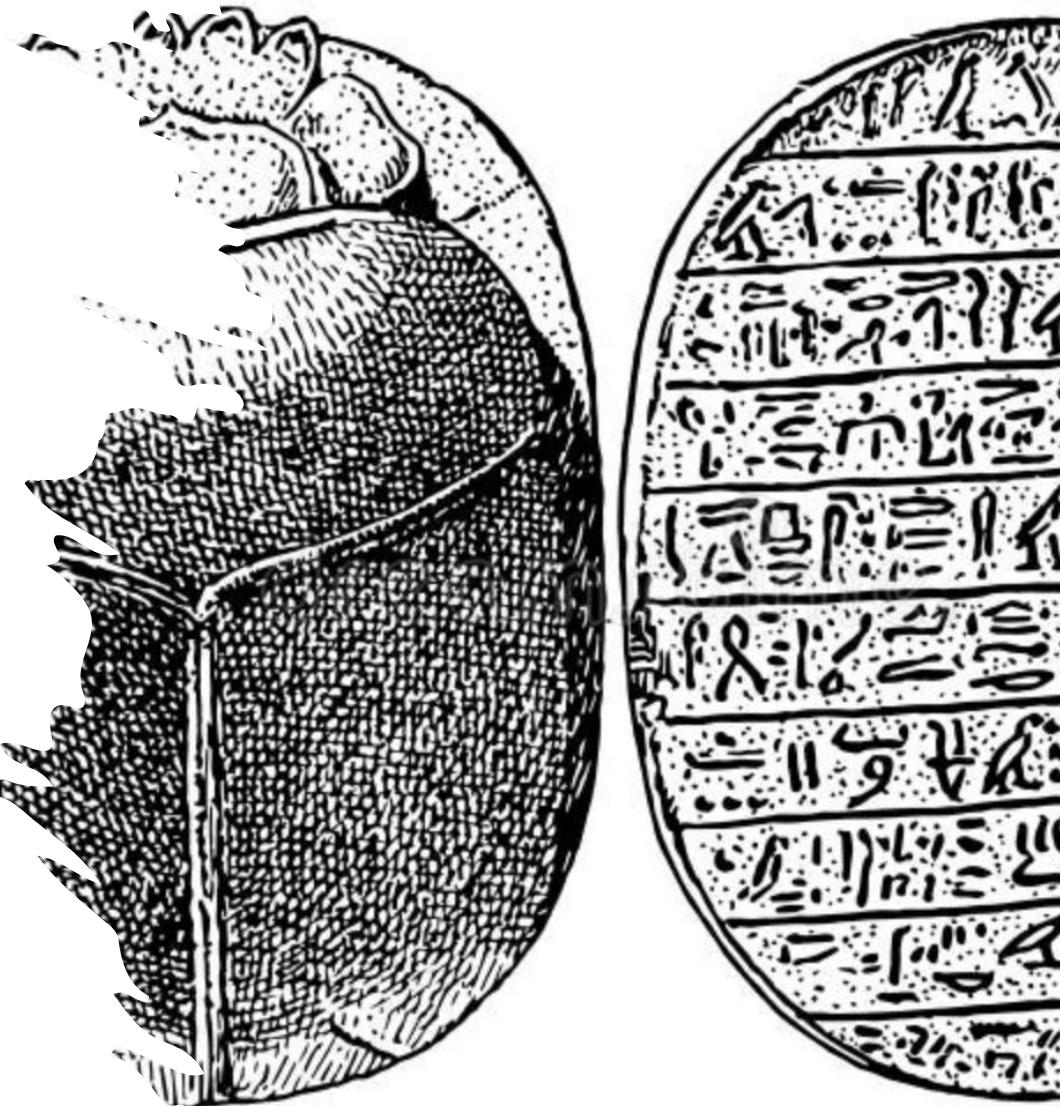




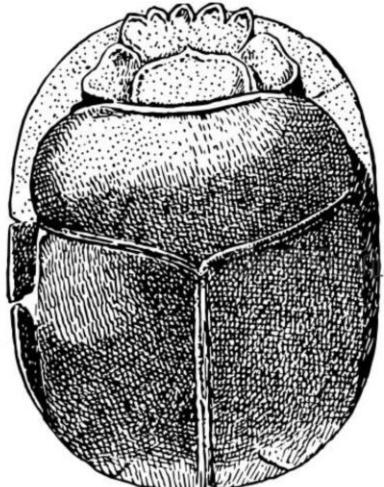
Actualités thérapeutiques dans la Maladie de Huntington

Retour sur la Conférence
EHA - 2025 & plus encore !

Pr. Z. JEDIDI, MD, PhD
ISoSL Valdor - CHU Liège



~~Introduction &~~
physiopathologie



Espoirs & Ecueils

Présentation des traitements &
discussion

Conclusion & questions

Actualités thérapeutiques dans la
Maladie de Huntington en MMXXV

★ 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/DNNND.S163808. PMID: 30881191; PMCID: PMC6413743.



