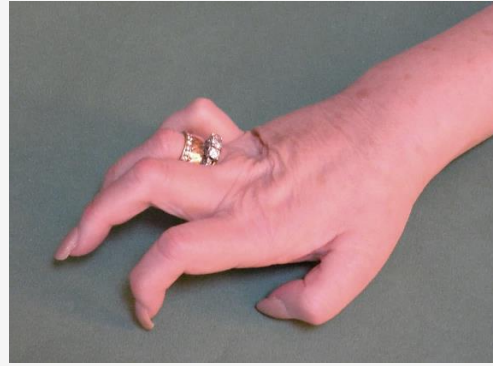


CMT1A : maladie rare des nerfs périphériques lourdement handicapante

Déformations des mains et des pieds



Steppage dans la marche



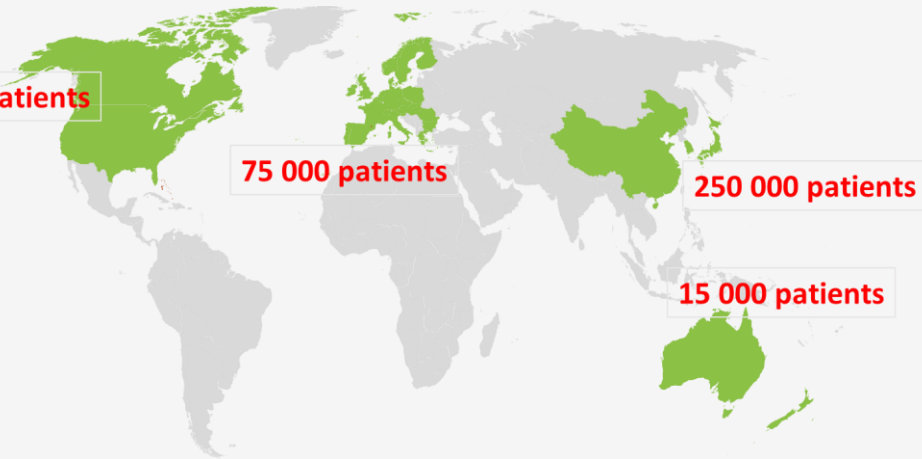
- Prévalence : 1 à 5/10 000 – 2,5M de malades dans le monde
- Apparition des symptômes : 12 ans (âge moyen)
- Déformations des extrémités des membres : 80% des cas
- Chirurgie orthopédique lourde : 30% des cas
- **Aucun traitement satisfaisant à ce jour**

