




# Разработка препаратов для лечения БШМТ. Часть 2

---

Лариса Шелоухова,  
PhD студент OIST



# Подробнее о генетических тестах

## Пошаговая стратегия

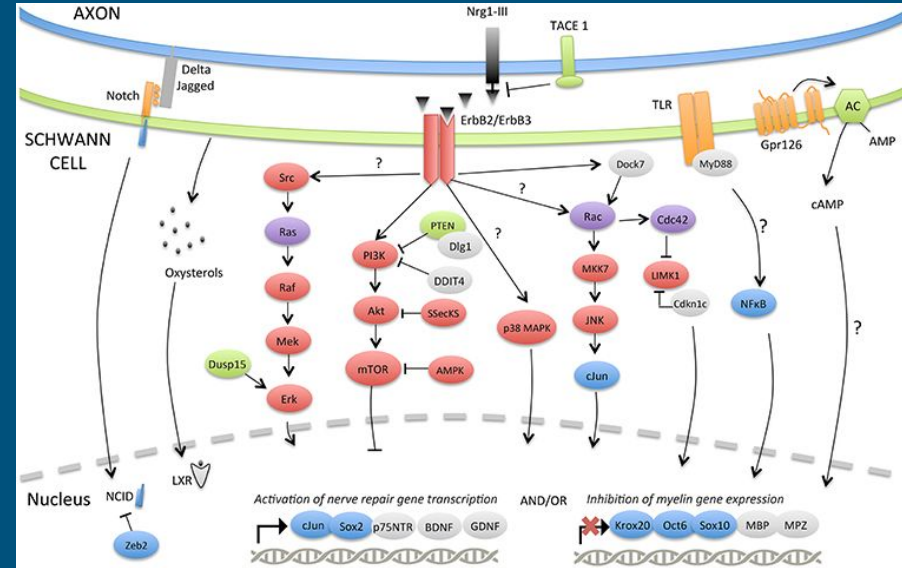
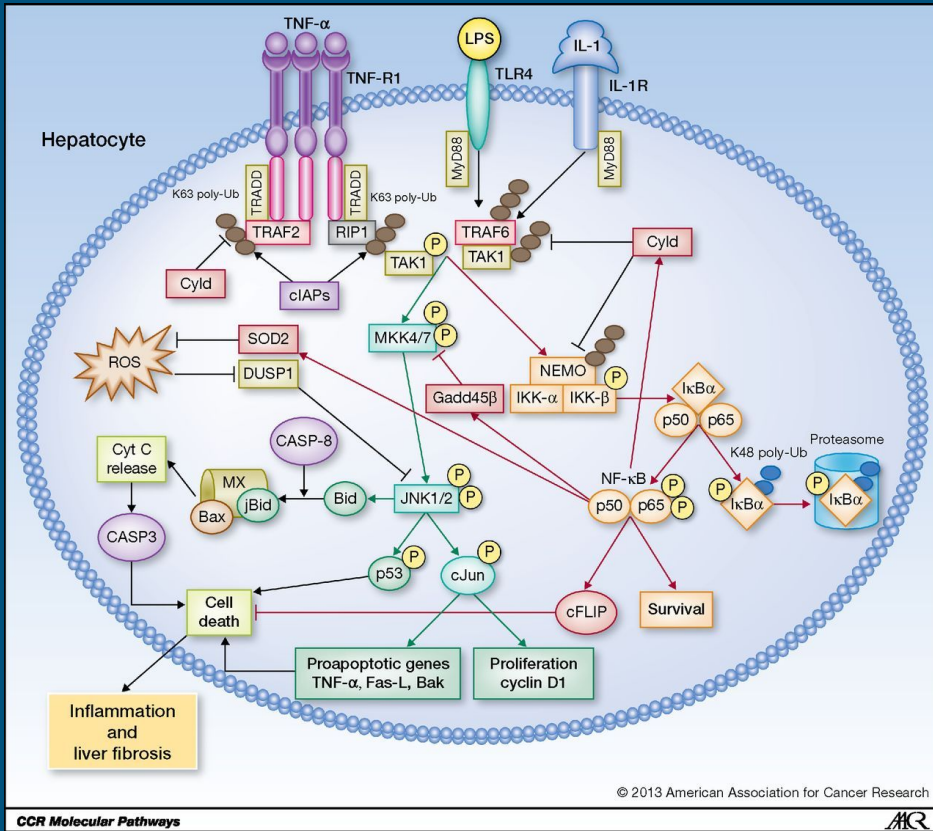
1. Проверить количество копий PMP22\*
2. Проверить точечную мутацию\* PMP22 + остальные 3 гена
3. Панель генов БШМТ
4. Экзом/геном

|                    | Отдельные гены  | Панель генов  | Экзом, геном   |
|--------------------|---|---|--|
| <b>Гены</b>        | <p><b>PMP22</b> (дупликация (тип 1A), точечная мутация (тип 1E))</p> <p><b>GJB1</b> (различные мутации, белок миелина connexin-32 (тип СМТ1Х))</p> <p><b>MPZ</b> (peripheral myelin protein, различные мутации (тип 1B))</p> <p><b>MFN2</b> (mitofusin 2, митохондриальный белок, точечные мутации, (тип 2, в основном А))</p>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Общая панель</li> <li>- Аксональный тип</li> <li>- Демиелинизирующий тип</li> </ul>                        | <p>Экзом - только та часть генома (ДНК), которая кодирует белки (функциональные единицы)</p> <p>Геном - все последовательности ДНК</p>   |
| <b>Лаборатории</b> | <p><u><a href="#">Хеликс</a></u> (определение числа копий PMP22 - 2700 р) и <u><a href="#">ЛМД</a></u> (3000 р)</p> <p><u><a href="#">Genotek</a></u> (один ген - 24 990 р, нет поиска дупликация в PMP22)</p> <p><u><a href="#">Геномед</a></u> (дупликация PMP22 - 5000 р, поиск мутаций в PMP22 - 9000 р, поиск мутаций в гене GJB1 - 6500 р, поиск мутаций в гене MFN2 - 26000 р)</p> | <p><u><a href="#">Genotek</a></u> (все 3 панели 27990 р)</p> <p><u><a href="#">Геномед</a></u> (от 7000 до 12000 р в зависимости от гена/генов)</p> | <p><u><a href="#">ДНКом</a></u> (экзом - 65000 р)</p> <p><u><a href="#">Genotek</a></u> (экзом - 29990 р)</p> <p><u><a href="#">Genetico</a></u> (экзом от 46000 р, геном от 139000 р)</p> <p><u><a href="#">Геномед</a></u> (экзом от 43000 р, геном от 99000 р)</p> <p><u><a href="#">Atlas</a></u> (полный геном - 89500 р)</p> |

\*ПЦР для определения кол-ва копий, секвенирование для точечных мутаций)