★ Espoirs & écueils

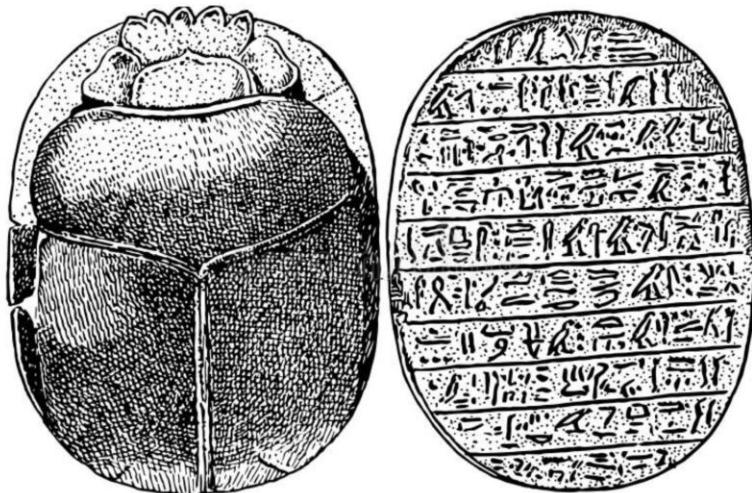
... écueils !

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.

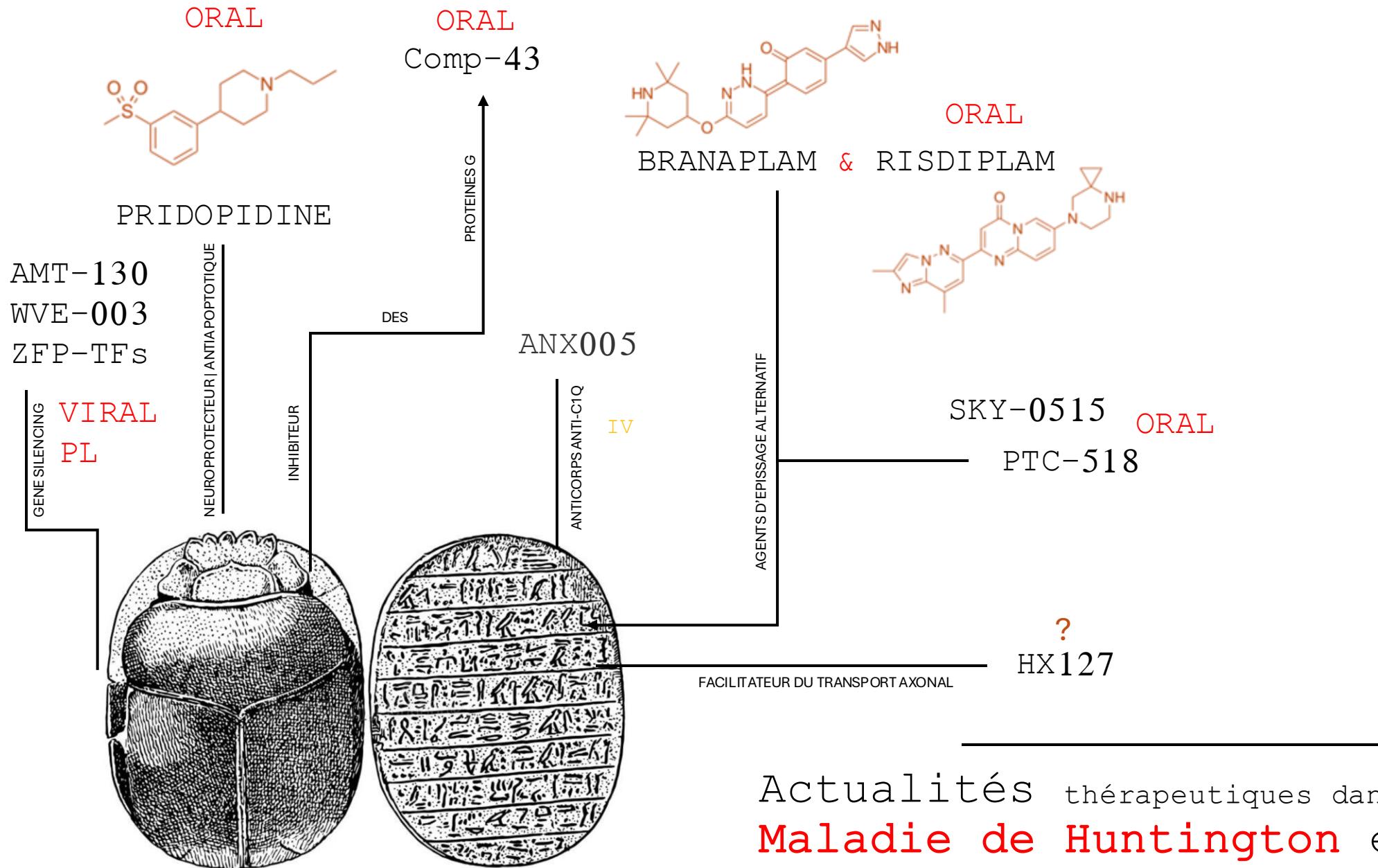




Actualités thérapeutiques dans la
Maladie de Huntington en MMXXV



SERVICE INTÉGRÉ
D'AIDE AUX CHORÉIQUES



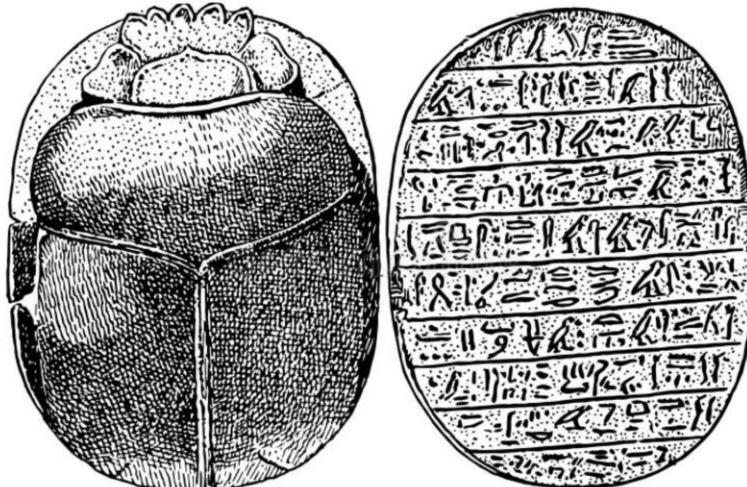
Actualités thérapeutiques dans la
Maladie de Huntington en MMXXIV



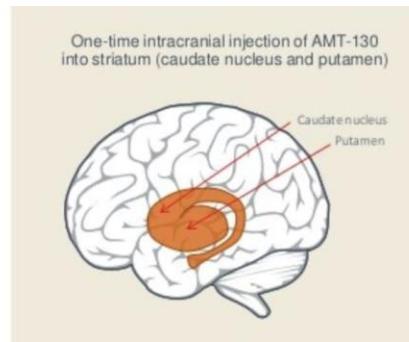
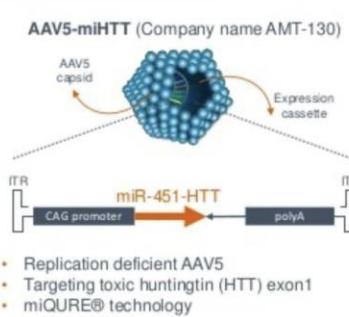
uniQure

GENE SILENCING

AMT-130



- > Thérapie génique avec **vecteur viral** (AAV5).
- > Principe de « lowering HTT therapy » sans sélectivité allélique (= IONIS/Roche)
- > Une seule instillation virale dans le striatum via une chirurgie de 10-12h.
- > 26 patients présentant les premiers symptômes de la maladie de Huntington, âgés de 25 à 65 ans (12 mois + 12 mois open label)

