

47th EUROPEAN CYSTIC FIBROSIS CONFERENCE

5 – 8 JUNE 2024 | GLASGOW, UNITED KINGDOM

WS05 : Nouvelles approches et résultats en matière de traitement de CFTR

WS05 : Les nouvelles approches thérapeutiques du CFTR

Le RCT2100 de ReCode rétablit la fonction CFTR dans les cellules épithéliales bronchiques humaines dérivées de patients atteints de la mucoviscidose et améliore la clairance mucociliaire chez les furets atteints de cette maladie.

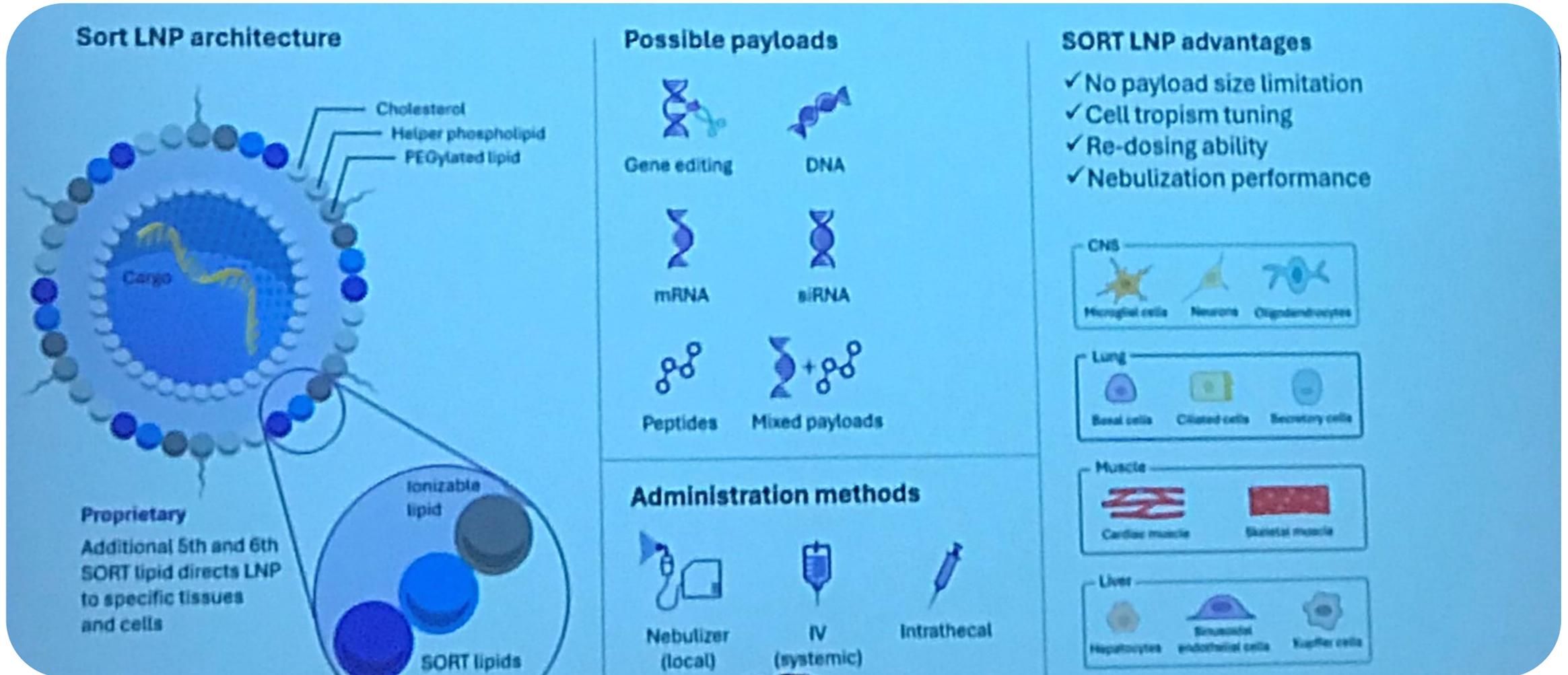
David Lockhart (United States)

Proposition de deux approches thérapeutiques pour répondre aux besoins des patients atteints de la mucoviscidose

| | Remplacement de l'ARNm du CFTR | Correction du gène CFTR |
|-----------------------|--|--|
| Cargo | ARNm optimisé pour la longueur totale du CFTR pour la stabilité, l'efficacité et la réduction de l'activation immunitaire. | Machine de correction génétique tout-en-un, indépendante de la HDR. |
| Administration | Poumon : Inhalation SORT* Optimisé pour les propriétés clés, y compris la taille, la dispersion de la taille, l'EE, la nébulisation, le flux de chlorure dans les EBH, la stabilité, la fabricabilité. | <ul style="list-style-type: none"> ❖ Intraveineuse (IV) ❖ Inhalation SORT (Poumon) |
| Cibles | Cellules épithéliales des voies respiratoires. | Cellules épithéliales et basales (cellules souches) des voies respiratoires. |
| Population | 8-13k : Patients ne pouvant bénéficier des thérapies actuelles Environ 1k : Patients ne pouvant tolérer les modulateurs de la CFTR | Environ 100K Tous les adultes atteints de la mucoviscidose. |