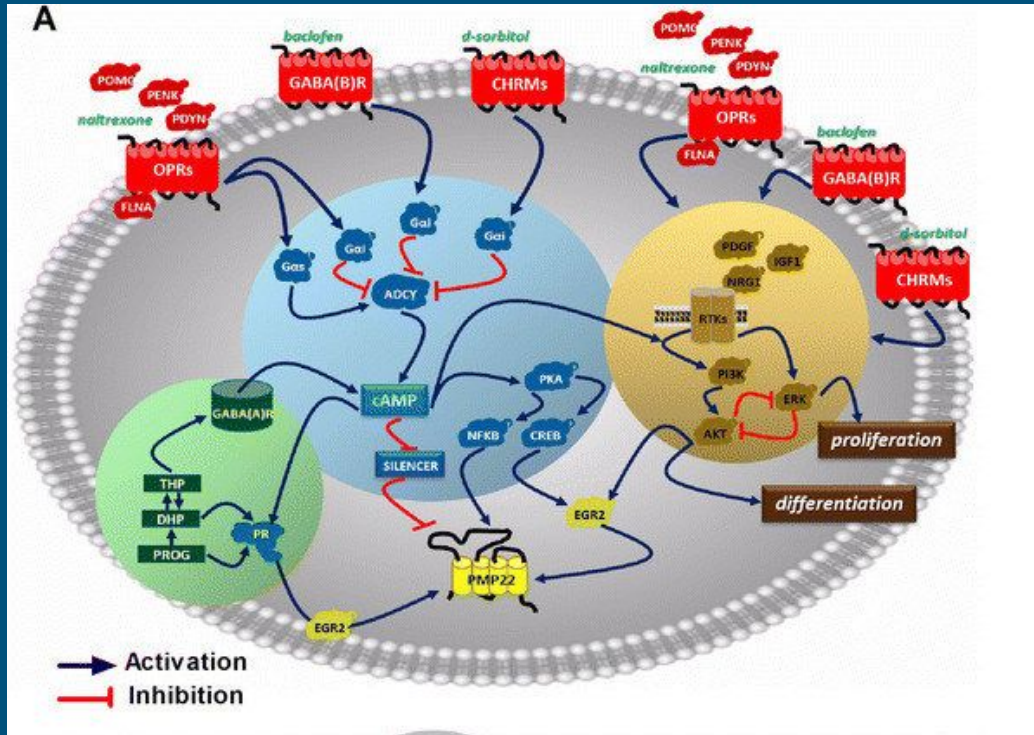
Обзор некоторых компаний, предоставляющих генетические тесты в России - <https://vc.ru/life/32760-gid-po-geneticheskim-testam-v-rossii-kakoy-vybrat-i-gde-zakazat>

# Молекулярные пути сложны и запутаны



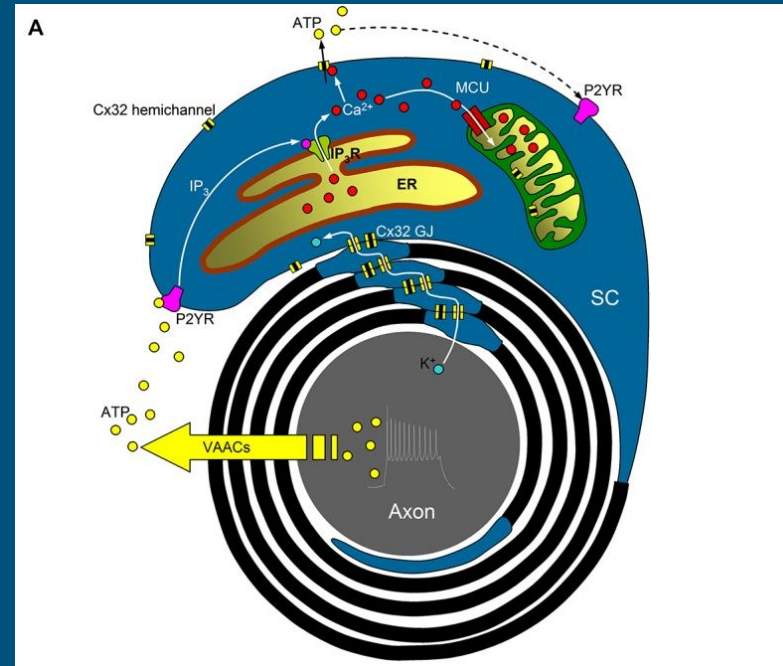
Всё зависит от типа!

Разная причина (разные поломки разных генов, разные молекулярные пути) - разное лечение



Пути, регулирующие экспрессию PMP22

[https://www.researchgate.net/publication/269466399\\_Polytherapy\\_with\\_a\\_combination\\_of\\_three\\_repurposed\\_drugs\\_PXT3\\_003\\_down-regulates\\_Pmp22\\_over-expression\\_and\\_improves\\_myelination\\_axonal\\_and\\_functional\\_parameters\\_in\\_models\\_of\\_CMT1A\\_neuropathy](https://www.researchgate.net/publication/269466399_Polytherapy_with_a_combination_of_three_repurposed_drugs_PXT3_003_down-regulates_Pmp22_over-expression_and_improves_myelination_axonal_and_functional_parameters_in_models_of_CMT1A_neuropathy)



Предполагаемые функции connexin-32 (кодируется геном GJB1)

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6048289/>

# Разработка лекарств

- Дорого (мил-трил \$)
- Долго (>10 лет)
- Рискованно (одобряется ~1 из 10 препаратов, дошедших до фазы I)
- Невыгодно (для орфанных заболеваний)

