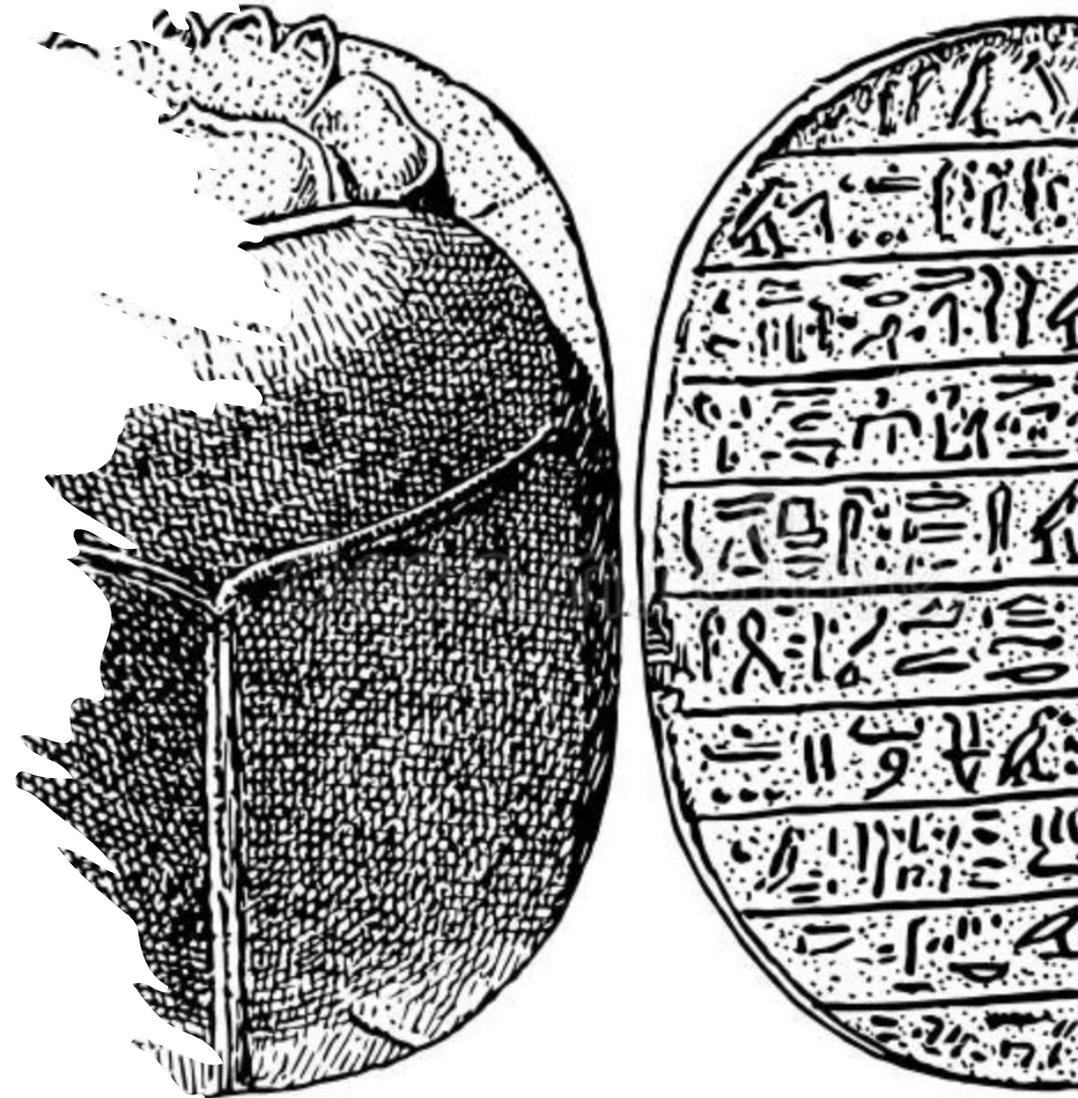




Actualités thérapeutiques dans la Maladie de Huntington

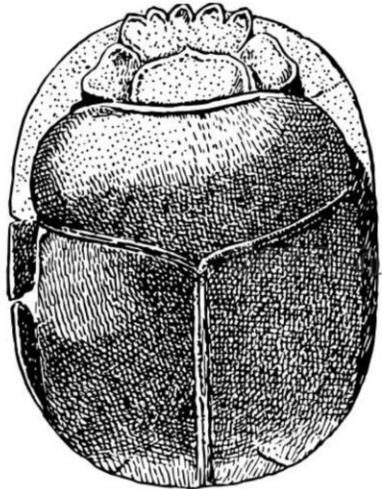
Partim III. Traitements
neuroprotecteurs & autres

Dr. Z. JEDIDI, MD, PhD
ISoSL - CHU Liège



Espoirs & Ecueils

Introduction &
physiopathologie



Présentation des traitements &
discussion

Conclusion & questions

Actualités thérapeutiques dans la
Maladie de Huntington en MMXXIV

★ 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

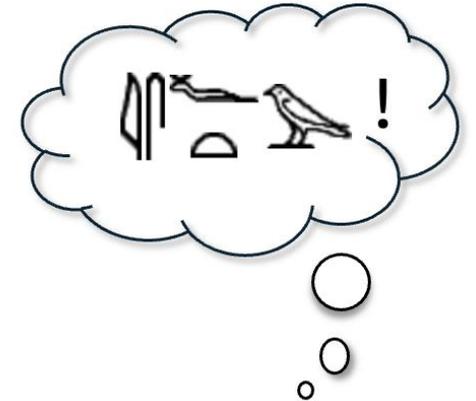
PHYSIOPATHOLOGIE

→ 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.