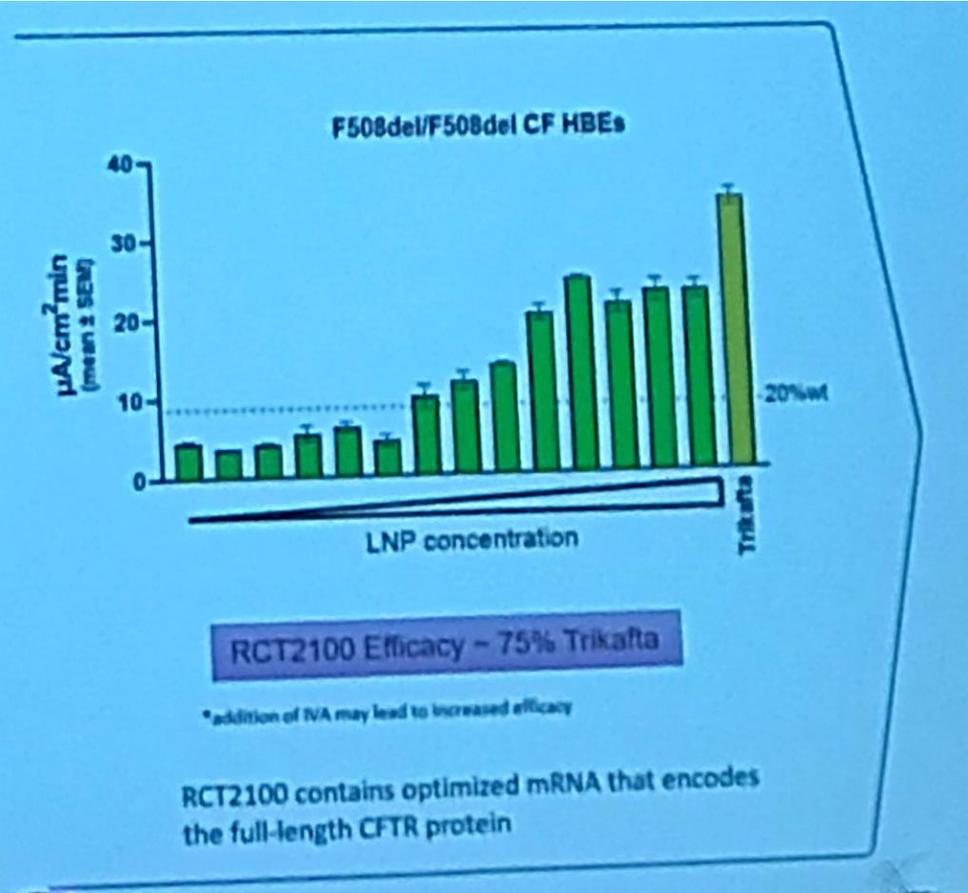
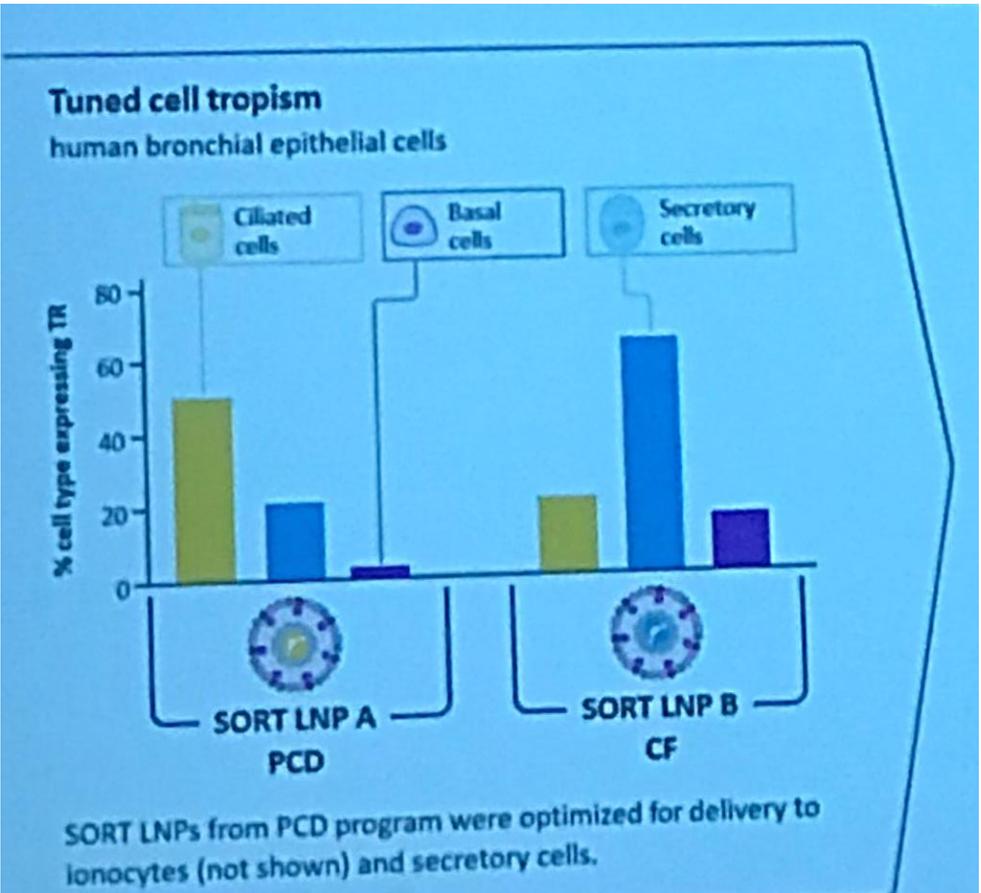
**Selective organ targeting lipid nanoparticles (SORT LNP)* / Nanoparticules lipidiques à ciblage sélectif d'organes

Le SORT LNP peut encapsuler et délivrer diverses charges génétiques utiles au-delà du foie



RCT2100 restaure la fonction du CFTR dans les cellules épithéliales bronchiques humaines F508del/F508del (F508del/F508del CF HBEs)

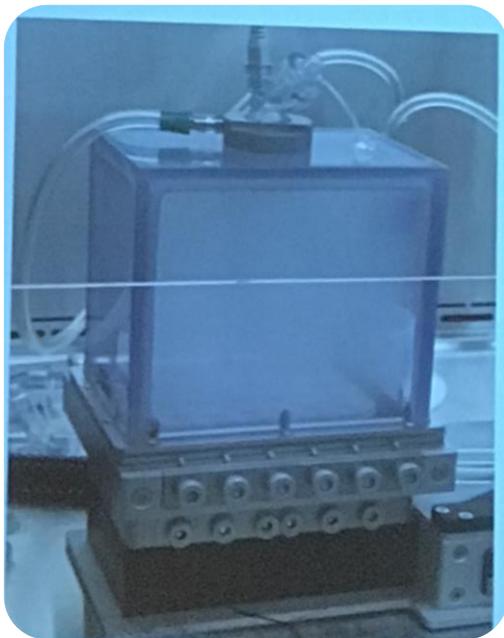
- RCT2100 montre une amélioration et une efficacité significatives de la fonction du canal CFTR dans les cellules CF HBEs entièrement différenciées et dérivées de patients en présence de mucus via une délivrance apicale