Идентификация  
кандидатов  
Культуры клеток

Доклиника:  
Животные

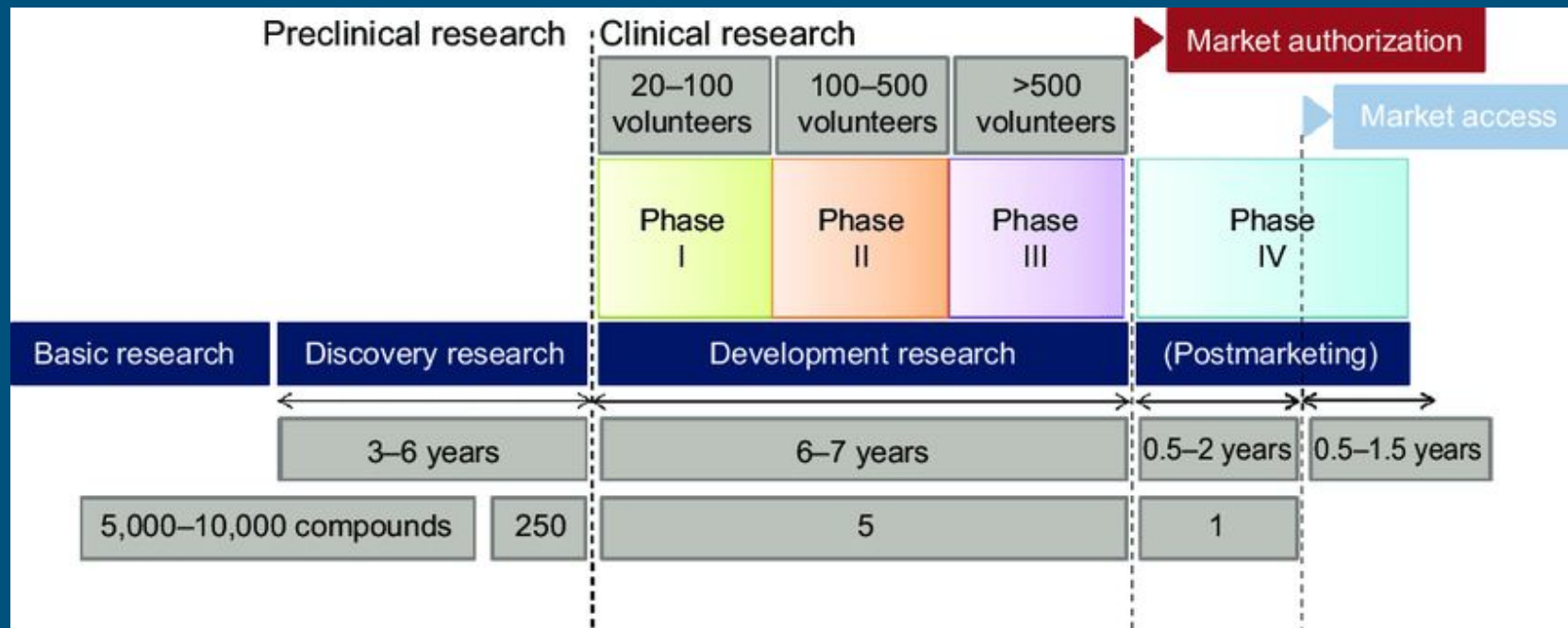
Клиника: люди

Фаза I

Фаза II

Фаза III

Фаза IV

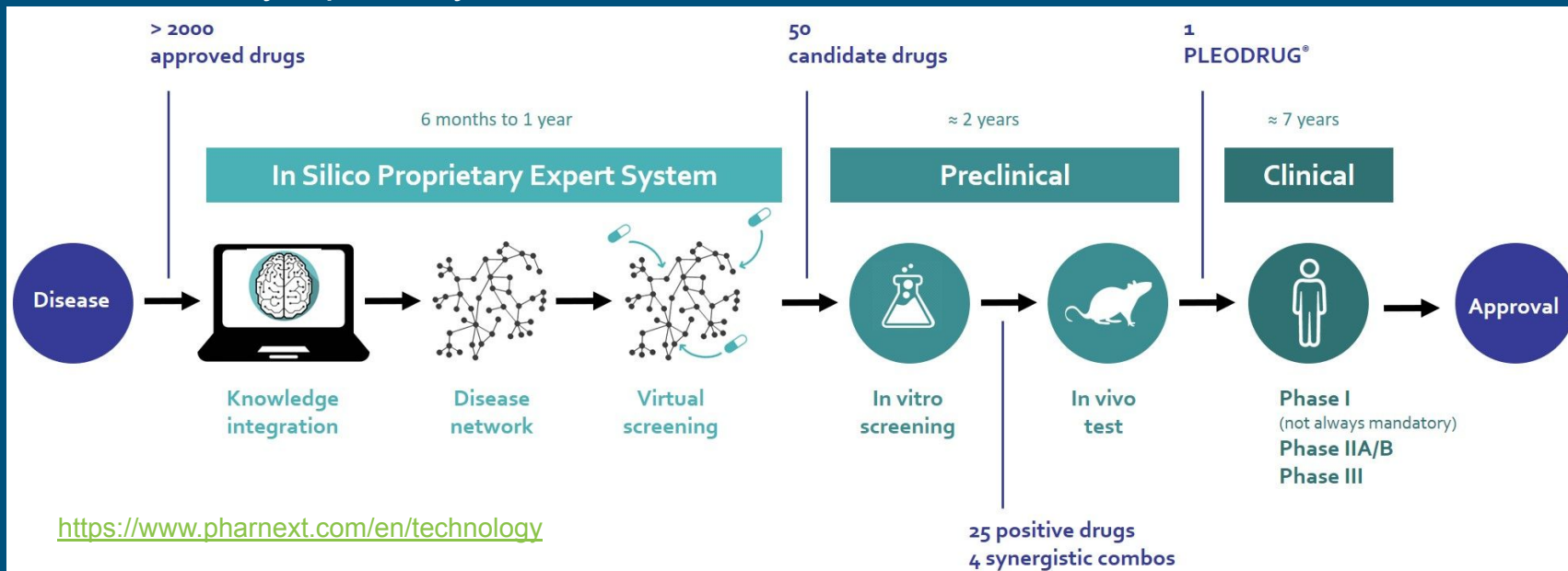




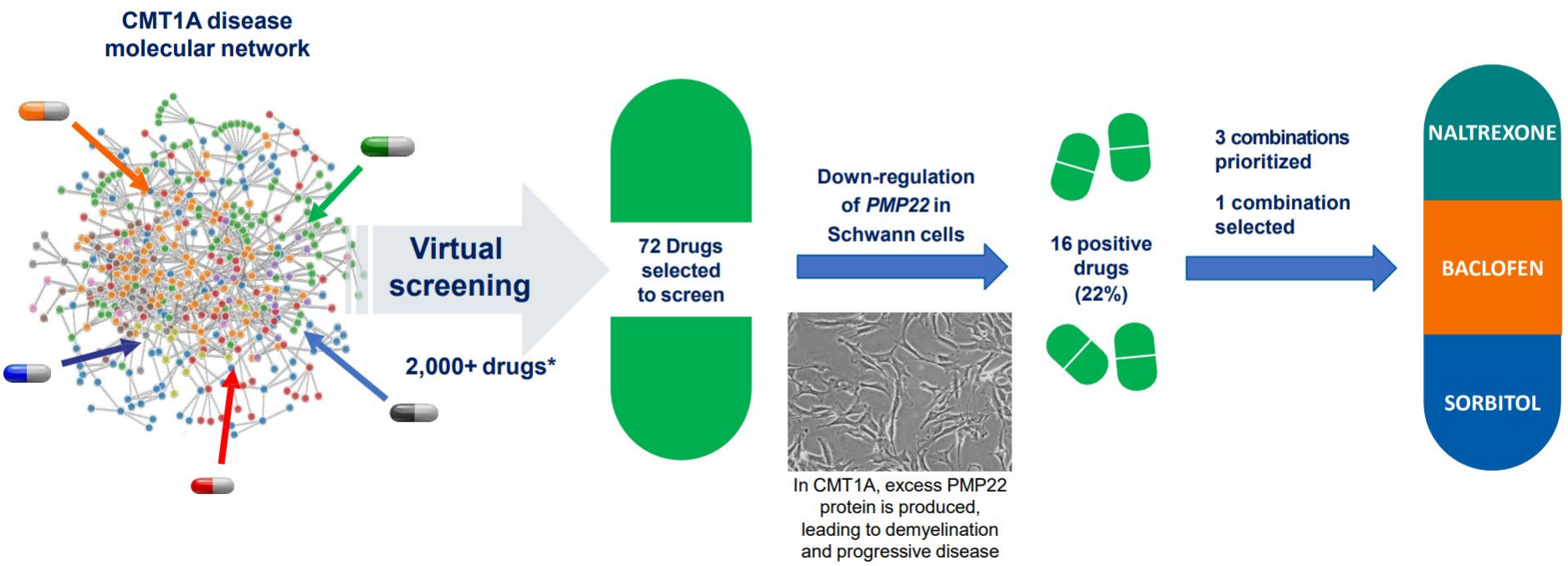
# Pharnext: подход компании

Новые терапевтические подходы для нейродегенеративных заболеваний (БШМТ тип 1а, болезнь Альцгеймера)