* 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.

★ Présentation Clinique

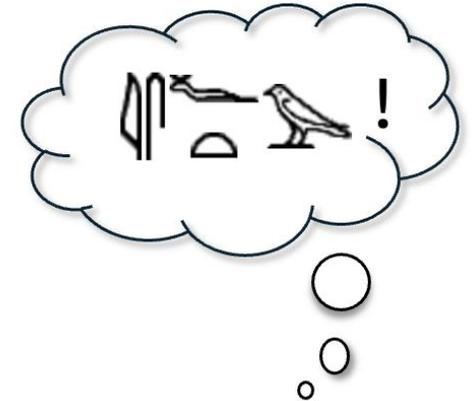
PHYSIOPATHOLOGIE

→ 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, apoptose | suicide cellulaire
- Inflammation
- Encombrement spatial du cytosol, etc.

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

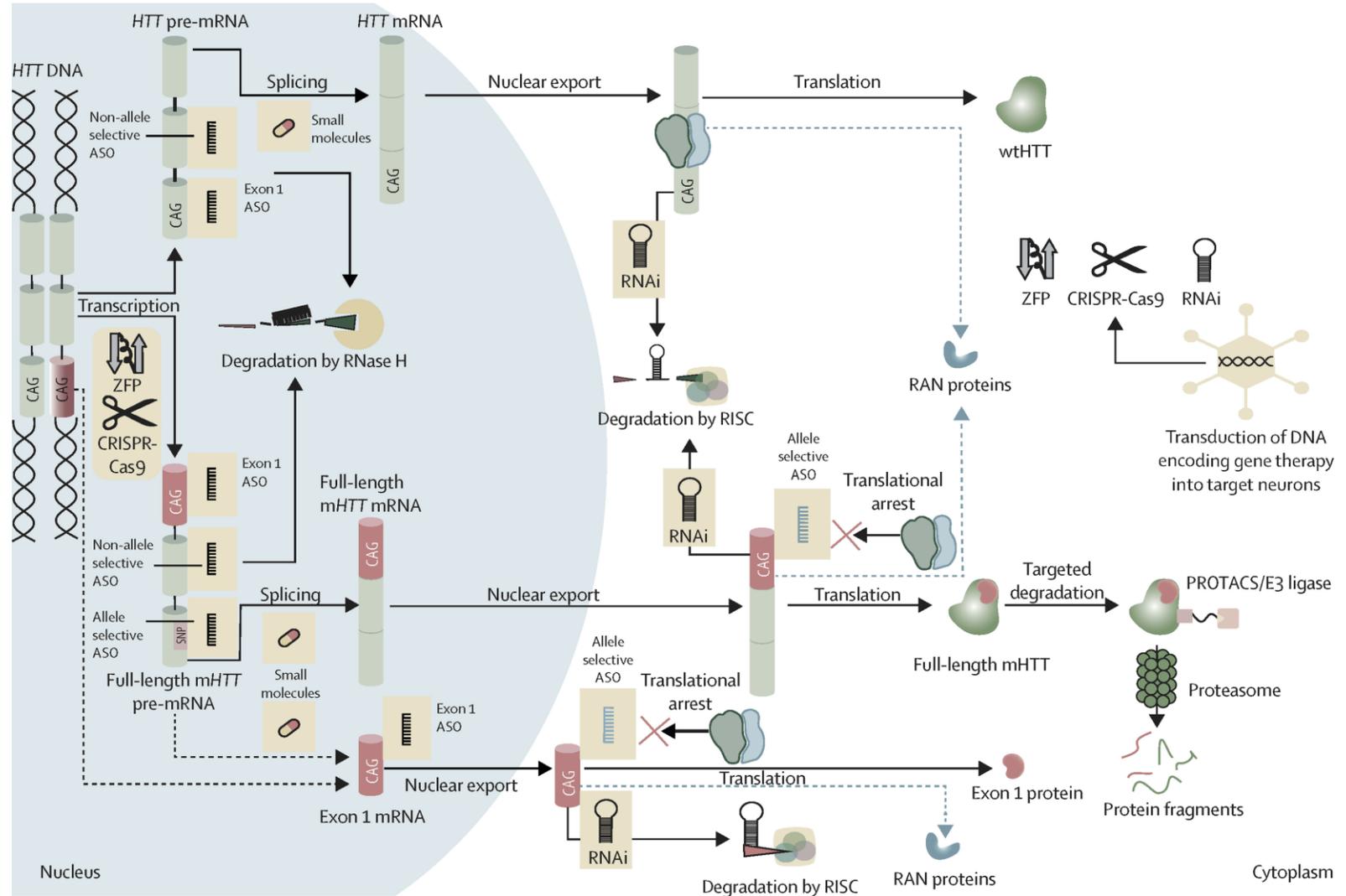
En plus de la quantité totale de protéine mutée et de la sévérité de la mutation (nombre de glutamines portées par la mHTT) intervient aussi le **rapport** entre HTT normale et HTT mutée au sein du neurone.