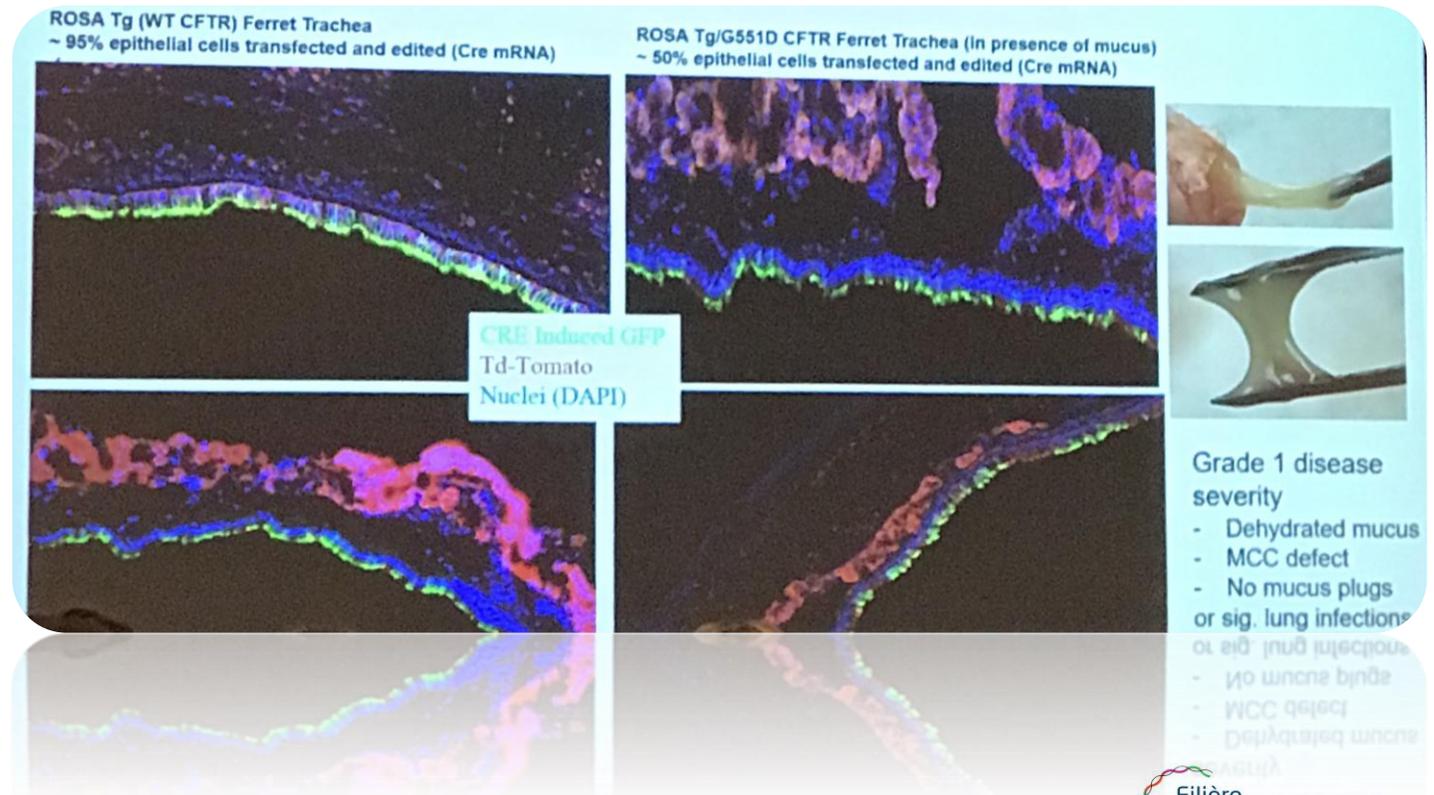
RCT2100 restaure la fonction du CFTR dans les cellules épithéliales bronchiques humaines F508del/F508del de la mucoviscidose (F508del/F508del CF HBEs)

- ❖ Évaluation de l'administration par aérosol du SORT LNP aux cellules CF HBEs

Avantage : La capacité d'évaluer l'administration par nébulisation sur la face apicale des cellules CF HBEs à l'interface air-liquide.



- Le LNP RCT2100 atteint efficacement l'épithélium trachéal en présence de mucus chez des furets atteints de mucoviscidose (administration intratrachéale unique)



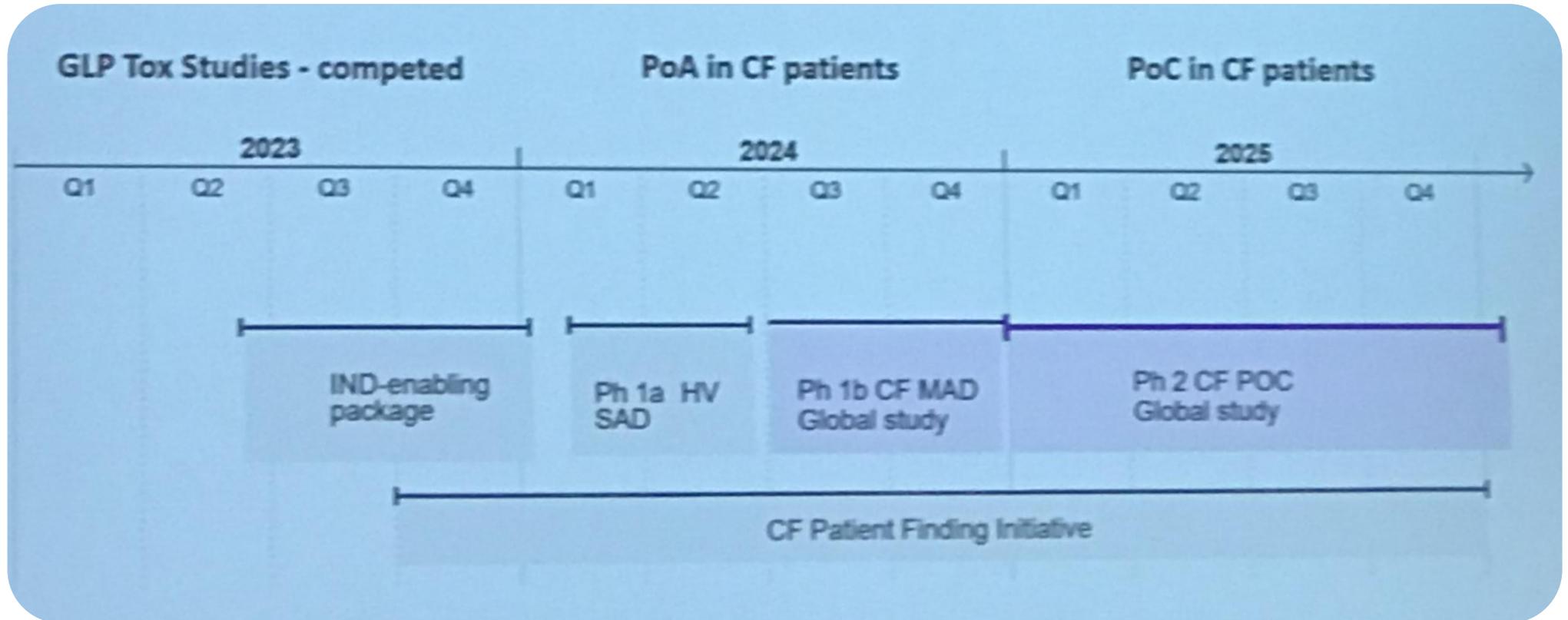
Plan de développement clinique du RCT2100

