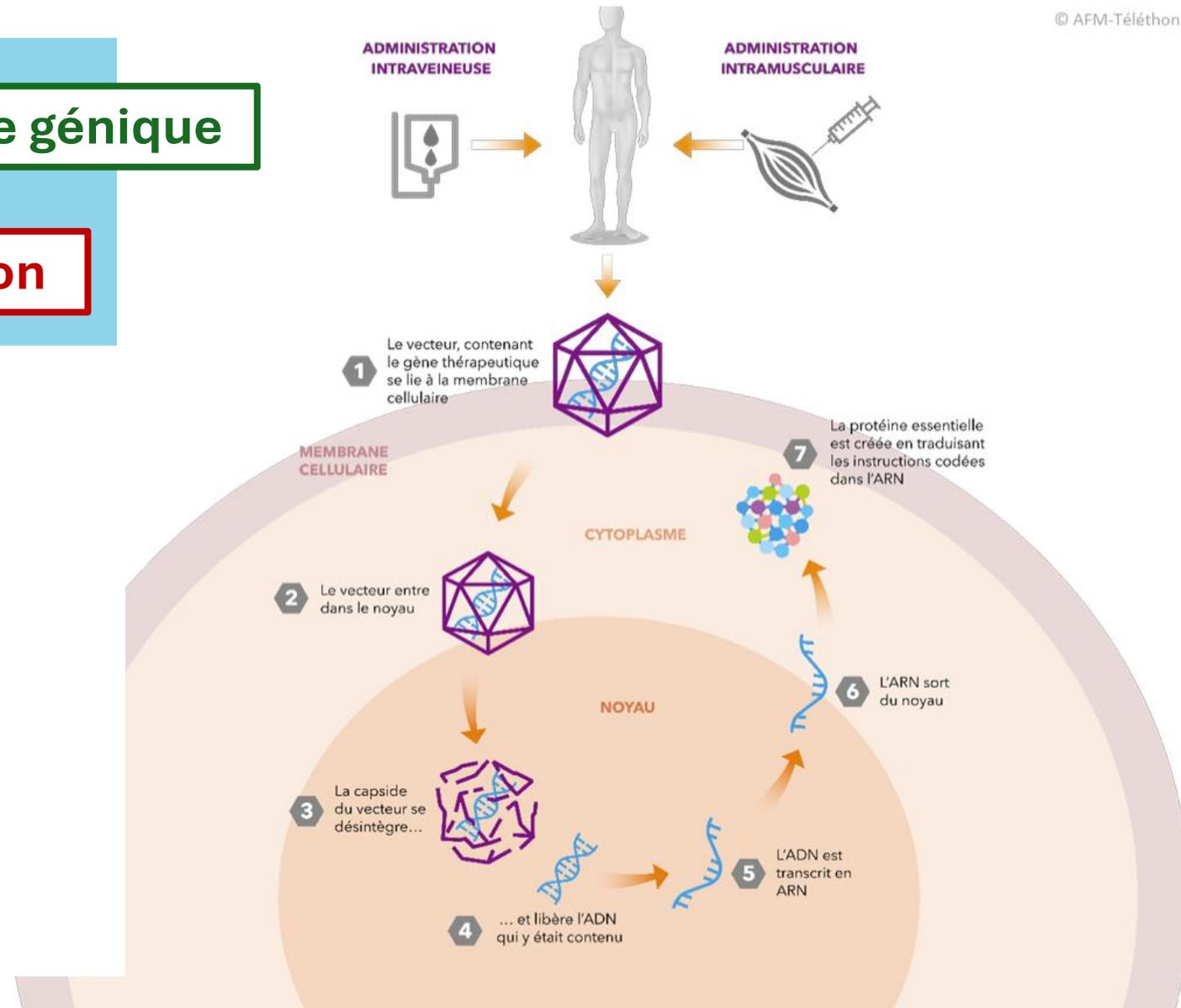


Charcot-Marie-Tooth

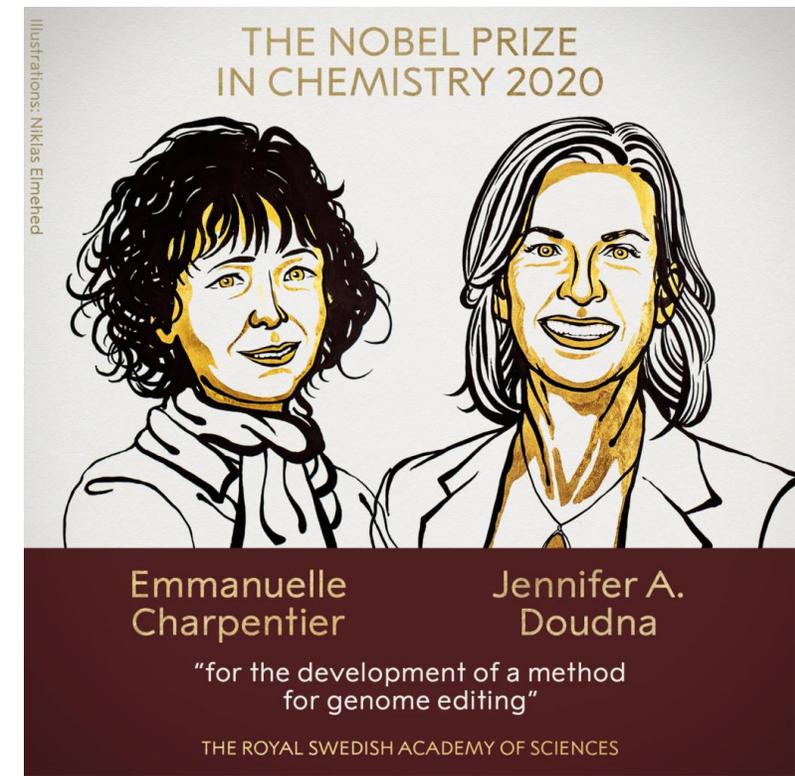
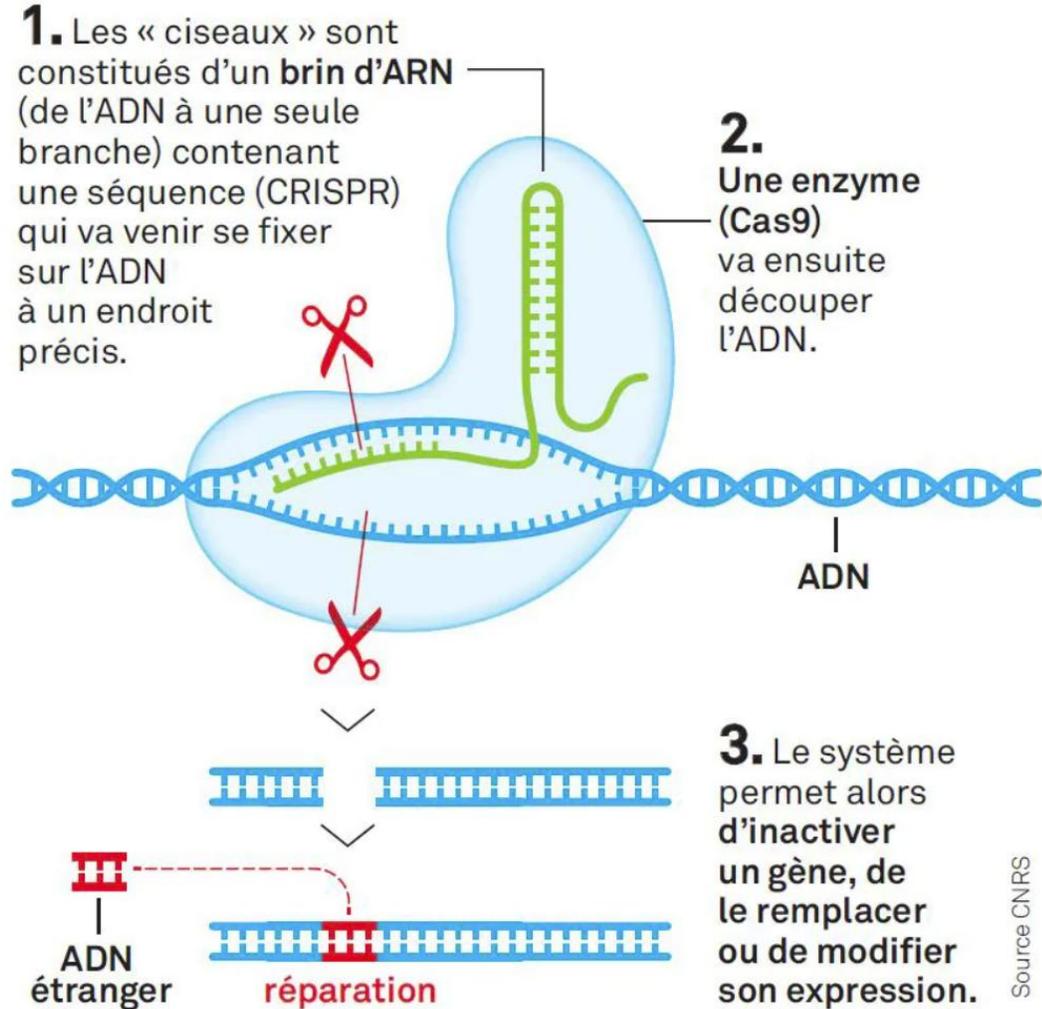
1. Thérapie génique



- Permet d'intégrer un gène d'intérêt (thérapeutique) dans le génome
- Thérapie «one shot»
- Traitements très chers...