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

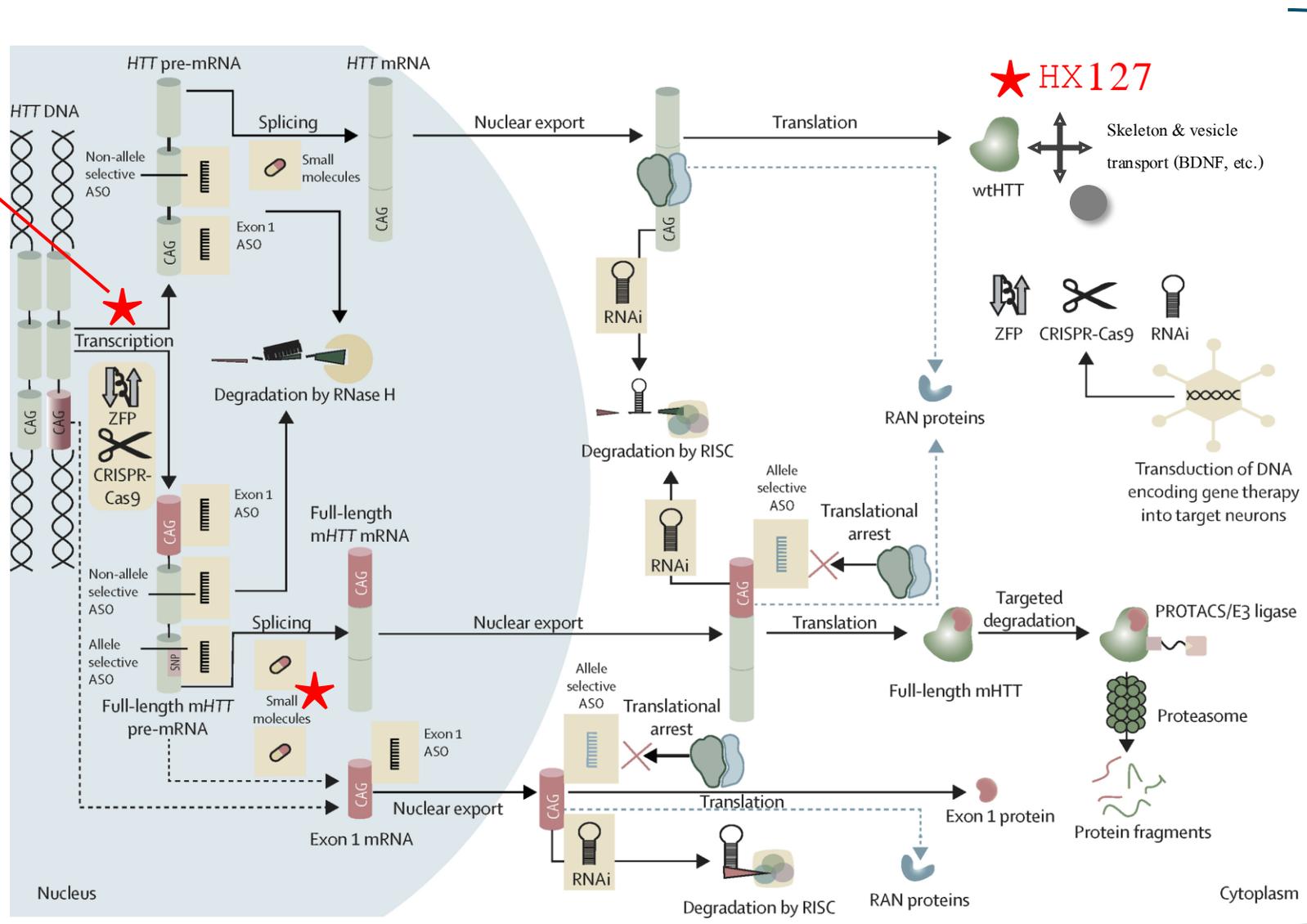
Bečanović K, Nørremølle A, Neal SJ, Kay C, Collins JA, Arenillas D, Lilja T, Gaudenzi G, Manoharan S, Doty CN, Beck J, Lahiri N, Portales-Casamar E, De Souza RA, REGISTRY Investigators of the European Huntington's Disease Network., Tabrizi SJ, Hermanson O, Langbehn DR, Hayden MR, Wasserman WW, Leavitt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

★ Cibles potentielles



★ Cibles potentielles

Inhibiteur
GPR58



★ Pridopidine
★ ANX005
★ Inflammation + oxytative stress

★ Espoirs & écueils

★ Espoirs...

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



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.



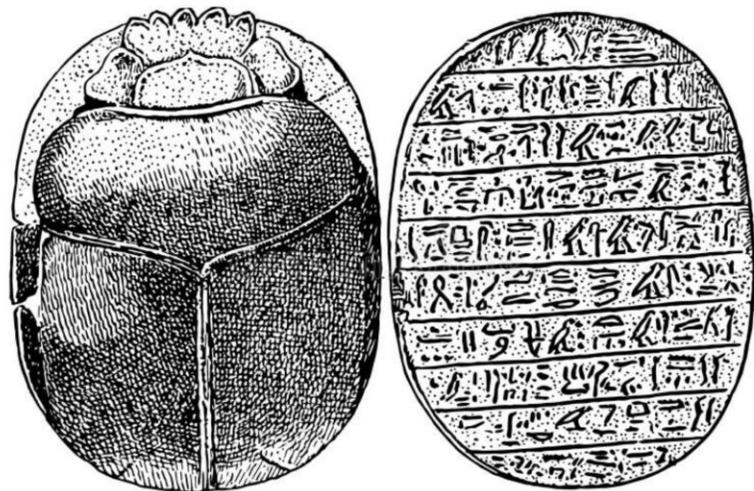
★ Espoirs & écueils

... écueils !