50 000 patients

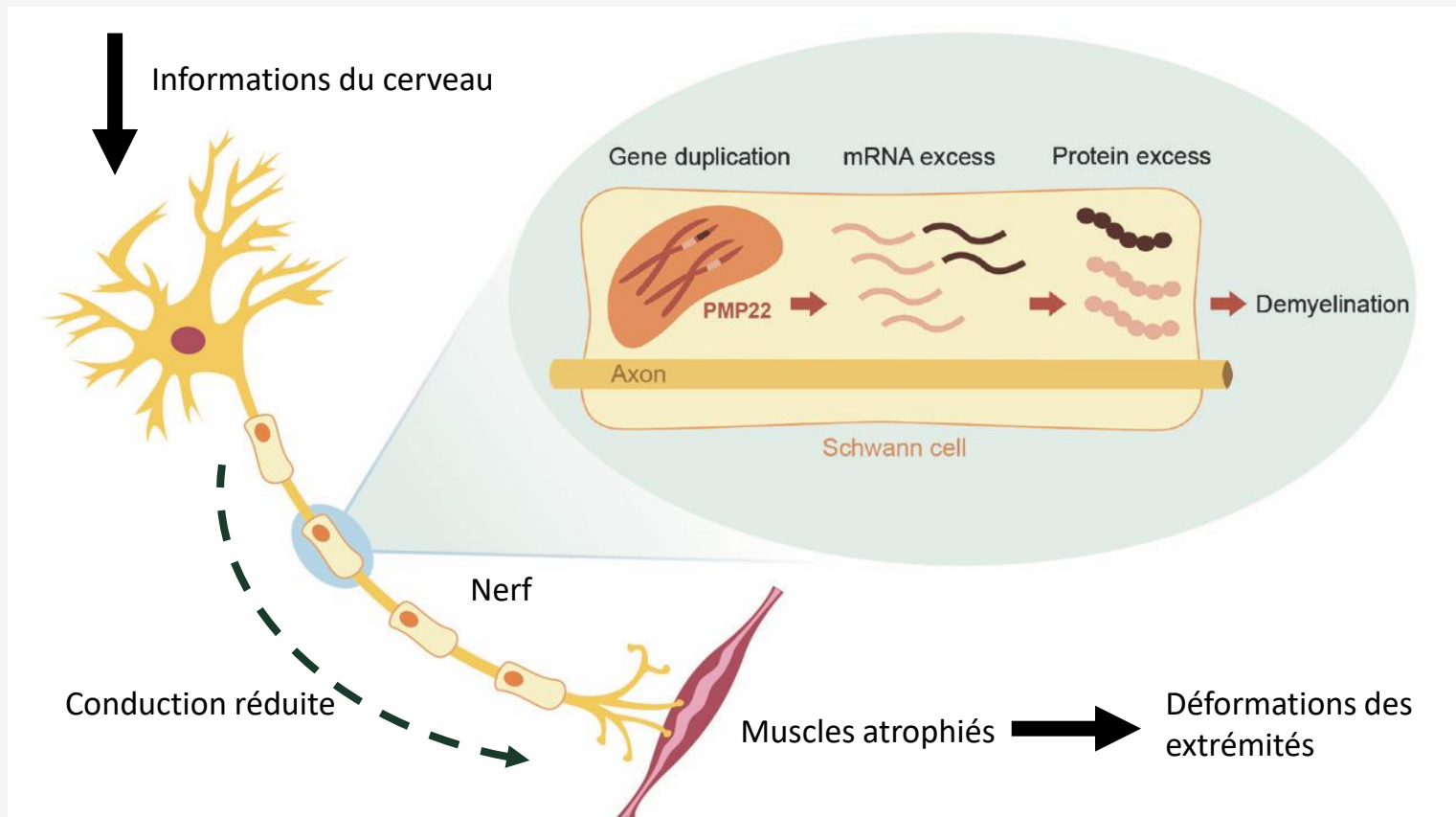
75 000 patients

250 000 patients

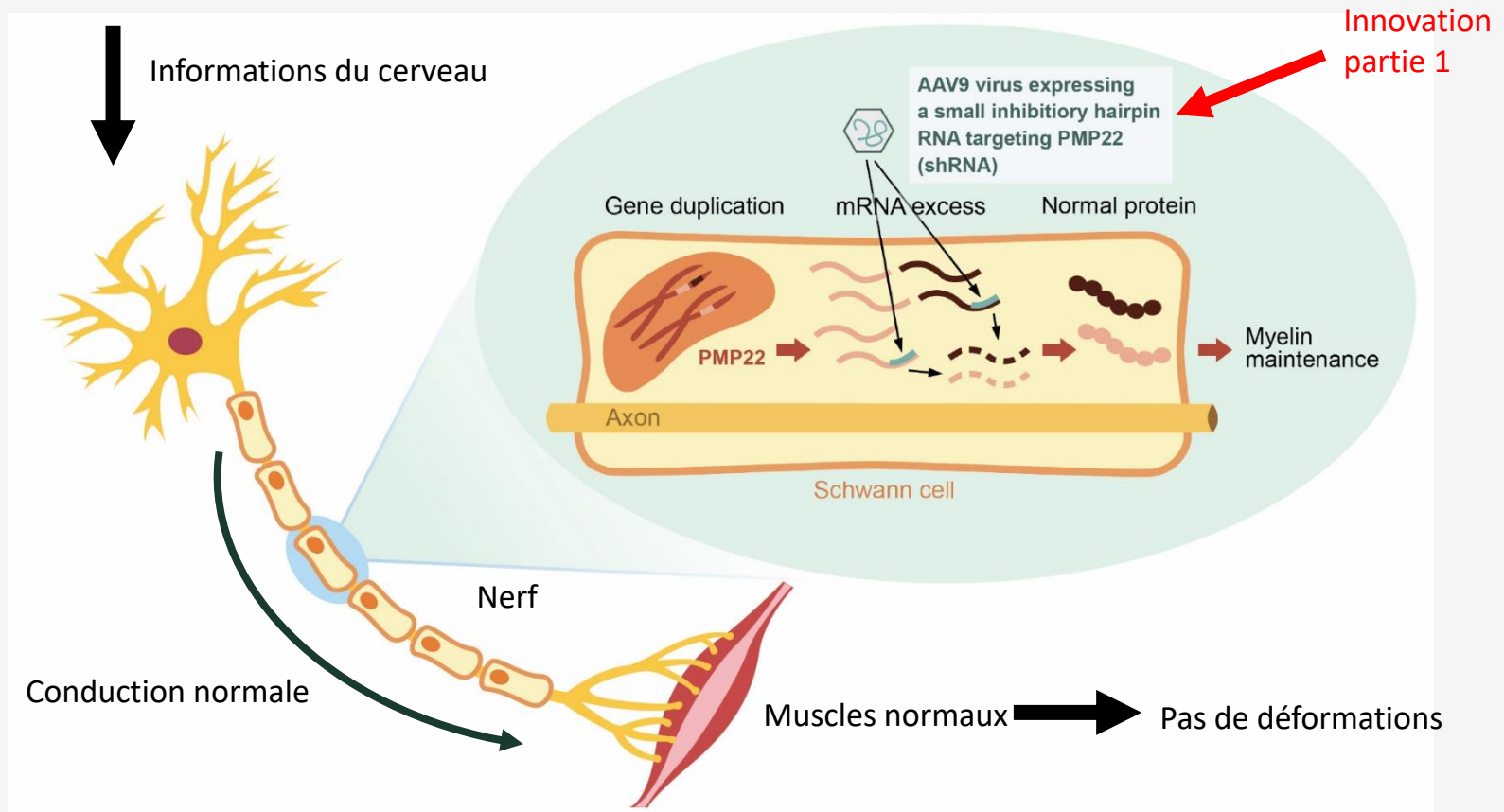
15 000 patients



Une maladie aux origines bien connues et bien diagnostiquée



Une thérapie génique est basée sur une technologie à base d'AAV9 validée cliniquement et commercialement