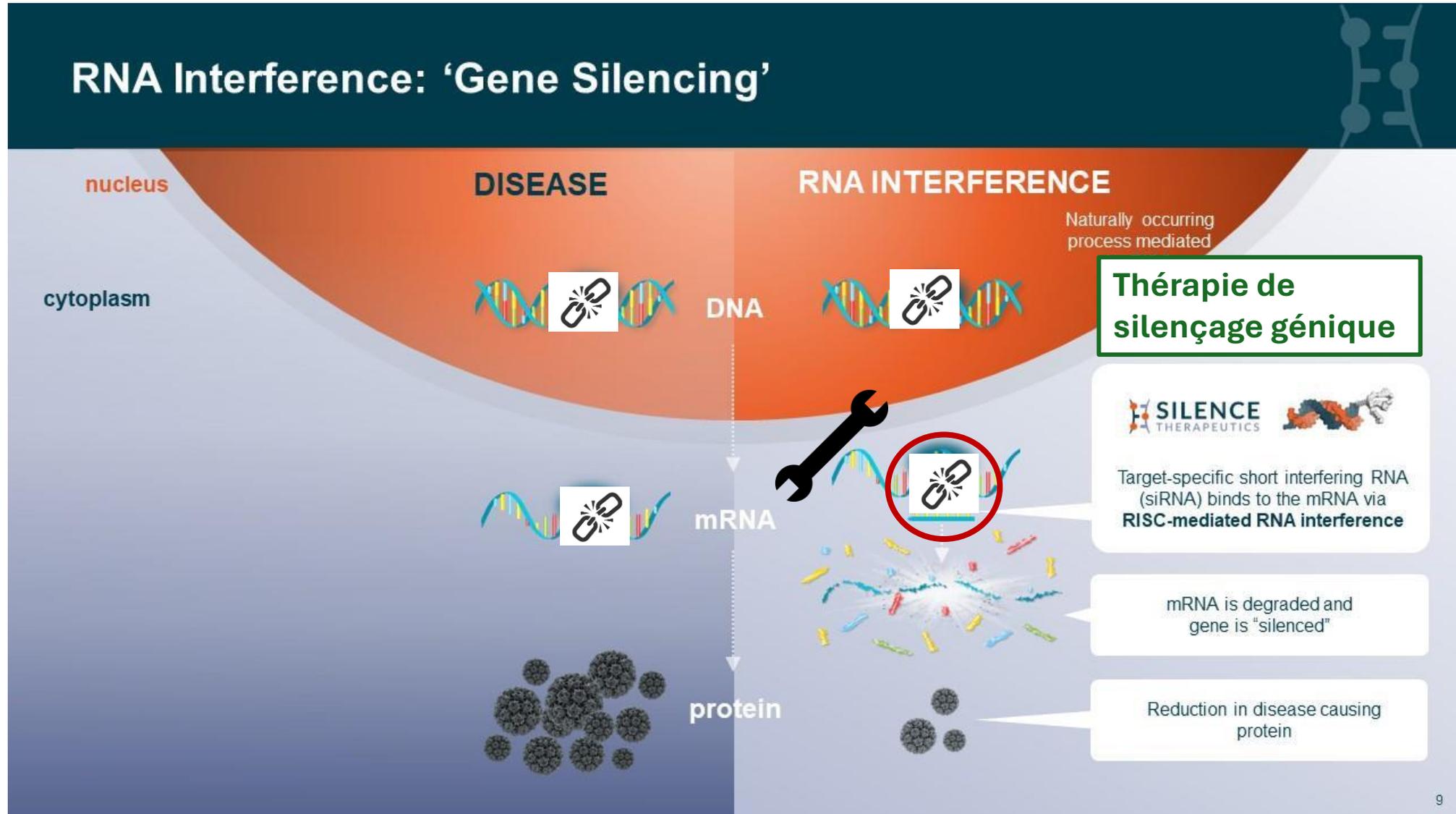


CRISPR/Cas9



- Technique simple et rapide permettant de «couper» l'ADN à un endroit du génome
- Permet d'inactiver un gène, le réparer ou le modifier

2. Thérapie de silençage génique



Thérapie génique/silencçage déjà existantes

Amyloïdose héréditaire à transthyrétine



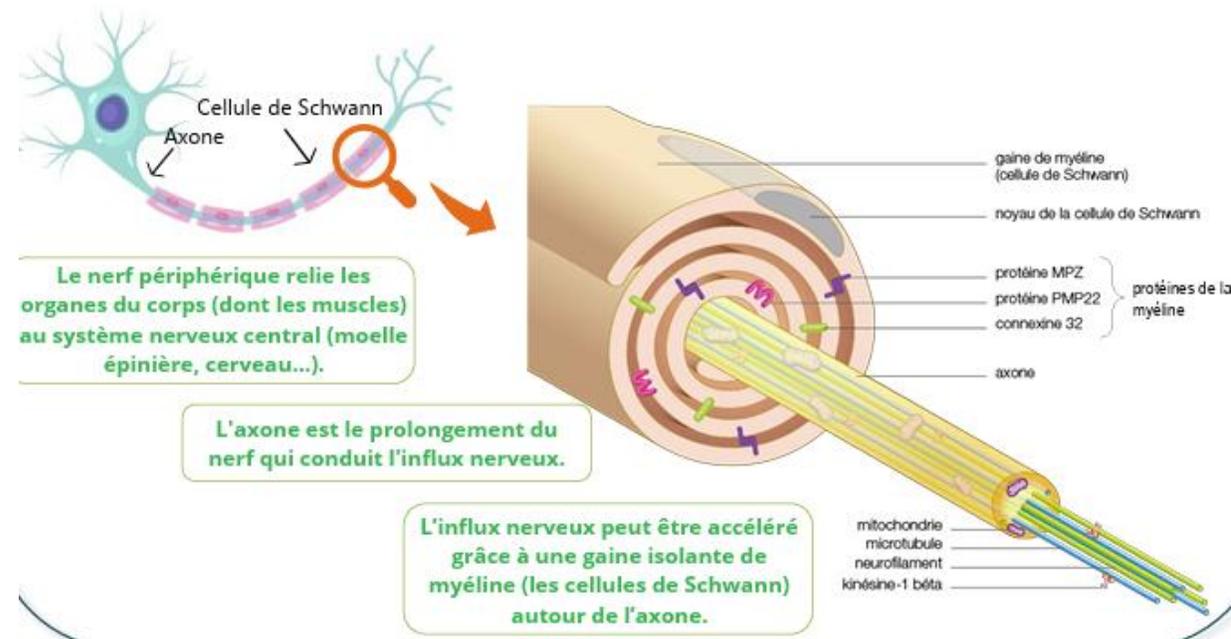
Amyotrophie spinale (SMA)



Charcot-Marie-Tooth

= ensemble des neuropathies sensitivo-motrices héréditaires

- **Prévalence:** 1/1'500-1/10'000
- **Cause:** >120 mutations génétiques, diverses transmission (AD, AR, lié à l'X...)
- **Clinique:** faiblesse et fonte musculaire de jambes, troubles de l'équilibre...



CMT classique

AARS1, AIFM1, ARHGEF10, ATP1A1, B4GALNT1, CADM3, CNTNAP1, COX6A1, DCTN2, DHTKD1, DGAT2, DNM2, DRP2, EGR2, FBLN5, FGD4, FIG4, GBF1, GDAP1, GJB1, GLA, GNB4, HARS1, HK1, INF2, ITPR3, JAG1, KARS1, KIF1B, KIF5A, LITAF, LMNA, LRSAM1, MARS1, MED25, MME, MORC2, MPV17, MPZ, MTMR2, NAGLU, NDRG1, NEFH, NEFL, PDK3, PLEKHG5, PMP2, PMP22, PNKP, POLR3B, PRPS1, PRX, SBF1, SBF2, SH3TC2, SIGMAR1, SLC25A46, SLC9A3R1, SPG11, SURF1, SYT2, TFG, TRIM2, TRPV4, VCP, YARS1

Forme sans atteinte sensitive (dHMN)