1. Анализ молекулярных путей, нарушенных при заболевании
2. Подбор комбинаций уже одобренных препаратов для воздействия на обнаруженные из 1 молекулярные пути

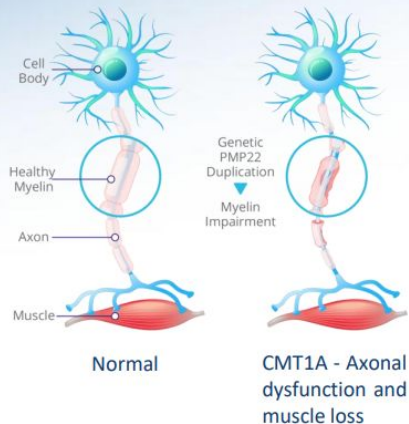


# Discovery of PXT3003 for CMT1A Led to Positive Phase II and Promising Phase III Data

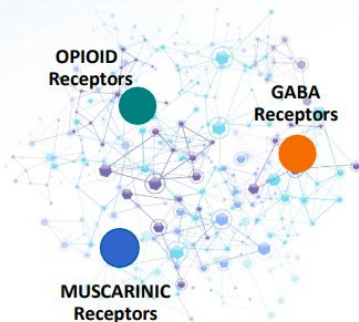


## PXT3003 Novel Design and Mechanism of Action

### CMT1A disease at-a-glance



### Network analysis



### Design of PXT3003

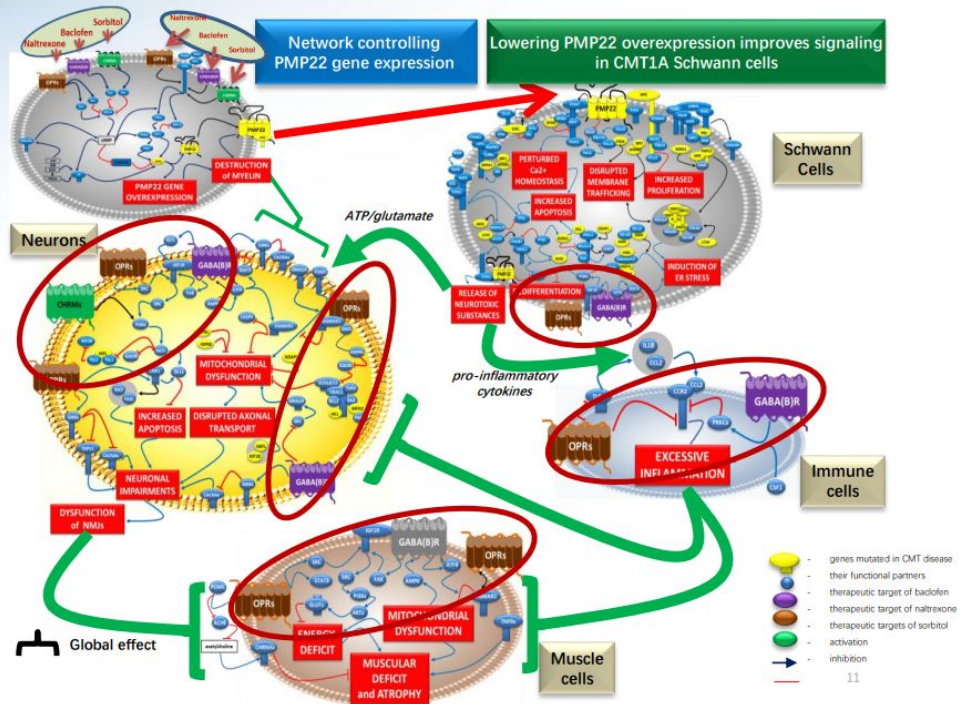
| Current Indication         | Current Dose       | Pharnext Dose                 |
|----------------------------|--------------------|-------------------------------|
| Opioid/ Alcohol dependence | NALTREXONE<br>50mg | Opioid receptors<br>1.4mg     |
| Spasticity                 | BACLOFEN<br>120mg  | GABA receptors<br>12mg        |
| Constipation               | SORBITOL<br>15g    | Muscarinic receptors<br>420mg |



# Подойдет ли PXT3003 для лечения других типов ШМТ? Скорее всего, нет.

## Mechanism of action of PXT3003 in CMT1A

PXT3003 Targets Are Ubiquitous Along The Peripheral Nerve



И может быть опасным:

новая мутация, вызывающая ШМТ, в гене SORD (дегидрогеназа сорбита) - повышенный уровень сорбита

PXT3003 модулирует опиоидные, ГАМК и мускариновые рецепторы, снижая экспрессию PMP22

# Почему нужно ждать еще дольше?

## CMC Overview

### De-risking our Dose Format for Second Phase III Study

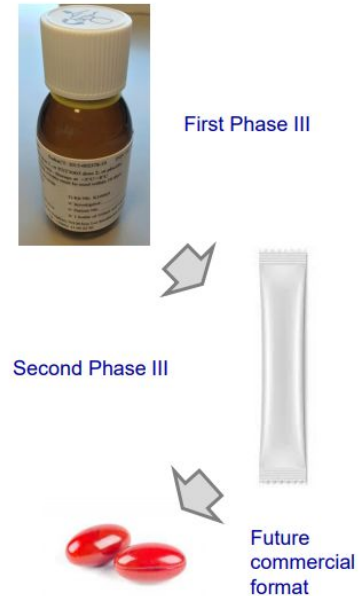
- 10mL of low dose = 5mL of high dose
- For the second Phase III study, we are delivering the high dose by dosing patients with 10mL of the low dose concentration, since the low dose concentration does not have the issue with crystals
- This same approach was used for the prior Phase III extension study with the approval of regulatory agencies
- We are also planning to use unit dose “stick packs” for better convenience and compliance