2023

2024

2025

RCT2100



En cours (2024) de dosage dans la phase 1 de l'étude SAD sur des volontaires sains, l'étude multi-doses sur les FC devrait débuter au troisième trimestre (étude mondiale)

En bref

- **RCT2100 démontre** une restauration significative du CFTR dans les cellules HBE CF, **rétablit la Clairance Mucociliaire Mucoviscidosique (Mucociliary clearance in cystic fibrosis ou MCC)** fonctionnel dans le modèle de furet atteint de mucoviscidose G551D
- Dosage en cours dans la **phase 1** volontaires sains
- **L'étude multidose** sur les patients atteints de mucoviscidose commencera au troisième trimestre 2024, étude mondiale (États-Unis, Royaume-Uni, France, Pays-Bas, **avec une extension ultérieure à d'autres pays de l'UE**)

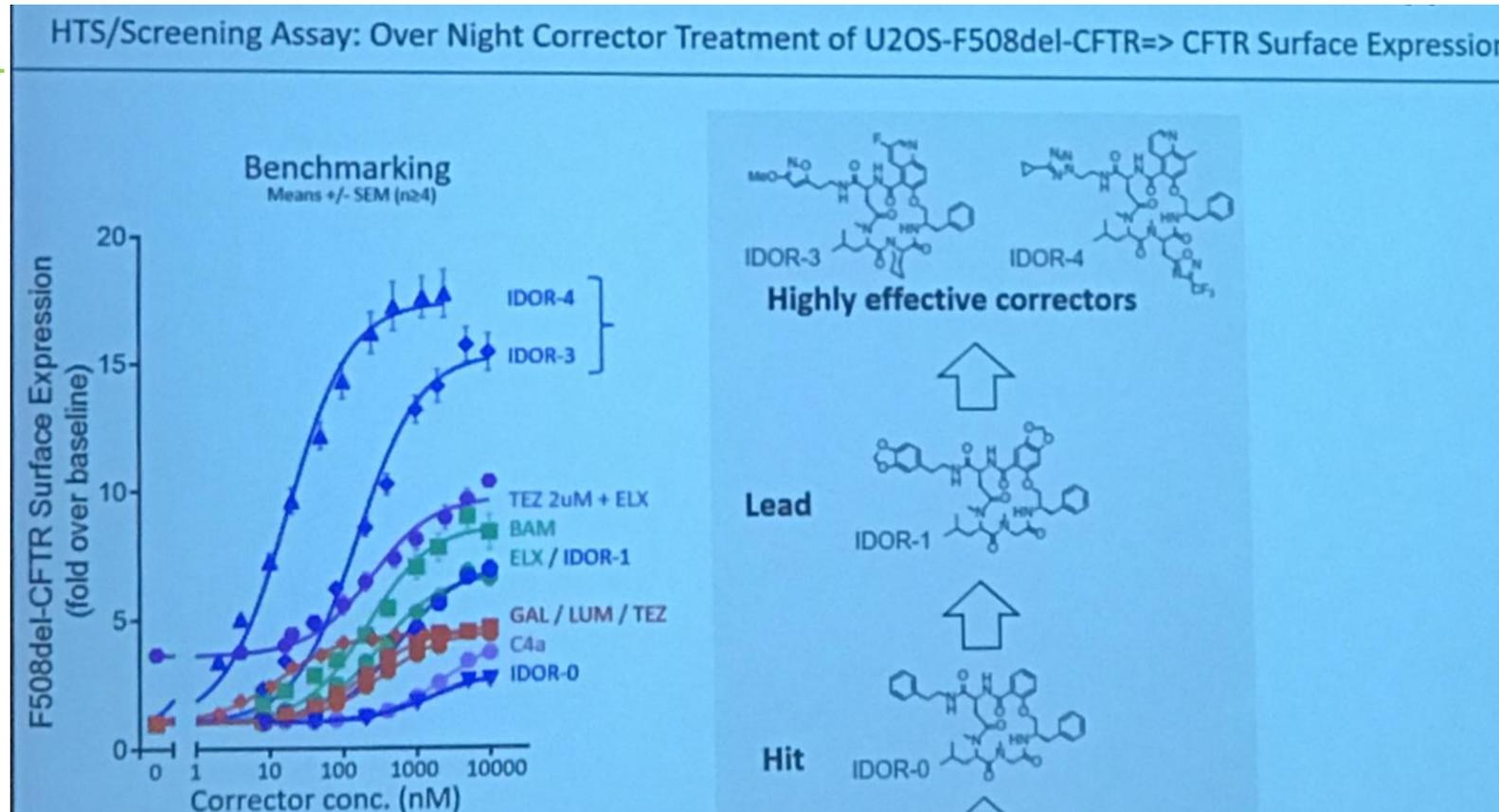
WS05-Les nouvelles approches thérapeutiques du CFTR

Un nouveau type de correcteur CFTR à l'efficacité unique et au mode d'action complémentaire

John Gatfield (Switzerland)

Identification de nouveaux types de correcteurs avec de nouveaux sites de liaison et des modes d'action complémentaires

