

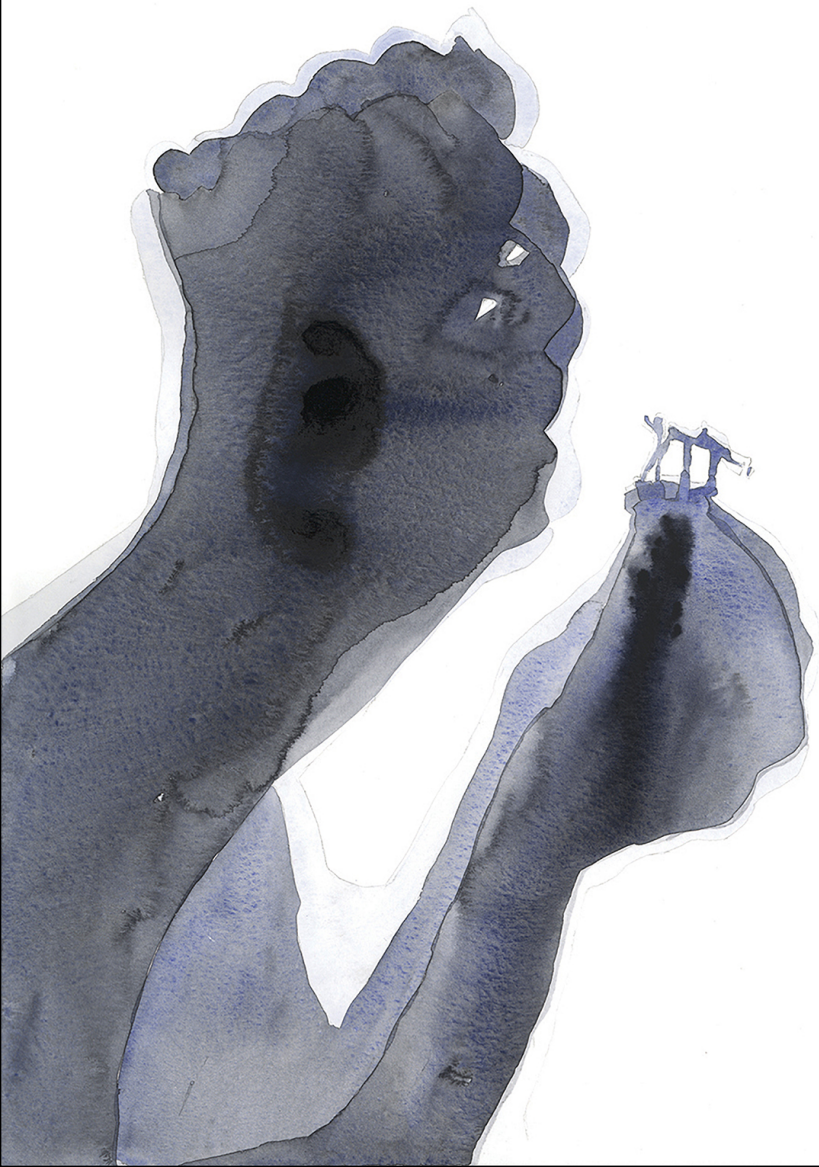


La **t**hérapie génique de la maladie de **Huntington**

★ Dr. Z. JEDIDI, Neurologue, MD, PhD.

Formation interuniversitaire spécifique en Neurologie
Partim Leodiensis
18 fév. 23 - CHU de Liège





★ Plan de l'exposé

- ★ Introduction générale & aspects génétiques de la pathologie
- ★ Espoirs... & écueils !
- ★ Essais cliniques récents, en cours ou terminés
- ★ Conclusions & perspectives

15 février 1872

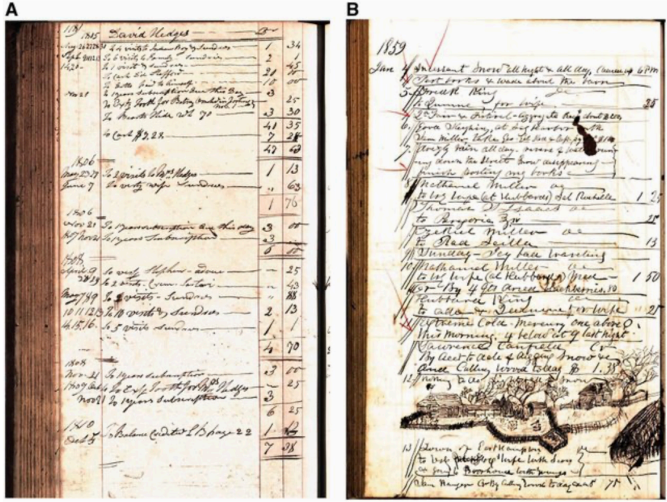
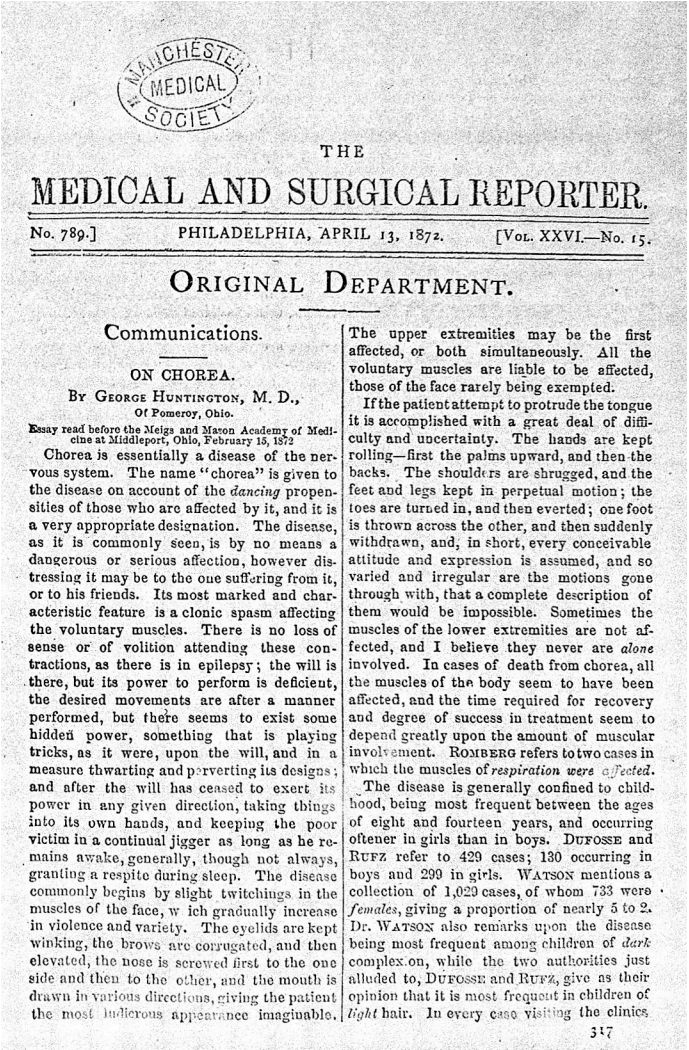
Georges Huntington

(1850-1916)

+ Dr. Georges Lee Huntington (1811 – 1881)

+ Dr. Abel Huntington (1778-1858) son père

Généralistes, East Hampton, Long Island



15 février 1872

Georges Huntington

(1850-1916)

+ Dr. Georges Lee Huntington (1811 – 1881)

+ Dr. Abel Huntington (1778-1858) son père

Généralistes, East Hampton, Long Island

The hereditary chorea, as I shall call it, is confined to certain and fortunately a few families, and has been transmitted to them, an heirloom from generations away back in the dim past. It is spoken of by those in whose veins the seeds of the disease are known to exist, with a kind of horror, and not at all alluded to except through dire necessity, when it is mentioned as "that disorder." It is attended generally by all the symptoms of common chorea, only in an aggravated degree, hardly ever manifesting itself until adult or middle life, and then coming on gradually but surely, increasing by degrees, and often occupying years in its development, until the hapless sufferer is but a quivering wreck of his former self.

It is as common and is indeed, I believe, more common among men than women, while I am not aware that season or complexion has any influence in the matter. There are three marked peculiarities in this disease: 1. Its hereditary nature. 2. A tendency to insanity and suicide. 3. Its manifesting itself as a grave disease only in adult life.



★ Présentation Clinique

PREVALENCE

- 5 à 9 malades pour 100 000 au sein de la population caucasienne. Code Orpha 339.
- Sa prévalence est plus basse (+/- 10x) dans la plupart des pays asiatiques (moy. Répétition C.A.G. > europe)
- Prévalence plus importante en **Tasmanie** & au **Venezuela**, dans la région du lac Maracaibo; région où les recherches ont permis d'identifier le gène coupable (effet fondateur).



Rawlins MD, Wexler NS, Wexler AR, Tabrizi SJ, Douglas I, Evans SJ, Smeeth L. The Prevalence of Huntington's Disease. *Neuroepidemiology*. 2016;46(2):144-53. doi: 10.1159/000443738. Epub 2016 Jan 30. PMID: 26824438.

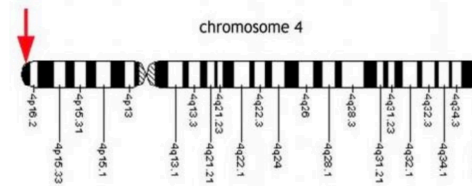
Pringsheim T, Wiltshire K, Day L, Dykeman J, Steeves T, Jette N. The incidence and prevalence of Huntington's disease: a systematic review and meta-analysis. *Mov Disord*. 2012 Aug;27(9):1083-91. doi: 10.1002/mds.25075. Epub 2012 Jun 12. PMID: 22692795.



★ Présentation Clinique

PHYSIOPATHOLOGIE

- Mutation **génétique**
- **Gène** (appelé gène *HD* ou *IT15*) isolé en 1993.
- Situé sur le **chromosome 4** (locus p16.3) et code pour une grosse protéine (**Huntingtine**) qui régule diverses fonctions cellulaires comme le *trafic vésiculaire*, la *sécrétion de facteurs neurotrophiques* comme le *BDNF*, la *concentration en fer*, l'*apoptose*.
- Rôle également dans le **développement cérébral** & la neurogénèse et le développement embryonnaire.



Localisation du gène IT15 à l'extrémité du bras court du chromosome 4



Wiggins R, Feigin A. Emerging therapeutics in Huntington's disease. *Expert Opin Emerg Drugs*. 2021 Sep;26(3):295-302. doi: 10.1080/14728214.2021.1962285. Epub 2021 Aug 6. PMID: 34319843.

Roze E, Betuing S, Deyts C, Vidailhet M, Caboche J. Physiopathologie de la maladie de Huntington: état des connaissances [Pathophysiology of Huntington's disease: an update]. *Rev Neurol (Paris)*. 2008 Dec;164(12):977-94. French. doi: 10.1016/j.neurol.2008.03.006. Epub 2008 May 13. PMID: 18808762.

Walker FO. Huntington's disease. *Lancet*. 2007 Jan 20;369(9557):218-28. doi: 10.1016/S0140-6736(07)60111-1. PMID: 17240289.

★ Présentation Clinique

PHYSIOPATHOLOGIE

- Pénétrance complète
- Anticipation **PATERNELLE** +/- sévère ★
- Décours très **variable** d'une personne à l'autre, même au sein d'une même famille
- Durée de vie moyenne après les premiers symptômes +/- **15 à 20** ans.

★ Rares cas décrits d'anticipation maternelle



Wiggins R, Feigin A. Emerging therapeutics in Huntington's disease. Expert Opin Emerg Drugs. 2021 Sep;26(3):295-302. doi: 10.1080/14728214.2021.1962285. Epub 2021 Aug 6. PMID: 34319843.

Roze E, Betuing S, Deyts C, Vidailhet M, Caboche J. Physiopathologie de la maladie de Huntington: état des connaissances. Rev Neurol (Paris). 2008 Dec;164(12):977-94. French. doi: 10.1016/j.neurol.2008.03.006. Epub 2008 May 13. PMID: 18808762.

Walker FO. Huntington's disease. Lancet. 2007 Jan 20;369(9557):218-28. doi: 10.1016/S0140-6736(07)60111-1. PMID: 17240289.



★ Présentation Clinique

PHYSIOPATHOLOGIE

- La protéine est **ubiquitaire (testicules, foie, pancréas, côlon)**...mais la mutation du gène ne provoque presque que des dommages cérébraux
- Rôle des **interactions** entre la Huntingtine & d'autres complexes protéiques (>19), uniquement présents au niveau du SNC (HAP1&2).
- La Huntingtine "périphérique" serait surtout utile au début de la vie et lors du développement embryonnaire.
- Dans sa partie N-terminale, le nombre de **glutamines** (codées par le triplet CAG) peut varier de **6 à 36** pour une protéine **normale**. Si le nombre de glutamines **dépasse 36**, la protéine change de conformation et provoque le développement de la **MH**

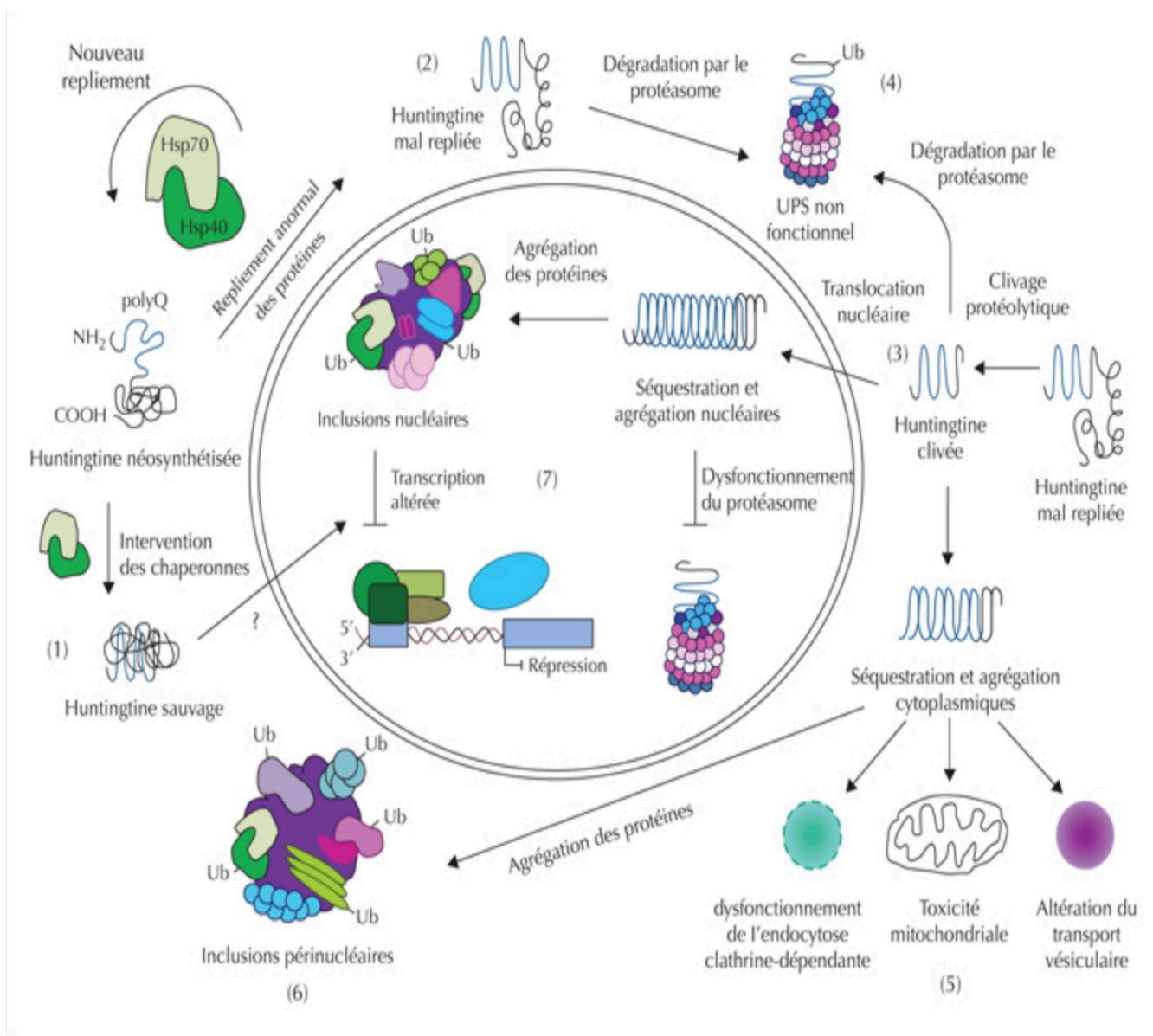


Wiggins R, Feigin A. Emerging therapeutics in Huntington's disease. Expert Opin Emerg Drugs. 2021 Sep;26(3):295-302. doi: 10.1080/14728214.2021.1962285. Epub 2021 Aug 6. PMID: 34319843.

Roze E, Betuing S, Deyts C, Vidailhet M, Caboche J. Physiopathologie de la maladie de Huntington: état des connaissances. Rev Neurol (Paris). 2008 Dec;164(12):977-94. French. doi: 10.1016/j.neurol.2008.03.006. Epub 2008 May 13. PMID: 18808762.

Walker FO. Huntington's disease. Lancet. 2007 Jan 20;369(9557):218-28. doi: 10.1016/S0140-6736(07)60111-1. PMID: 17240289.





★ Présentation Clinique

PHYSIOPATHOLOGIE

→ Gain de fonction toxique = **HD**

- Troubles du développement cérébral
- Perturbation de l'homéostasie protéique
- Dérégulation transcriptionnelle
- Dysfonction mitochondriale
- Altération du transport axonal
- Altération structurelle de la synapse & des circuits neuronaux
- Altération de l'autophagie
- Encombrement spatial du cytosol, etc.