### Why?

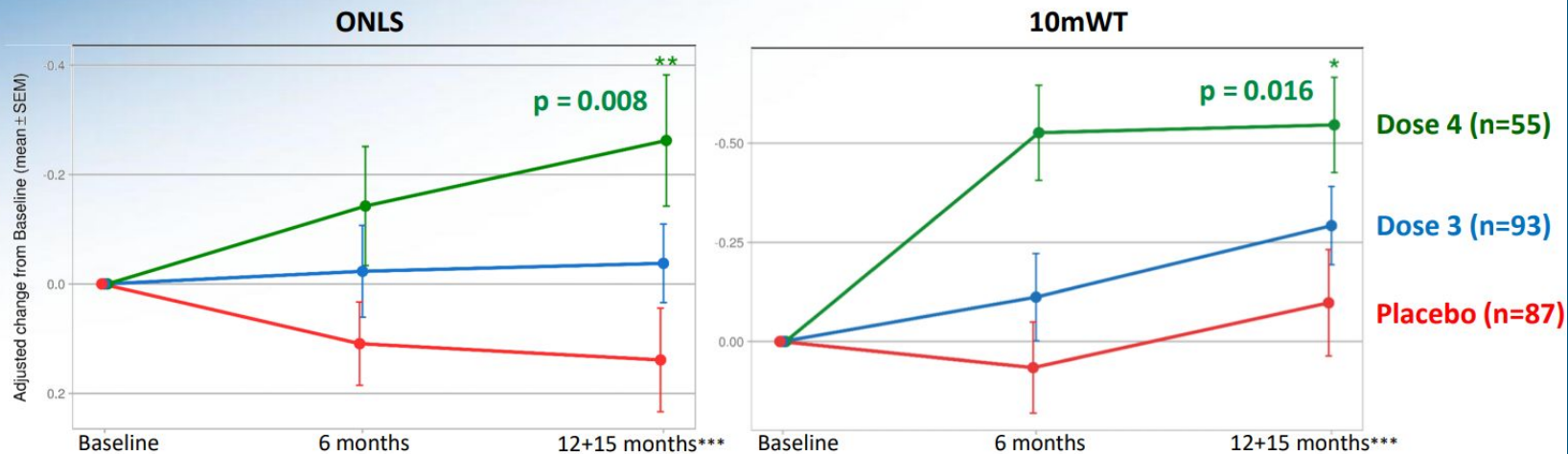
- High dose solution in 100mL bottles exhibited a small amount of crystal precipitate (~ 2% by volume) in some batches due to a reaction between baclofen and paraben

### Future

- In parallel, we are developing both a room temperature oral solution as well as a solid oral dosage form which will better serve patients on a commercial basis



## PLEO-CMT: ONLS and 10MWT in SAP Primary Population



\*, \*\* Dose 4 vs Placebo, ANCOVA with multiple imputation (Missing data implemented by multiple imputations following the placebo trend)

\*\*\* Average of 12 and 15 Month, or 12 Month if 15 Month is missing

# Сколько еще ждать?

## Other PXT3003 Milestones and Anticipated Path Forward

**Feb 2, 2019:** FDA Fast Track Designation granted

**Jan 6, 2020:** Announced top-line results of extension study (PLEO-CMT-FU) of long-term safety and efficacy of PXT3003

**April 23, 2020:** Received clarity on second Phase III trial protocol in CMT1A from FDA

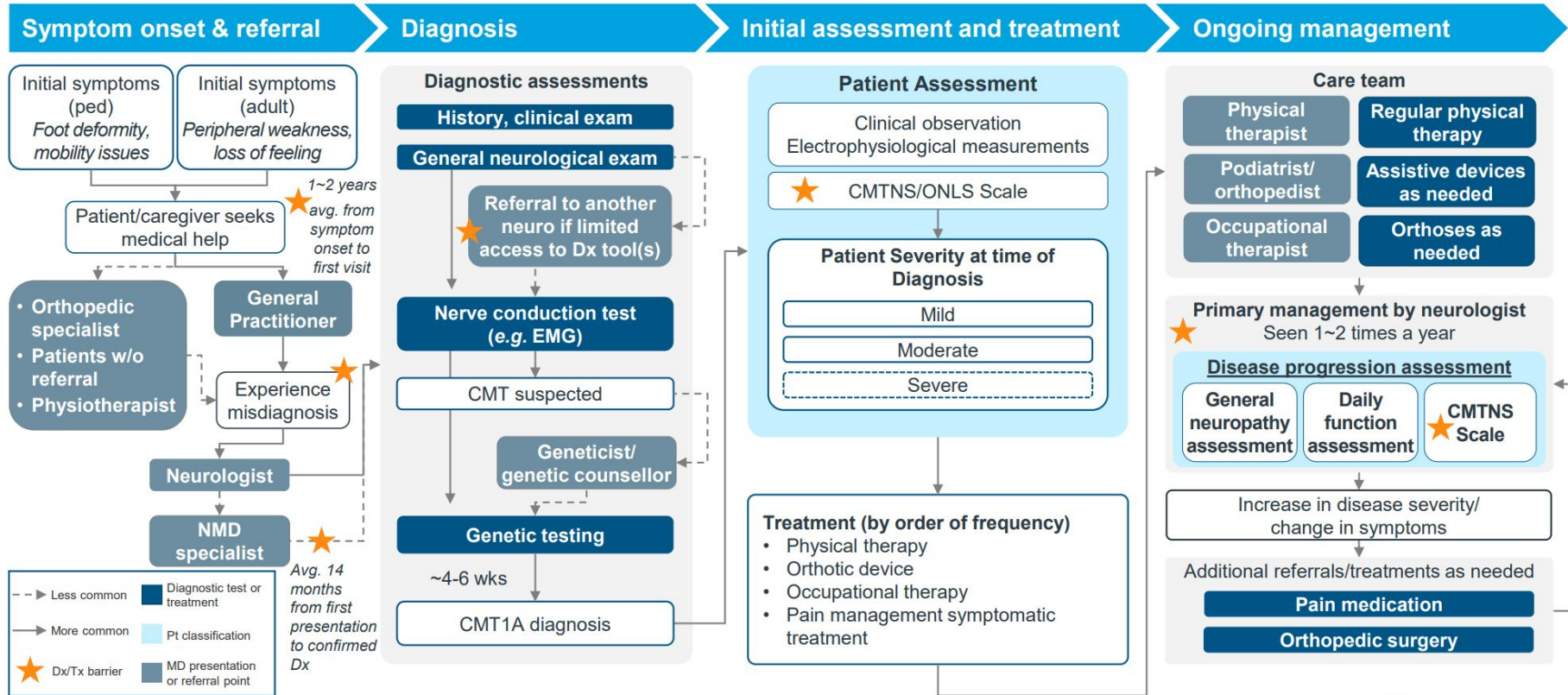
**3Q 2020:** Submit Special Protocol Assessment (SPA) to FDA

**1Q 2021:** Expect to Initiate second Phase III trial (FPFD) in CMT1A

Continual assessment of commercial partnership options for various geographies, including US, EU, Japan and ROW; China commercialization rights are licensed to GeneNet, a JV formed by Pharnext & Tasly



# Overview of CMT1A Patients Journey





Компании,  
разрабатывающие  
лекарства для  
БШМТ  
(в сотрудничестве  
с cmtausa.org) -  
программа STAR