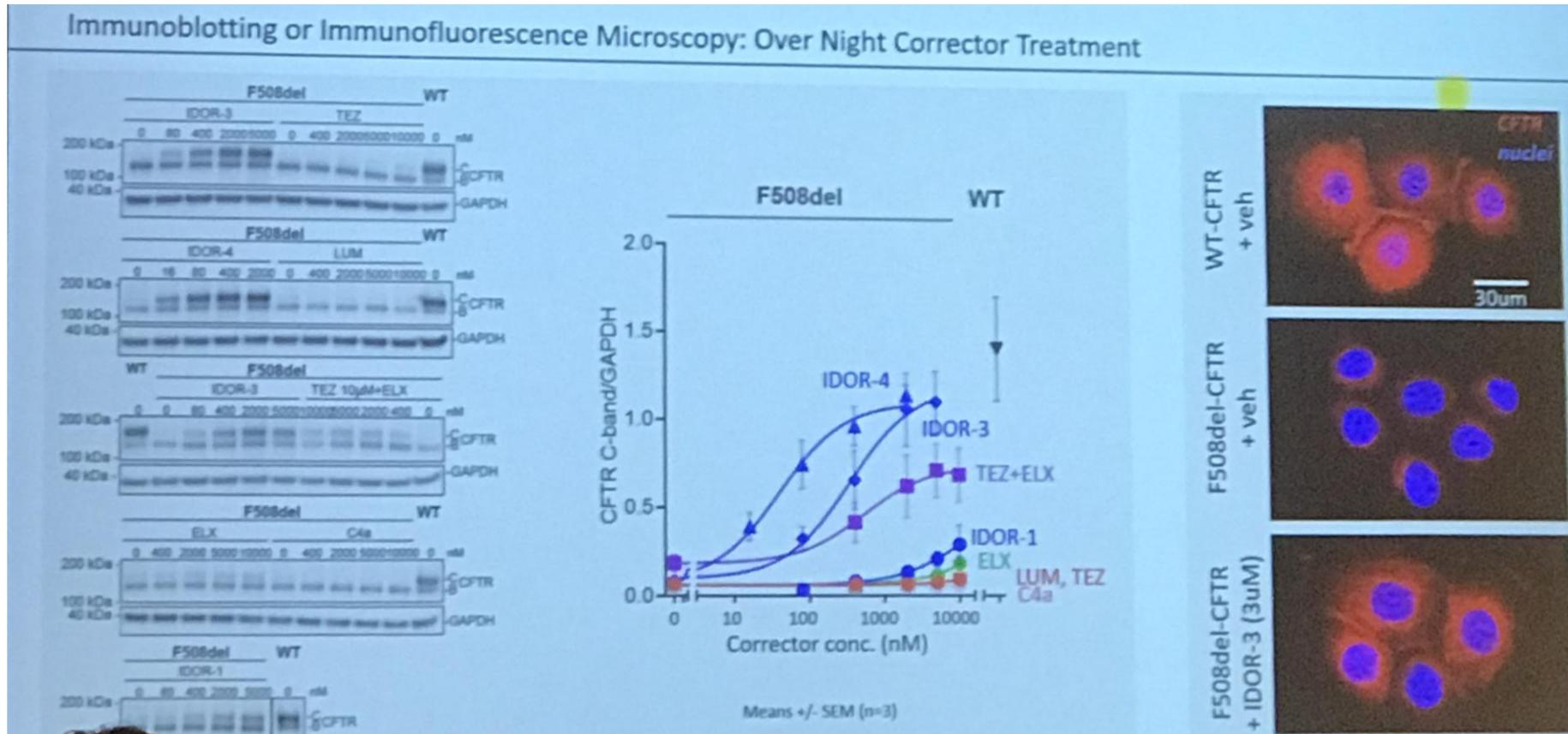
Un nouveau type de correcteur IDOR : une efficacité remarquable



- IDOR-4 et -3 augmentent significativement l'expression membranaire du CFTR muté F508del

Identification de nouveaux types de correcteurs avec de nouveaux sites de liaison et des modes d'action complémentaires

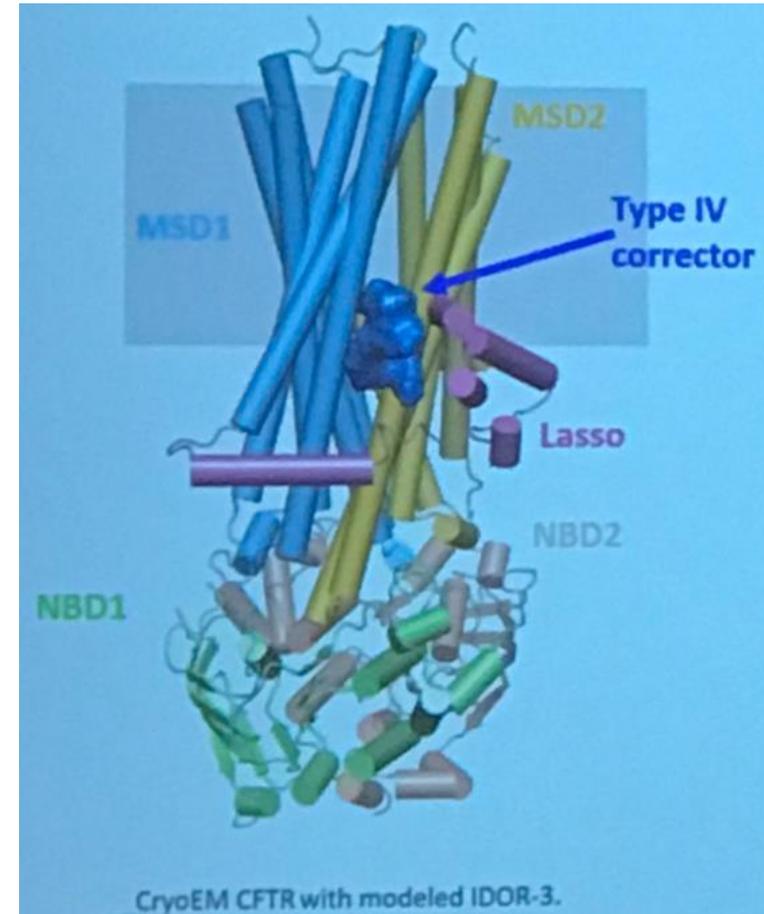
Les correcteurs de type 4 tels que IDOR-4 et -3 sont très efficaces dans les cellules CFBE



Identification de nouveaux types de correcteurs avec de nouveaux sites de liaison et des modes d'action complémentaires

En bref

- ✓ **Les correcteurs de type 4** se lient à un nouveau site de la CFTR stratégiquement situé entre le domaine lasso, MSD1 et MSD2 et sont extrêmement efficaces pour corriger le trafic et la fonction de **F508DEL-CFTR** dans les cellules recombinantes et primaires
- ✓ Ils sont additifs avec tous les types de correcteurs connus
- ✓ Ils corrigent les mutations de repliement qui ne répondent pas à **TEZ+ELX** et possèdent de nombreuses autres propriétés intéressantes (Marchesin V, et al 2024. Sci. Adv. 10, eadk1814)
- ✓ Ce sont des médicaments potentiels contre la mucoviscidose



WS05-Les nouvelles approches thérapeutiques du CFTR

L'amélioration pharmacologique de la fonction CFTR rétablit l'homéostasie épithéliale des voies respiratoires et la défense de l'hôte chez les enfants atteints de mucoviscidose

Simon Graeber (Germany)

L'amélioration pharmacologique de la fonction CFTR rétablit l'homéostasie épithéliale des voies respiratoires et la défense de l'hôte chez les enfants atteints de mucoviscidose

- La proportion de cellules CFTR+ est réduite dans la plupart des types de cellules épithéliales chez les personnes atteintes de mucoviscidose, mais elle est partiellement rétablie après l'instauration d'un traitement médicamenteux avec Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor (ETI)
- Altération de la signalisation de l'IFN dans les cellules épithéliales, partiellement rétablie par le traitement à l'ETI
- Le traitement par ETI a réduit l'activation des macrophages et des neutrophiles dans la muqueuse nasale des enfants atteints de mucoviscidose
- Malgré cette amélioration grâce à l'ETI, un phénotype pro-inflammatoire des neutrophiles a persisté chez les enfants atteints de mucoviscidose par rapport aux enfants sains