En plus de la quantité totale de protéine mutée et de la sévérité de la mutation (nombre de glutamines portées par la mHTT) intervient aussi le **rapport** entre HTT normale et HTT mutée au sein du neurone.



Jimenez-Sanchez M, Licitra F, Underwood BR, Rubinsztein DC
Cold Spring Harb Perspect Med. 2017 Jul 5; 7(7):

Bečanović K, Nørremølle A, Neal SJ, Kay C, Collins JA, Arenillas D, Lilja T, Gaudenzi G, Manoharan S, Doty CN, Beck J, Lahiri N, Portales-Casamar E, De Souza RA, REGISTRY Investigators of the European Huntington's Disease Network., Tabrizi SJ, Hermanson O, Langbehn DR, Hayden MR, Wasserman WW, Leavitt BR
Nat Neurosci. 2015 Jun; 18(6):807-16.



★ Présentation Clinique

PHYSIOPATHOLOGIE

→ Gain de fonction toxique = **HD**

- Troubles du développement cérébral
- Perturbation de l'homéostasie protéique
- Dérégulation transcriptionnelle
- Dysfonction mitochondriale
- Altération du transport axonal
- Altération structurelle de la synapse & des circuits neuronaux
- Altération de l'autophagie
- Encombrement spatial du cytosol, etc.

En plus de la quantité totale de protéine mutée et de la sévérité de la mutation (nombre de glutamines portées par la mHTT) intervient aussi le **rapport** entre HTT normale et HTT mutée au sein du neurone.

★ La protéine mutée **conserve** une partie de ses fonctions



Jimenez-Sanchez M, Licitra F, Underwood BR, Rubinsztein DC
Cold Spring Harb Perspect Med. 2017 Jul 5; 7(7):

Bečanović K, Nørremølle A, Neal SJ, Kay C, Collins JA, Arenillas D, Lilja T, Gaudenzi G, Manoharan S, Doty CN, Beck J, Lahiri N, Portales-Casamar E, De Souza RA, REGISTRY Investigators of the European Huntington's Disease Network., Tabrizi SJ, Hermanson O, Langbehn DR, Hayden MR, Wasserman WW, Leavitt BR
Nat Neurosci. 2015 Jun; 18(6):807-16.



Table C-2: Observed Age of Onset According to Number of CAG Repeats

Number of CAG Repeats	Median Age of Onset (Years)	Range in Age of Onset (85% C.I.) (Years)
39	66	59-72
40	59	56-61
41	54	52-56
42	49	48-50
43	44	42-45
44	42	40-43
45	37	36-39
46	36	35-37
47	33	31-35
48	32	30-34
49	28	25-32
50	27	24-30

See Figure C-4 for corresponding graph.

Source: [Brinkman et al., 1997](#)

Répétition de CAG et expression de la maladie, tableau de répartition³:

Nombre de répétitions de CAG	Classification	Expression de la maladie
<28	Normal	Non affecté
28-35	Intermédiaire	Non affecté ★
36-40	Pénétrance réduite	Variablement affecté
>40	Pénétrance complète	Affecté

★ Cas décrits de formes tardives avec 29 CAG !
(mosaïcisme, expansions post-mitotiques, etc.)

★ Présentation Clinique

PHYSIOPATHOLOGIE

- Le nombre de triplets **CAG** n'est pas le seul facteur déterminant!
- Attention au reste du génome! *p.ex: SNP au sein de MSH3 (gène de réparation de l'ADN) = favorable, variation non pathogène du nombre de triplets au sein de certains gènes SCA = défavorable*
- Facteurs de dispersion = favorable
- *Hygiène de vie & FRCV (rôle protecteur des statines et anti-HTA) → Peuvent retarder les symptômes de **> 4 ans***
- *La maladie commence **dès l'embryogénèse***



Identification of genetic variants associated with Huntington's disease progression: a genome-wide association study. Moss DJH, Pardiñas AF, Langbehn D, Lo K, Leavitt BR, Roos R, Durr A, Mead S

Statin use and delayed onset of Huntington's disease. Schultz JL1,2,3, Nopoulos PC1,4,5, Killoran A4,6, Kamholz JA1,4. Mov Disord. 2019 Feb;34(2):281-285. doi: 10.1002/mds.27591. Epub 2018 Dec 21.

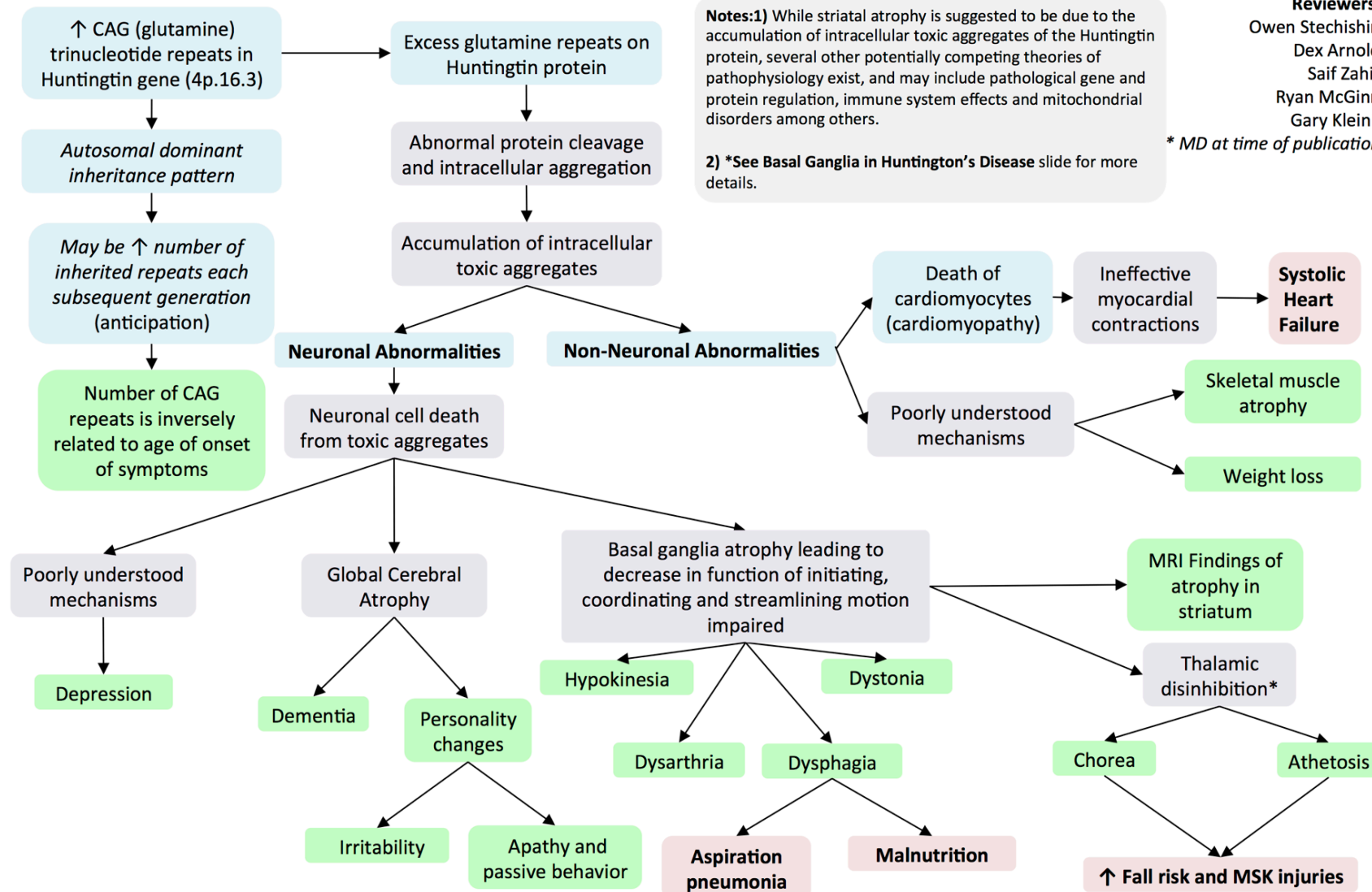
Hypertension, Antihypertensive Use and the Delayed-Onset of Huntington's Disease. Steventon JJ1, Rosser AE2,3, Hart E4, Murphy K1. Mov Disord. 2020 Feb 4. doi: 10.1002/mds.27976. [Epub ahead of print]



HUNTINGTON'S DISEASE: PATHOGENESIS AND CLINICAL FINDINGS

Huntington's disease: *Pathogenesis and clinical findings*

Authors:
Juan Ruiz
Reviewers:
Owen Stechishin
Dex Arnold
Saif Zahir
Ryan McGinn
Gary Klein*
* MD at time of publication



★ Présentation Clinique

SYMPTÔMES

- Début des symptômes entre 35 & 50 ans en moyenne.
- Troubles **MOTEURS** & NON MOTEURS
- Troubles **COGNITIFS**
- Troubles **PSYCHIATRIQUES**
- Troubles **COMPORTEMENTAUX**
- Troubles **SOCIAUX & FAMILIAUX**



Jimenez-Sanchez M, Licitra F, Underwood BR, Rubinsztein DC
Cold Spring Harb Perspect Med. 2017 Jul 5; 7(7):

Ghosh R, Tabrizi SJ. Clinical Features of Huntington's Disease. Adv Exp Med Biol. 2018;1049:1-28. doi: 10.1007/978-3-319-71779-1_1. PMID: 29427096.

Stoker TB, Mason SL, Greenland JC, Holden ST, Santini H, Barker RA. Huntington's disease: diagnosis and management. Pract Neurol. 2022 Feb;22(1):32-41. doi: 10.1136/practneurol-2021-003074. Epub 2021 Aug 19. PMID: 34413240.



★ Présentation Clinique

SYMPTÔMES

→ Troubles **MOTEURS** & NON MOTEURS

- *Mouvements anormaux (chorée, tics, dystonie, myoclonies, ballisme...)*
- *Troubles du tonus (Hypo, EP, SP)*
- *Syndrome cérébelleux (vermien vs cinétique)*
- *Troubles de la déglutition*
- *Dysarthrie*
- *Syndrome pyramidal*
- *Impersistance motrice*



Jimenez-Sanchez M, Licitra F, Underwood BR, Rubinsztein DC
Cold Spring Harb Perspect Med. 2017 Jul 5; 7(7):

Ghosh R, Tabrizi SJ. Clinical Features of Huntington's Disease. Adv Exp Med Biol. 2018;1049:1-28. doi: 10.1007/978-3-319-71779-1_1. PMID: 29427096.

Stoker TB, Mason SL, Greenland JC, Holden ST, Santini H, Barker RA. Huntington's disease: diagnosis and management. Pract Neurol. 2022 Feb;22(1):32-41. doi: 10.1136/practneurol-2021-003074. Epub 2021 Aug 19. PMID: 34413240.



★ Présentation Clinique

SYMPTÔMES

→ Troubles **MOTEURS** & NON MOTEURS

- *Troubles de la continence*
- *Troubles végétatifs (hypoTA, dysfonction érectile, éjaculation précoce, anorgasmie, sudation, xérostomie...)*
- *Troubles de la satiété (anorexie, boulimie)*
- *Douleur*
- *Perte pondérale & atrophie musculaire*
- *Troubles du sommeil*



Jimenez-Sanchez M, Licitra F, Underwood BR, Rubinsztein DC
Cold Spring Harb Perspect Med. 2017 Jul 5; 7(7):

Ghosh R, Tabrizi SJ. Clinical Features of Huntington's Disease. Adv Exp Med Biol. 2018;1049:1-28. doi: 10.1007/978-3-319-71779-1_1. PMID: 29427096.

Stoker TB, Mason SL, Greenland JC, Holden ST, Santini H, Barker RA. Huntington's disease: diagnosis and management. Pract Neurol. 2022 Feb;22(1):32-41. doi: 10.1136/practneurol-2021-003074. Epub 2021 Aug 19. PMID: 34413240.



★ Présentation Clinique

SYMPTÔMES

→ Troubles COGNITIFS

- Troubles *exécutifs* (inflexibilité, mauvaise « mise à jour », désinhibition, persévérations, troubles de concentration, *désorganisation*...)
- *Apathie - Adynamie* (langage!)
- *Troubles mnésiques & attentionnels*
- *Troubles praxiques*
- *Ralentissement psychomoteur*



Jimenez-Sanchez M, Licitra F, Underwood BR, Rubinsztein DC
Cold Spring Harb Perspect Med. 2017 Jul 5; 7(7):

Ghosh R, Tabrizi SJ. Clinical Features of Huntington's Disease. Adv Exp Med Biol. 2018;1049:1-28. doi: 10.1007/978-3-319-71779-1_1. PMID: 29427096.

Stoker TB, Mason SL, Greenland JC, Holden ST, Santini H, Barker RA. Huntington's disease: diagnosis and management. Pract Neurol. 2022 Feb;22(1):32-41. doi: 10.1136/practneurol-2021-003074. Epub 2021 Aug 19. PMID: 34413240.



★ Présentation Clinique

SYMPTÔMES

→ Troubles PSYCHIATRIQUES

- *Anxiété*
- *Dépression*
- *Trouble bipolaire / Labilité émotionnelle*
- *Delirium*
- *TOCs*
- *Addictions & Dépendance*



Jimenez-Sanchez M, Licitra F, Underwood BR, Rubinsztein DC
Cold Spring Harb Perspect Med. 2017 Jul 5; 7(7):

Ghosh R, Tabrizi SJ. Clinical Features of Huntington's Disease. Adv Exp Med Biol. 2018;1049:1-28. doi: 10.1007/978-3-319-71779-1_1. PMID: 29427096.

Stoker TB, Mason SL, Greenland JC, Holden ST, Santini H, Barker RA. Huntington's disease: diagnosis and management. Pract Neurol. 2022 Feb;22(1):32-41. doi: 10.1136/practneurol-2021-003074. Epub 2021 Aug 19. PMID: 34413240.



★ Présentation Clinique

SYMPTÔMES

→ Troubles **COMPORTEMENTAUX**

- *Apathie – Adynamie – Clinophilie - régression*
- *Hyperactivité*
- *Hypersexualité*
- **AGRESSIVITE**
- **IMPULSIVITE**
- **INTOLERANCE A LA FRUSTRATION**
- *Persévérations*



Jimenez-Sanchez M, Licitra F, Underwood BR, Rubinsztein DC
Cold Spring Harb Perspect Med. 2017 Jul 5; 7(7):

Ghosh R, Tabrizi SJ. Clinical Features of Huntington's Disease. Adv Exp Med Biol. 2018;1049:1-28. doi: 10.1007/978-3-319-71779-1_1. PMID: 29427096.

Stoker TB, Mason SL, Greenland JC, Holden ST, Santini H, Barker RA. Huntington's disease: diagnosis and management. Pract Neurol. 2022 Feb;22(1):32-41. doi: 10.1136/practneurol-2021-003074. Epub 2021 Aug 19. PMID: 34413240.



★ Présentation Clinique

SYMPTÔMES

→ Troubles **SOCIAUX & FAMILIAUX**

- **TABOUS** familiaux & épée de Damoclès
- Tensions liées au comportement
- Multiples passage à l'acte / **Irrresponsabilité**
- Problèmes avec la Justice
- Paupérisation / **Endettement**
- Isolement social, **m**marginalisation
- Inadéquation du lieu de vie

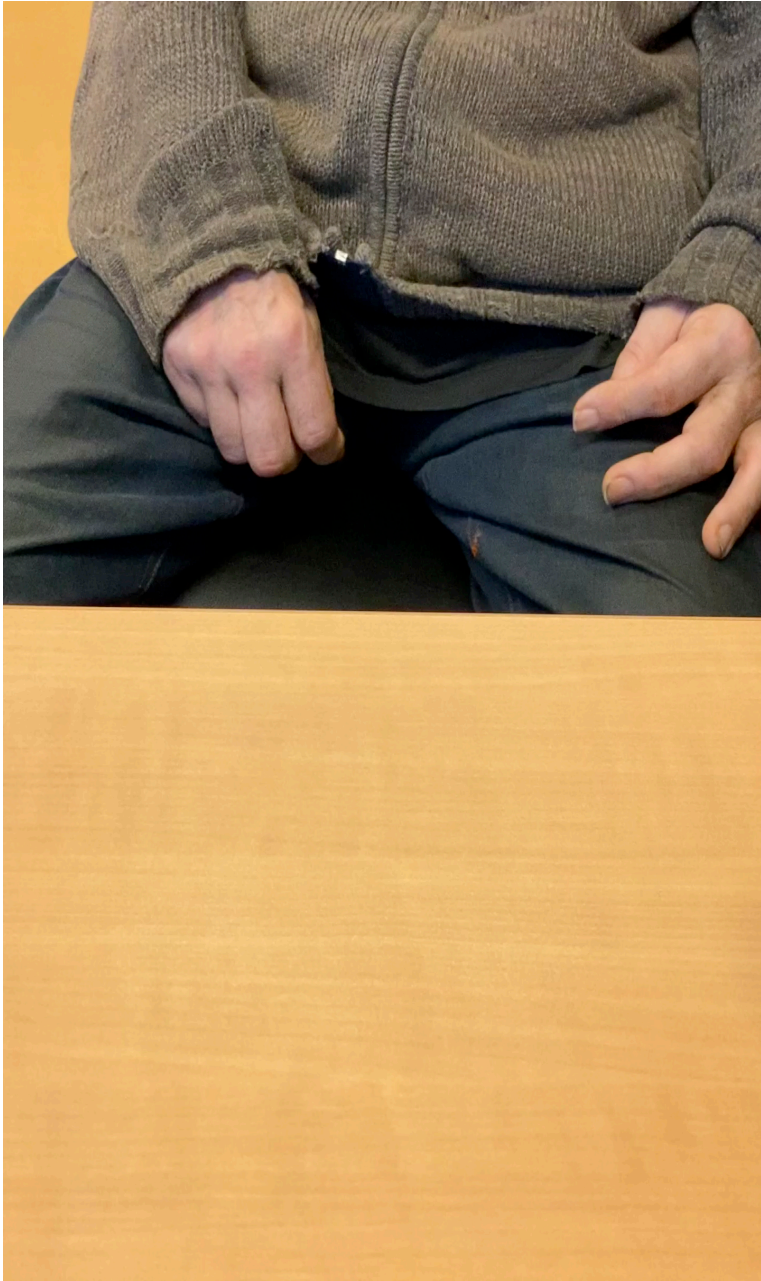


Jimenez-Sanchez M, Licitra F, Underwood BR, Rubinsztein DC
Cold Spring Harb Perspect Med. 2017 Jul 5; 7(7):

Ghosh R, Tabrizi SJ. Clinical Features of Huntington's Disease. Adv Exp Med Biol. 2018;1049:1-28. doi: 10.1007/978-3-319-71779-1_1. PMID: 29427096.