1. Nombre de triplets très hétérogène au sein de la population
2. Le nombre de triplets « germinaux » (= déterminé lors du diagnostic) n'est pas toujours équivalent au nombre de triplets « somatiques » 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.0000000000007147. Epub 2019 Mar 13. PMID: 30867264.





Actualités thérapeutiques dans la
Maladie de Huntington en MMXXIV





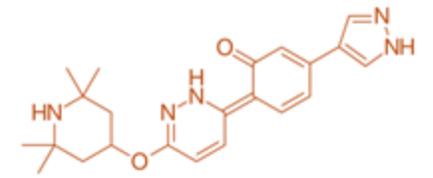
PRIDOPIDINE

NEUROPROTECTEUR | ANTIAPOPTOTIQUE



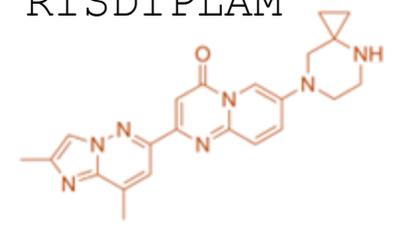
↑
PROTEINES G

DES



BRANAPLAM & RISDIPLAM

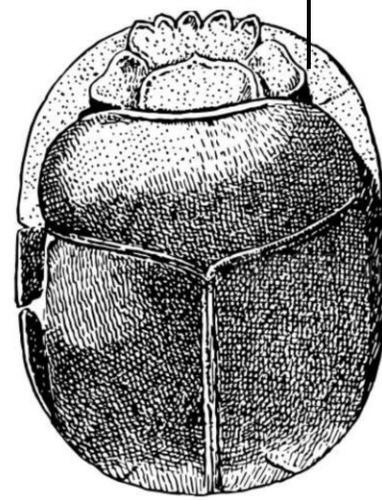
ORAL



SKY-0515 ORAL

PTC-518

AGENTS D'ÉPISSAGE ALTERNATIF



INHIBITEUR



ANTICORPS ANTI-C1Q

IV

ANX005

FACILITATEUR DU TRANSPORT AXONAL

?
HX127

Actualités thérapeutiques dans la
Maladie de Huntington en MMXXIV



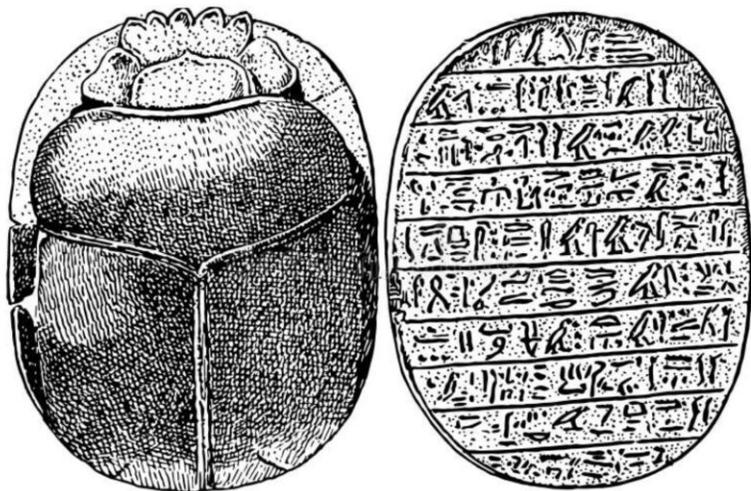


PRIDOPIDINE

NEUROPROTECTEUR | ANTIAPOPTOTIQUE

- **Pridopidine** (PL101) agoniste des récepteurs sigma-1, développé par *Prilenia° therapeutics*
- Une protéine chaperon du reticulum endoplasmique qui agirait sur le récepteur *InsP3R* (régule les flux de Ca^{++}) → rôle ubiquitaire dans la survie neuronale.
- Etude de phase III (*PROOF-HD* sur 1100 patients) à la dose de 2 x 45mg par jour, données préliminaires semblent prometteuses pour améliorer le contrôle volontaire des mouvements. Phase II a montré très peu d'effets secondaires et peu de drop out... MAIS nombreuses études antérieures décevantes...

Aussi testée dans la SLA (maladie de Charcot) où elle prolongerait modestement la survie



The Sigma-1 Receptor Mediates Pridopidine Rescue of Mitochondrial Function in Huntington Disease Models

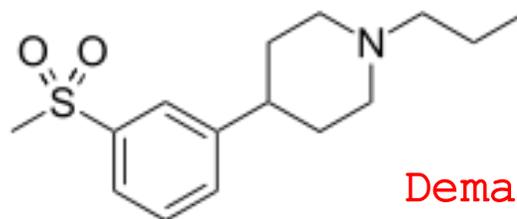
Luana Naia, Philip Ly [...] A. Cristina Rego
Neurotherapeutics (2021)

Safety and efficacy of pridopidine in patients with Huntington's disease (PRIDE-HD): a phase 2, randomised, placebo-controlled, multicentre, dose-ranging study

Ralf Reilmann, Andrew McGarry [...] Daniel Zielonka
The Lancet Neurology (2019)

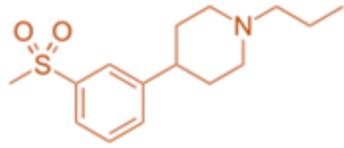
A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of pridopidine in Huntington's disease