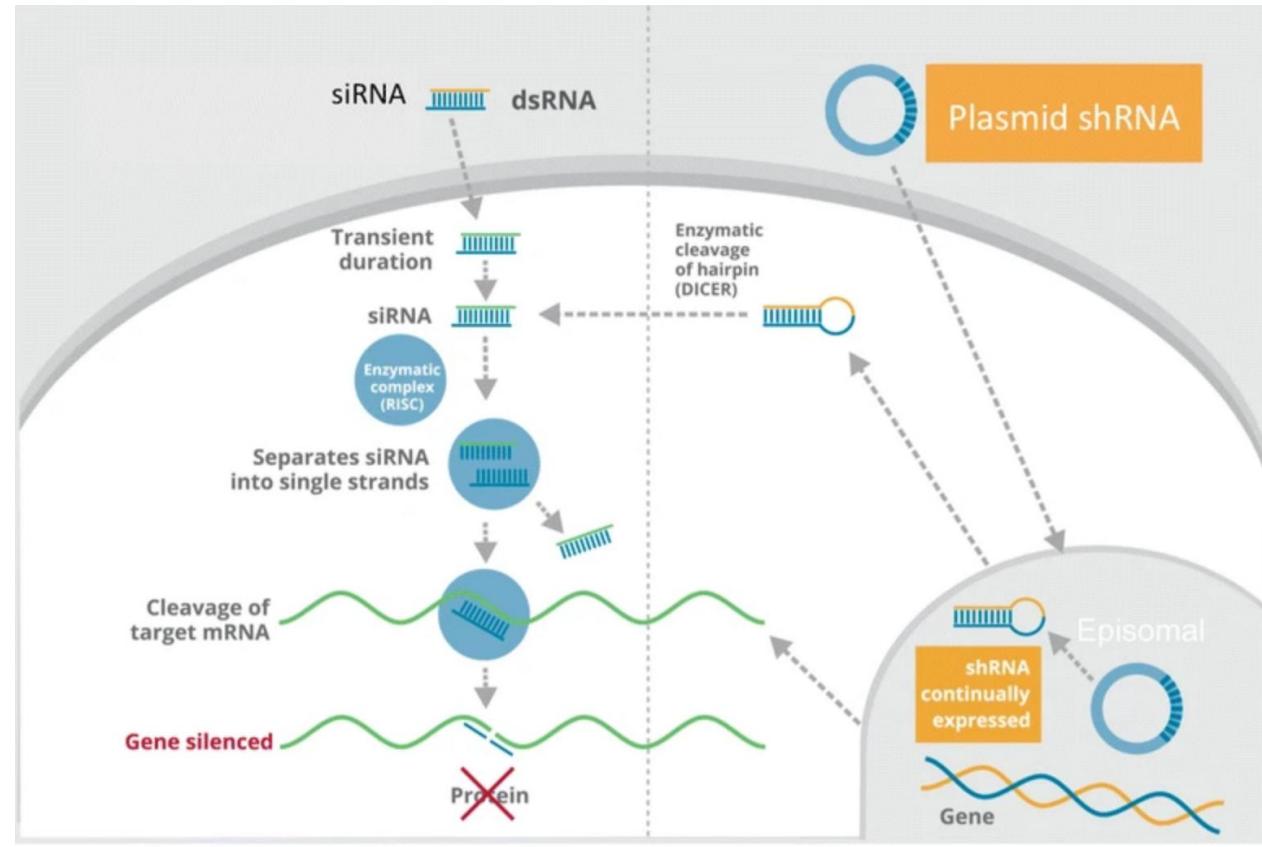
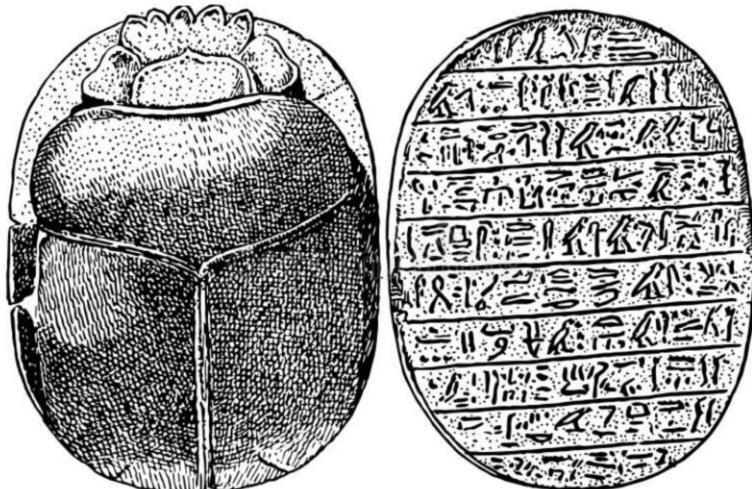