Stoker TB, Mason SL, Greenland JC, Holden ST, Santini H, Barker RA. Huntington's disease: diagnosis and management. Pract Neurol. 2022 Feb;22(1):32-41. doi: 10.1136/practneurol-2021-003074. Epub 2021 Aug 19. PMID: 34413240.







★ Présentation Clinique

SYMPTÔMES – Forme juvénile de Westphal

- Se définit comme l'apparition des symptômes avant l'âge de 20 ans (10-15% de la population HTT).
- Répétitions CAG souvent > 60 +/- 1
- La présentation clinique est souvent très différente avec une prédominance d'**éléments extrapyramidaux**, peu de mouvements anormaux hormis souvent une **dystonie**, un risque élevé d'**épilepsie** (30-50% des patients qui sont symptomatiques avant 10 ans), un déclin cognitif nettement plus rapide, des troubles du développement, également marqués au niveau de la déglutition & du langage.
- Les éléments **cérébelleux** sont parfois isolément à l'avant du tableau clinique.



Merida-Puga J, Ramirez-Bermudez J, Aguilar-Venegas LC, Fricchione GL, Espinola-Nadurille M. Westphal variant Huntington disease and refractory catatonia. *Cogn Behav Neurol*. 2011 Dec;24(4):204-8. doi: 10.1097/WNN.0b013e318240080d. PMID: 22123587.

Töpper R, Schwarz M, Lange HW, Hefter H, Noth J. Neurophysiological abnormalities in the Westphal variant of Huntington's disease. *Mov Disord*. 1998 Nov;13(6):920-8. doi: 10.1002/mds.870130610. PMID: 9827616.



★ Présentation Clinique

DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL

- Démence **fronto-temporale** (DFT) génétique (C9ORF72, MAPT, GRN, FUS, TARDBP...).
- Maladie de **Creutzfeld-Jakob** & autres maladies à prion (HDL1)
- **Neuro-acanthocytose**
- Dyskinésies **iatrogènes** (syndr. tardif, syndr. neurodysleptique...)
- **Auto-immun** (lupus, anti-NMDAr)
- **HDL2** (afrique) & **HDL3** (gène inconnu)
- Certaines **SCA** (p.ex 17) ou **DRPLA**,
- Maladie de **Wilson**
- Maladie de **Whipple**



Jimenez-Sanchez M, Licitra F, Underwood BR, Rubinsztein DC
Cold Spring Harb Perspect Med. 2017 Jul 5; 7(7):

Wild EJ, Tabrizi SJ. The differential diagnosis of chorea. Pract Neurol. 2007 Nov;7(6):360-73. doi: 10.1136/pn.2007.134585. PMID: 18024776..

Stoker TB, Mason SL, Greenland JC, Holden ST, Santini H, Barker RA. Huntington's disease: diagnosis and management. Pract Neurol. 2022 Feb;22(1):32-41. doi: 10.1136/practneurol-2021-003074. Epub 2021 Aug 19. PMID: 34413240.





★ Traitement

- Peu/pas d'EBM

→ AUCUN traitement curatif à ce jour...

- Traitement SYMPTOMATIQUE & SUPPORTIF
- Prise en charge MULTIDISCIPLINAIRE
- Suivi long... et REGULIER



★ Traitement

- **Pharmacologie** (*neuroleptiques, TBZ, benzos, SSRI, anticholinergiques, L-Dopa, antihistaminiques, antiépileptiques, ...*)
- **Kinésithérapie** (*renforcement global, équilibre, coordination, marche; aides techniques, appareillage...*)
- **Logopédie** (*rééducation arthrique & déglutition, adaptation des textures & ustensiles...*) + **Gastrostomie**
- **Ergothérapie** (*coordination fine, psychomotricité, mises en situation, adaptation du domicile, du matériel...*)
- **Nursing** (*soins d'hygiène, gestion/administration des médicaments, de l'alimentation...*).
- **Prise en charge sociale** (*administrative mais aussi aides à domicile, sociabilisation, occupations, mise en réseau...*).

★ Espoirs & écueils

★ Espoirs...

1. Maladie fréquente avec une bonne connaissance phénotypique et une grande base de population
2. Mutation génétique connue
3. Testing simple, rapide & fiable
4. Modèle « simple » avec une mutation, une pénétrance complète et une transmission AD.
5. Plusieurs études ont montré (chez l'animal) que réduire le taux de Huntingtine HTTwt était possible et sans conséquences observables



Kaemmerer WF, Grondin RC. The effects of huntingtin-lowering: what do we know so far? Degener Neurol Neuromuscul Dis. 2019 Mar 8;9:3-17. doi: 10.2147/DNND.S163808. PMID: 30881191; PMCID: PMC6413743.



★ Espoirs & écueils

... écueils !

1. Nombre de triplets très hétérogène au sein de la population
2. Le nombre de triplets « somatiques » (= déterminé lors du diagnostic) n'est pas toujours équivalent au nombre de triplets présents au sein de certains neurones notamm. striataux
3. La huntingtine mutée exerce toujours une partie (plus ou moins importante) de sa fonction physiologique (cfr. porteurs **homozygotes**)
4. Variabilité du génome humain + hygiène de vie > influence sur le décours de la maladie
5. La maladie est essentiellement cérébrale > BHE influence la biodisponibilité
6. Taille du cerveau humain VS modèles animaux



Cubo E, Martinez-Horta SI, Santalo FS, Descalls AM, Calvo S, Gil-Polo C, Muñoz I, Llano K, Mariscal N, Diaz D, Gutierrez A; European HD Network. Clinical manifestations of homozygote allele carriers in Huntington disease. Neurology. 2019 Apr 30;92(18):e2101-e2108. doi: 10.1212/WNL.00000000000007147. Epub 2019 Mar 13. PMID: 30867264.



★ Espoirs & écueils

Potential Advantages and Disadvantages of Approaches for Targeting mHTT

	Total HTT-targeting Drug	Mutant Only HTT-targeting Drug
Potential Advantages	<ul style="list-style-type: none">▪ Address all HD patients▪ More robust activity achieved with more sequence to target	<ul style="list-style-type: none">▪ Preferential reduction of the CAG-expanded huntingtin protein
Potential Disadvantages	<ul style="list-style-type: none">▪ Reduces both alleles<ul style="list-style-type: none">▪ Reduction of normal HTT is safe in adult animals but required for early development	<ul style="list-style-type: none">▪ Each antisense drug is only useful for a subset of HD patients▪ ~5 drugs needed to treat all HD patients▪ Restricted binding sites reduce potency and ability to identify safest drug▪ Companion diagnostics challenging

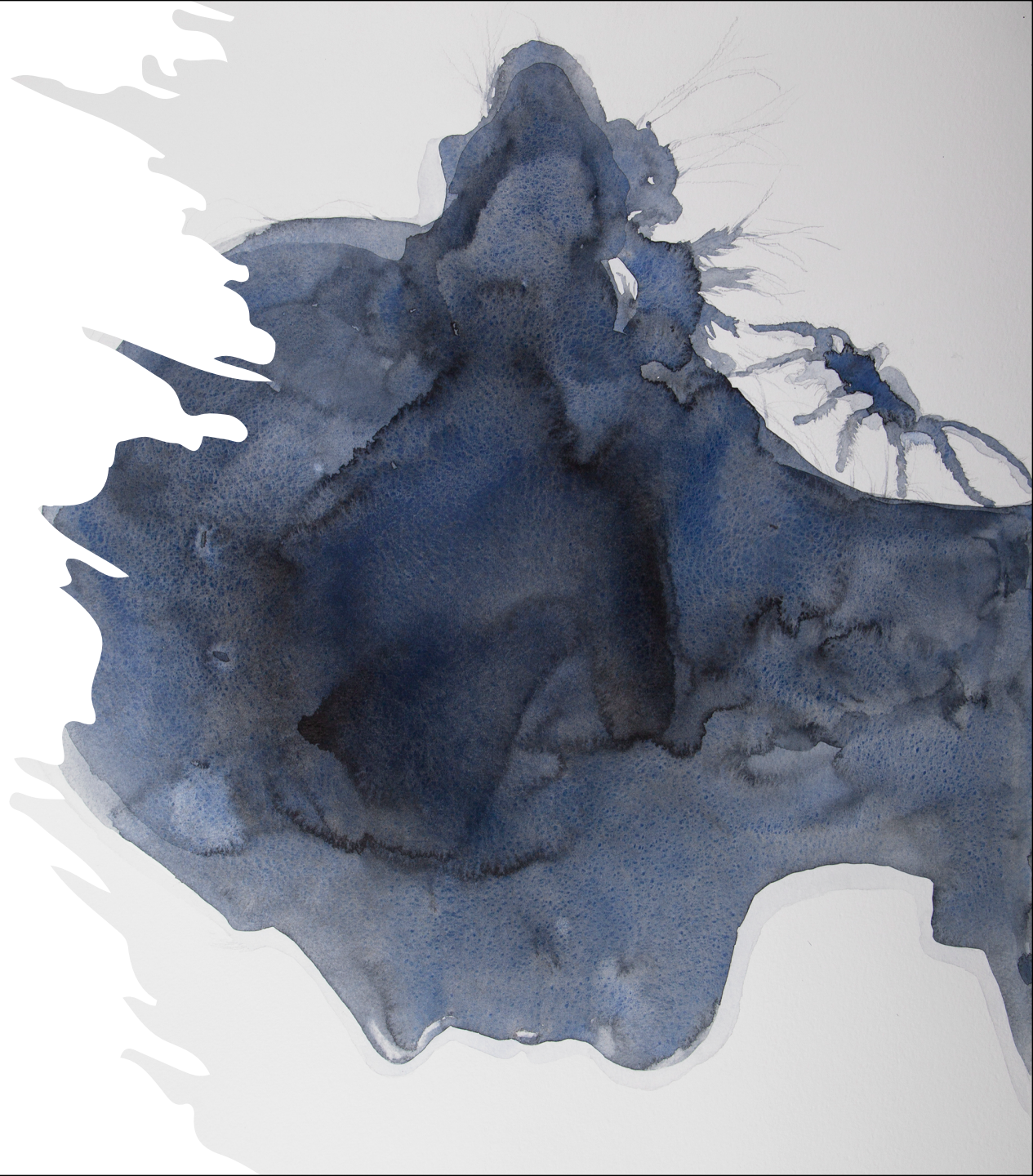


★ Essais cliniques récents, en cours ou terminés

- ★ IONIS-HTTRx ou RG6042 ou Tominersen - *ASO* - **NAS**
- ★ UniCure AAV5miHTT ou AMT-130 – *vecteur viral* - **NAS**
- ★ PTC therapeutics PTC518 – *petite molécule* - **NAS**
- ★ Wave Life Sciences - *2ASO* - **AS**
- ★ Voyager Therapeutics – *vecteur viral* - **NAS**
- ★ Takeda– Sangamo - *ZFP-Tf* - **AS**



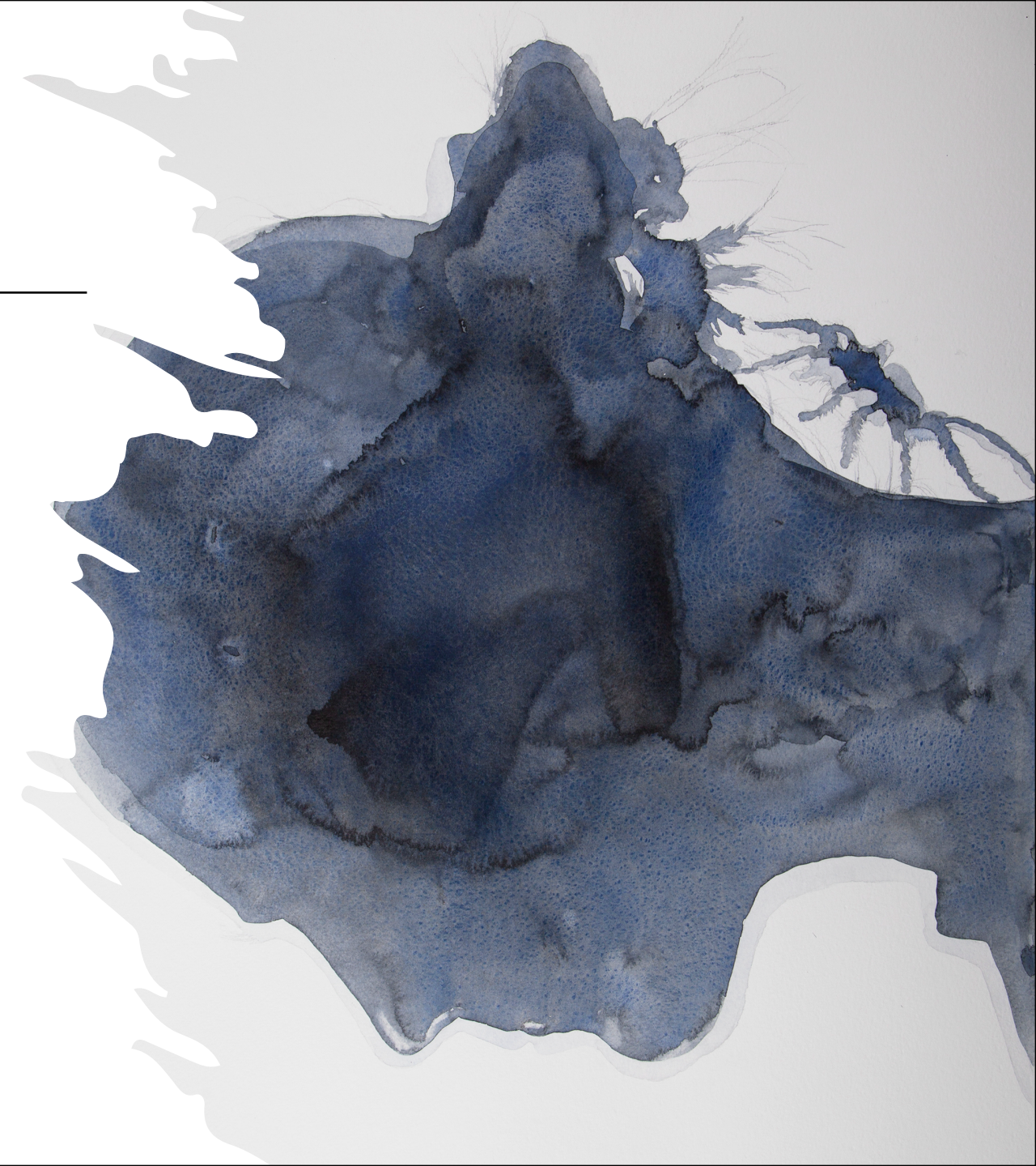
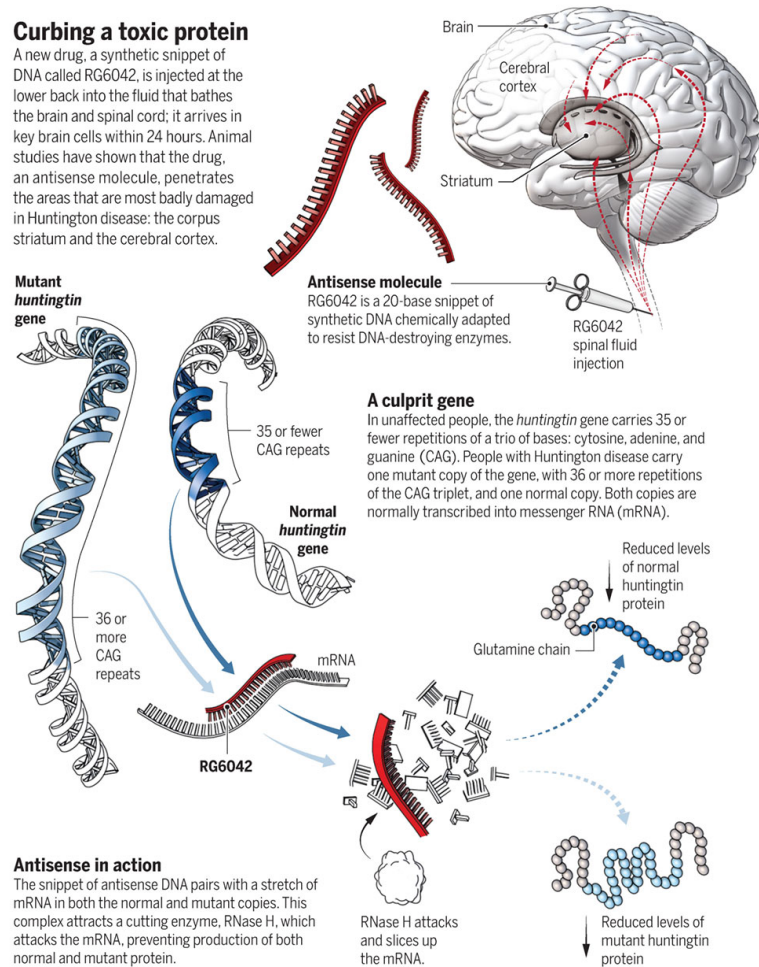
NAS = non allèle-sélectif
AS = allèle sélectif