ATP7A, BICD2, BSCL2, DCTN1, FBOX38, HSPB3, REEP1, SLC5A7, SPTAN1, VRK, WARS1

CHCHD10, DNAJB2, DYNC1H1, GARS1, HINT1, HSPB1, HSPB8, IGHMBP2, MFN2, MYH14, SETX, SORD, VAPB

DST, RAB7A, SPTLC1

Forme sans atteinte motrice (HSAN)

ATL1, ATL3, CCT5, CTDSP1, DNMT1, ELP1/IKBKAP, KIF1A, NGF, NTRK1, PRDM12, RETREG1/FAM134B, SCN10A, SCN11A, SCN9A, SPTLC2, TECPR2, WNK1

CMT: thérapie génique

CMT2S

Essai de phase I/II dans les neuropathies liées à *IGHMBP2*



États-Unis



10
(2 mois à 14 ans)



Recrutement
en cours



Nov. 2021 – Nov. 2028
3 ans de suivi

NCT05152823

Remplacer le gène muté (gène *IGHMBP2*)

CMT1A: neurotrophin-3

Essai de phase I/II dans la CMT 1A



États-Unis



3
(18 à 35 ans)



Essai
suspendu



Avril 2025 – Avril 2030
3 ans de suivi

NCT03520751

Insérer un gène «protecteur»
neurotrophin-3 (régénérescence
axonale, remyélinisation...)

CMT1A: CRISPR/Cas9

- Etudes in vitro: ↓ 20-40% de *PMP22*

Yoshioka et al. *Nature Commun Med.*
2023.