Actualités thérapeutiques dans la
Maladie de Huntington en MMXXV

uniQure

AMT-130

GENE SILENCING



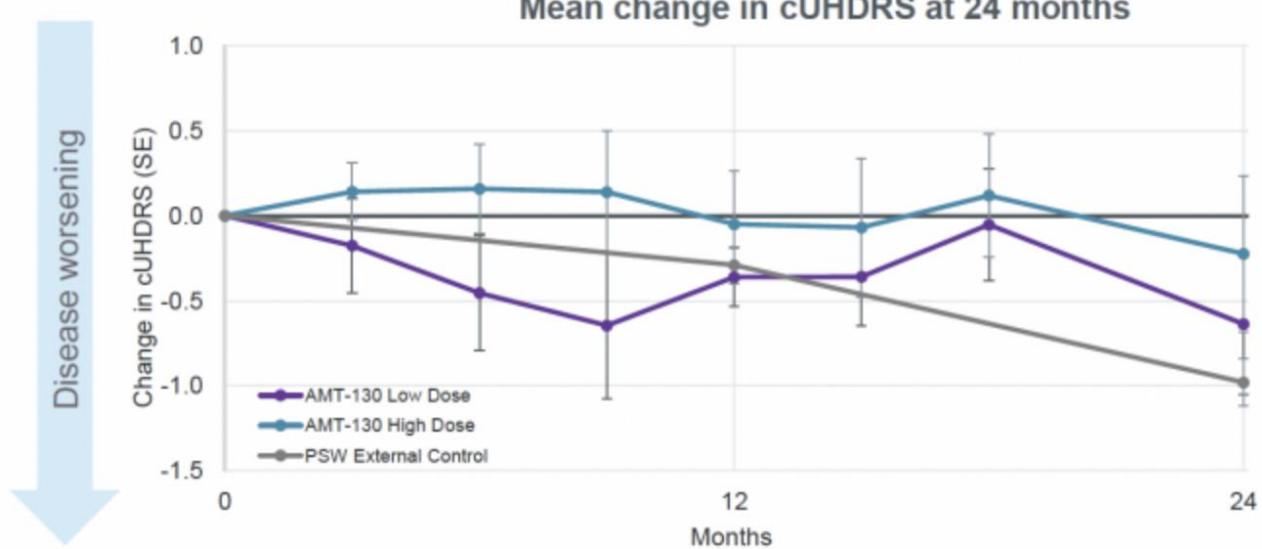
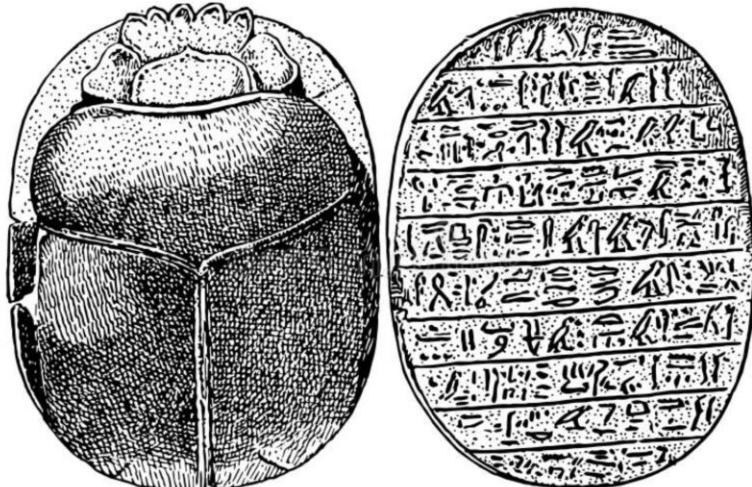
Service Intégré
d'aide aux choréiques

Actualités thérapeutiques dans la
Maladie de Huntington en MMXXV

uniQure

GENE SILENCING

AMT-130



Patients	Base	3M	6M	9M	12M	15M	18M	24M
High Dose	17	17	17	17	14	13	12	9
Low Dose	12	12	12	12	12	12	12	12