★ IONIS-HTTRx ou RG6042 ou Tominersen

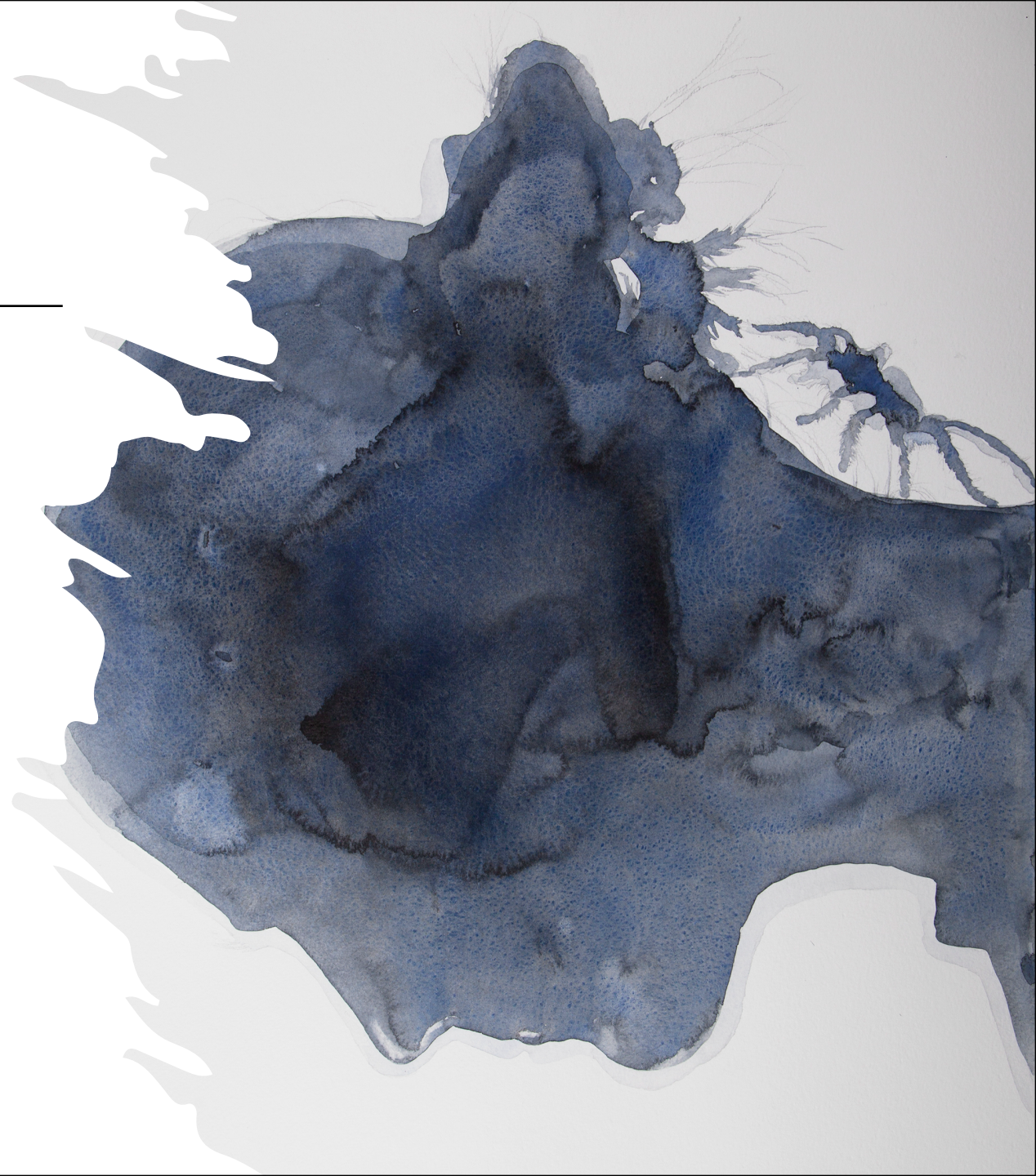
Curbing a toxic protein

A new drug, a synthetic snippet of DNA called RG6042, is injected at the lower back into the fluid that bathes the brain and spinal cord; it arrives in key brain cells within 24 hours. Animal studies have shown that the drug, an antisense molecule, penetrates the areas that are most badly damaged in Huntington disease: the corpus striatum and the cerebral cortex.



★ IONIS-HTTRx ou RG6042 ou Tominersen

- Principe d'injection intrathécale répétée (1/mois – 1/3 mois) via PL d'ASO (oligonucléotide antisens) qui « piège » l'ARNm du gène HTT et facilite sa destruction.
- L'expression du gène se trouve fortement réduite puisqu'il ne peut plus être traduit en protéine.
- Principe de « lowering HTT therapy » sans **sélectivité allélique**: tant la mHTT que la wtHTT seront réduites dans le LCR et le SNC.
- L'essai phase I-IIa est terminé et a été publié en 2019 dans le NEJM: 46 patients présentant les premiers symptômes de la maladie de Huntington. Durée de 6 mois.



★ IONIS-HTTRx ou RG6042 ou Tominersen



The NEW ENGLAND
JOURNAL of MEDICINE

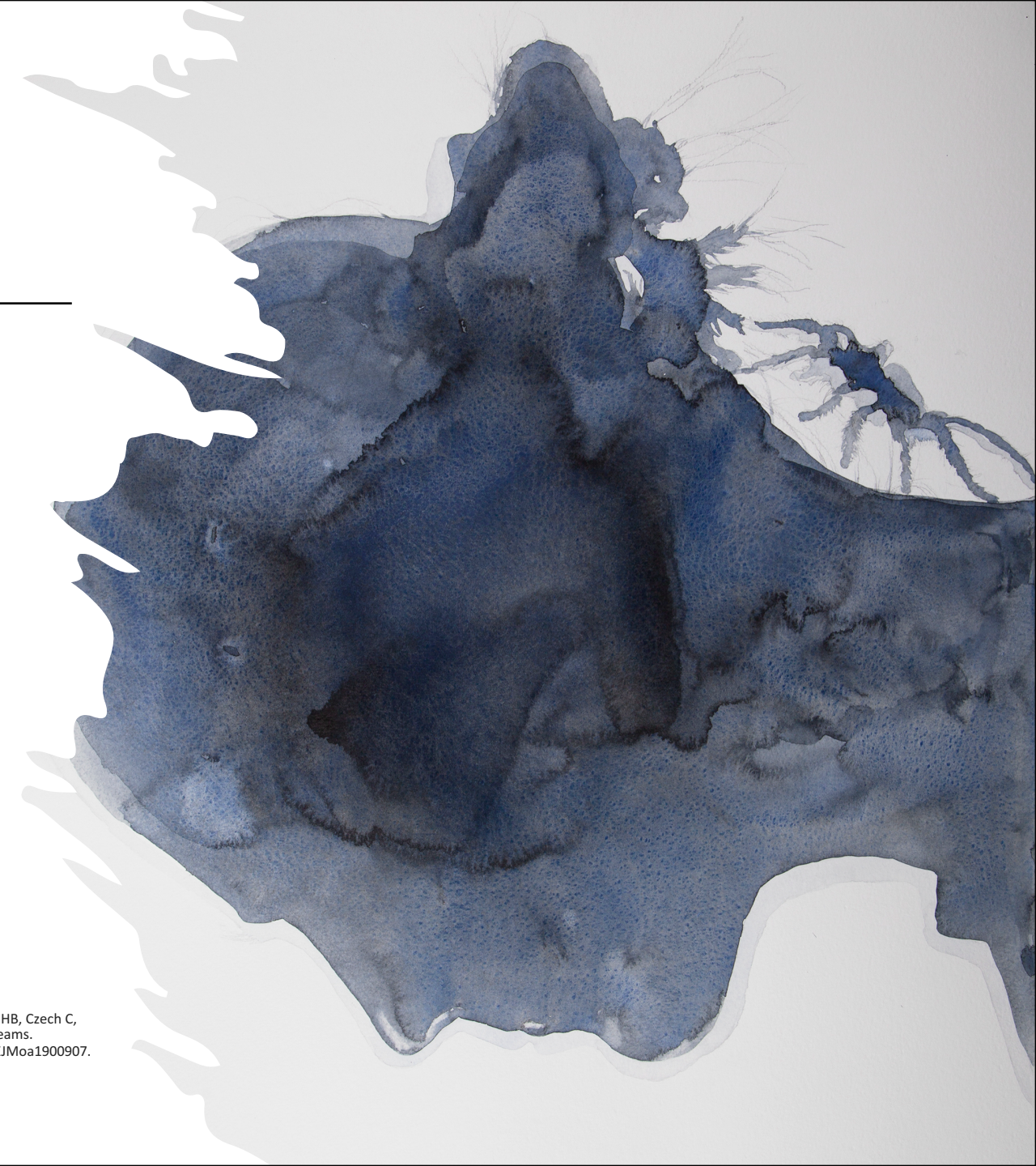
ORIGINAL ARTICLE

Targeting Huntingtin Expression in Patients with Huntington's Disease

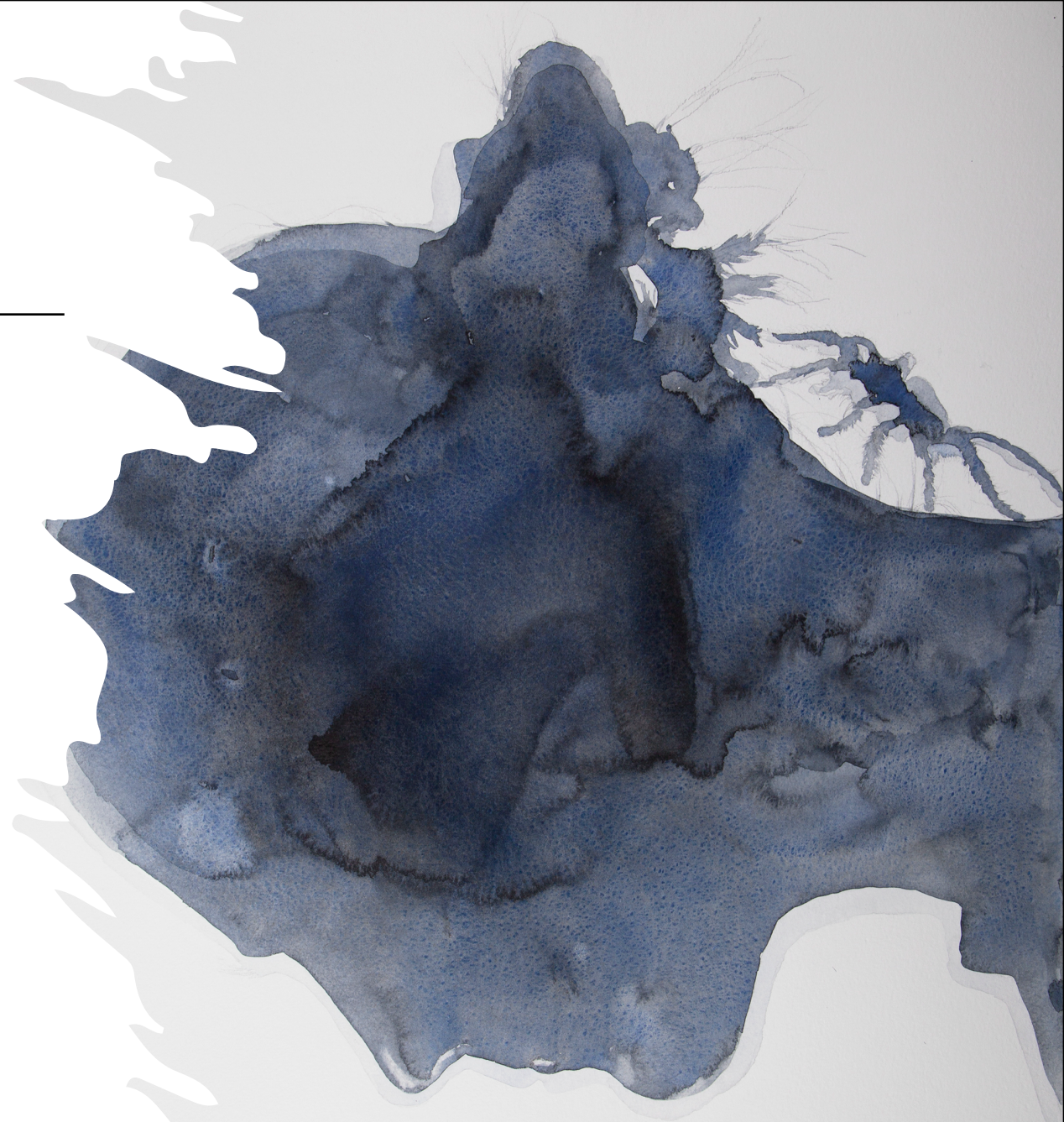
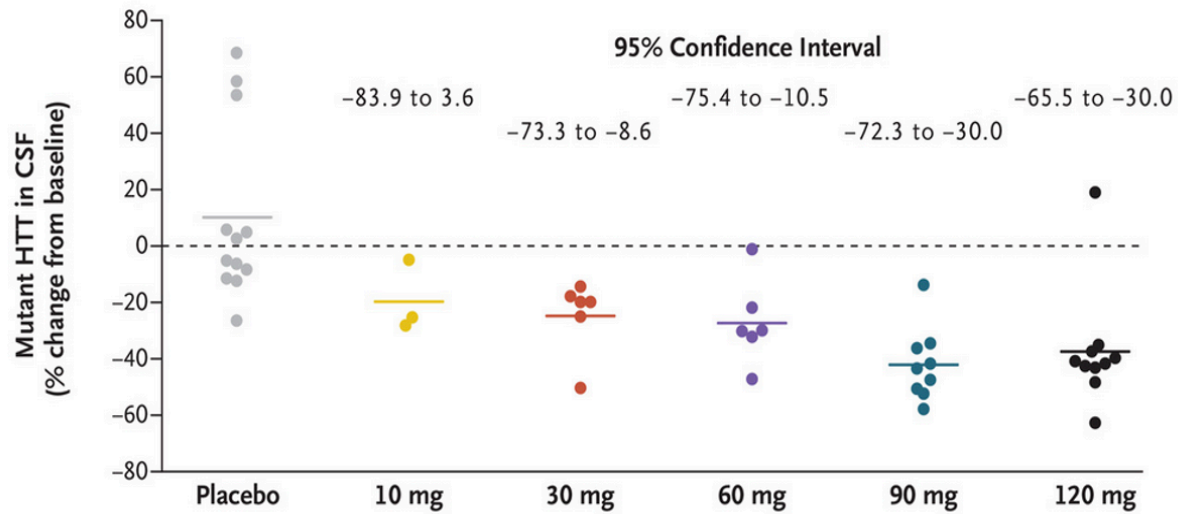
Sarah J. Tabrizi, M.B., Ch.B., Ph.D., Blair R. Leavitt, M.D., C.M.,
G. Bernhard Landwehrmeyer, M.D., Edward J. Wild, M.B., B.Chir., Ph.D.,
Carsten Saft, M.D., Roger A. Barker, M.R.C.P., Ph.D., Nick F. Blair, M.B., B.S.,*
David Craufurd, M.B., B.S., F.R.C.Psych., Josef Priller, M.D., Hugh Rickards, M.D.,
Anne Rosser, M.B., B.Chir., Ph.D., Holly B. Kordasiewicz, Ph.D.,
Christian Czech, Ph.D., Eric E. Swayze, Ph.D., Daniel A. Norris, Ph.D.,
Tiffany Baumann, B.S., Irene Gerlach, Ph.D., Scott A. Schobel, M.D.,
Erika Paz, B.S., Anne V. Smith, Ph.D., C. Frank Bennett, Ph.D., and
Roger M. Lane, M.D.



Tabrizi SJ, Leavitt BR, Landwehrmeyer GB, Wild EJ, Saft C, Barker RA, Blair NF, Craufurd D, Priller J, Rickards H, Rosser A, Kordasiewicz HB, Czech C, Swayze EE, Norris DA, Baumann T, Gerlach I, Schobel SA, Paz E, Smith AV, Bennett CF, Lane RM; Phase 1–2a IONIS-HTTRx Study Site Teams. Targeting Huntingtin Expression in Patients with Huntington's Disease. *N Engl J Med.* 2019 Jun 13;380(24):2307-2316. doi: 10.1056/NEJMoa1900907. Epub 2019 May 6. Erratum in: *N Engl J Med.* 2019 Oct 3;381(14):1398. PMID: 31059641.