Kieburtz Karl, Andrew McGarry [...] Joakim Tedroff
Movement Disorders (2013)



Demande approbation EMA en cours

→ Pas miraculeux, mais mieux que rien



PRIDOPIDINE

NEUROPROTECTEUR | ANTIAPOPTOTIQUE

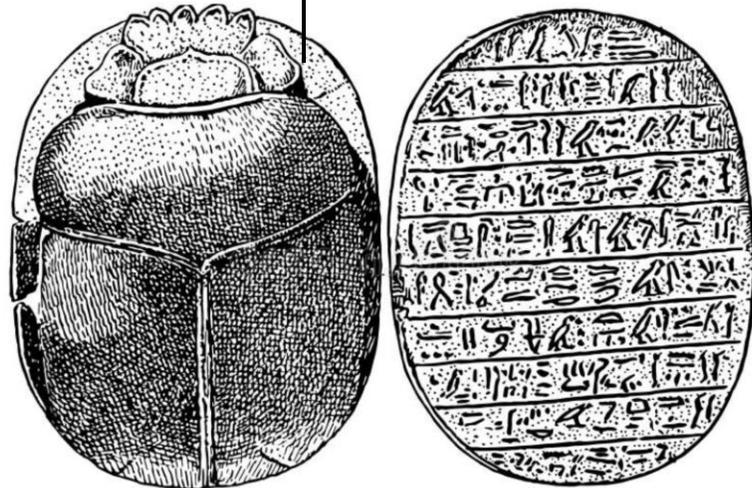
INHIBITEUR

DES

PROTEINES G

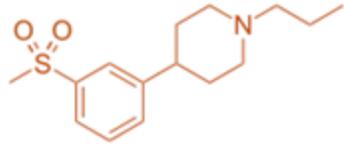
Comp-43 (上海)

- Inhibiteur du récepteur couplé à la protéine G52.
- Le récepteur GPR52 est fortement exprimé dans le striatum, une région du cerveau affectée dès les premières étapes de la maladie de Huntington.
- GPR52 semble jouer un rôle dans la régulation des circuits neuronaux dopaminergiques et glutamatergiques dans le striatum
- Semble modifier l'expression de la Huntingtine à la baisse et réduire tant la forme soluble que les agrégats de mHTT. Mécanisme peu clair.
- Dans les modèles animaux la molécule réduit aussi la perte neuronale et les fonctions motrices in vivo chez la souris.
- Aurait un bon profil de sécurité chez l'animal. Quid du rapport wHTT/mHTT?



Wang, C., Zhang, Y. F., Guo, S., Zhao, Q., Zeng, Y., Xie, Z., ... Hu, Y. (2021). GPR52 Antagonist Reduces Huntingtin Levels and Ameliorates Huntington's Disease-Related Phenotypes. *Journal of Medicinal Chemistry*, 64(2), 941-957.

<https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.0c01133>



PRIDOPIDINE

Comp-43

PROTEINES G

ANNEXON

biosciences

Perfusion intraveineuse 2/mois

Anticorps dirigés contre le système du complément
(C1q activé)

ANX005

- Développé au départ contre le syndrome de Guillain-Barré
- Réduit l'inflammation indésirable au niveau des synapses et promeut indirectement la survie des neurones en réduisant l'auto-inflammation
- Phase I & II (open label) terminées, plutôt bon profil de sécurité (quelques effets secondaires dysimmunitaires (rash cutané, pneumonie interstitielle, ...). Effet + rapporté... mais ...
- Phase II double aveugle et randomisée ?

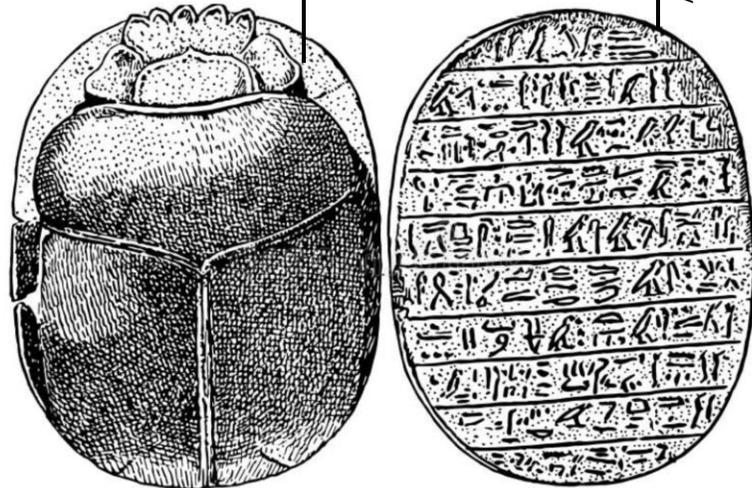
NEUROPROTECTEUR | ANTIAPOPTOTIQUE

INHIBITEUR

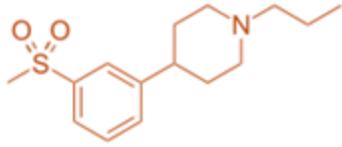
DES

ANTICORPS ANTI-C1Q

SC
ou
IV



Kumar R, Claassen D, Mongan A, et al. A phase 2 open-label study to assess the safety, tolerability, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of intravenous ANX005 in patients with, or at risk of, manifest huntington disease (HD). Presented at: 2023 AAN Annual Meeting; April 22-27; Boston, MA. 003366