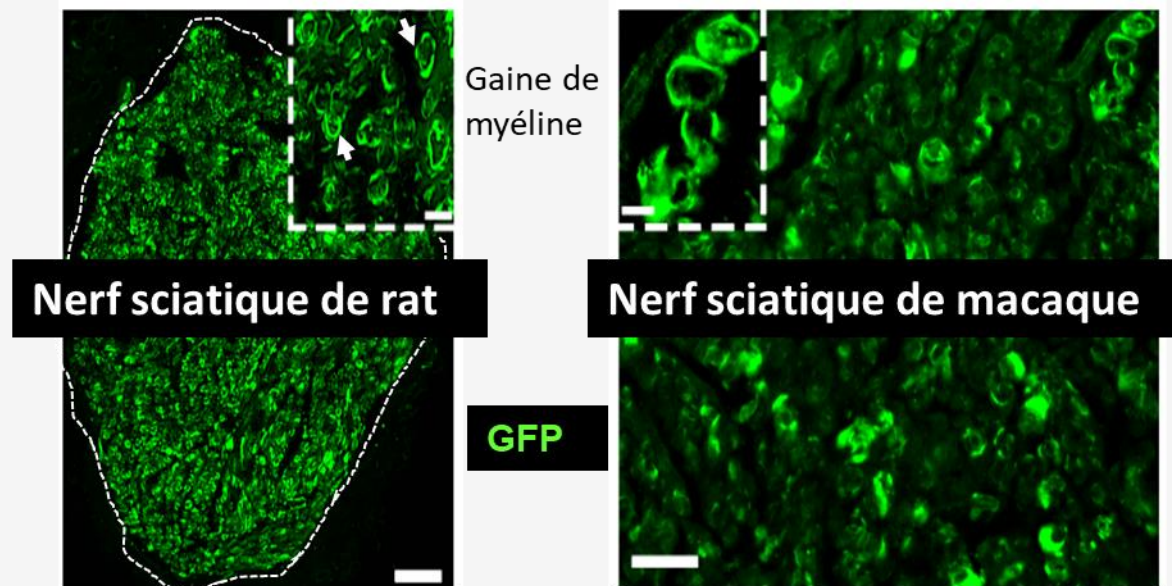
Gautier et al. Nature Communications 2021

Un taux de transduction et une spécificité élevés pour les cellules de Schwann lors d'une injection intraneurale

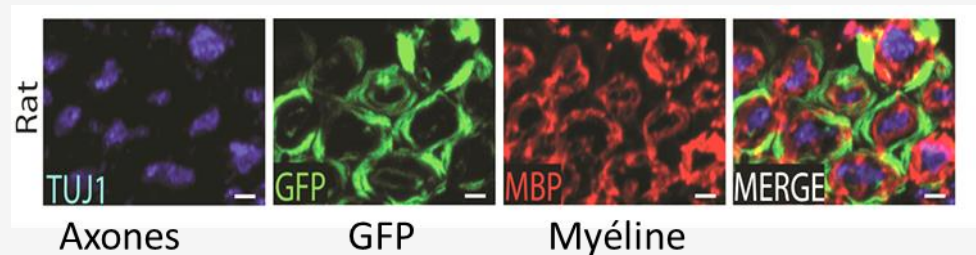
Des injections faciles et reproductibles chez le rongeur et le primate

Une diffusion importante le long des nerfs (jusqu'à 30% du nerf sciatique de primate en une seule injection)

Injection intraneurale de vecteur AAV9 exprimant la GFP



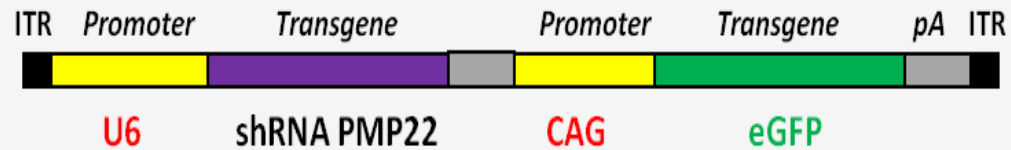
87 % Taux de transduction des cellules de Schwann 70 %
de Schwann



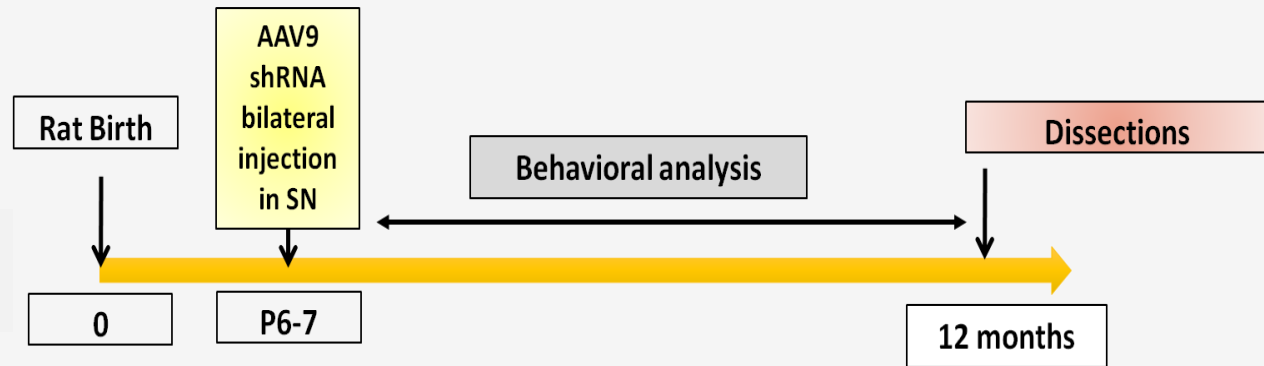
Gautier et al. Nature Communications 2021