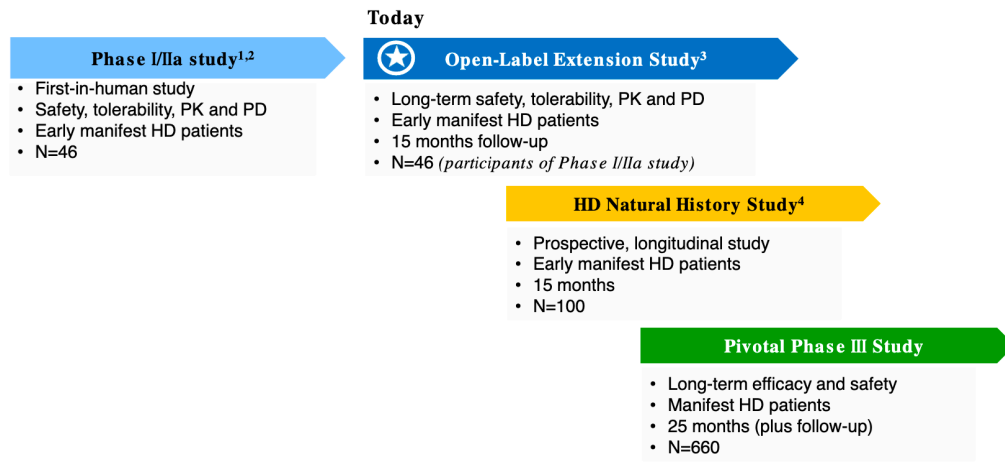


★ IONIS-HTTRx ou RG6042 ou Tominersen



★ IONIS-HTTRx ou RG6042 ou Tominersen

RG6042 Global Development Program



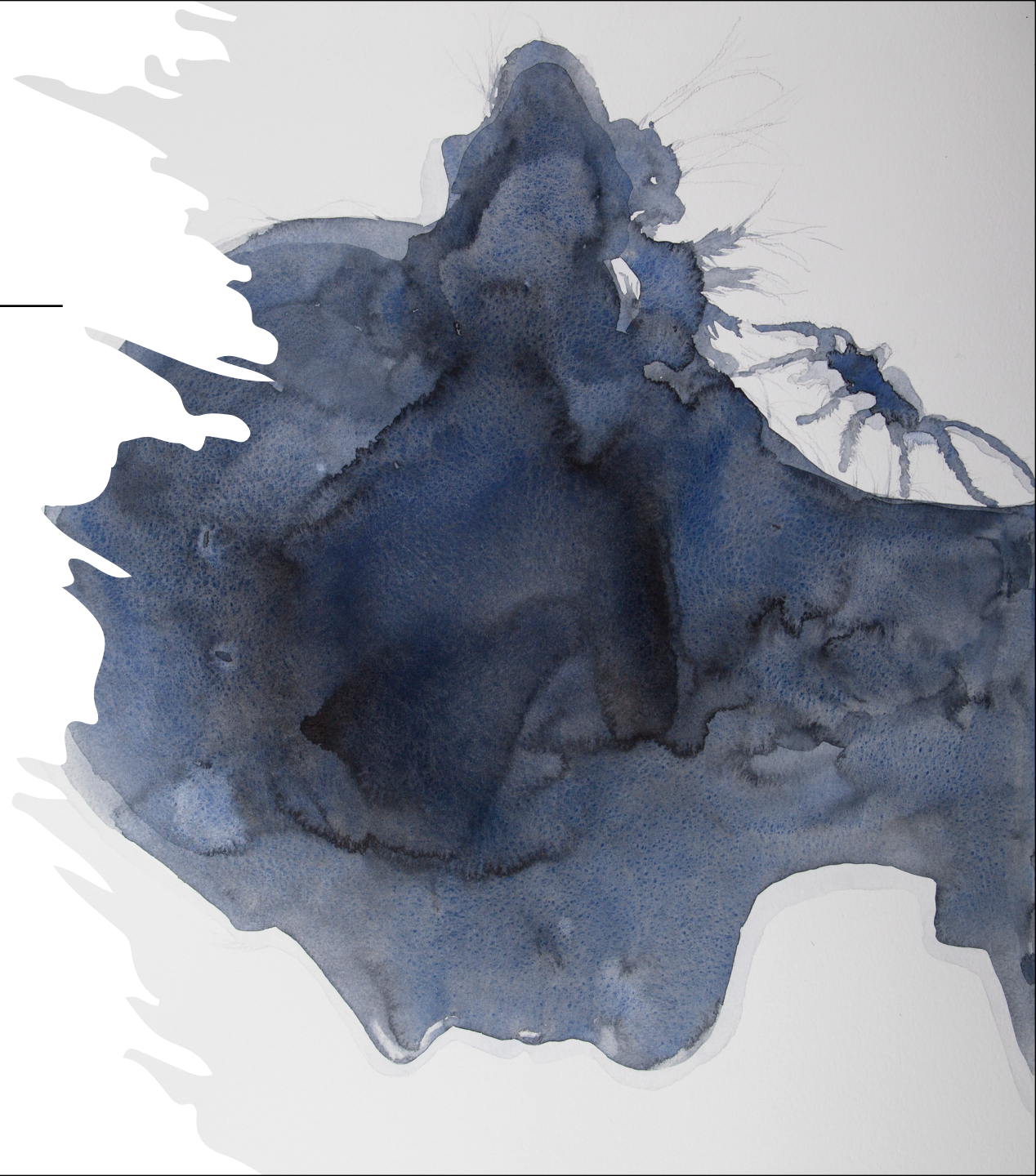
HD, Huntington's disease; PD, pharmacodynamics; PK, pharmacokinetics.

1. ClinicalTrials.gov. NCT03342053; 2. Tabrizi S, et al. *Neurology*. 2018; 90(15 Suppl); Presented at AAN 2018 (Abstract CT.002); 3. ClinicalTrials.gov. NCT02519036;

4. ClinicalTrials.gov. NCT03664804.

★ IONIS-HTTRx ou RG6042 ou Tominersen

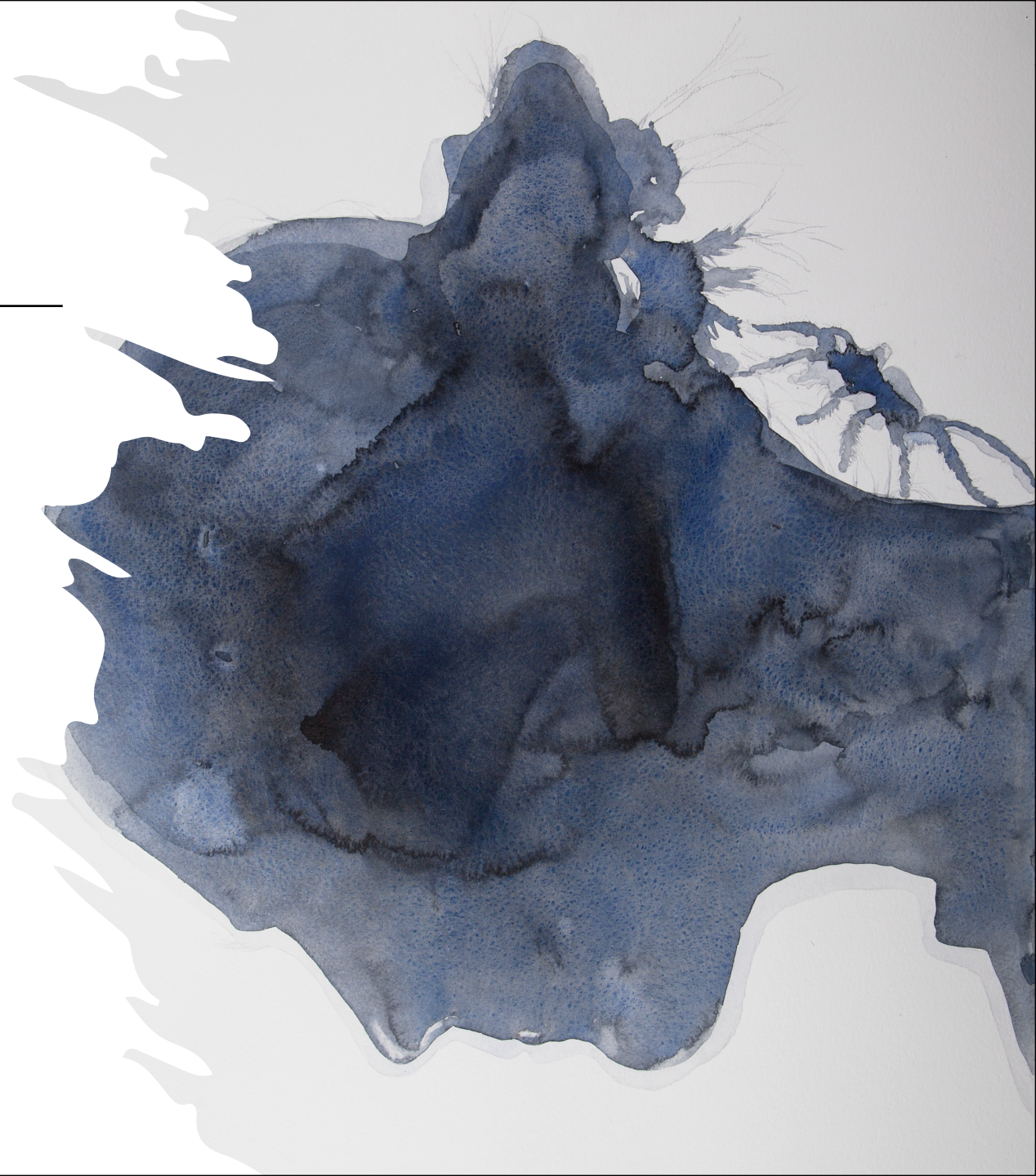
- Le critère de jugement principal de l'essai I/IIa, à savoir l'**innocuité** du médicament, a été considéré comme atteint en 2019. La plupart des effets indésirables observés étaient liés aux PL en elles-mêmes (quand même quelques HSD !).
- Il est intéressant de noter qu'il y avait une **augmentation** transitoire des taux de **NfL** dans le LCR chez les patients recevant une dose plus élevée d'ASO.
 - Les chercheurs évaluaient le NfL dans l'espoir d'observer éventuellement une **réduction** de ses taux et non une **augmentation**.
- Dans les groupes de patients recevant les doses les plus élevées d'ASO RG6042, le **volume total des ventricules** a légèrement mais significativement **augmenté**.
 - Là encore, les chercheurs s'attendaient à observer l'effet inverse.



★ IONIS-HTTRx ou RG6042 ou Tominersen

LIMITES DE L'ETUDE

- C'est évidemment une étude préliminaire qui évalue l'innocuité du médicament sur le **court terme**.
- Attention au **rapport wtHTT/mHTT**: la réduction non-sélective permettrait théoriquement de réduire les effets toxiques de la mHTT, mais qu'en est il de la perte de fonction normale?
- La mHTT s'accumule dans les neurones et à une **demi-vie plus longue** que la wtHTT. Au fil du temps, ne risque t'on pas d'altérer de plus en plus le rapport défavorable entre mHTT et wtHTT?
- Rapport entre réduction HTT mesurée dans le LCR et dans le cerveau en lui-même?
- Etude bien **trop courte** pour se faire une idée de l'efficacité réelle sur le décours de la maladie (évolution > 10 ans!) ... vivement les résultats de la phase III...



★ IONIS-HTTRx ou RG6042 ou Tominersen



★ Mars 2021: arrêt de l'étude en cours.

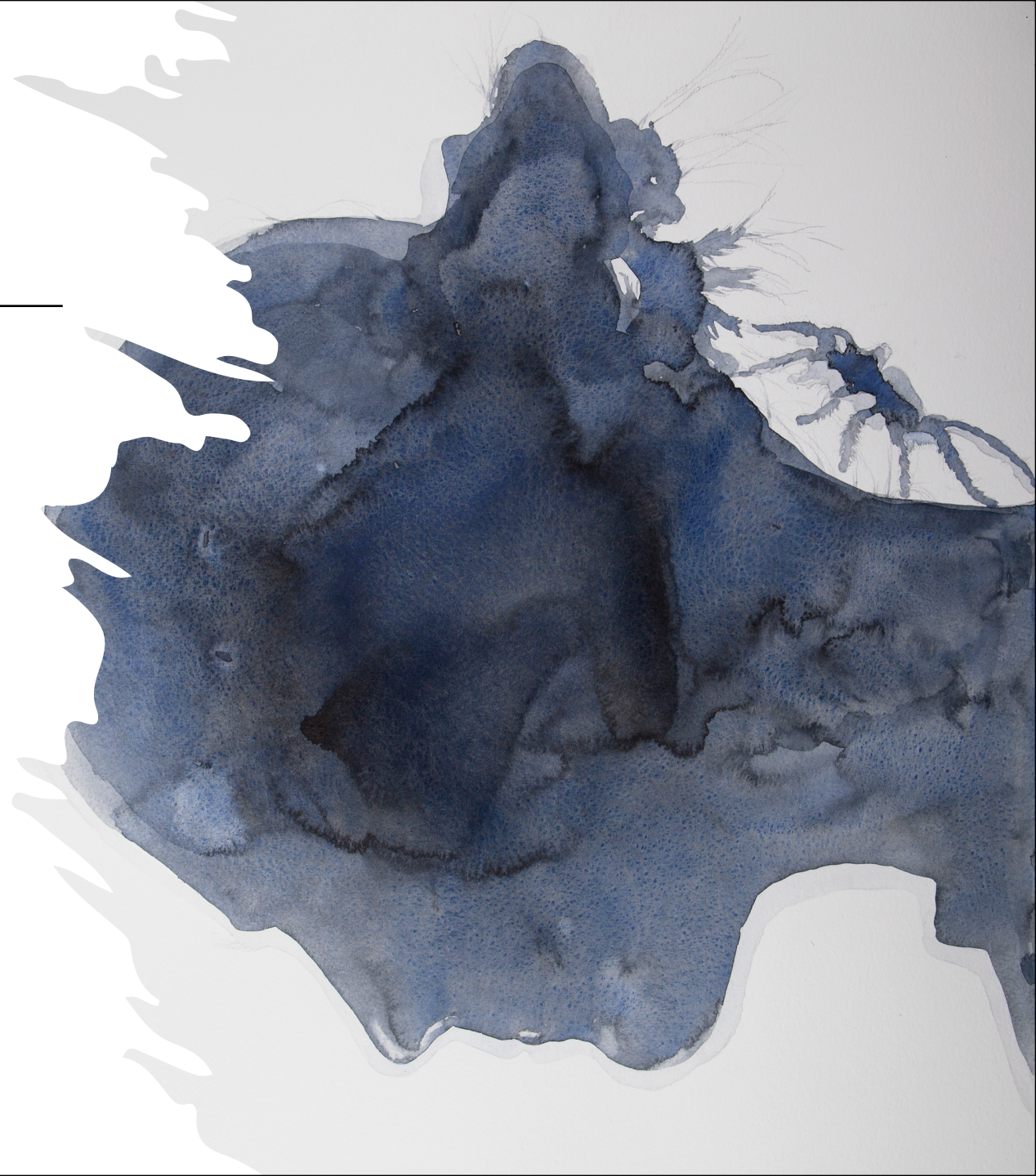
La phase III **n'a pas atteint** ses objectifs et a cliniquement aggravé les patients, surtout lorsque la fréquence d'administration était trop élevée.

→ ROCHE/IONIS rétro-pédalent et annoncent relancer une phase II avec le même composé...renommé **Tominersen**° avec une population cible plus jeune et portant moins de triplets...

→ Etude des sous-groupes... (+ jeunes – de triplets CAG).

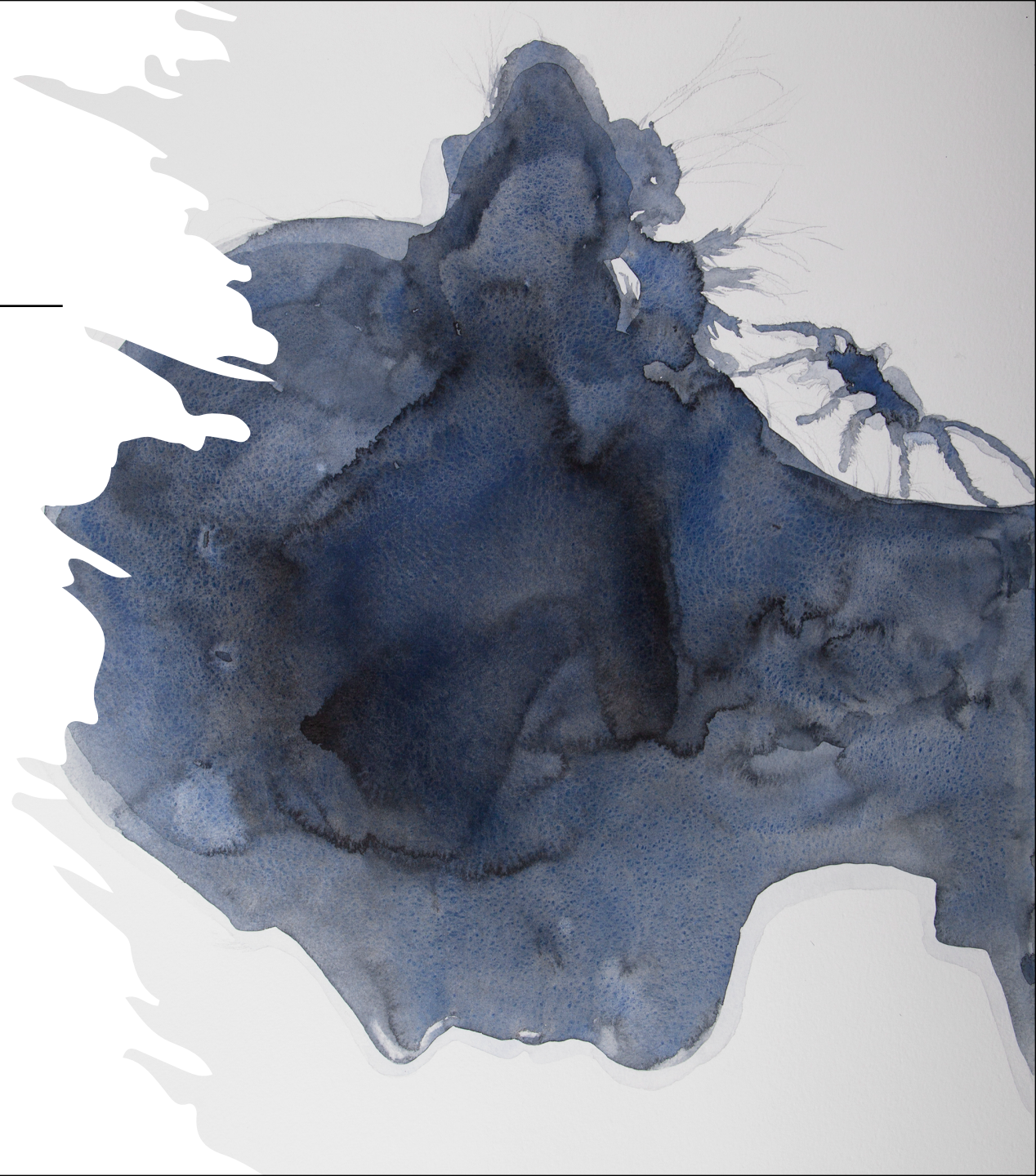
Mais quid des variations intracérébrales des CAG, des facteurs de dispersion, etc. : Pertinence du cohortage des patients ?