PRIDOPIDINE

Comp-43

PROTEINES G

DES

ANX005

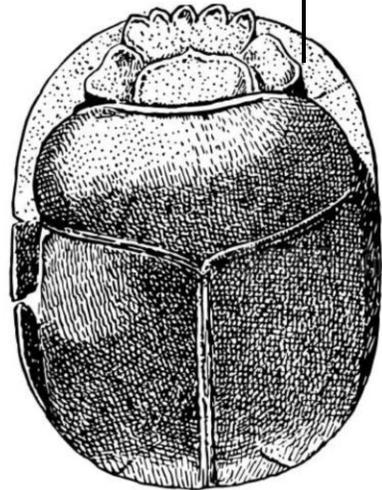
IV

NEUROPROTECTEUR | ANTIAPOPTOTIQUE

INHIBITEUR

ANTICORPS ANTI-C1Q

AGENTS D'ÉPISSAGE ALTERNATIF



PTC518 de PTC therapeutics

Agent de modulation d'épissage oral expérimental non sélectif - phase II

On reste sur le principe d'une « lowering HTT therapy » non allèle-sélective

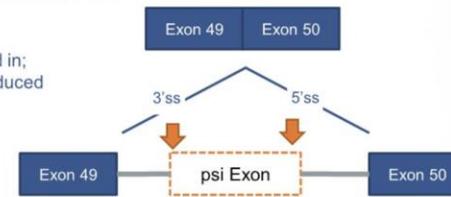
Avantage théorique: administration orale, aisée, plus modulable. Trois dosages disponibles.

Données de sécurité chez l'interromp animal... sur trois mois !

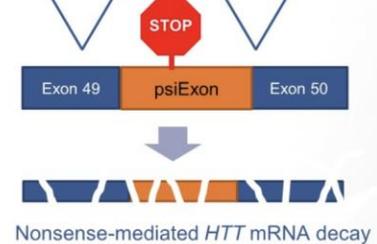
Recrutement phase II aux USA par la FDA (demande de données supplémentaires) à nouveau autorisé.

PTC-518

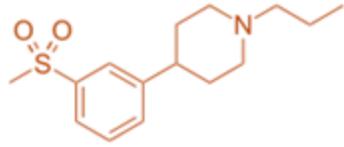
No compound
Pseudoexon is not spliced in;
full length HTT protein is produced



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



ORAL



PRIDOPIDINE

ORAL

Comp-43

PROTEINES G

DES

ANX005

IV

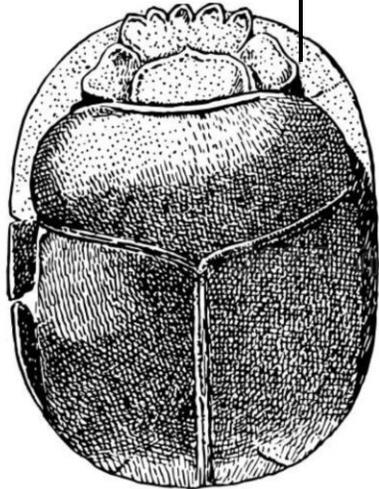
AGENTS D'ÉPISSAGE ALTERNATIF

SKY-0515

NEUROPROTECTEUR | ANTIAPOPTOTIQUE

INHIBITEUR

ANTICORPS ANTI-C1Q



Également un agent d'épissage oral non sélectif de l'ADN pour le gène HTT

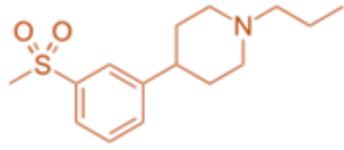
Réduit de > 72% la quantité d'ARN mHTT.

Aurait la capacité de réduire l'expression de la protéine PMS-1 (Postmeiotic Segregation Increased 1) réparatrice d'ADN et qui serait impliquée dans les phénomènes d'expansion somatique.

Double mécanisme intéressant en théorie.

Phase I en cours. Phase II l'an prochain.





PRIDOPIDINE

NEUROPROTECTEUR | ANTIAPOPTOTIQUE

INHIBITEUR

Comp-43

PROTEINES G

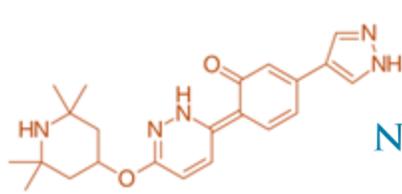
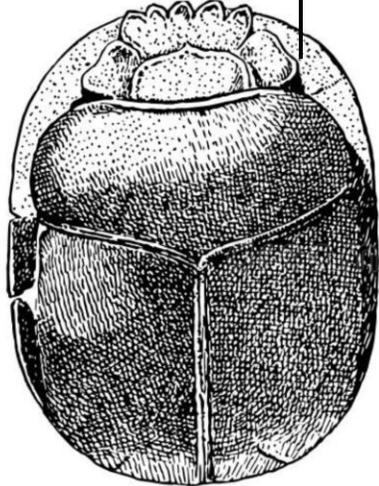
DES