Vecteur

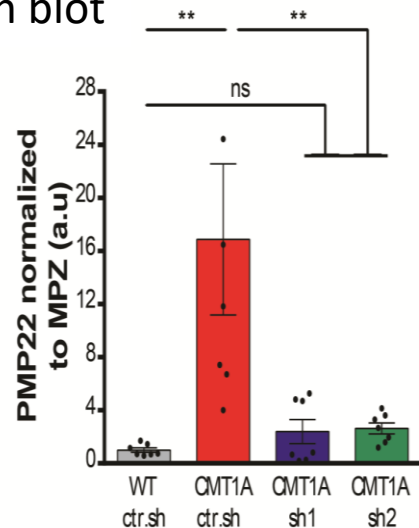
AAV9 shRNA
shRNA controle (ctr.sh)
shRNA ciblant la PMP22
(sh1 and sh2)



Plan expérimental dans le modèle rat CMT1A

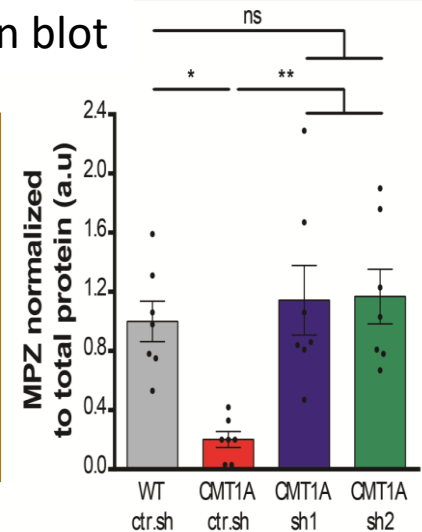


Western blot

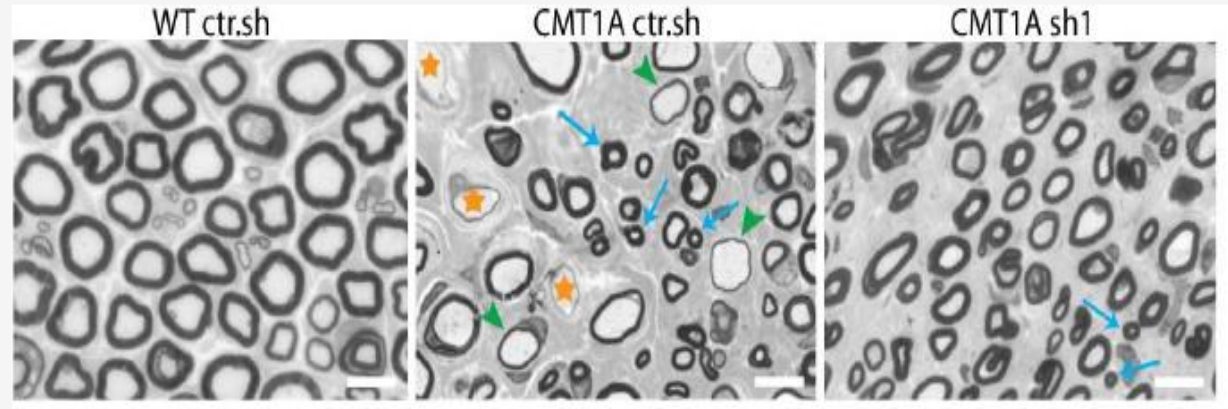


La thérapie génique rétablit des taux normaux de myélinisation dans les nerfs sciatiques