## Industry Partners

SANOFI GENZYME 

 IONIS  
PHARMACEUTICALS

*InFlectis BioScience*

 ACCELERON  
PHARMA

*Regenacy*  
Pharmaceuticals

Partnerships established, not announced: 8 more

Partnerships in early discussion: 15 more

Testing Infrastructure: 5 partners

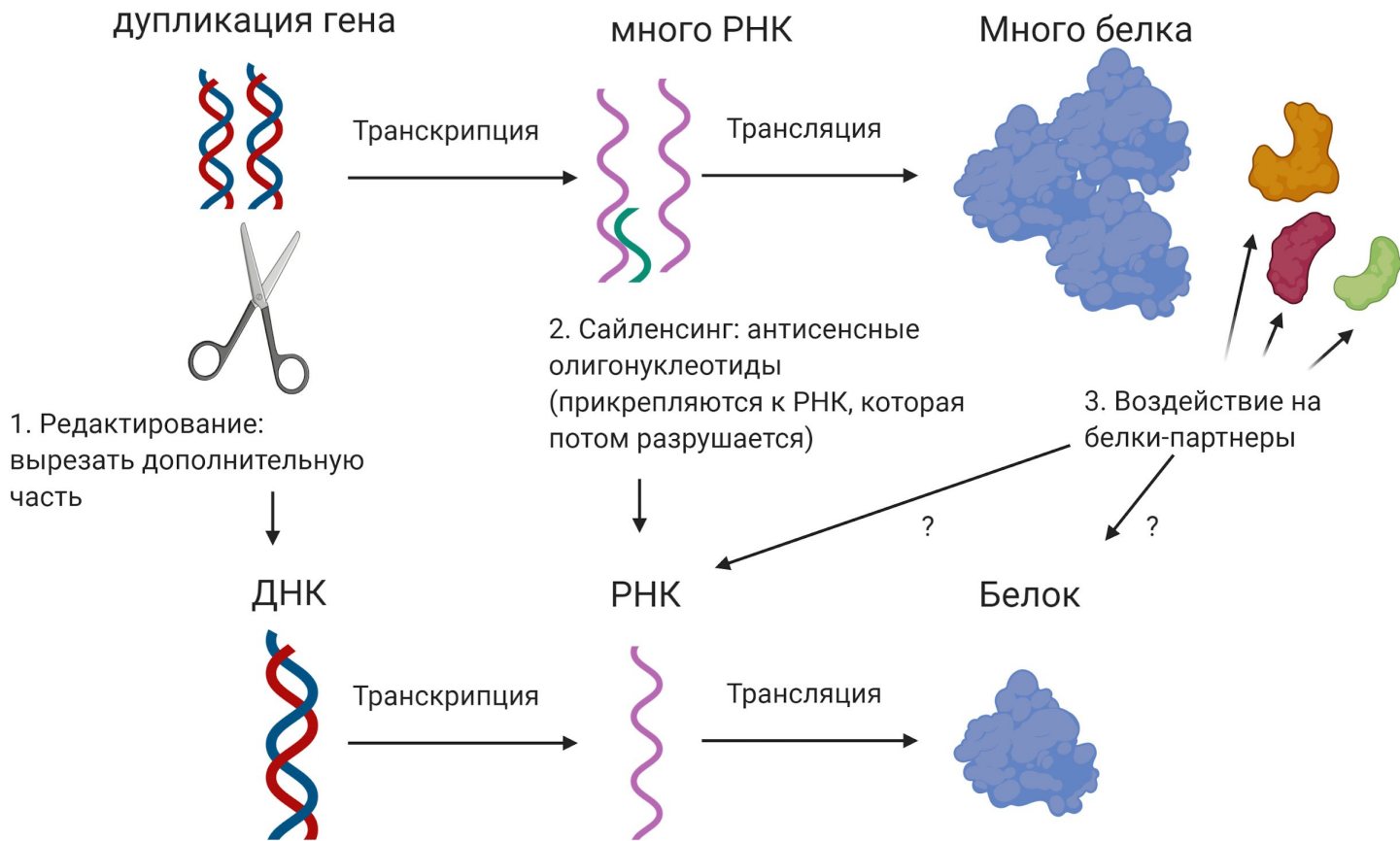


Treatment Driven. **Community Powered.**

STAR: The Webinar - <https://www.youtube.com/watch?v=qHRjI7H0wgA&list=PL7CuX3ETmTf1C9T9L0sWCvI0oesZmWYG7&index=9&t=0s>

Список партнеров: <https://www.cmtausa.org/our-research/for-researchers/strategic-partners/>

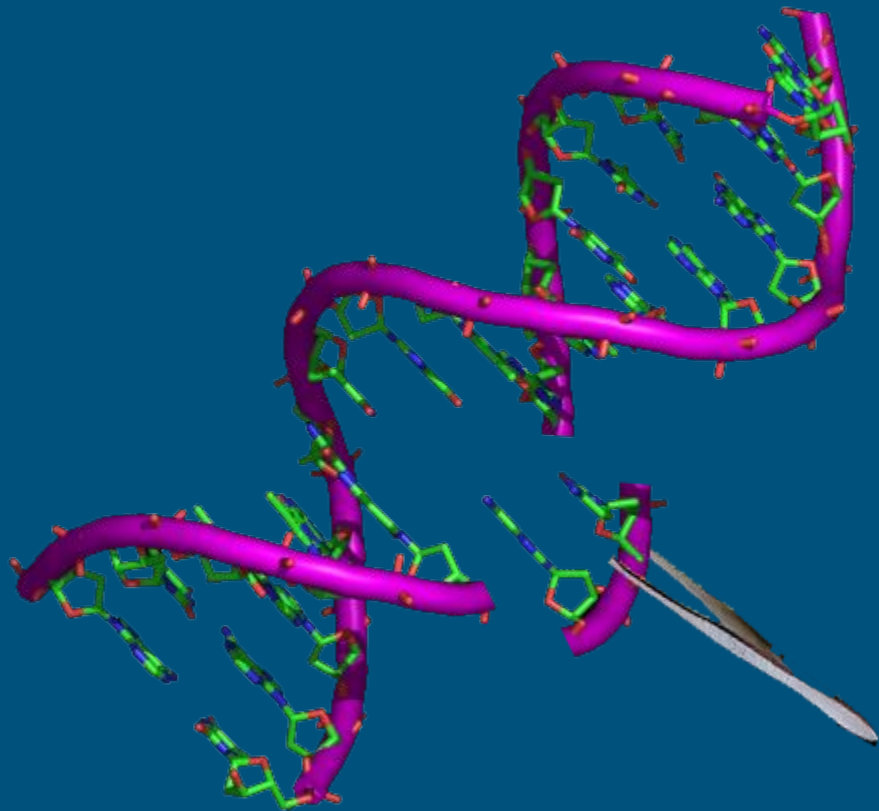
Подходы для  
лечения типа 1а  
(дупликация  
гена PMP22)



# Подходы в разработке лекарств для разных типов

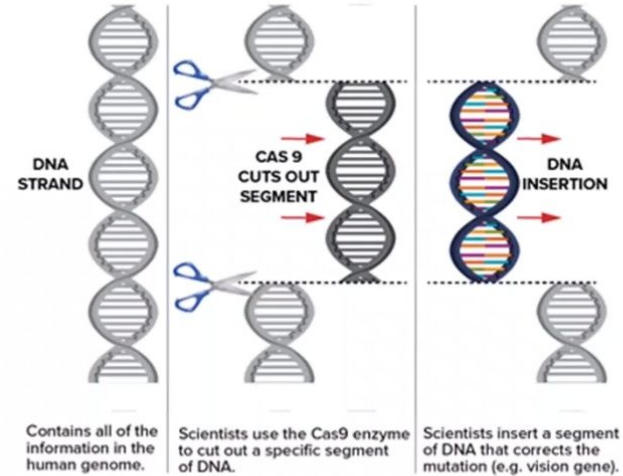
Генетическая терапия, которая зависит от гена и типа мутации