↓ Activité *PMP22*

Avancées 2024 dans la maladie de Charcot-Marie-Tooth

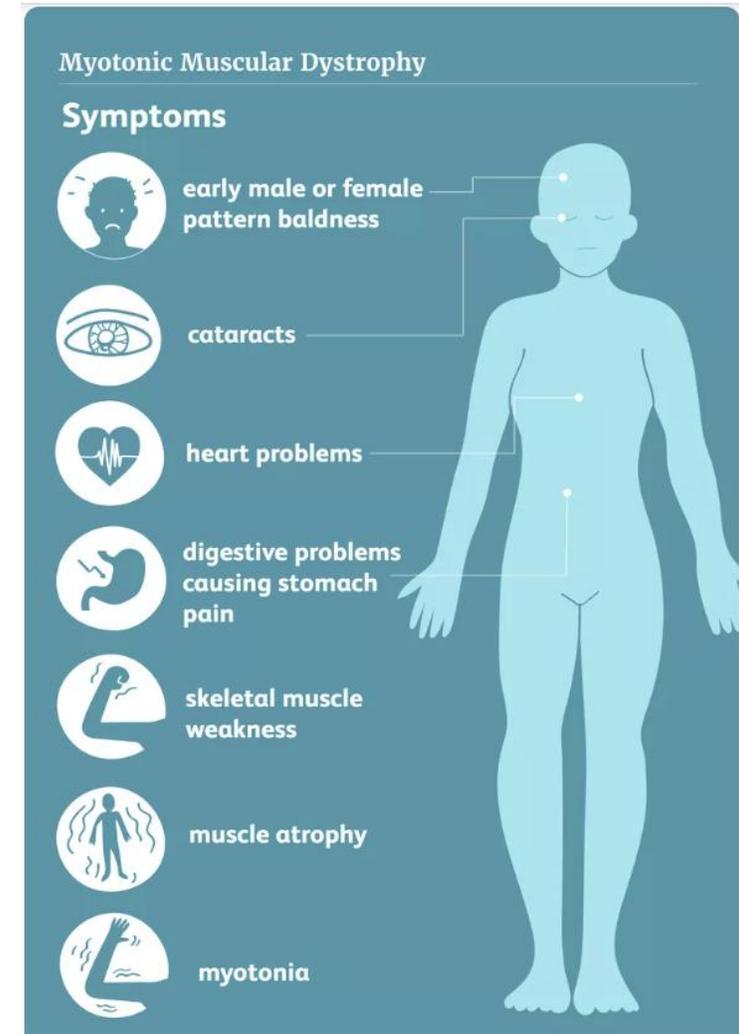


© Jean-Yves Seguy / AFM-Téléthon

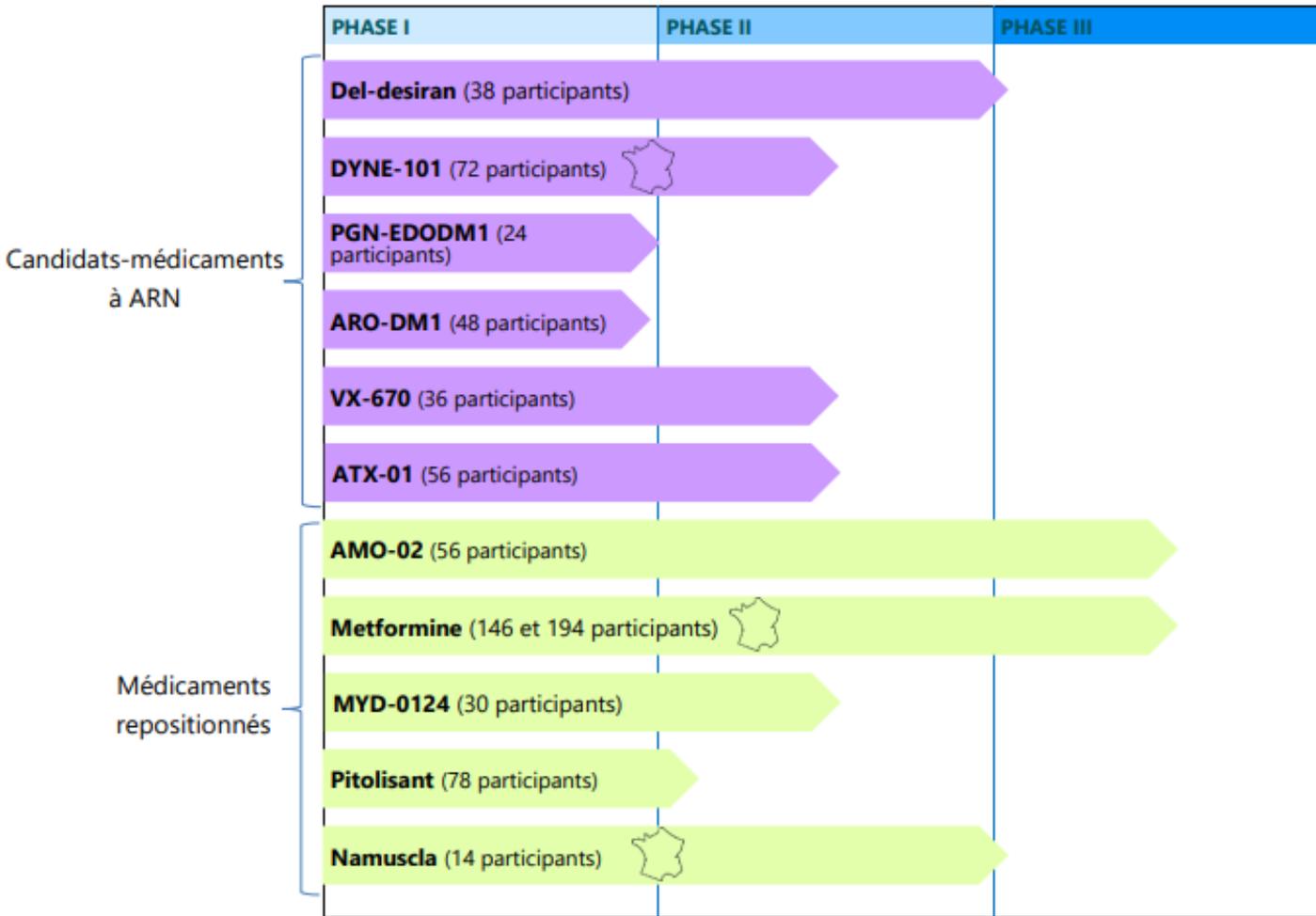
Ce document, publié à l'occasion de l'Assemblée Générale de l'AFM-Téléthon 2024, présente les actualités de la recherche de ces 12 derniers mois concernant la maladie de Charcot-Marie-Tooth : essais ou études cliniques en cours, publications scientifiques et médicales...

Dystrophie myotonique de type I (Steinert)

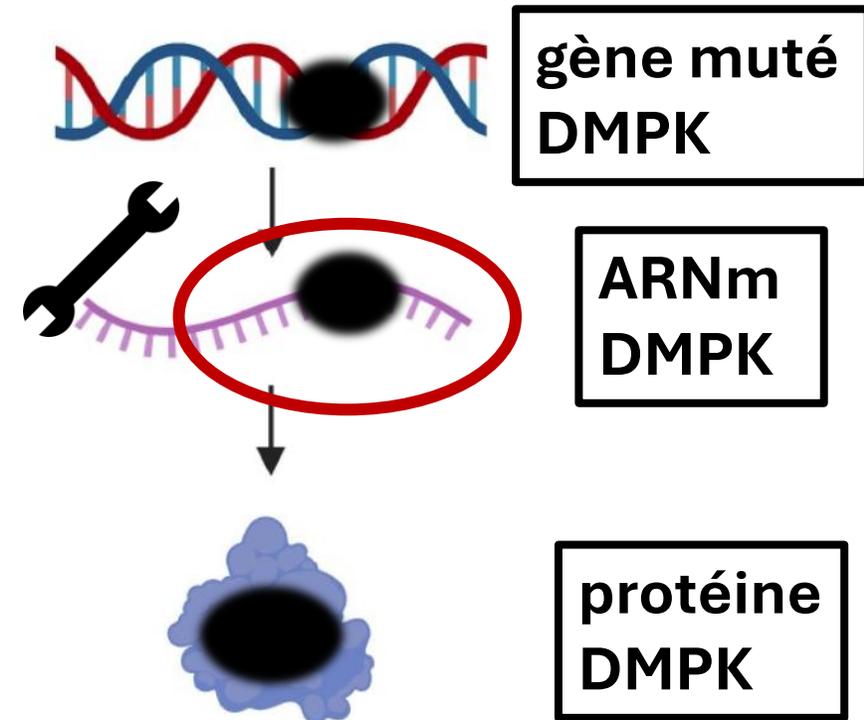
- **Prévalence:** 1/8'000, 1^{ère} dystrophie musculaire de l'adulte
- **Cause:** expansion GTC du gène *DMPK* sur le chromosome 19q13.3, autosomique dominant
- **Clinique:** faiblesse, myotonie, atteinte systémique (respiratoire, cardiaque, cataracte...)



DM1: recherches en cours



Thérapies de silençage génique



DM1: recherches en cours

Del-desiran (AOC 1001)

 **MARINA**® Phase I/II (2023):

- La myotonie au niveau des mains a été diminuée, et ce dès six semaines de traitement pour certains d'entre eux.
- Leur force musculaire a progressé par rapport aux personnes ayant reçu le placebo.
- Chez la majorité, les effets secondaires sont restés modérés.

MARINAOLE™

Phase II
Effet/Dose

Essai MARINA-OLE

 États-Unis	 [Sans titre] 37 (18 à 66 ans)	 En cours (recrutement terminé)	 Aout 2022 – Juin 2025 2 ans de suivi
---	--	--	--

NCT05479981

HARBOR™

Phase III
Efficacité

Essai HARBOR

 A l'étranger	 150 (18 à 65 ans)	 Recrutement en cours	 Mai 2024 – Avr. 2027 1 an de suivi
---	---	--	--