Western blot

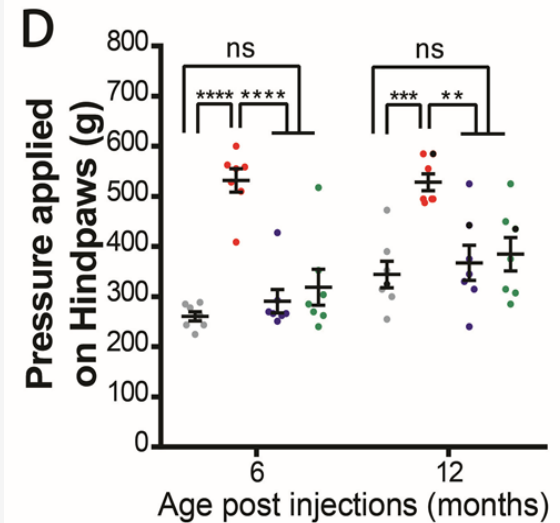
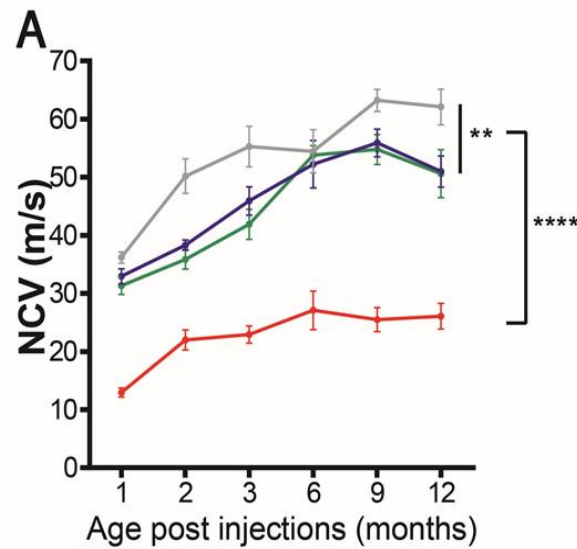


La thérapie génique maintient la structure du nerf sciatique



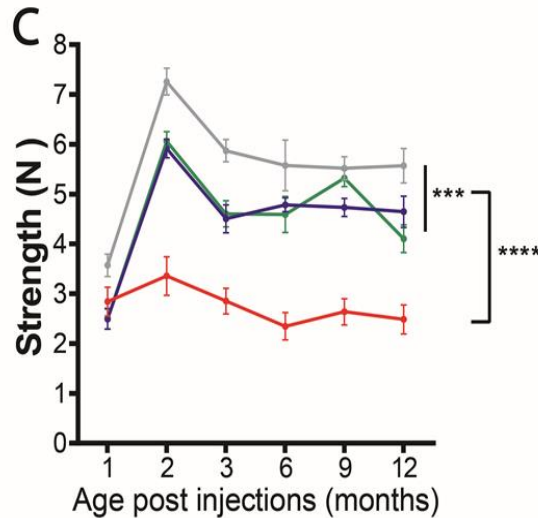
La thérapie génique préserve une conduction nerveuse rapide du nerf sciatique et une sensibilité normale à la douleur sur le long terme

- WT ctr.sh (N = 7)
- CMT1A ctr.sh (N = 7)
- CMT1A sh1 (N = 7)
- CMT1A sh2 (N = 7)