- редактирование генов (CRISPR)
- замена на здоровый ген (при наличии мутации или отсутствии гена)
- сайленсинг (выключение) генов

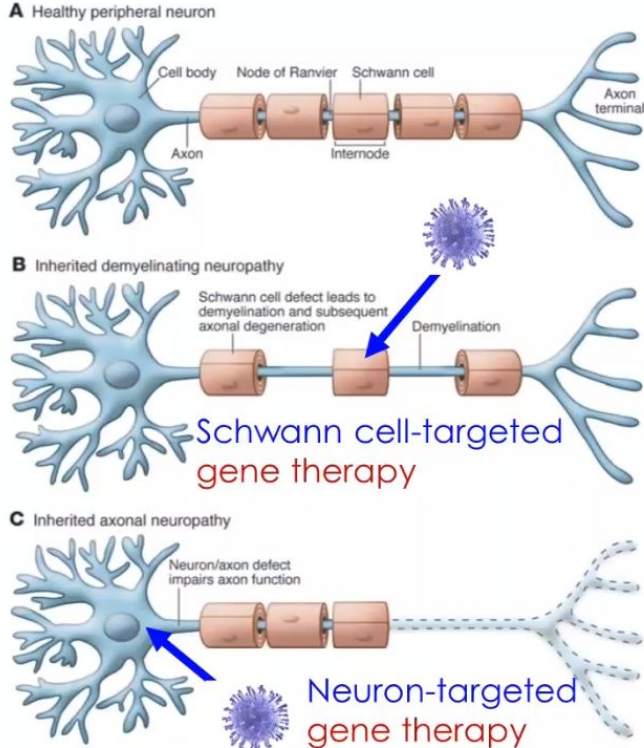


## What is Gene Therapy?

- **Gene Therapy** is the use of genes or gene editing as treatment
- Involves introduction of genetic material (DNA or RNA) in the cells and tissues of an individual instead of drugs or surgery
- **Several gene therapy approaches include:**
  1. **Replacing** a faulty (missing or mutated) gene that causes a disease with a healthy copy of the gene
  2. **Inactivating or 'silencing'** a mutated gene that is functioning improperly (has toxic gain of function effects)
  3. **Editing** part of a mutated toxic gene through "cut and paste" approach



# What are the Potential Gene Therapies?



## Gene therapies have to address the **disease mechanism**:

- For CMT neuropathies caused by **loss of function** (mostly **CMT 4 and X**) mechanisms we can deliver the healthy gene to restore the function (**gene replacement**)
- For CMT neuropathies with **toxic gain of function** (mostly **CMT 1 and 2**) mechanism we can either **silence** (reduce) the toxic gene or try to **repair (edit)** the mutation

In most cases **gene therapies have to be delivered to the affected cell type**:

- Therapies for **demyelinating CMT** have to be **targeted to Schwann cells**
- Therapies for **axonal CMT neuropathies** need to be **delivered to neurons** and their axons





## Comprehensive Gene Therapy Efforts

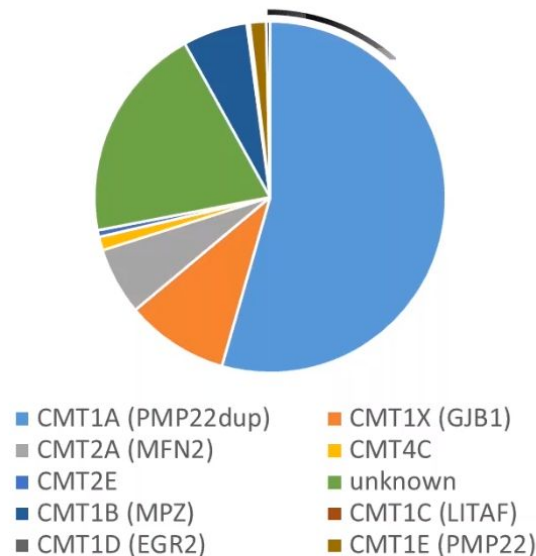
1. The CMTA sponsors gene therapy development for **many types of CMT**:

- a) CMT1A
- b) CMT1X
- c) CMT4C
- d) CMT2A
- e) Others in development

2. **Many technologies**

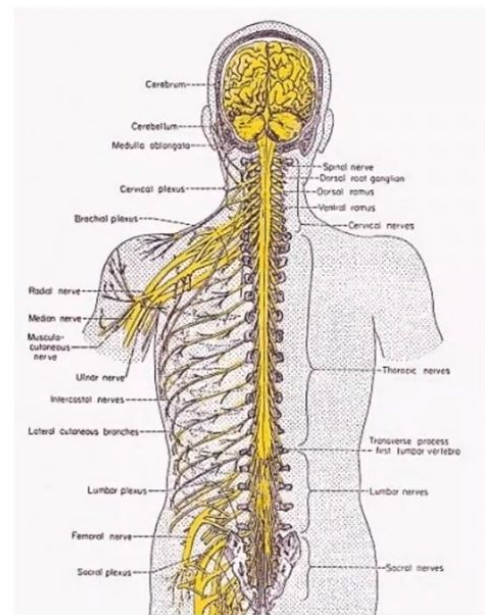
- a) AAV Delivery
- b) Gene Silencing
- c) Gene Replacement
- d) Genome Editing: CRISPR-Cas9
- e) Antisense Oligonucleotides (ASO)

CMT Subtypes



### Genome Editing: Using CRISPR-Cas9 to fix the causative mutation or remove the mutation:

- Motor Neuron Disease:  
Partnering with a leading genome editing group: CMT2A, CMT2E, CMT2F
- CMT1A (in this case to reduce levels):  
Toolgen