L'aggravation a-t-elle été absente ou seulement non détectable chez les + jeunes ?)



★ UniCure AAV5miHTT ou AMT-130

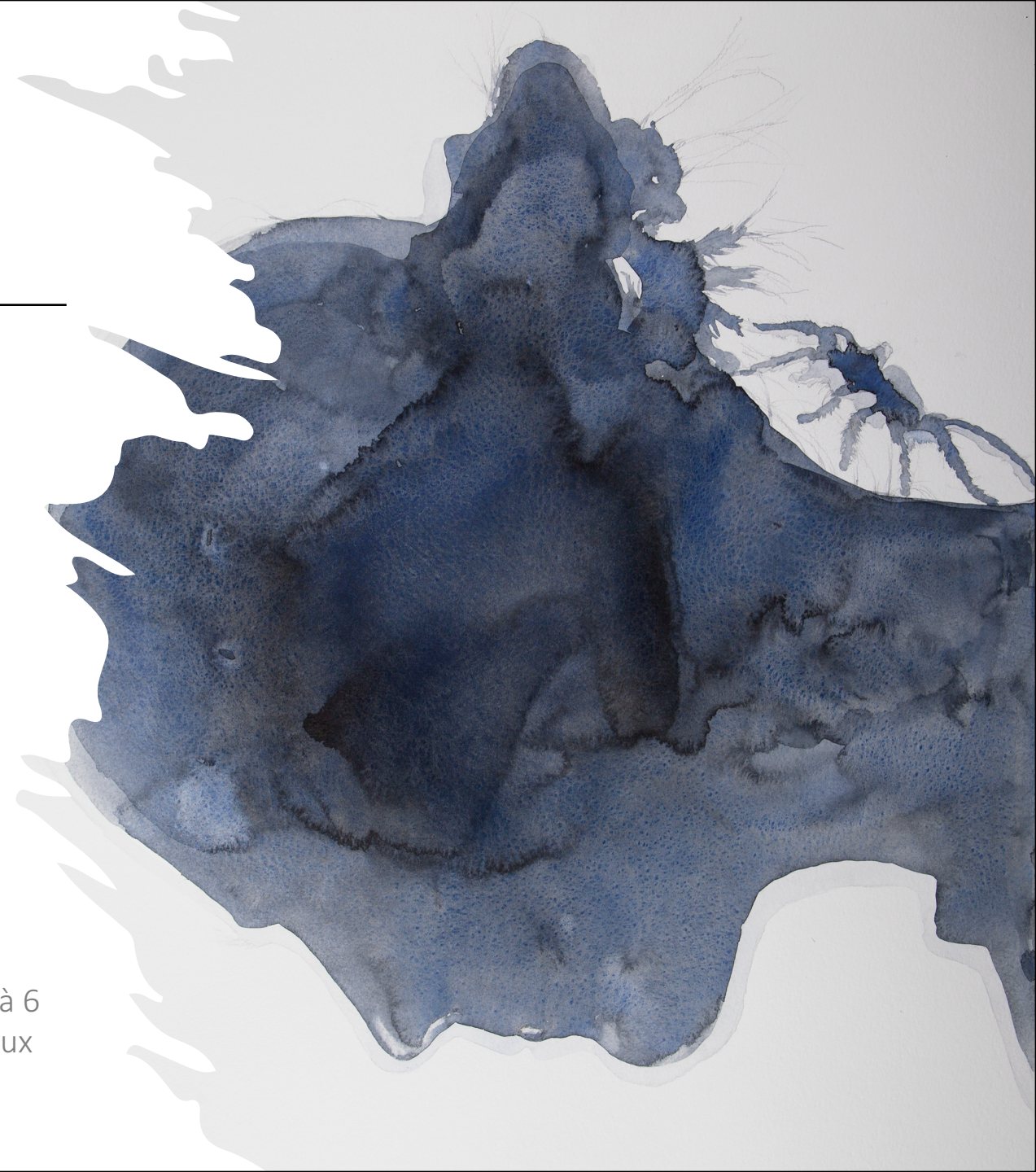
- Thérapie génique avec **vecteur viral** (AAV).
- Même principe de « lowering HTT therapy » sans sélectivité allélique.
- Une seule instillation virale dans le SNC (**ad vitam?**) via une chirurgie.
- L'essai phase I-II sera mené aux Etats-Unis → AMT-130 approuvé par la FDA en 2019. Interrompu par la FDA pour effets secondaires graves. Repris récemment... Mais recrutement avorté.
- 26 patients présentant les premiers symptômes de la maladie de Huntington, âgés de 25 à 65 ans.
- UniQure° a fixé une limite de **44** répétitions CAG ou plus au sein du gène MH.



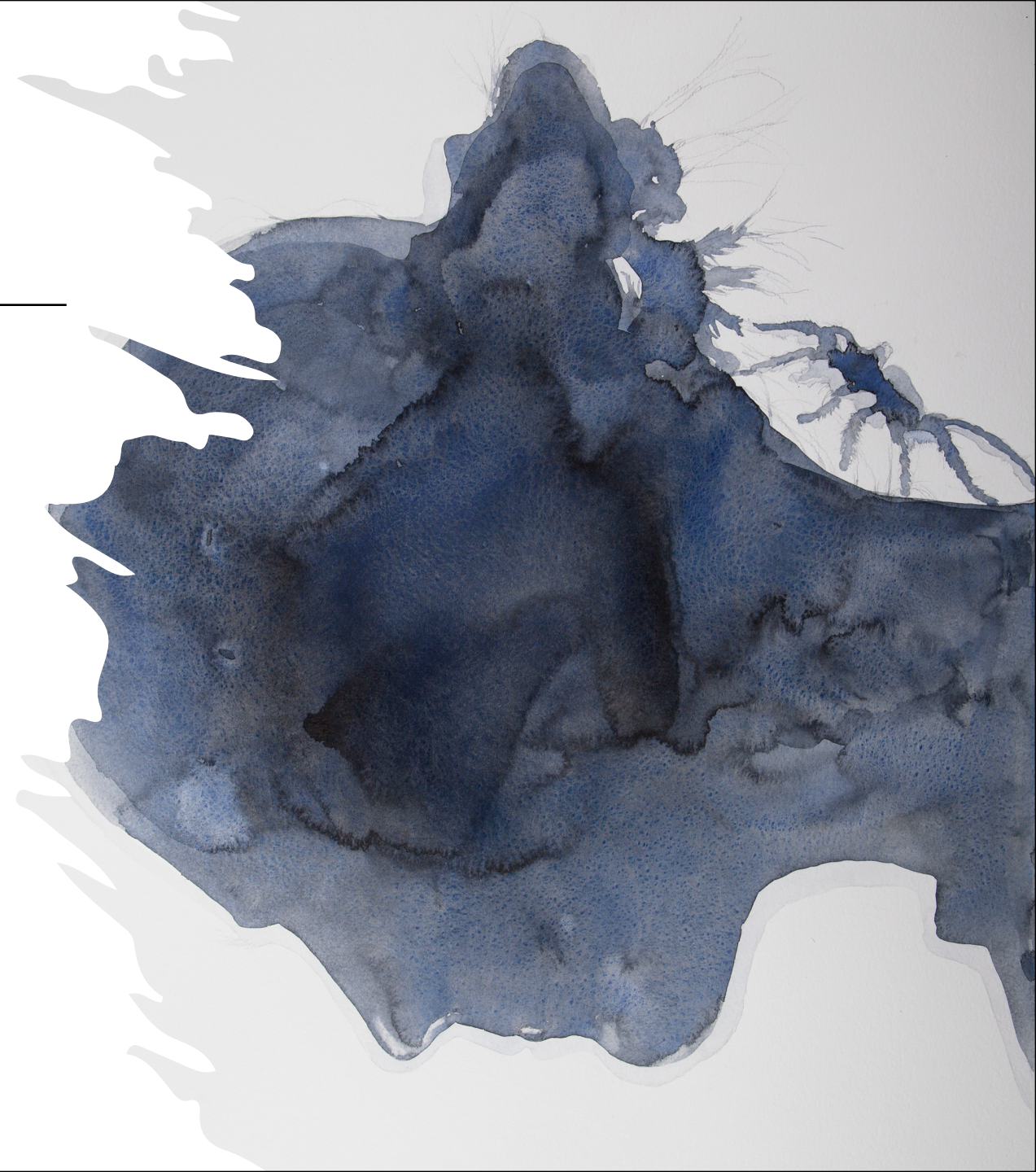
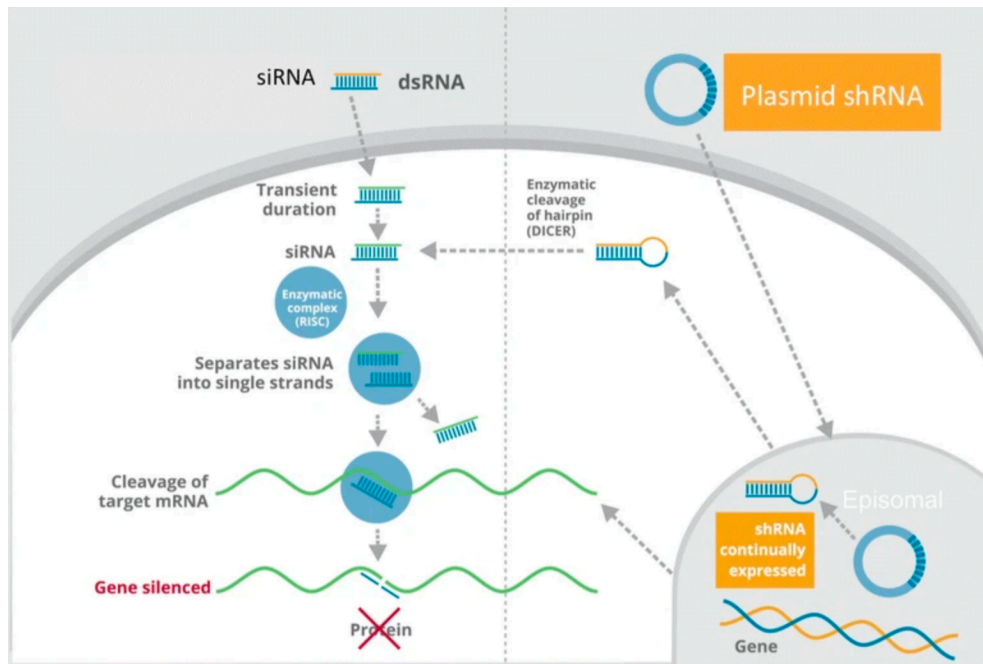
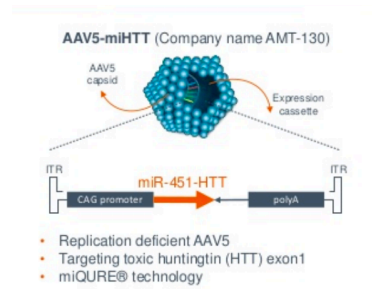
★ UniCure AAV5miHTT ou AMT-130



Injection monophasique sous AG et sous neuro-navigation IRM par 2 à 6 orifices transcrâniens, de la solution virale dans les noyaux gris centraux et peut-être à différents endroits du cortex (protocole non défini).

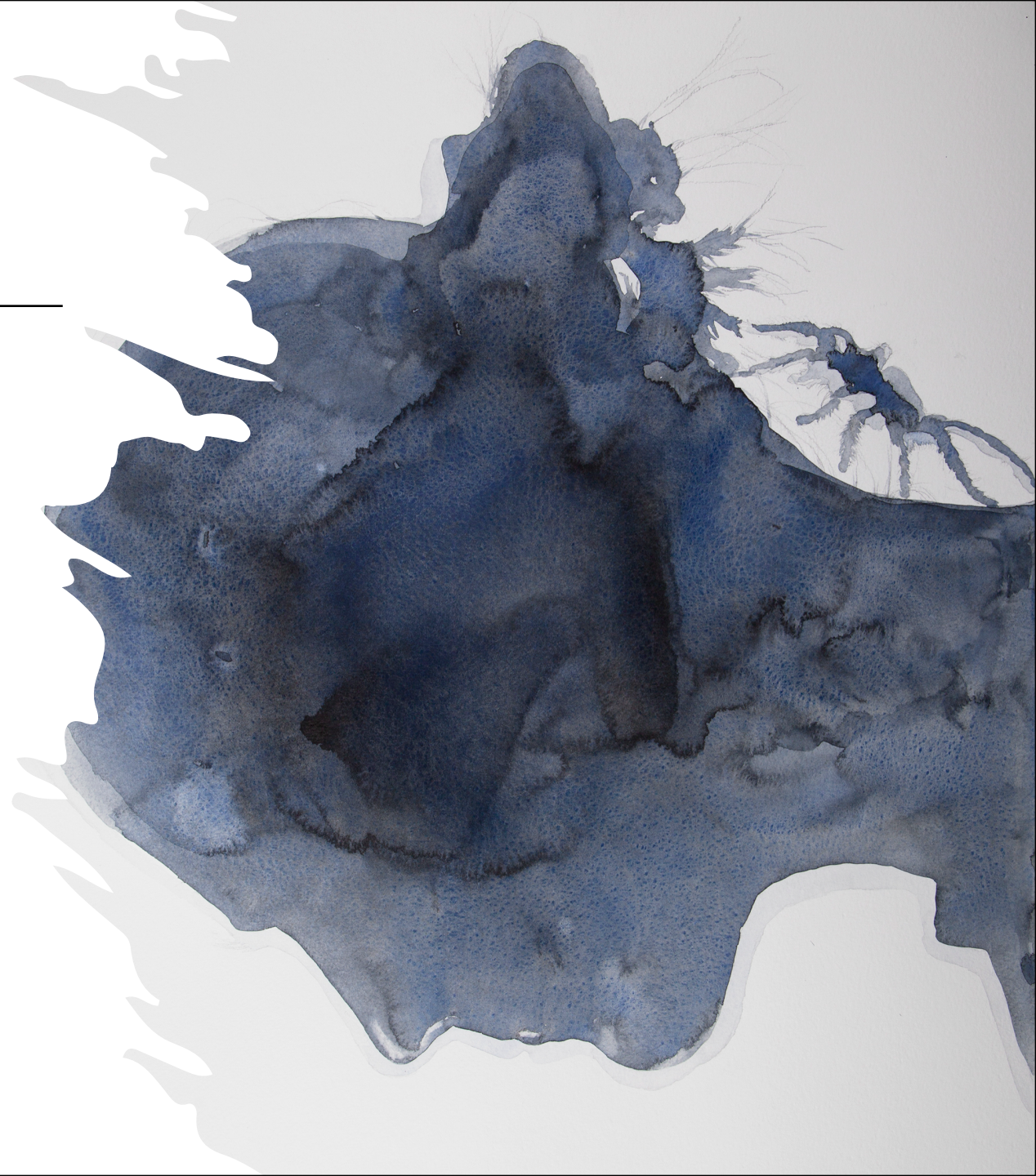


★ UniCure AAV5miHTT ou AMT-130



★ UniCure AAV5miHTT ou AMT-130

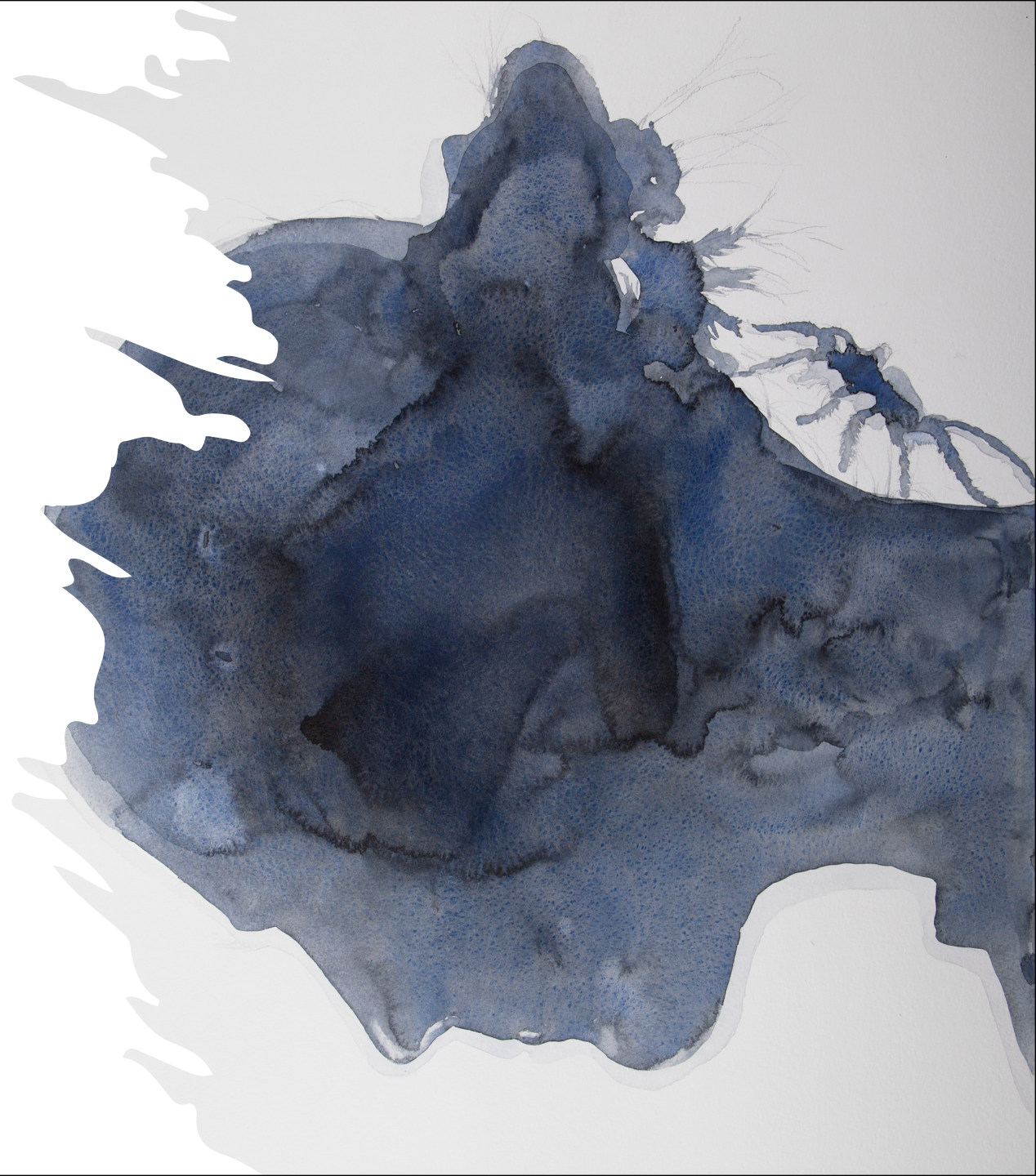
- Même remarque que pour l'étude IONIS-Roche° sauf qu'en plus ici, c'est une modification a priori **irréversible** du génome.
- Si les ASOs n'ont pas fonctionné...
- En outre, l'acte, bien qu'unique, paraît assez **invasif** malgré tout... et le cerveau humain est bien plus volumineux que celui des rongeurs
- *Voyager Therapeutics* développe un essai semblable (Vecteur viral, ASO, non sélectif...) mais en est toujours au stade préclinique