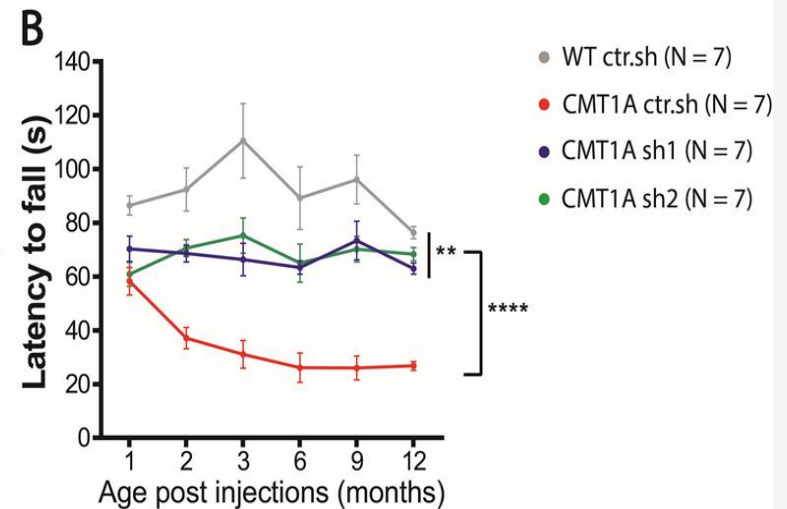


Randall-Selitto test

Grip test

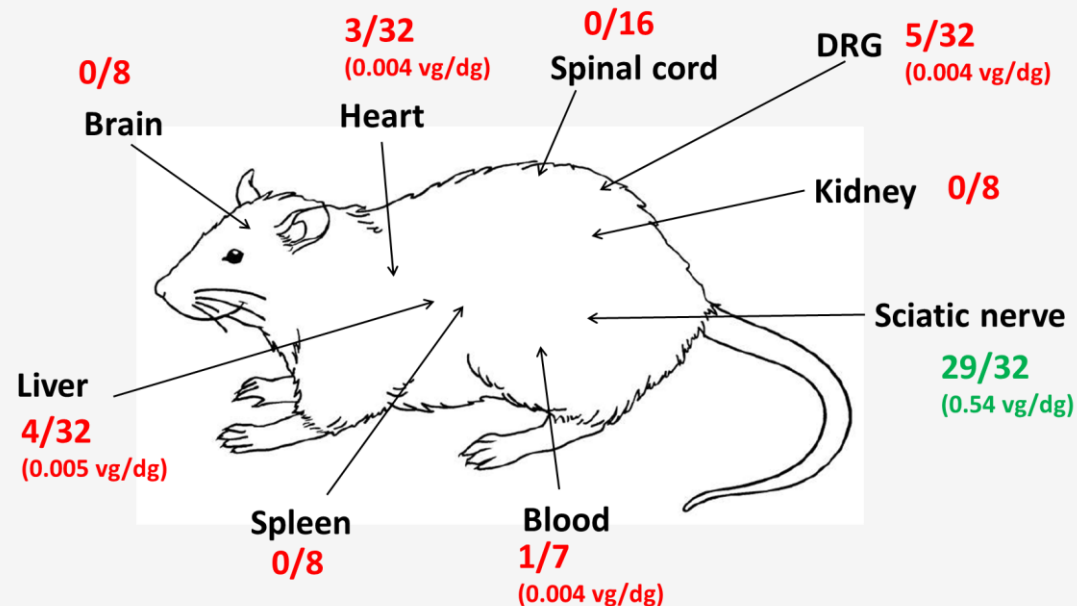


Rotarod



La thérapie génique maintient la force musculaire et autorise des performances motrices similaires à celles des animaux non malades même sur le long terme

La distribution du vecteur reste limitée principalement aux nerfs lors d'une injection intraneurale et le taux d'expression du vecteur est faible dans les autres organes



	Positive sera/Total	Titer
WT ctr.sh	1/5	1/500
CMT1Actr.sh	1/5	1/500

La réponse immunitaire contre le vecteur est limitée (titres faibles pour les facteurs inactivants dans seulement deux animaux sur dix)