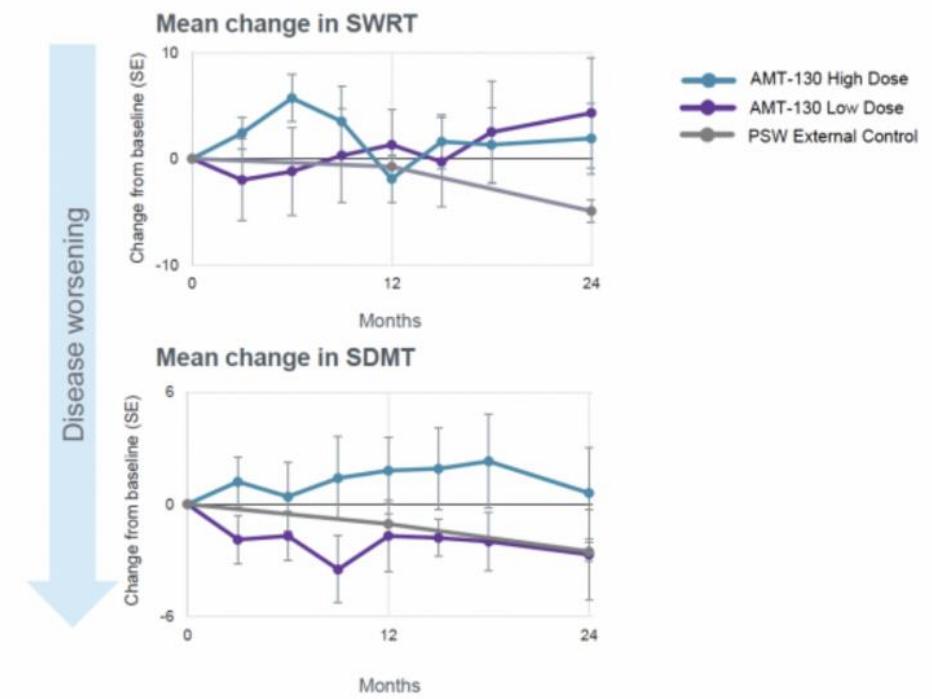
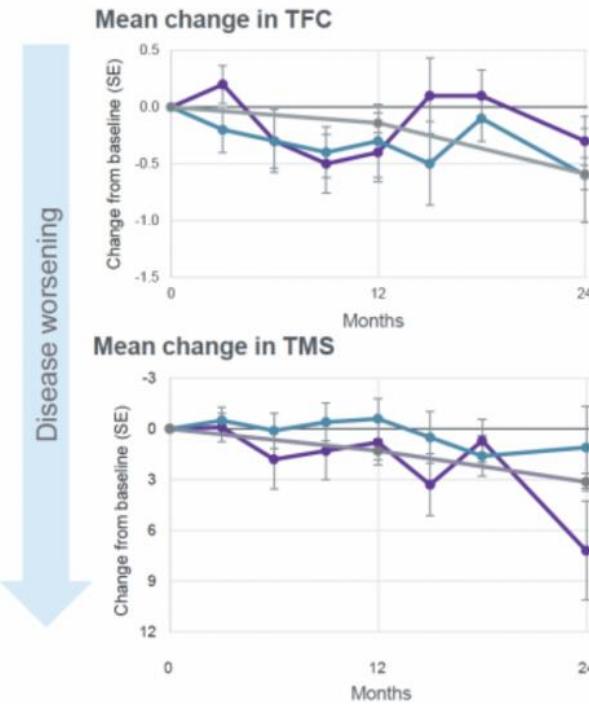
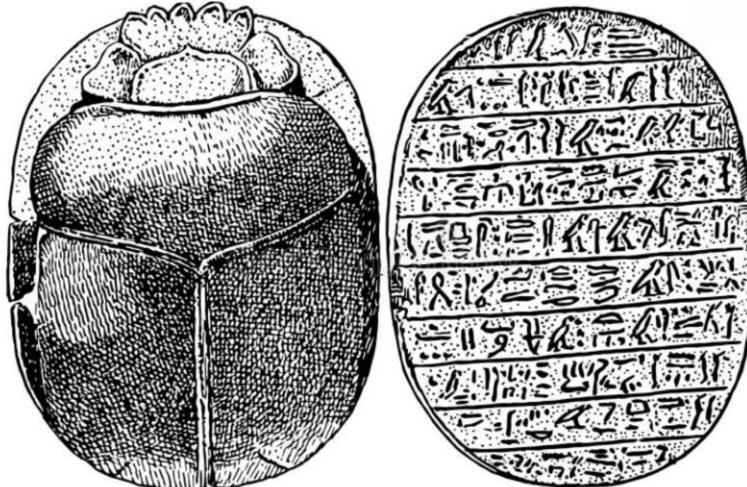


Actualités thérapeutiques dans la
Maladie de Huntington en MMXXV

uniQure

GENE SILENCING

AMT-130



Actualités thérapeutiques dans la
Maladie de Huntington en MMXXV

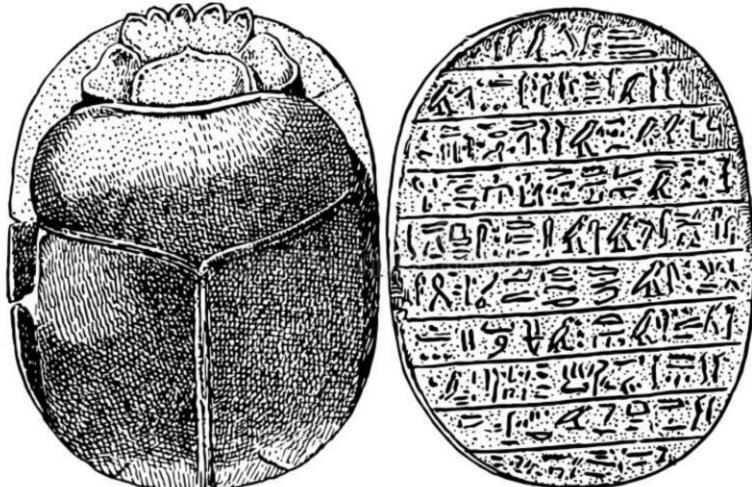


SERVICE INTÉGRÉ
D'AIDE AUX CHORÉIQUES

uniQure

GENE SILENCING

AMT-130



- > Modification irréversible !
- > Long, coûteux, risqué
- > Protocole exact: **immunosuppression** (Rituximab, Sirolimus, Dexaméthasone) ?
- > Quels patients ont été sélectionnés ? Critères ?
- > Pas de groupe contrôle ! Progression 'théorique' de la MH'