★ PTC therapeutics

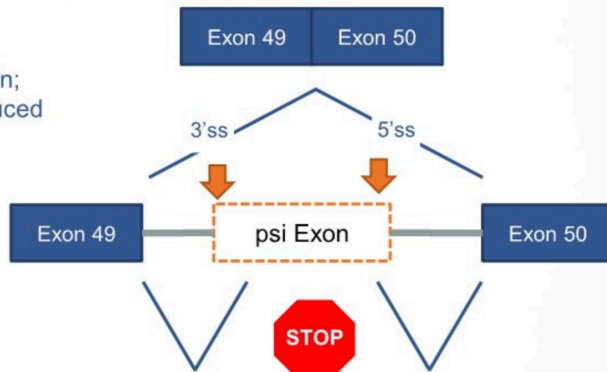
PTC518

- PTC518 de PTC therapeutics
- Agent de modulation d'épissage oral expérimental non sélectif – phase Ib/IIa
- On reste sur le principe d'une « lowering HTT therapy » **non allèle-sélective**
- Avantage théorique: administration orale, aisée, plus modulable. Trois dosages disponibles mais seulement deux testés dans un premier temps.
- Données de sécurité chez l'animal... sur trois mois !
- Recrutement phase II **interrompu** aux USA par la FDA (demande de données supplémentaires).

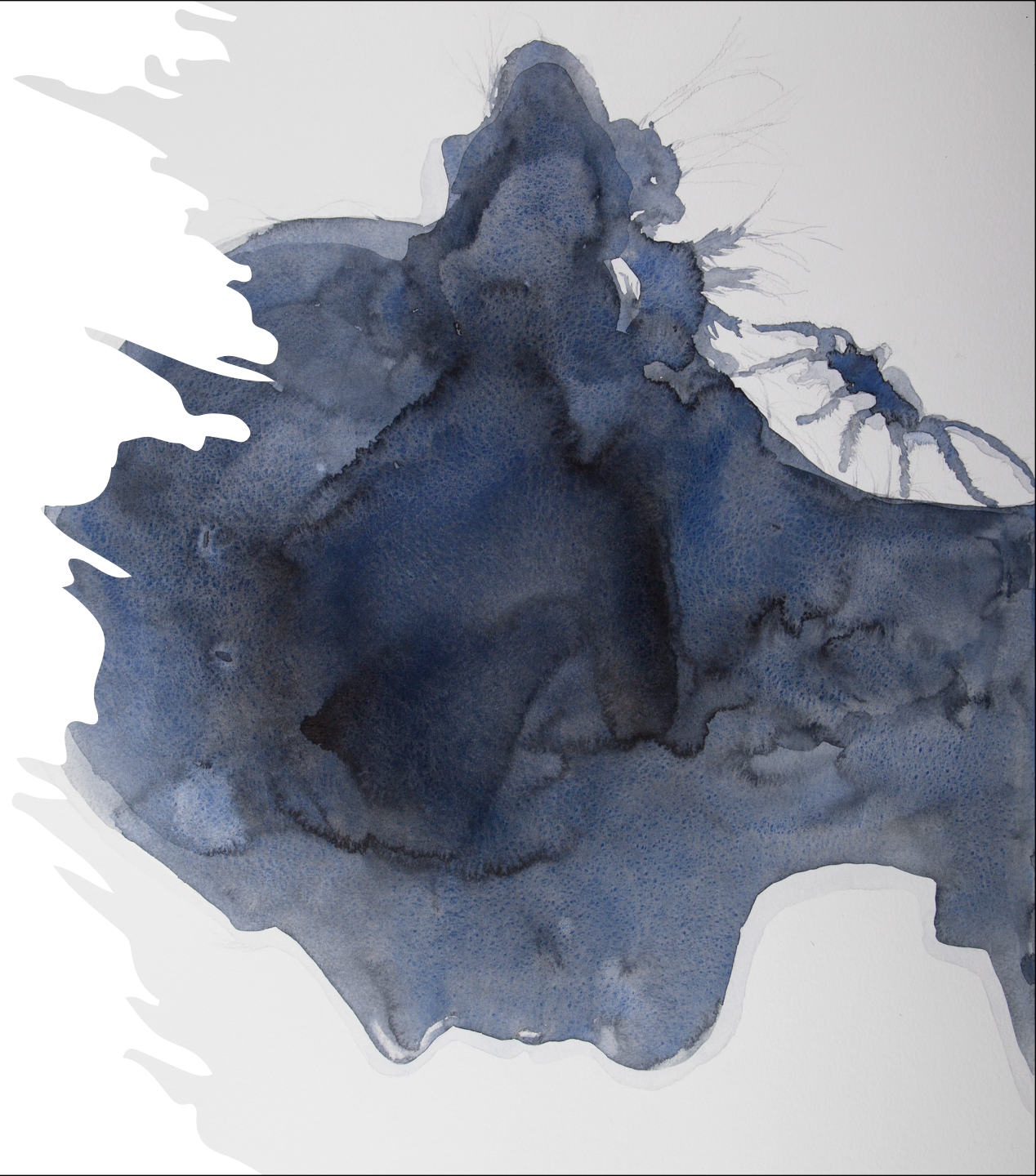
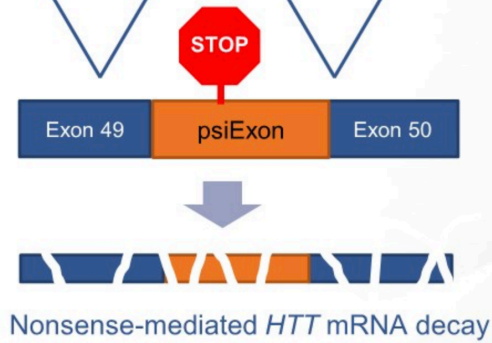


★ PTC therapeutics PTC518

No compound
Pseudoexon is not spliced in;
full length HTT protein is produced

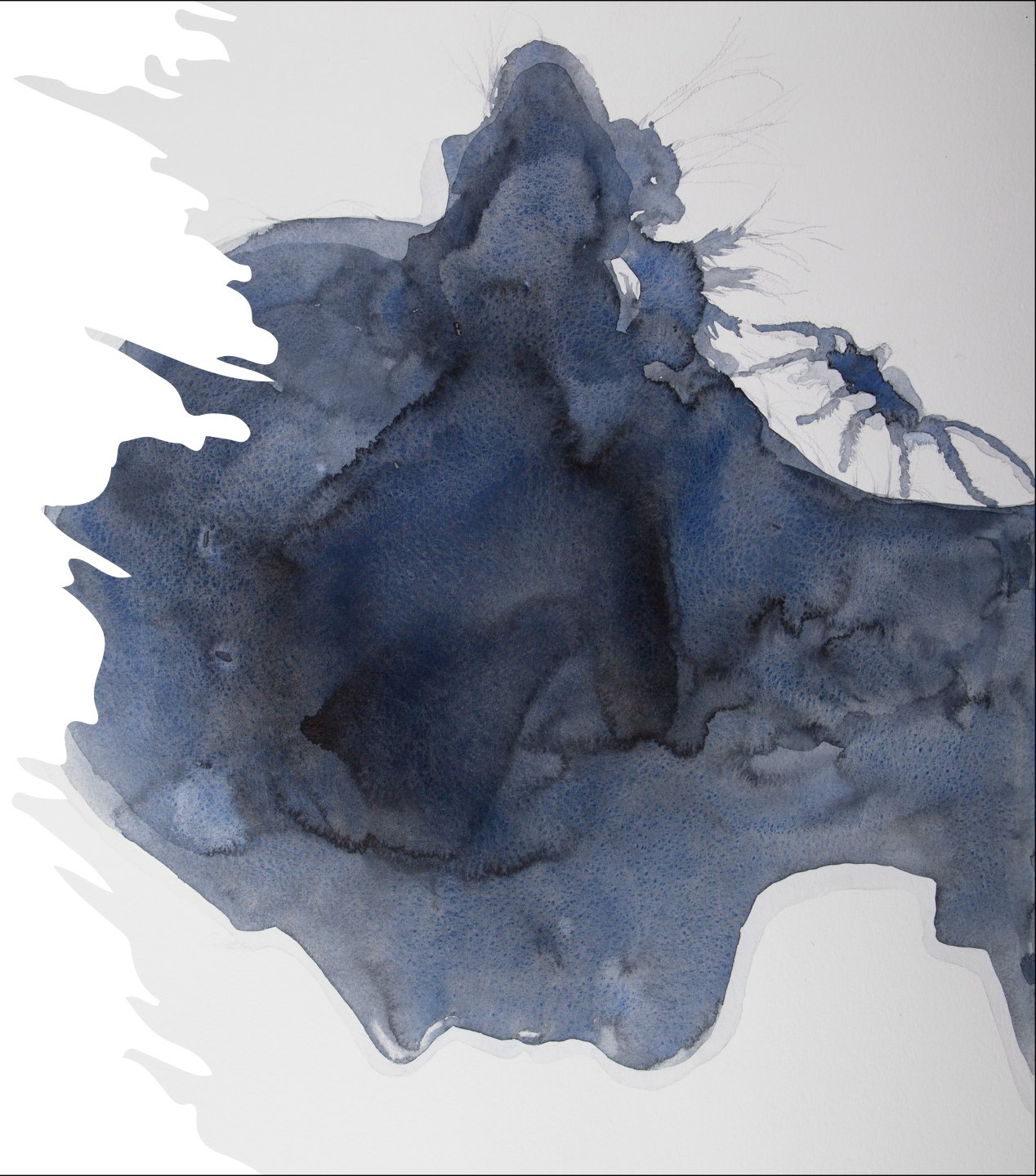


With PTC518
Pseudoexon is spliced in;
Nonsense mutation leads
to mRNA degradation

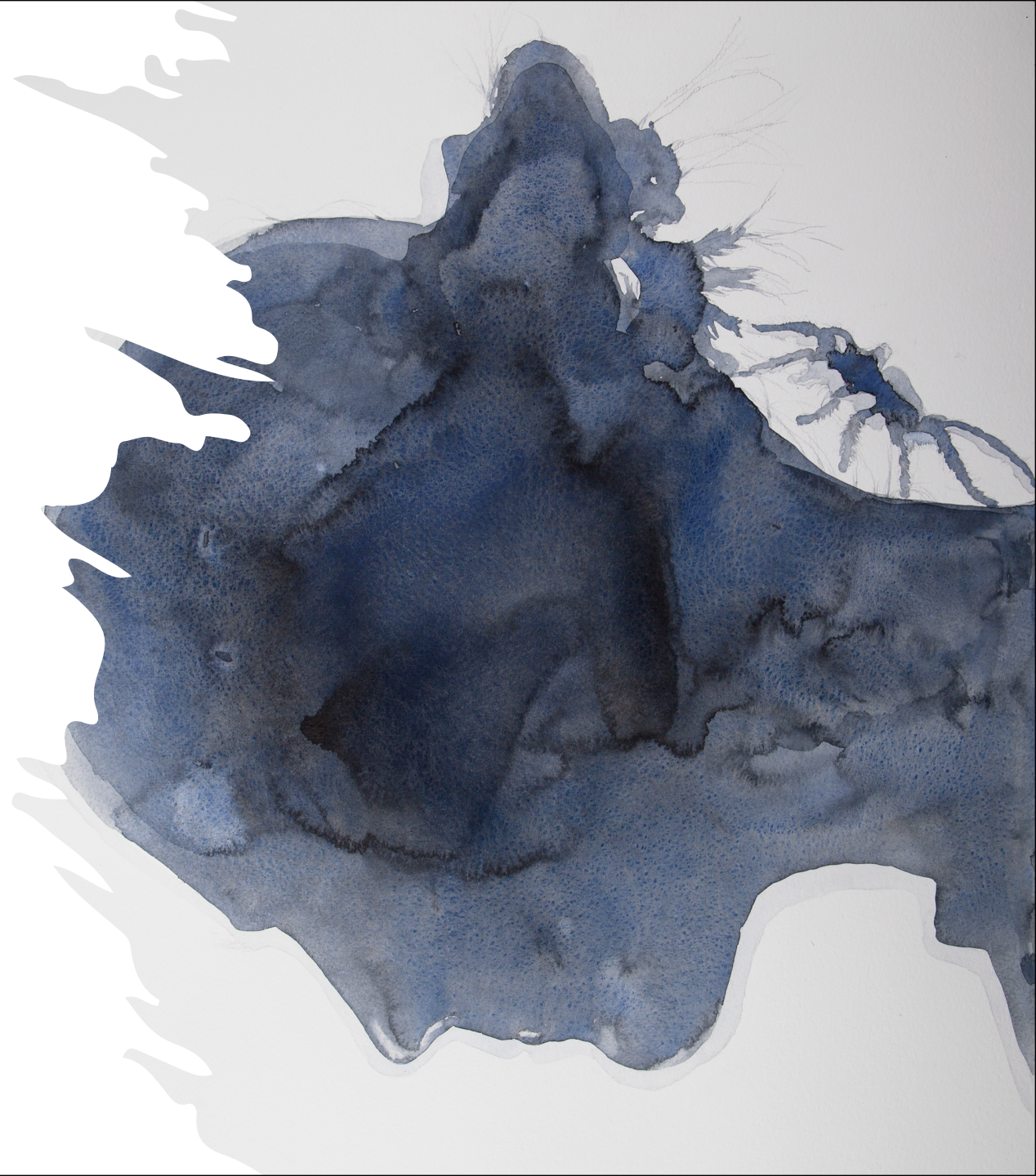
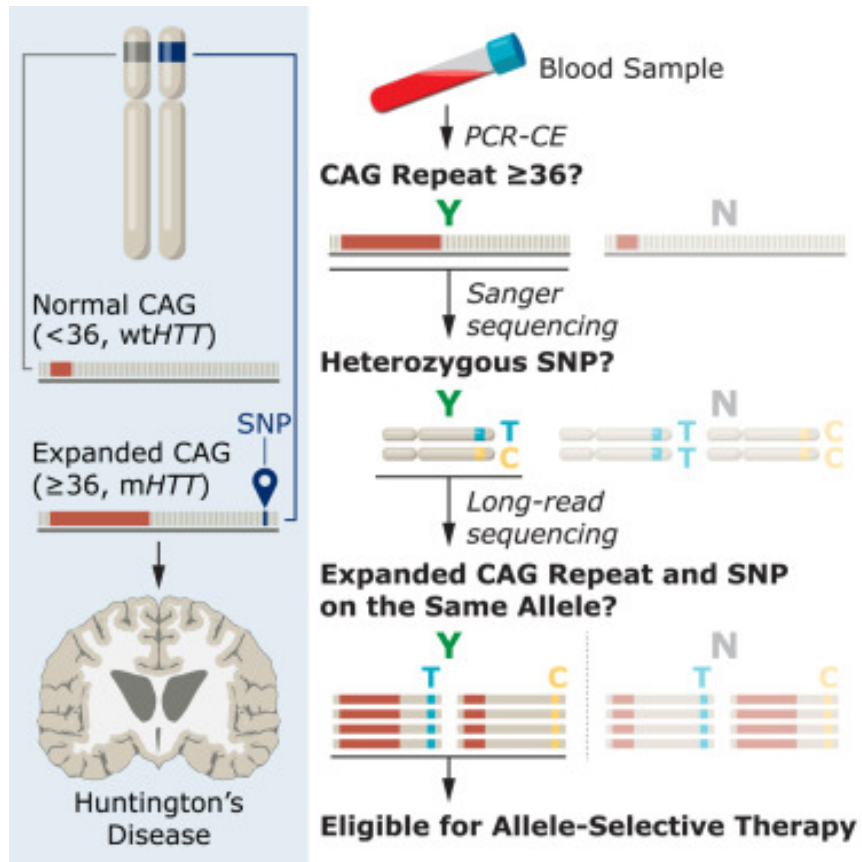


★ Wave Life Sciences

- Wave Life Sciences – 2 ASOs (SNP 1 & 2)
- Sélectivité allélique > ciblage mHTT
- Sélectivité basée sur des SNPs entre les allèles HTTwt et HTTm chez un même patient
- Seulement 60% des patients seraient éligibles
- Phase Ib/IIa décevante... pas de réduction significative de la mHTT chez les sujets traités
- Un troisième ASO seraient en cours de développement...