NCT06411288

Avancées 2024 dans la maladie de Steinert



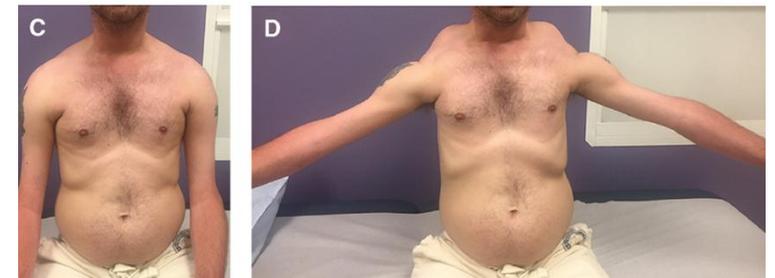
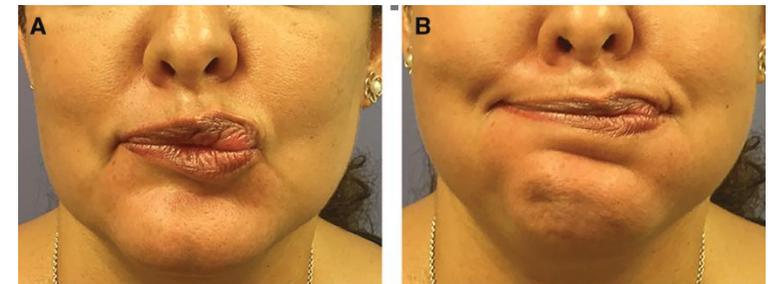
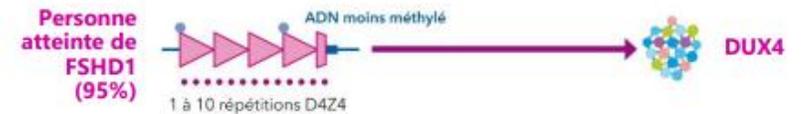
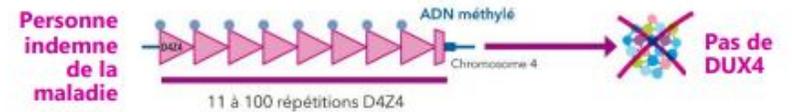
© Jean-Yves Seguy / AFM-Téléthon

Ce document, publié à l'occasion de l'Assemblée Générale de l'AFM-Téléthon 2024, présente les actualités de la recherche de ces 12 derniers mois concernant la maladie de Steinert : essais ou études cliniques en cours, publications scientifiques et médicales...

Dystrophie facio-scapulo-humérale (FSHD)

- **Prévalence:** 1/8'000 à 1/15'000, 2^{ème} dystrophie musculaire de l'adulte
- **Cause:** génétique, autosomal dominant (FSHD1), mutation *DUX4* (gène normalement silencé)
- **Clinique:** faiblesse faciale, de la ceinture scapulaire et des bras

- ✓ Dans la FSHD1 et la FSHD2, le gène *DUX4* est anormalement exprimé dans les muscles.
- ✓ Il code la protéine DUX4 qui participe, en activant d'autres gènes en cascade, à l'inflammation et la destruction des fibres musculaires.



FSHD: recherches en cours

**FSHD : le losmapimod,
c'est fini..**

Candidat-médicament	DÉVELOPPEMENT CLINIQUE		
	PHASE I	PHASE II	PHASE III
Losmapimod (Fulcrum Therapeutics)	Phase I	Phase II	Phase III
AOC 1020 (Del-brax) <i>(Avidity Biosciences)</i>	Phase I	Phase II	
ARO-DUX4 <i>(Arrowhead Pharmaceuticals)</i>	Phase I		
RO7204239 <i>(Hoffmann La Roche)</i>	Phase I	Phase II	
Satralizumab <i>(CHU de Nice)</i>	Phase I	Phase II	
Anti-oxydants <i>(CHU de Montpellier)</i>			



Développement arrêté

Thérapie de silençage génique:
régule l'expression de DUX4

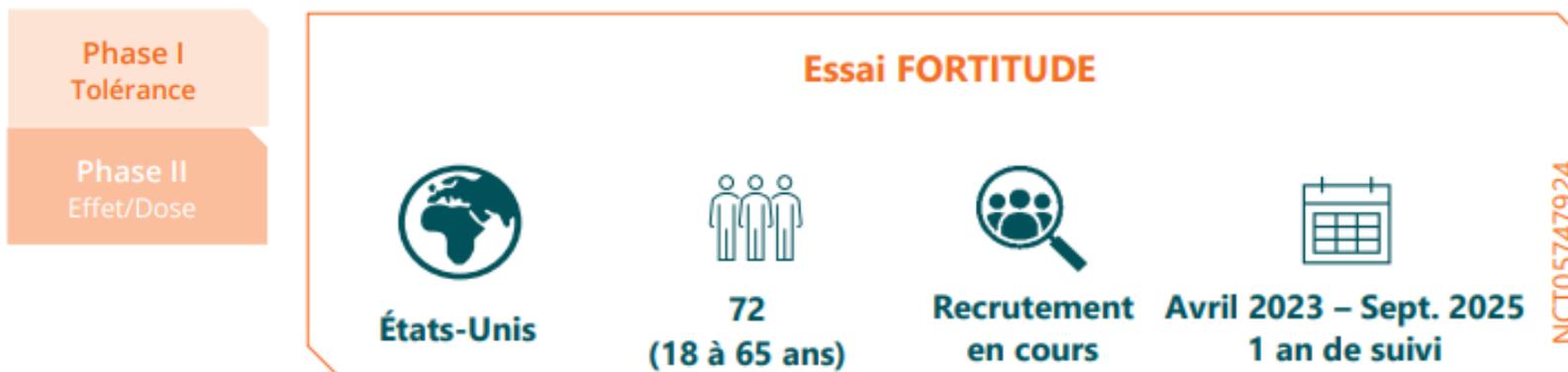
FSHD: recherches en cours

AOC 1020

- Petit ARN interférant qui cible l'ARN messenger *DUX4*

Phase I/II (en cours)

- Des premiers résultats dévoilés lors du Congrès 2024 de la *FSHD Society* montrent que le produit a été bien toléré. De plus, l'AOC 1020 semble diminuer l'expression des gènes régulés par DUX4 et améliorer la force musculaire.