Actualités thérapeutiques dans la
Maladie de Huntington en MMXXV

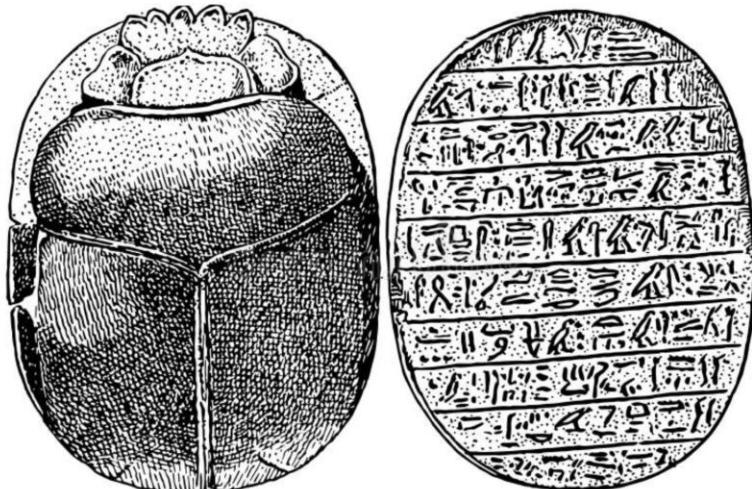


SERVICE INTÉGRÉ
D'AIDE AUX CHORÉIQUES

uniQure

GENE SILENCING

AMT-130



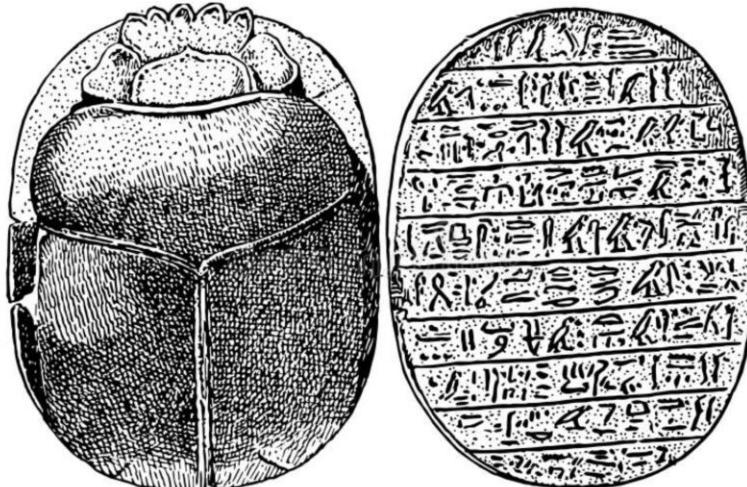
- > Deuxième moitié de l'étude en open label
- > Petit groupes (loi des grands nombres!)
- > Mécanisme = Tominersen
- > Doses faibles α à Tominersen
- > Quid du rapport mHTT/wtHTT ? Effets à long terme?
- > Quid de la diffusion du vecteur dans le reste du cerveau? Applicable à tout le monde (anticorps?)?
- > Persistance virale? Inflammation chronique?

Actualités thérapeutiques dans la
Maladie de Huntington en MMXXV





SELECTIVE
GENE SILENCING

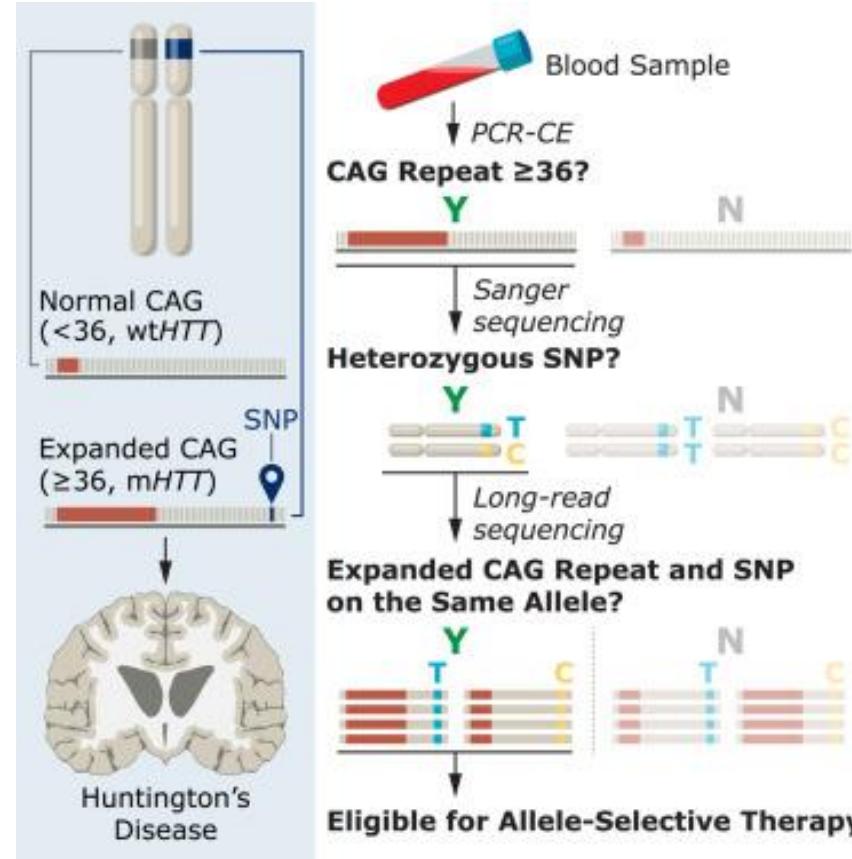
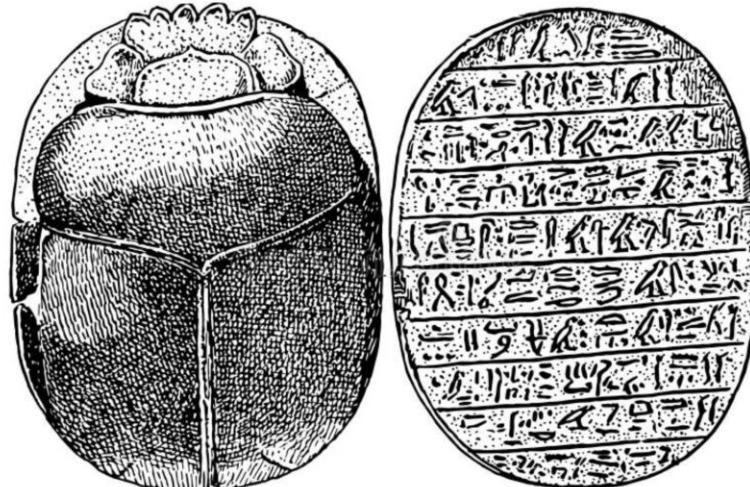