★ Wave Life Sciences

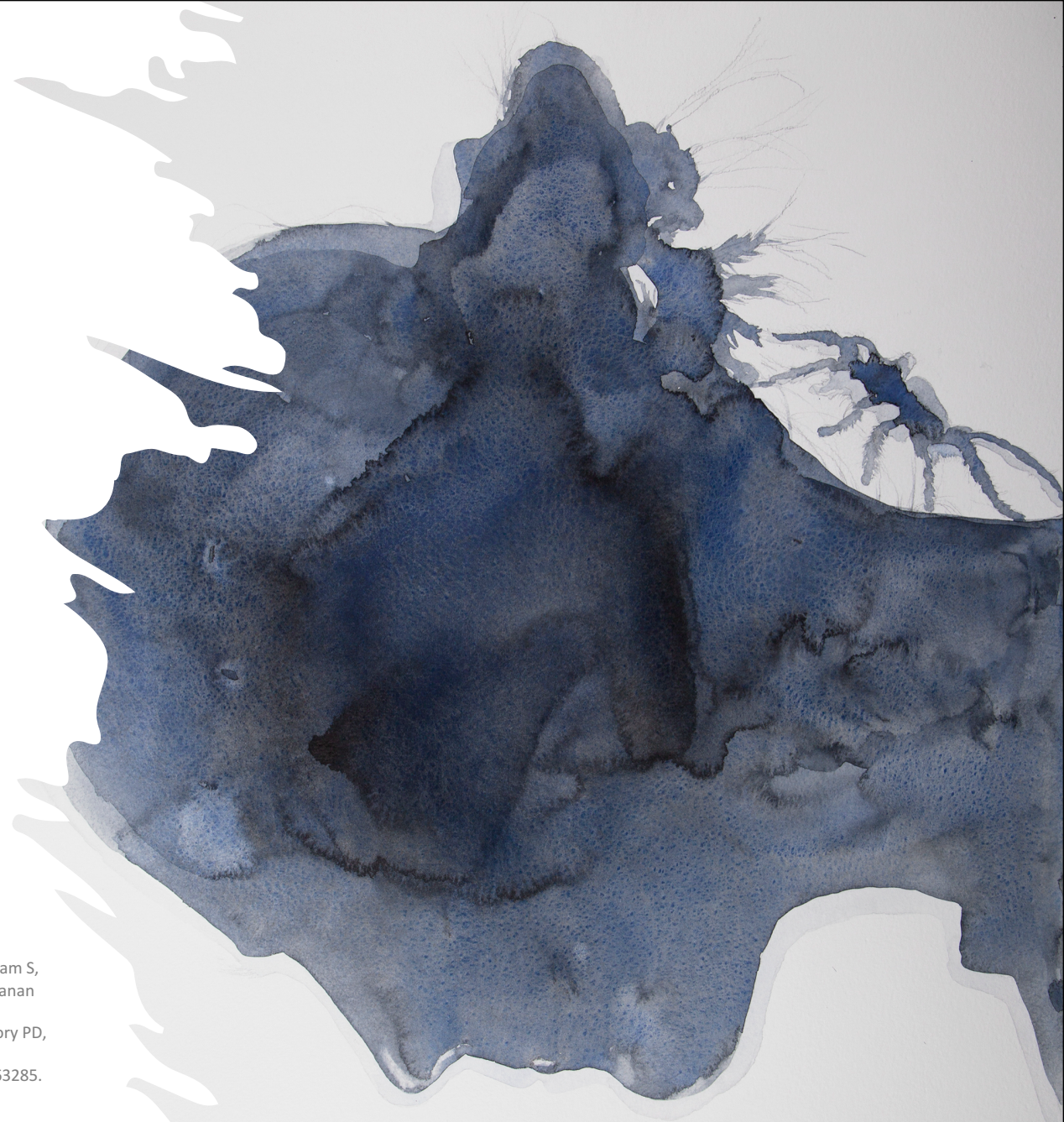


★ Takeda – Sangamo

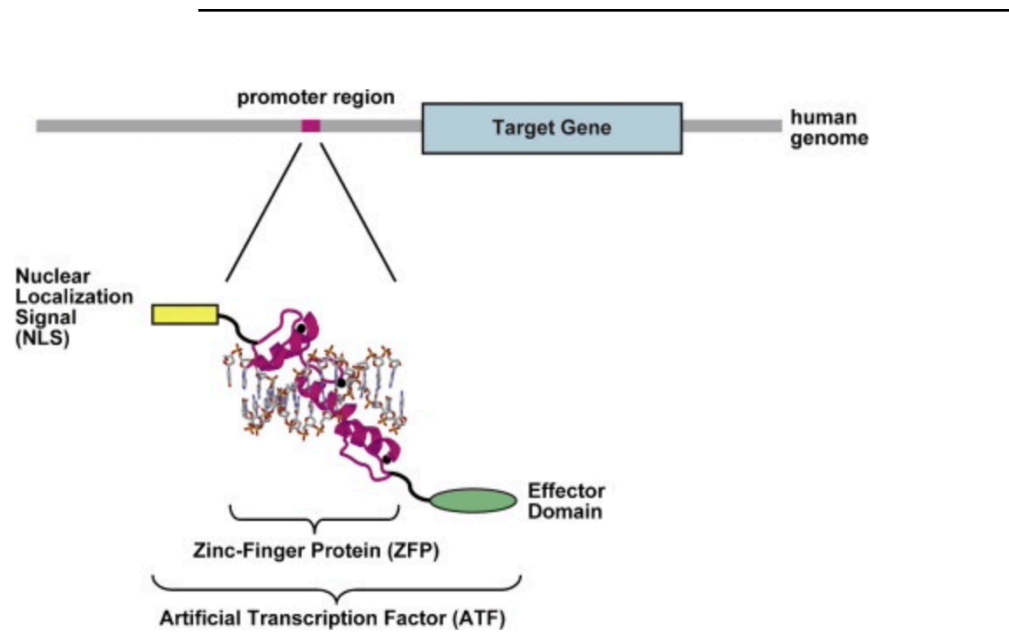
- **Takeda– Sangamo**: sélectivité allélique (répression 99% mHTT et préservation 86% wtHTT chez la souris)
- **Zinc Finger Protein** transcription factors (cible l'ADN pas l'ARN) – « pince/ciseaux » moléculaires
- Toujours au stade préclinique
- Mode d'administration (cerveau murin VS humain) ?
- Innocuité ?



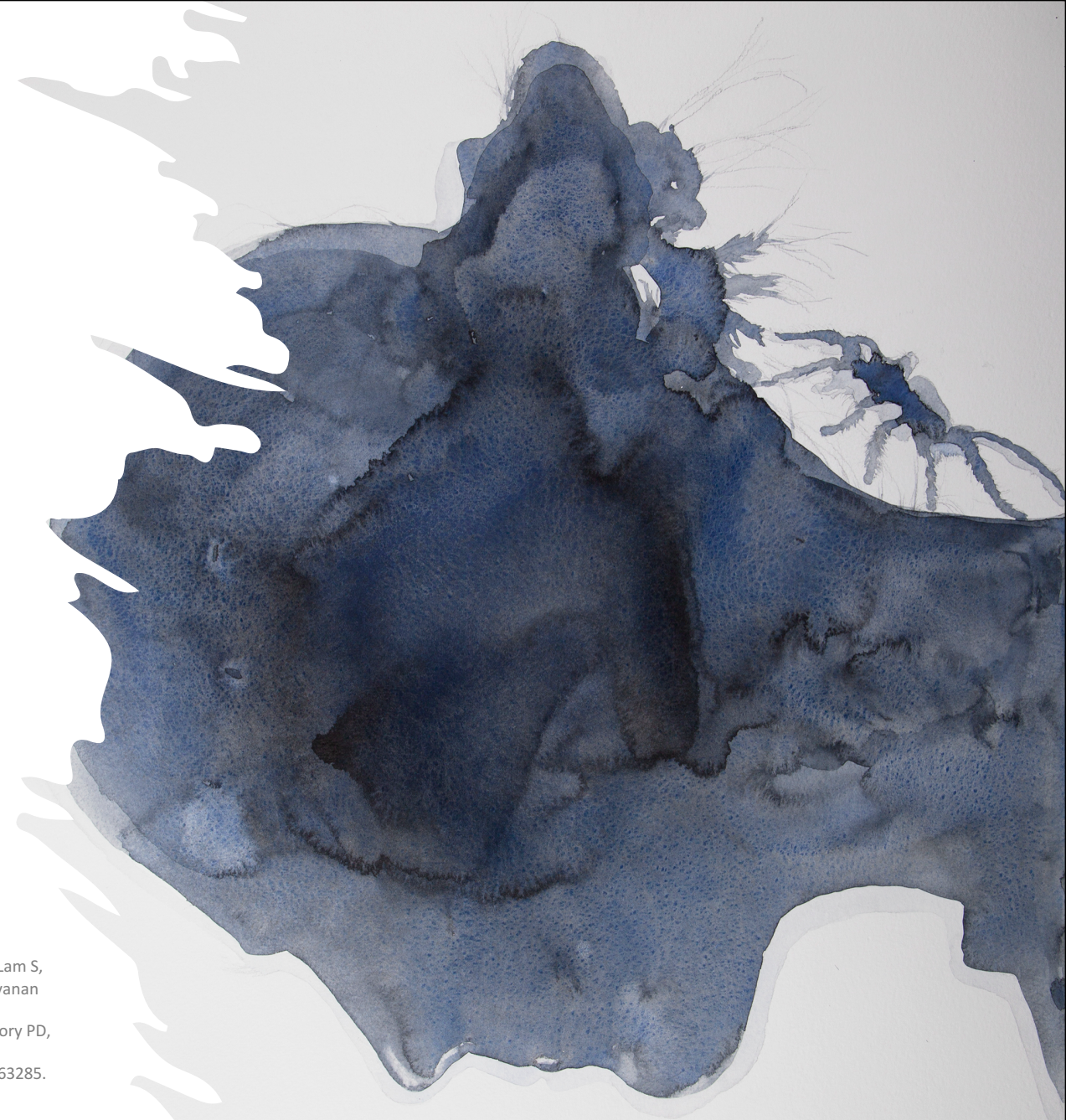
Zeitler B, Froelich S, Marlen K, Shivak DA, Yu Q, Li D, Pearl JR, Miller JC, Zhang L, Paschon DE, Hinkley SJ, Ankoudinova I, Lam S, Guschin D, Kopan L, Cherone JM, Nguyen HB, Qiao G, Ataei Y, Mendel MC, Amora R, Surosky R, Laganieri J, Vu BJ, Narayanan A, Sedaghat Y, Tillack K, Thiede C, Gärtner A, Kwak S, Bard J, Mrzljak L, Park L, Heikkinen T, Lehtimäki KK, Svedberg MM, Häggkvist J, Tari L, Tóth M, Varrone A, Halldin C, Kudwa AE, Ramboz S, Day M, Kondapalli J, Surmeier DJ, Urnov FD, Gregory PD, Rebar EJ, Muñoz-Sanjuán I, Zhang HS. Allele-selective transcriptional repression of mutant HTT for the treatment of Huntington's disease. Nat Med. 2019 Jul;25(7):1131-1142. doi: 10.1038/s41591-019-0478-3. Epub 2019 Jul 1. PMID: 31263285.



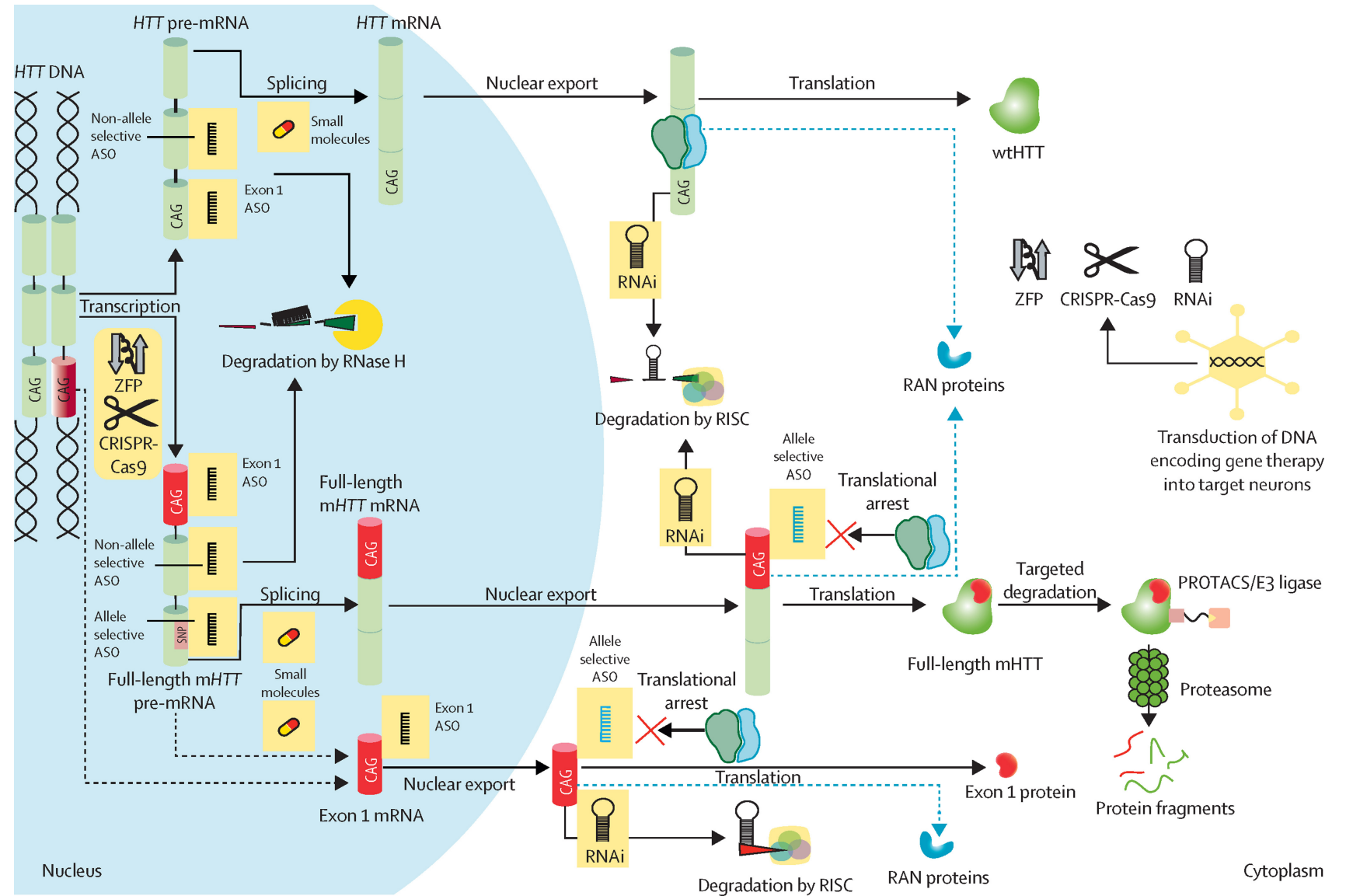
★ Takeda– Sangamo



Zeitler B, Froelich S, Marlen K, Shivak DA, Yu Q, Li D, Pearl JR, Miller JC, Zhang L, Paschon DE, Hinkley SJ, Ankoudinova I, Lam S, Guschin D, Kopan L, Cherone JM, Nguyen HB, Qiao G, Ataei Y, Mendel MC, Amora R, Surosky R, Laganieri J, Vu BJ, Narayanan A, Sedaghat Y, Tillack K, Thiede C, Gärtner A, Kwak S, Bard J, Mrzljak L, Park L, Heikkinen T, Lehtimäki KK, Svedberg MM, Häggkvist J, Tari L, Tóth M, Varrone A, Halldin C, Kudwa AE, Ramboz S, Day M, Kondapalli J, Surmeier DJ, Urnov FD, Gregory PD, Rebar EJ, Muñoz-Sanjuán I, Zhang HS. Allele-selective transcriptional repression of mutant HTT for the treatment of Huntington's disease. *Nat Med.* 2019 Jul;25(7):1131-1142. doi: 10.1038/s41591-019-0478-3. Epub 2019 Jul 1. PMID: 31263285.



★ Cibles potentielles





★ Conclusion

- La MH est une pathologie très **complexe** & dramatique qui touche des patients jeunes.
- Les mécanismes n'en sont que très incomplètement connus.
- Le **manque de connaissances** fondamentales handicape lourdement la recherche thérapeutique → impasses
- On se rapproche... mais la roche tarpéienne est proche du Capitole !
- Privilégier les approches ciblant fiablement l'expression de la mHTT, le plus tôt possible ... ?
- Certaines cibles potentielles n'ont pas encore été exploitées ...
- **Le courage des patients & des familles**



★ Questions ?