WS05-Les nouvelles approches thérapeutiques du CFTR

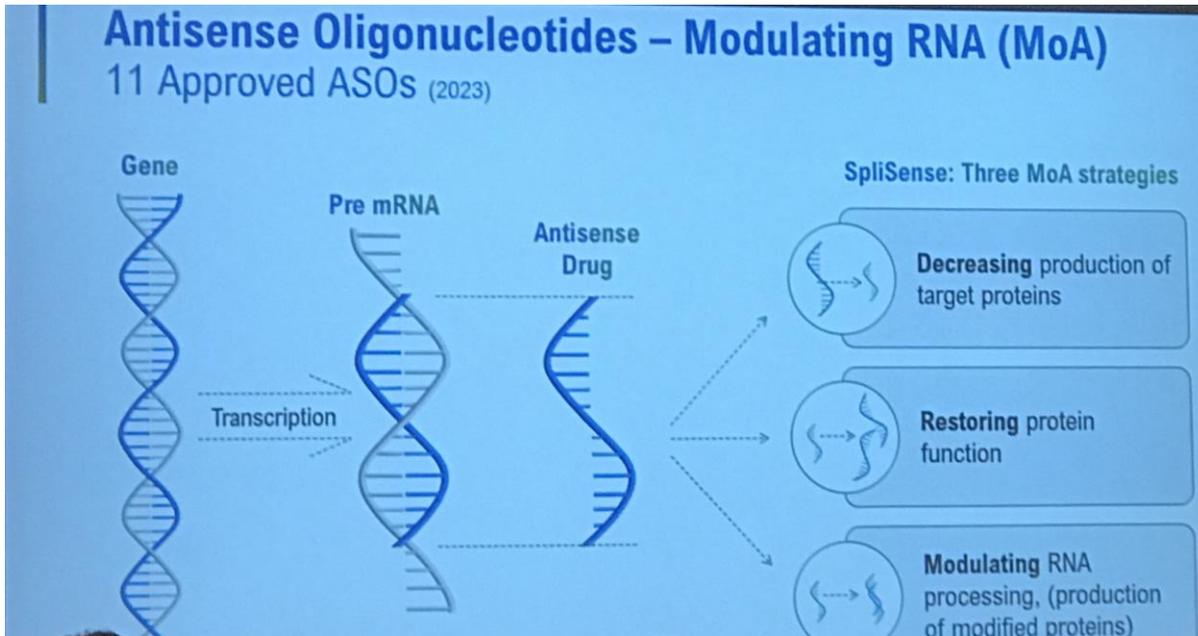
SPL84: Effet efficace et durable sur la restauration du CFTR mutée 3849+10kb C -to- T, lors d'un traitement par le côté apical des cellules primaires HBE

Par Efrat Ozeri Galai (Israel)

SPL84 : Effet efficace et durable sur la restauration du CFTR mutée 3849+10kb C -to- T, lors d'un traitement par le côté apical des cellules primaires HBE

❖ Oligonucléotides AntiSens (ASOS) - ARN modulant (MoA)

❖ La diversité des ASOS

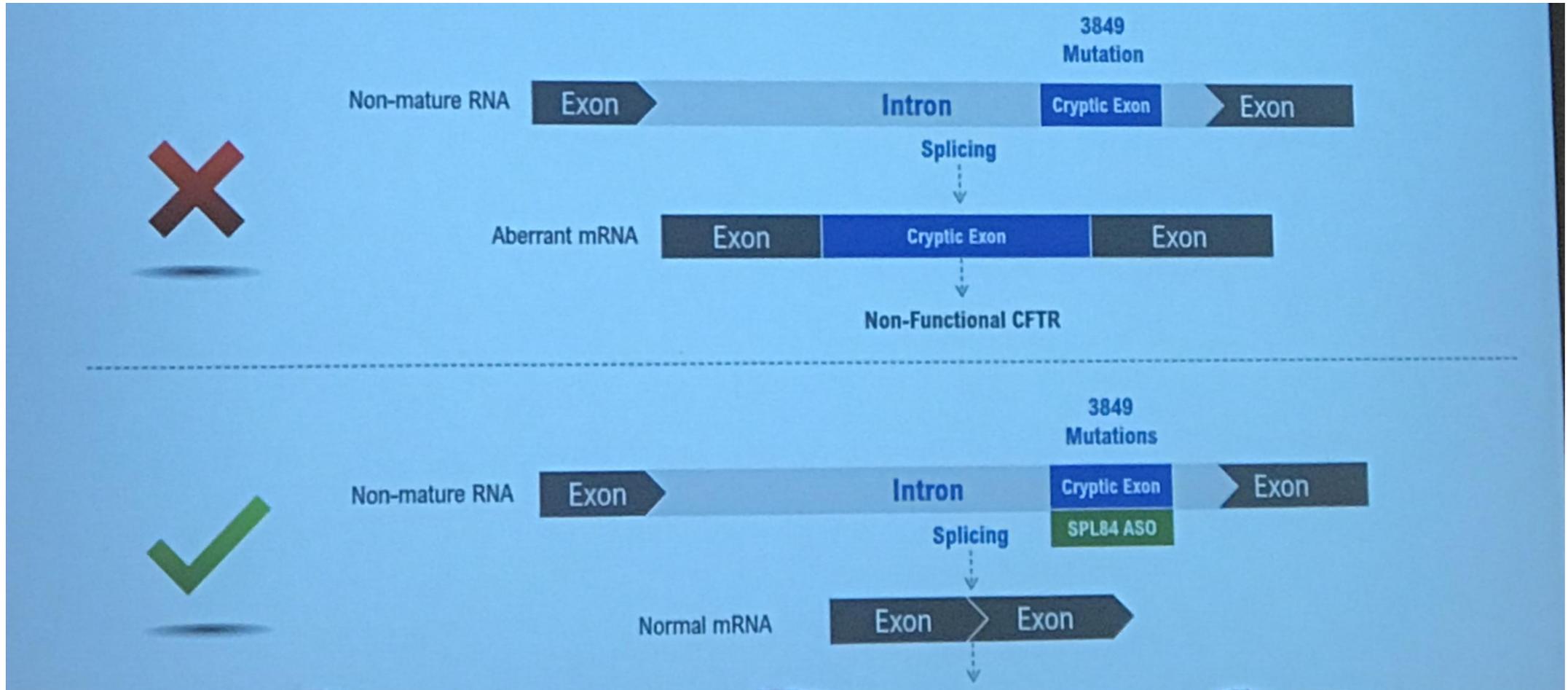


SpliSense's Diverse Pulmonary ASOs Pipeline

| INDICATION | APPROACH | PROGRAM | PRECLINICAL | IND ENABLING STUDIES | Phase 1 | Phase 2 |
|---|---|-------------------------------|----------------|----------------------|---------|---------|
| Cystic Fibrosis | Restoration of Protein Function | SPL84 (3849 Mut.) | [Progress bar] | | | |
| | Production of Modified Protein | SPL23 (W1282X Mut.) | [Progress bar] | | | |
| Muco-Obstructive Diseases COPD/Asthma/NCFB | Decrease Production of Over-expressed Protein | SPL5AC | [Progress bar] | | H2 2024 | |
| | | SPL5B | [Progress bar] | | | H1 2025 |