Avancées 2024 dans la myopathie facio- scapulo-humérale



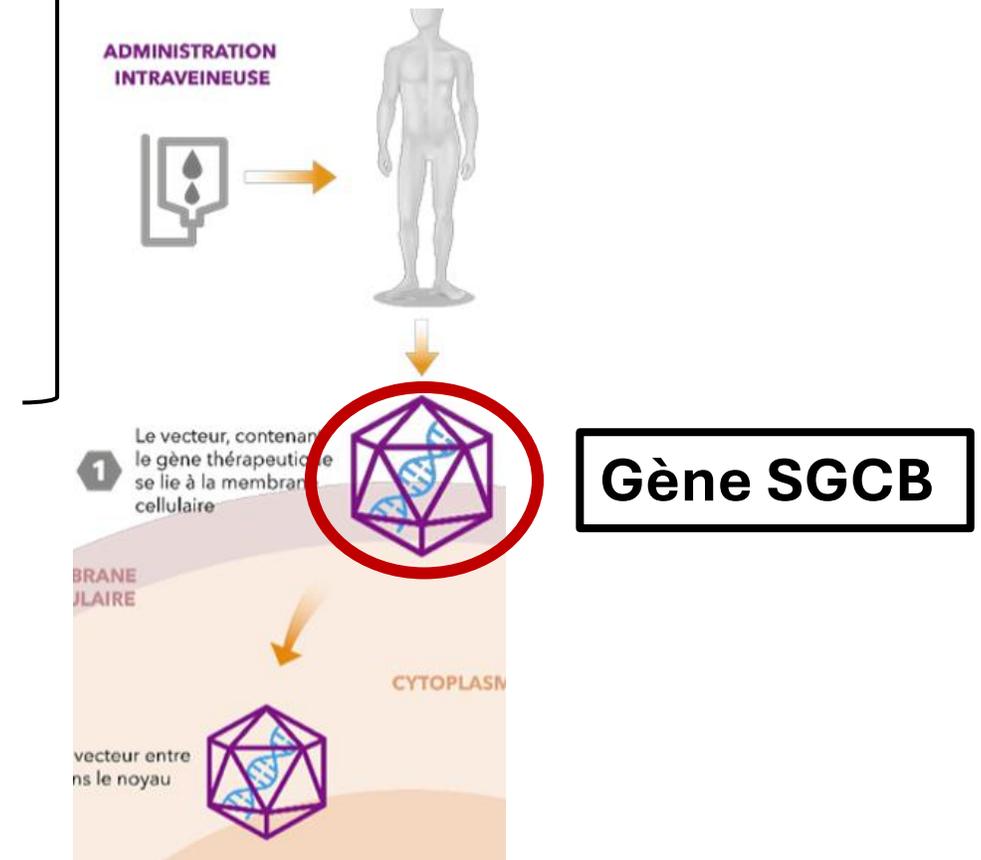
© Jean-Yves Seguy / AFM-Téléthon

Ce document, publié à l'occasion de l'Assemblée Générale de l'AFM-Téléthon 2024, présente les actualités de la recherche de ces 12 derniers mois concernant la myopathie facio-scapulo-humérale (FSHD ou FSH) : essais ou études cliniques en cours, publications scientifiques et médicales...

Myopathie des ceintures: recherches en cours

TITRE DE L'ESSAI	FORME DE LGMD	APPROCHE THÉRAPEUTIQUE	DÉVELOPPEMENT CLINIQUE		
			PHASE I	PHASE II	PHASE III
SRP-9003-101 <i>(Sarepta Therapeutics, États-Unis)</i>	LGMD R4 (SGCB)	Thérapie génique	SRP-9003 Recrutement terminé		
SRP-9003-102 (VOYAGENE) <i>(Sarepta Therapeutics, États-Unis)</i>	LGMD R4 (SGCB)	Thérapie génique	SRP-9003 Recrutement terminé		
SRP-9003-301 (EMERGÈNE) <i>(Sarepta Therapeutics, multinational)</i>	LGMD R4 (SGCB)	Thérapie génique	SRP-9003 Recrutement en cours		
ATA-003-GSAR <i>(Généthon – Atamy Therapeutics, France)</i>	LGMD R5 (SGCG)	Thérapie génique	ATA-200 (GNT0007) Recrutement non commencé		
ATA-001-FKRP <i>(Généthon – Atamy Therapeutics, France)</i>	LGMD R9 (FKRP)	Thérapie génique	ATA-100 (GNT0006) Recrutement en cours		
LION-CS101 <i>(AskBio, États-Unis)</i>	LGMD R9 (FKRP)	Thérapie génique	LION-101 (AB-1003) Recrutement en cours		
MLB-01-003 <i>(ML Bio Solutions, États-Unis)</i>	LGMD R9 (FKRP)	Pharmacothérapie	BBP-418 (ribitol) Recrutement terminé		
MLB-01-005 (FORTIFY) <i>(ML Bio Solutions, États-Unis)</i>	LGMD R9 (FKRP)	Pharmacothérapie	BBP-418 (ribitol) Recrutement en cours		
DUNE Phase 2 Exercise Challenge <i>(Edgewise Therapeutics, États-Unis)</i>	LGMD R9 (FKRP)	Pharmacothérapie	EDG-5506 (sevasemten) Recrutement terminé		
bASKet <i>(Myopax, Allemagne)</i>	LGMD	Thérapie cellulaire	GenPHSats Recrutement non commencé		

Thérapies géniques: apporter le gène manquant



JUIN 2024

Avancées 2024 dans les myopathies des ceintures



© Jean-Yves Sagay / AFM-Téléthon

Ce document, publié à l'occasion de l'Assemblée Générale de l'AFM-Téléthon 2024, présente les actualités de la recherche de ces 12 derniers mois concernant les myopathies des ceintures : essais ou études cliniques en cours, publications scientifiques et médicales...