ANX005

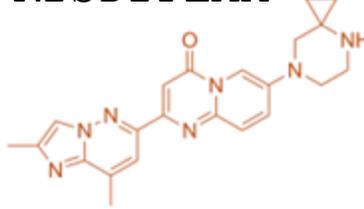
ANTICORPS ANTI-C1Q

IV

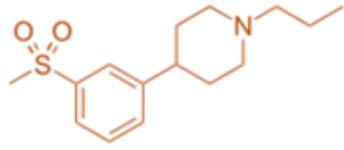
AGENTS D'ÉPISSAGE ALTERNATIF



BRANAPLAM & RISDIPLAM

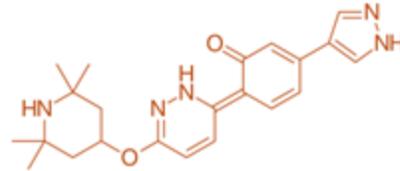


- Egalement des agents d'épissage oraux
- Développés au départ pour l'amyotrophie spinale (gène SMN1) en *augmentant* la production de SMN par le gène SMN2
- Capables aussi de réduire l'expression de la HTT et mHTT en agissant sur **Protéine SMC1**
- Essai (phase 2 VIBRANT-HD) arrêté en raison d'un risque élevé de neuropathie (branaplam) périphérique.
- Toxicité oculaire (risdiplam) (rétinopathie)

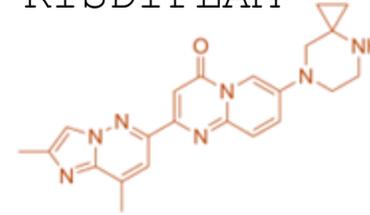


PRIDOPIDINE

Comp-43



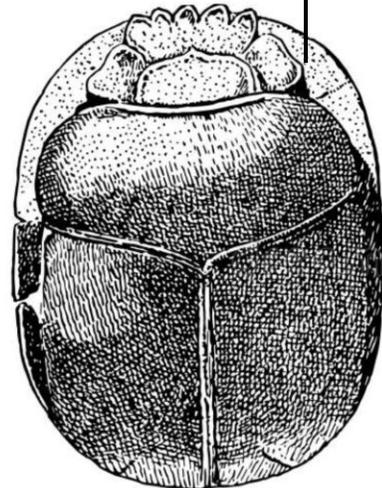
BRANAPLAM & RISDIPLAM



HuntX Pharma
Start-up française



HX127



NEUROPROTECTEUR | ANTIAPOPTOTIQUE

INHIBITEUR

DES

PROTEINES G

ANX005

ANTICORPS ANTI-C1Q

IV



FACILITATEUR DU TRANSPORT AXONAL

AGENTS D'EPISSAGE ALTERNATIF

SKY-0515

PTC-518

Mécanisme original: inhibition de la protéine ATP1 (acylprotéine thioestherase - 1)

→ restaure le trafic axonal vésiculaire et permet de restaurer le transport du BDNF du cortex vers le striatum (in vitro, mouches, puis souris avec résultats comportementaux +)

