

Projet « contrat postdoctoral en entreprise Neuroschool »

Société : InFlectis BioScience

## Evaluation de l'effet thérapeutique de l'IFB-088 dans la maladie de Charcot-Marie-Tooth axonale

### Contexte de l'étude et objectifs

La maladie de Charcot-Marie-Tooth (CMT) est une maladie neurologique qui se manifeste par une faiblesse et atrophie musculaire progressive, des déformités des extrémités ainsi que des désordres sensitifs. Elle débute très souvent pendant l'enfance et s'aggrave au cours du temps, aboutissant à un handicap moteur. C'est une maladie incurable qui touche environ 30 à 50000 personnes en France.

La CMT est une maladie génétique, et plus de 100 gènes ont été identifiés à ce jour comme cause de la maladie. Au point de vue cellulaire, la CMT est due soit à un dysfonctionnement initial de la cellule de Schwann (CMT démyélinisante ou CMT1) qui forme la gaine de myéline entourant les neurones, soit à un dysfonctionnement des neurones (i.e motoneurones et neurones sensitifs, CMT axonale ou CMT2).

La diversité des gènes et des types cellulaires impliqués compliquent le développement de thérapie commune pour la CMT et la nécessité de trouver des cibles thérapeutiques communes à l'ensemble de ces formes.

La société InFlectis BioScience développe l'IFB-088 (icerguastat/sephin1), une petite molécule chimique ayant la capacité de moduler le stress du réticulum endoplasmique. IFB-088 est actuellement en essai clinique de phase 2 dans la sclérose latérale amyotrophique (Réf. NCT NCT05508074) et a démontré son efficacité sur 4 modèles animaux différents de CMT1 démyélinisante (CMT1A, CMT1B) (Bay et al. 2022). Le composé est prêt à entrer dans un essai clinique de phase 2 dans le cadre du CMT1.

Récemment il a été montré que le stress du réticulum endoplasmique joue un rôle crucial dans la dégénérescence des motoneurones dans la CMT2A (Bernard-Marissal et al., 2019). La CMT2A représente la forme axonale de CMT la plus fréquente. Il s'agit d'une forme sévère de CMT qui nécessite fréquemment l'usage d'un fauteuil roulant autour de 25-30 ans. La CMT2A est due à des mutations dans le gène *MFN2* codant pour la Mitofusine-2, une protéine impliquée dans la dynamique des mitochondries mais également dans l'interaction entre les mitochondries et le réticulum endoplasmique. Des études antérieures ont montré un effet bénéfique d'une drogue diminuant le stress du RE, le salubrinal, pour diminuer les anomalies de la pathologie CMT2A (Bernard-Marissal et al., 2019).

**Ce projet vise ainsi à déterminer si l'IFB-088, un inhibiteur du stress du RE, a un effet bénéfique sur la pathologie CMT2A, et est susceptible de constituer une option thérapeutique pour cette maladie.**

Ce projet s'inscrit dans un projet de collaboration déjà mis en place avec le Dr Nathalie Bernard-Marissal au sein de Marseille Medical Genetics.

## Programme de travail

Le postdoc testera cette molécule sur des modèles *in vitro* et *in vivo* utilisés en routine par la chercheuse académique référente du projet, la Dr. Bernard-Marissal.

*In vitro*, il/elle utilisera un modèle innovant basés sur des motoneurones différenciés à partir de cellules souches pluripotentes induites de patients souffrants de CMT2A. *In vivo*, il/elle utilisera des souris surexprimant la forme mutée MFN2<sup>R94Q</sup>, qui récapitulent la majorité des anomalies observés chez les patients (Cartoni R et al., 2010, Bernard-Marissal et al., 2019).

### ***Work Package 1 : Etude in vitro de l'effet de l'IFB088 sur les motoneurones CMT2A (durée : 0-6 mois)***

L'effet de l'IFB088 sera évalué sur sa capacité à restaurer le fonctionnement des motoneurones CMT2A. En particulier, il s'agira d'étudier au moyen d'une dose réponse d'IFB-088 si les paramètres suivants des motoneurones CMT2A sont améliorés : 1) la dégénérescence axonale par mesure semi-automatisée de la longueur neuritique, 2) le stress du réticulum endoplasmique, 3) l'homéostasie calcique et en enfin 4) la dynamique mitochondriale.

### ***Work Package 2 : Etude in vivo de l'effet de l'IFB-088 sur les fonctions motrices des souris CMT2A (durée 6-12 mois).***

L'effet de l'IFB-088 sera ensuite testé chez les souris CMT2A *in vivo*. La drogue sera administrée oralement (par gavage) à 1mg/kg, deux fois par jour afin de délivrer la drogue à une quantité et d'une manière similaire à celle réalisée chez les patients (Bay et al. 2022).

Le traitement débutera en phase pré-symptomatique (dès 3,5 mois) pendant 6 semaines. L'effet sera évalué d'une part sur la fonction locomotrice à l'aide du test du rotarod et du test du gait à 4 et 5 mois. Puis l'effet sur la dégénérescence axonale, la dénervation musculaire, le stress du réticulum endoplasmique sera analysé ensuite au niveau histologique par immunomarquage et microscopie électronique.

Dans le cas d'effet bénéfique, le traitement à l'IFB-088 pourra être prolongé à plus long terme ou tester à une phase plus tardive de la maladie.