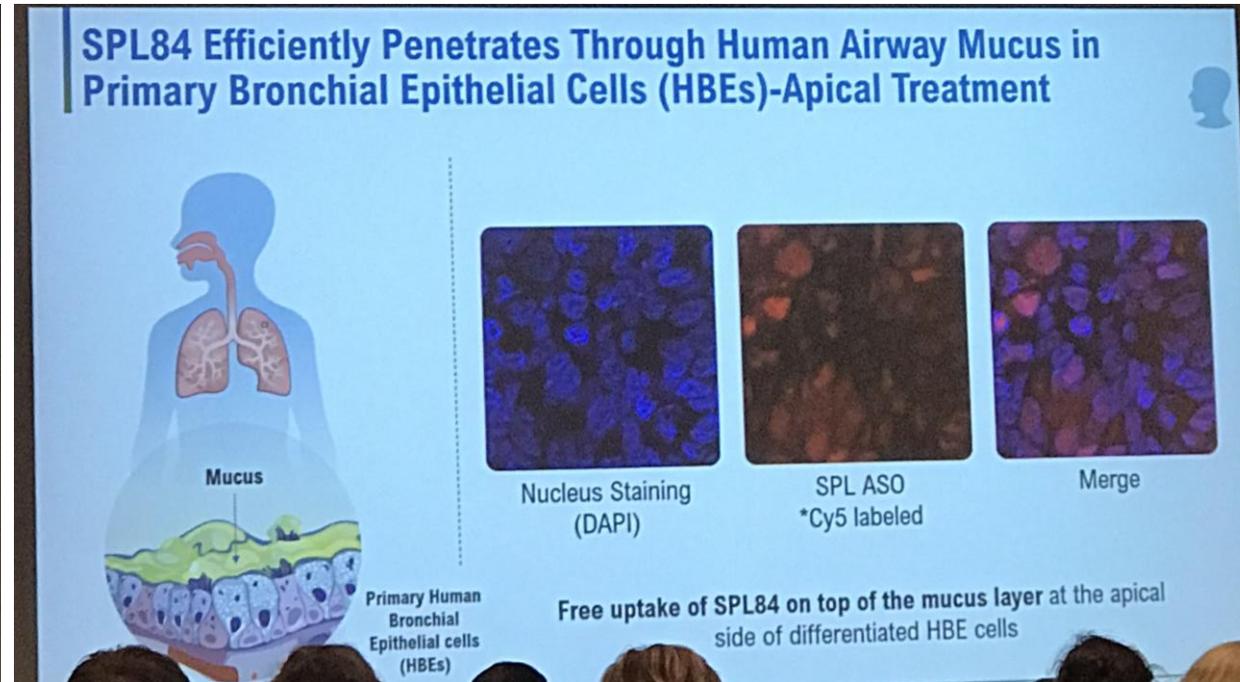
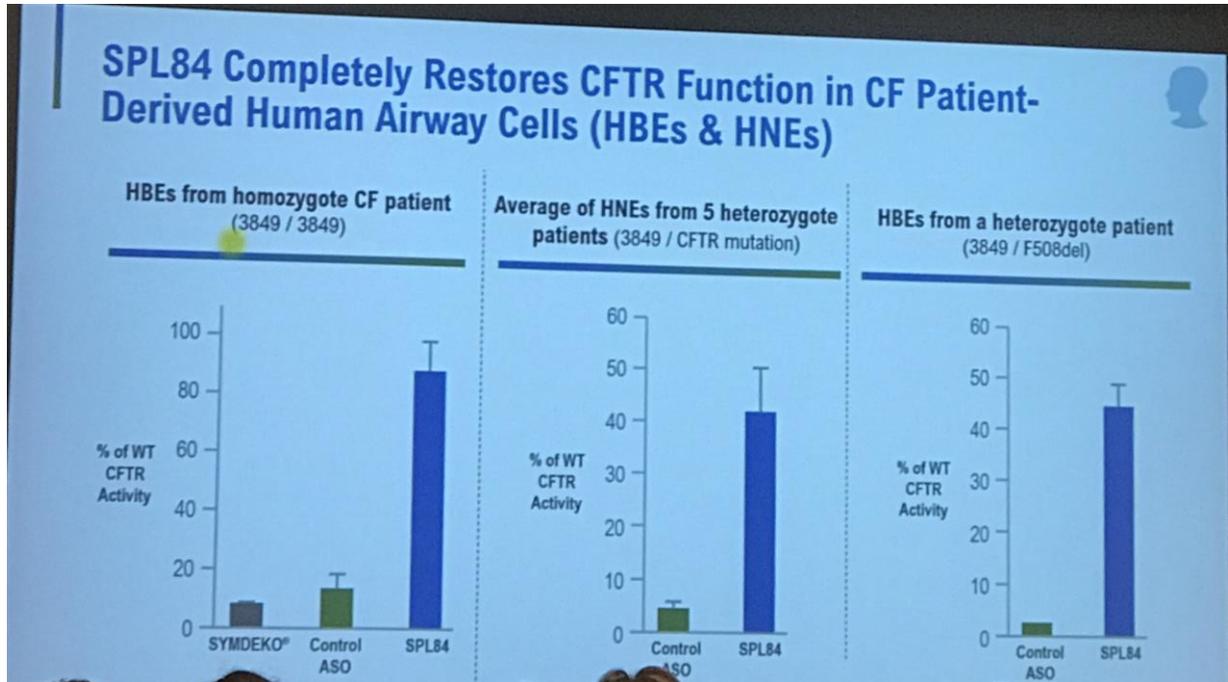
SPL84 : Effet efficace et durable sur la restauration du CFTR mutée 3849+10kb C -to- T, lors d'un traitement par le côté apical des cellules primaires HBE