Stade préclinique | bon profil de sécurité



PRIDOPIDINE

NEUROPROTECTEUR | ANTIAPOPTOTIQUE

INHIBITEUR

DES

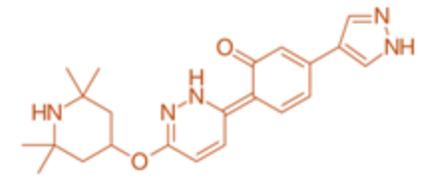


PROTEINES G

ANX005

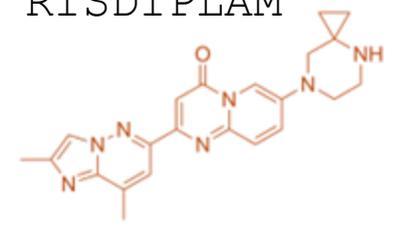
ANTICORPS ANTI-C1Q

IV



BRANAPLAM & RISDIPLAM

ORAL



SKY-0515

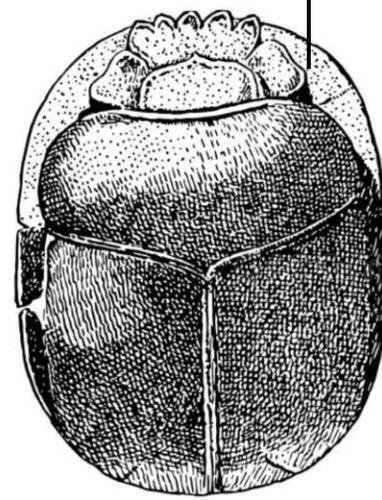
ORAL

PTC-518

AGENTS D'ÉPISSAGE ALTERNATIF

?
HX127

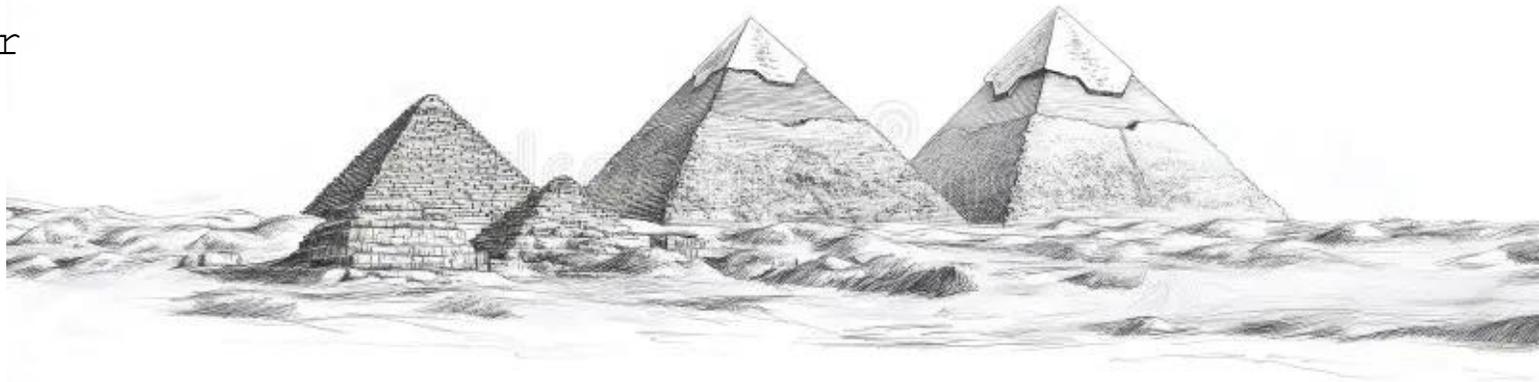
FACILITATEUR DU TRANSPORT AXONAL

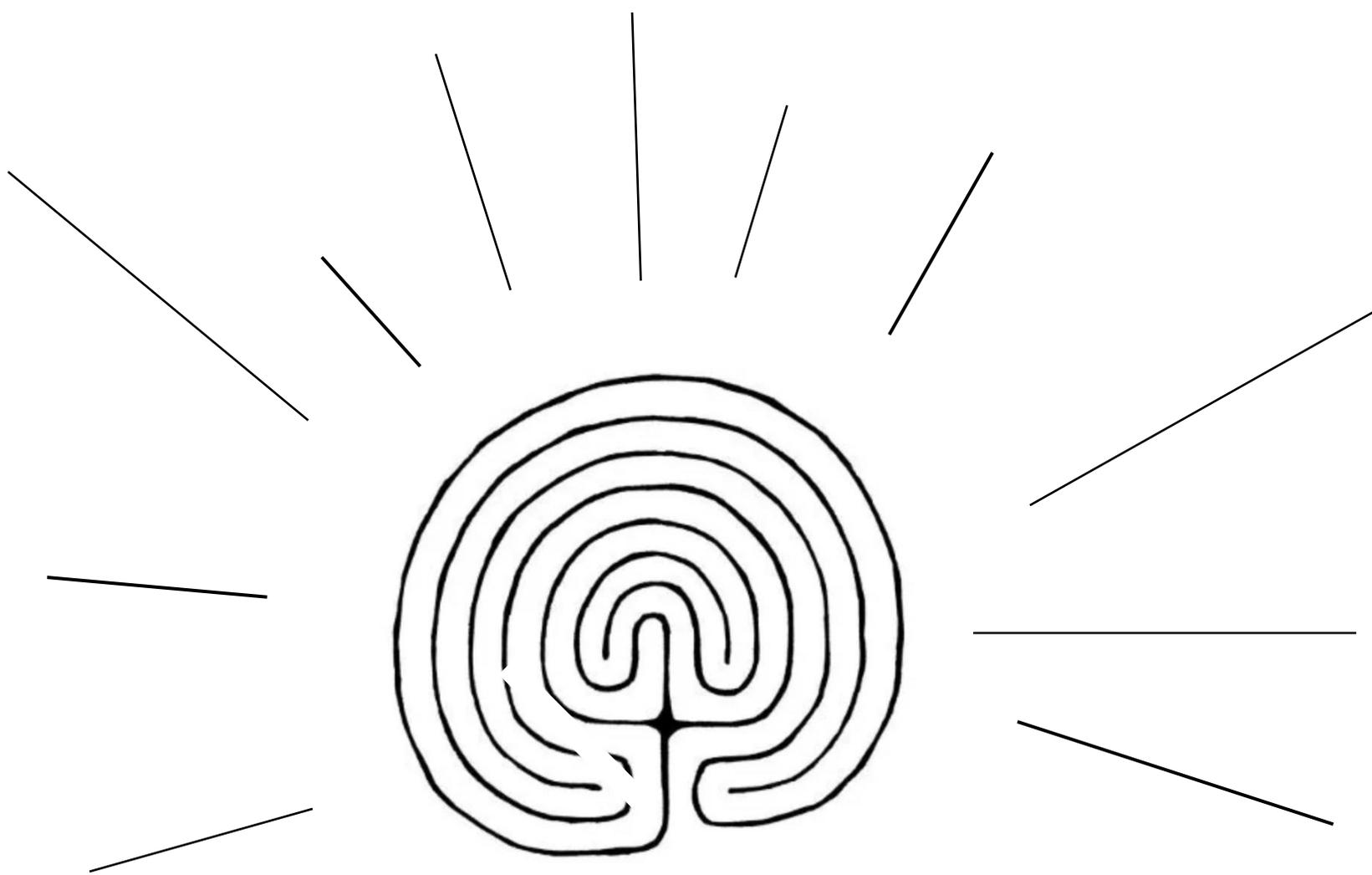


Actualités thérapeutiques dans la
Maladie de Huntington en MMXXIV

Hygiène de vie = le meilleur traitement actuel!

- L'hygiène, c'est la moitié de la médecine...
- Peut retarder **> 4 ans** l'âge d'apparition des premiers symptômes et ralentir l'évolution globale de la maladie.
- 150 minutes d'activité physique modérée/semaine
- Manger 50gr de fruits à coque 3/semaine
- Prendre les escaliers (!)
- Alimentation équilibrée
- Suivi glycémie / PA / cholestérol
- Eviter le surpoids (TT H max 94cm / F max 80cm).
- Manger épicé (pipérine !)
- Ne pas fumer/boire/se droguer





Question time