JUN 2024

JUN 2024

JUN 2024

Avancées 2024 dans les myopathies inflammatoires



Ce document, publié à l'occasion de l'Assemblée Générale de l'AFM-Téléthon 2024, présente les actualités de recherche de ces 12 derniers mois concernant les myopathies inflammatoires ou myosites : essais cliniques en cours, publications scientifiques et médicales...

AFMTELETHON
INNOVER POUR GUERIR

Avancées 2024 dans les dystrophies musculaires de Duchenne et de Becker



Ce document, publié à l'occasion de l'Assemblée Générale de l'AFM-Téléthon 2024, présente les actualités de la recherche de ces 12 derniers mois concernant les dystrophies musculaires de Duchenne et de Becker : essais ou études cliniques en cours, publications scientifiques et médicales...



Ce document, publié à l'occasion de l'Assemblée Générale de l'AFM-Téléthon 2024, présente les actualités de la recherche de ces 12 derniers mois concernant les dystrophies musculaires congénitales : essais ou études cliniques en cours, publications scientifiques et médicales...

AFMTELETHON
INNOVER POUR GUERIR

Avancées 2024 dans les dystrophies musculaires congénitales

Avancées 2024 dans l'amyotrophie spinale proximale liée à SMN1



Ce document, publié à l'occasion de l'Assemblée Générale de l'AFM-Téléthon 2024, présente les actualités de recherche de ces 12 derniers mois concernant l'amyotrophie spinale proximale liée à SMN1 : essais ou études cliniques en cours, publications scientifiques et médicales...

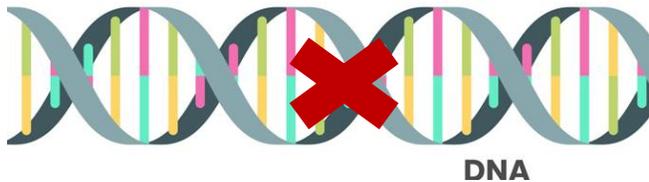
AFMTELETHON
INNOVER POUR GUERIR

Maladie	Thérapie génique	Thérapie de silençage génique
Sclérose latérale amyotrophique (SLA):		
• SLA-SOD1	APB-102 (phase I/II, ongoing)	Qalsody® (tofersen)
• SLA-C9orf72		BIB078 (phase I) → discontinued
• SLA-FUS		Jacifusen (phase III, ongoing)
Amyotrophie spinale (SMA)	Zolgensma® (onasemnogene abeparvovec)	Spinraza® (nuninersen), Evrysdi® (risdiplam)
Amyloïdose héréditaire à transthyrétine (hATTR)	NTLA-2001 (phase I, ongoing)	Onpattro® (patisiran), Tegsedi® (inotersen), Amvuttra® (vutrisiran), Eplontersen (phase III, ongoing)
Maladie de Charcot-Marie-Tooth (CMT)	IGHMBP2 dans la CMT2S (phase I/IIa, ongoing) Neurotrophin-3 dans la CMT1A (phase I/IIa, ongoing)	
Dystrophies musculaires:	Elevidys® (delandistrogene moxeparvovec)	Amondys 45® (casimersen), Exondys 51® (eteplirsén), Vyondys 53® (golodirsén), Viltepso A® (viltolarsén)
• Dystrophie de Duchenne (DMD)	Fordadistrogene movaparvovec (phase III, ongoing) SGT-003 (phase I/II, ongoing), RGX-202 (phase I/II, ongoing) RAAVRH74.MCK.GALGT2 (phase I/II, ongoing)	SRP-5051 (phase III, ongoing), NS-089/NCNP-02 (phase III, ongoing), SCAAV9.U6.ACCA (phase I/II, ongoing), Dyne-251 (phase I/II, ongoing)
• Dystrophie des ceintures (LGMD)	SRP-6004 dans la LGMDR2 (phase I, ongoing) SRP-9004 dans la LGMDR3 (phase I/IIa, ongoing) SRP-9003 dans la LGMDR4 (phase I/II/III, ongoing) ATA-200 dans la LGMDR5 (phase I/II, ongoing) GNT006 dans la LGMDR9 (phase I/II, ongoing) LION-101 dans la LGMDR9 (phase I/II, ongoing)	
• Dystrophie myotonique de type I (DM1)		DYNE-101 (phase I/II, ongoing), AOC 1001-CS1 (phase II, ongoing), ATX-01 (phase I/II, ongoing), VX-670 (phase I/II, ongoing), Del-desiran (phase III, ongoing), PGN-EDODM1 (phase I), ARO-DM1 (phase I)
• Dystrophie facio-scapulo-humérale (FSHD)		AOC-1020 (phase I/II, ongoing) ARO-DUX4 (phase I/II, ongoing)

Conclusion

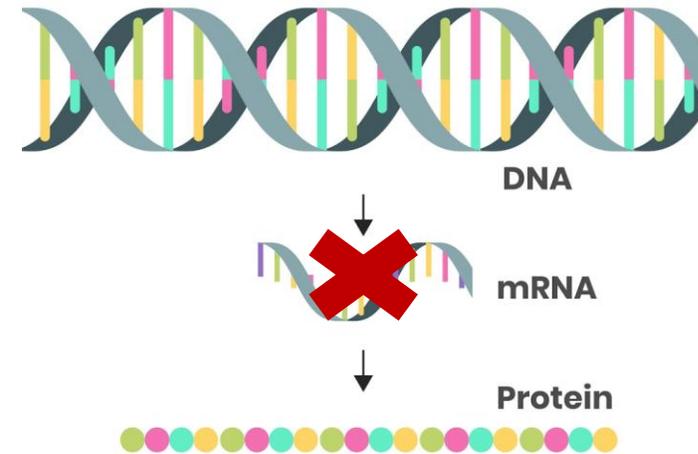
- Multiples essais en cours dans les maladies neuromusculaires
- Traitements très prometteurs pour les maladies génétiques

Thérapie génique



- Remplacer le gène défectueux
- Corriger le gène (CRISPR/Cas9)
- Apporter un gène protecteur

Thérapie de silençage génique



- Diminuer la fabrication d'une protéine

Merci pour votre attention