- ❖ SPL84 produit une CFTR WT mature et fonctionnelle



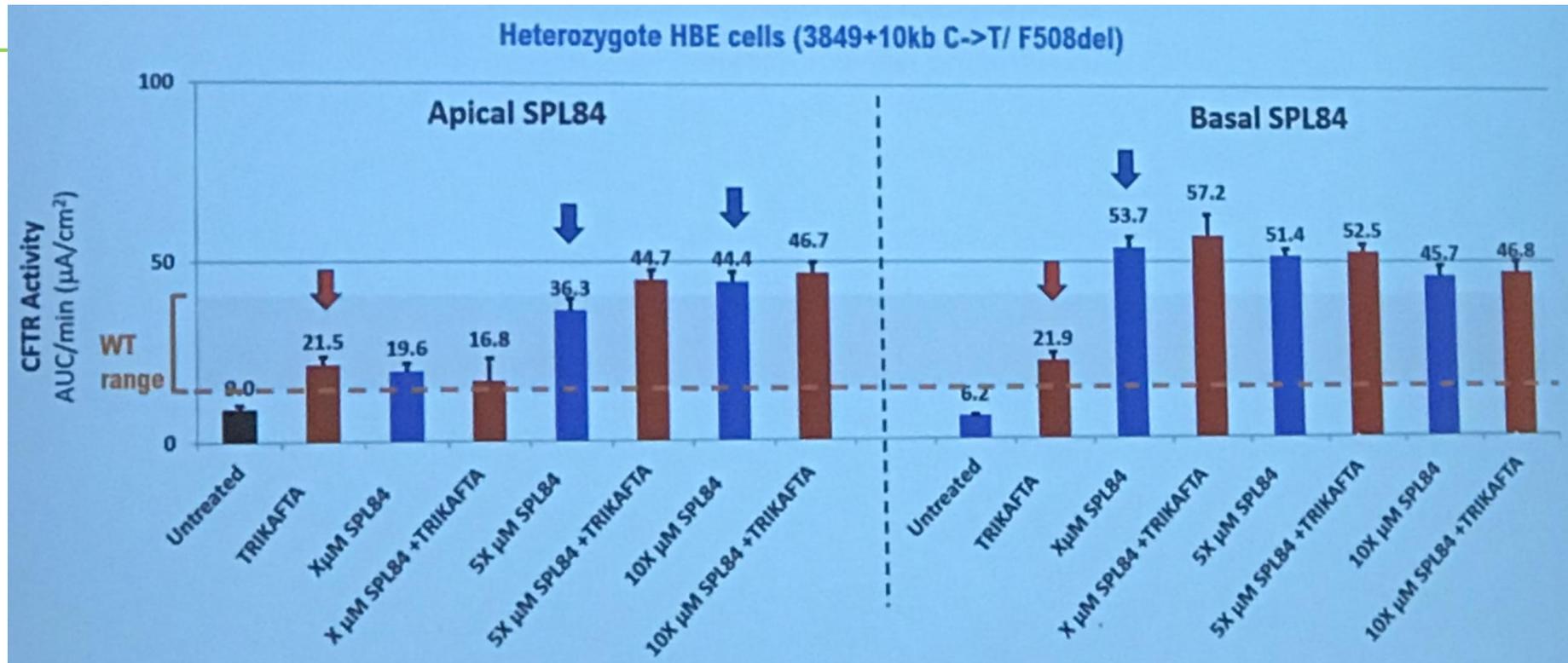
SPL84 : Effet efficace et durable sur la restauration du CFTR mutée 3849+10kb C -to- T, lors d'un traitement par le côté apical des cellules primaires HBE

❖ SPL84 produit une CFTR WT mature et fonctionnelle



SPL84: Effet efficace et durable sur la restauration du CFTR mutée 3849+10kb C-to- T, lors d'un traitement par le côté apical des cellules primaires HBE

❖ SPL84 VS KAFTRIO



Kaftrio n'a pas d'effet sur la fonction CFTR des cellules HBE 3849 homozygotes.

- SPL84 est supérieur au KAFTRIO dans les cellules HBEs heterozygotes

SPL84 : Effet efficace et durable sur la restauration du CFTR mutée 3849+10kb C -to- T, lors d'un traitement par le côté apical des cellules primaires HBE

En bref

Initiation de l'étude de phase 2 du SPL84 ASO pour les patients atteints de la mucoviscidose de type 3849

Le SPL84 a démontré un profil d'innocuité prometteur après inhalation

- Marges de sécurité élevées au-dessus des doses cliniques nominales d'environ 40x
- Dans les études toxicologiques de 9 semaines chez la souris et le singe, la NOAEL était la dose la plus élevée administrée.

La Phase 1 a été achevée avec succès

- Le SPL84 a été sûr et bien toléré, la dose la plus élevée était **160 mg**
- Exposition systémique très faible, dose dépendante.

Début de l'étude globale de phase 2

- Début de l'étude IND approuvé + désignation "fast track" accordée par la FDA
- Étude hautement prioritaire selon les réseaux d'essais cliniques
- Traitement hebdomadaire
- Durée de nébulisation d'environ **8 minutes**.

Pour plus d'informations sur les nouvelles études : lital@splisense.com

WS05-Les nouvelles approches thérapeutiques du CFTR

Développement d'une stratégie d'édition de gènes pour traiter les maladies hépatiques associées à la mucoviscidose

Par Daniel Prasca-Chamorro (United States)

Vers le développement d'une stratégie d'édition de gènes pour traiter les maladies hépatiques associées à la mucoviscidose

-
- La correction des mutations CFTR dans les cholangiocytes CF pourrait potentiellement aider à traiter la maladie hépatique liée à la mucoviscidose ou CFLD, en particulier chez les personnes présentant des mutations CFTR de classe I
 - Les cholangiocytes dérivés de l'iPSC constituent un modèle prometteur pour tester l'efficacité de la correction du gène CFTR dans le traitement de la CFLD
 - Il a montré que les iPSC provenant de PwCF homozygotes G542X peuvent se différencier en cellules semblables à des cholangiocytes qui expriment des marqueurs clés de l'épithélium biliaire
 - Les lignées cellulaires cholangiocytaires peuvent subir une correction du gène CFTR par CRISPR/Cas-9 à des taux modestes (environ 30 % d'efficacité)

WS05-Les nouvelles approches thérapeutiques du CFTR

Intégration du transgène LacZ et CFTR à l'aide de la technique « Find and Cut And Transfer » (FiCAT)

Par Ranmal Avinash Bandara (Canada)

Intégration du transgène LacZ et CFTR à l'aide de la technique « Find and Cut And Transfer » (FiCAT)

- FiCAT permet une bonne intégration des donneurs au niveau des loci d'intérêts
- Les composants FiCAT peuvent être livrés dans un plasmide de 22kb
- FiCAT permet une intégration des transgènes LacZ et CFTR au locus d'intérêt
- Augmentation de l'intégration spécifique au site d'intérêt peut être confirmée par : coloration X-gal, chimiluminescence