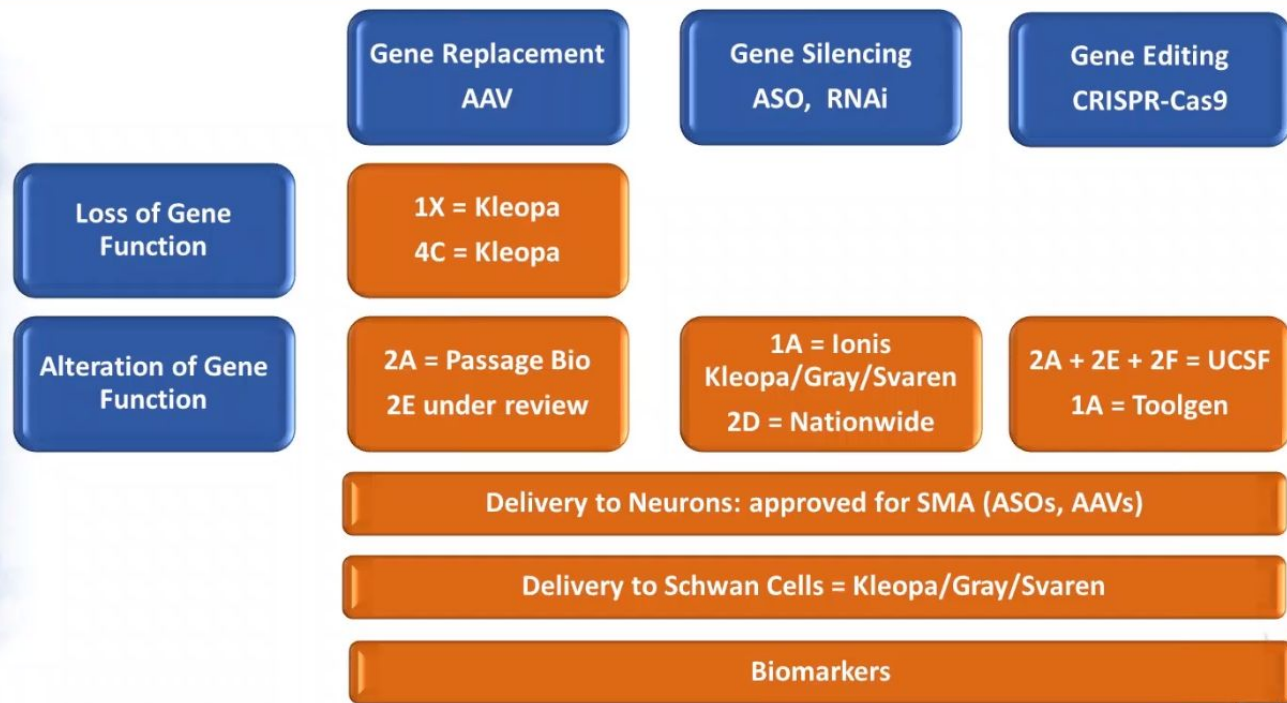
## Current Activities to Prepare for Trials

1. Evaluation of different vectors for **targeting Schwann cells**
2. Evaluation of different **delivery routes**
3. Evaluation of possible **toxicity**
4. Evaluation of **bio-distribution**
5. Provide the proof-of principle for treating **all CMT1X** mutations
6. Test treatment **before and after the onset** of the neuropathy in CMT1X
7. Test AAV-mediated **gene replacement** in CMT4C model

Relevant for  
all CMT types  
1 and 4

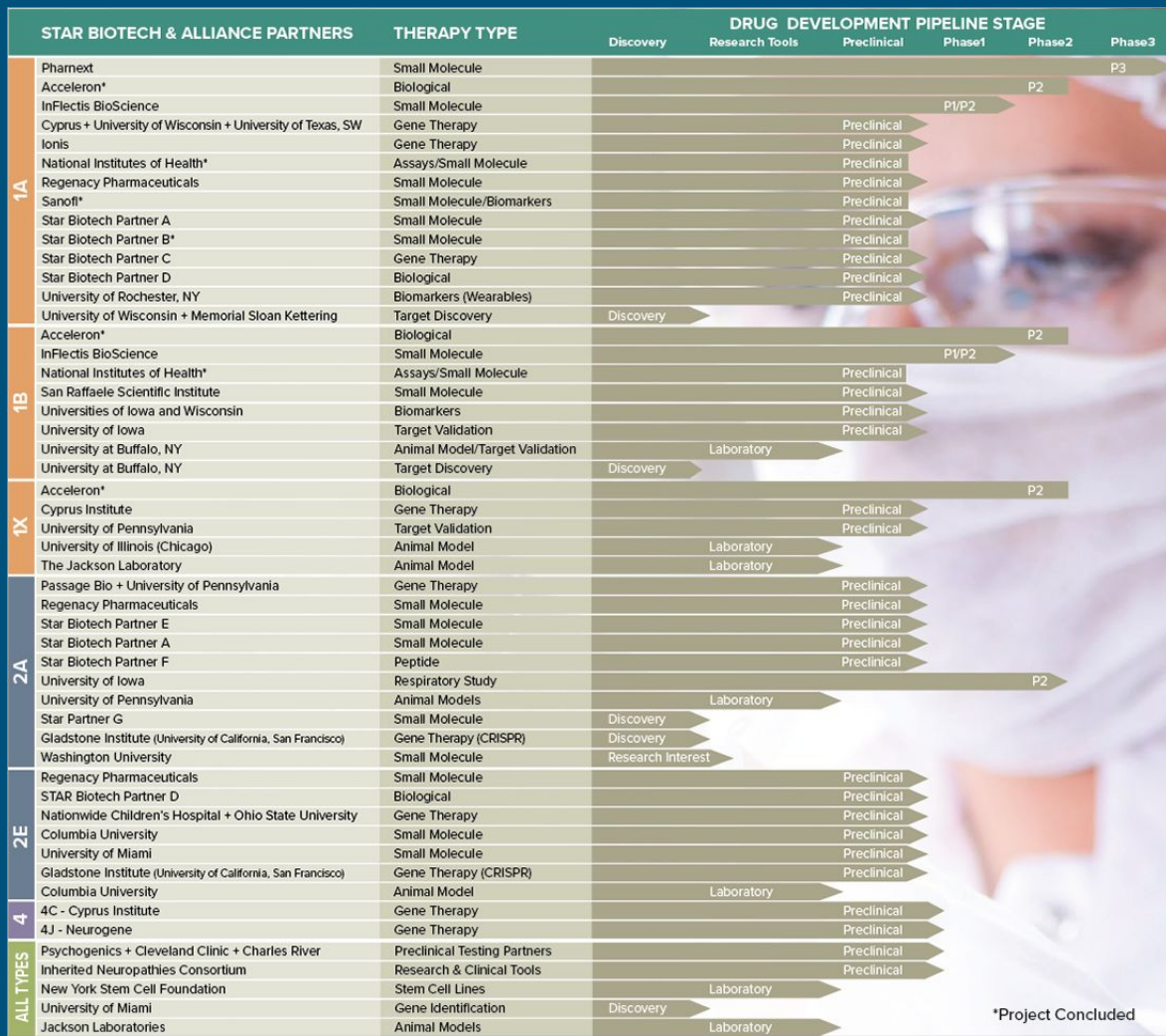


# STAR Gene Therapy: the Future is Now





# Терапии для ШМТ на данный момент





# Полезные источники на английском

Charcot-Marie-Tooth Association (CMTA) - <https://www.cmtausa.org/>

Hereditary Neuropathy Foundation - <https://www.hnf-cure.org/donate-cmt-research/>

вся полезная информация по ШМТ

ШМТ новости - <https://charcot-marie-toothnews.com/>

ClinicalTrials.gov - <https://clinicaltrials.gov/ct2/home>

База клинических исследований

Biomindmap - <https://biomindmap.com/>

База биологических и медицинских данных

Pharnext - <https://www.pharnext.com/en/>

Компания-производитель РХТ3003

Google Scholar <https://scholar.google.com/> и Pubmed <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/> для  
поиска исследований

**Отблагодарить Ларису:**

PayPal: kito00san@gmail.com

ЯндексДеньги кошелёк:

4100115765990270

**Отправить деньги на исследования:**

[https://interland3.donorperfect.net/weblink/webli nk.aspx?name=E13111&id=112&\\_ga=2.81225438.81481407.1599195318-1569679455.1575433477](https://interland3.donorperfect.net/weblink/webli nk.aspx?name=E13111&id=112&_ga=2.81225438.81481407.1599195318-1569679455.1575433477)