- > Wave Life Sciences – ASOs
 - > Sélectivité allélique > ciblage mHTT
 - Sélectivité basée sur des SNPs entre les allèles HTTwt et HTTm chez un même patient
 - > Seulement 60% des patients seraient éligibles
-
- Réduction jusqu'à ~ 46 % de mHTT dans le LCR vs placebo après trois doses de 30 mg tous les 8 sem | préservation wtHTT
 - Phase II/III en cours

Actualités thérapeutiques dans la
Maladie de Huntington en MMXXV



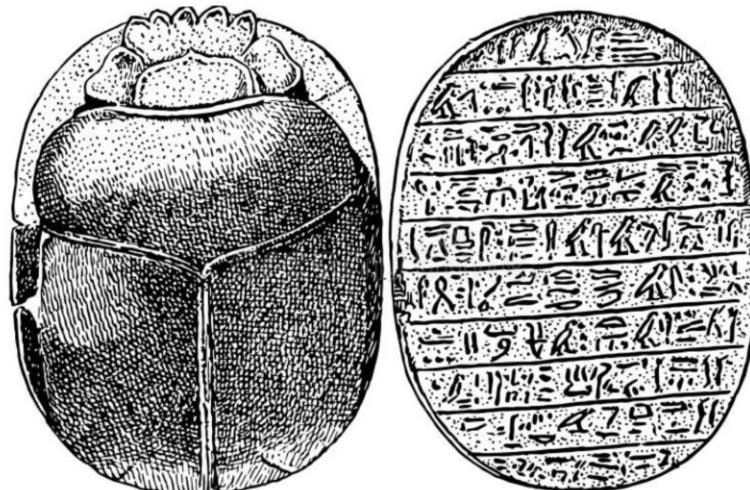
SERVICE INTÉGRÉ
D'AIDE AUX CHORÉIQUES



Actualités thérapeutiques dans la
Maladie de Huntington en MMXXV



SELECTIVE
GENE SILENCING



- > 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 » moléculaires qui va inactiver la région promotrice du gène.
- > Toujours au stade préclinique
 - Mode d'administration (cerveau murin VS humain) ?
 - Innocuité ?
→ Pas encore de calendrier clair



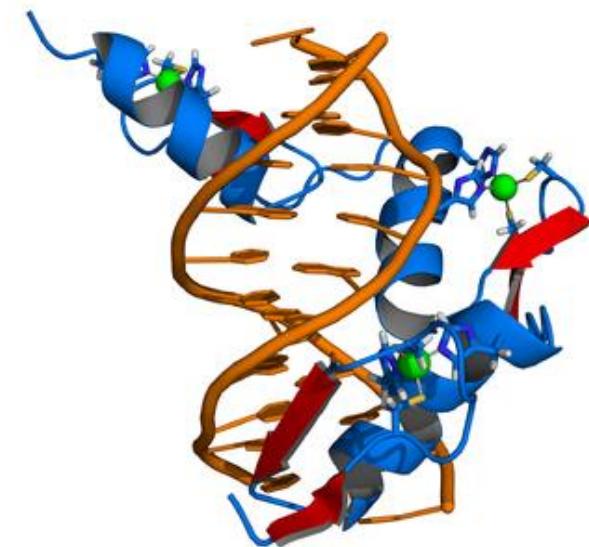
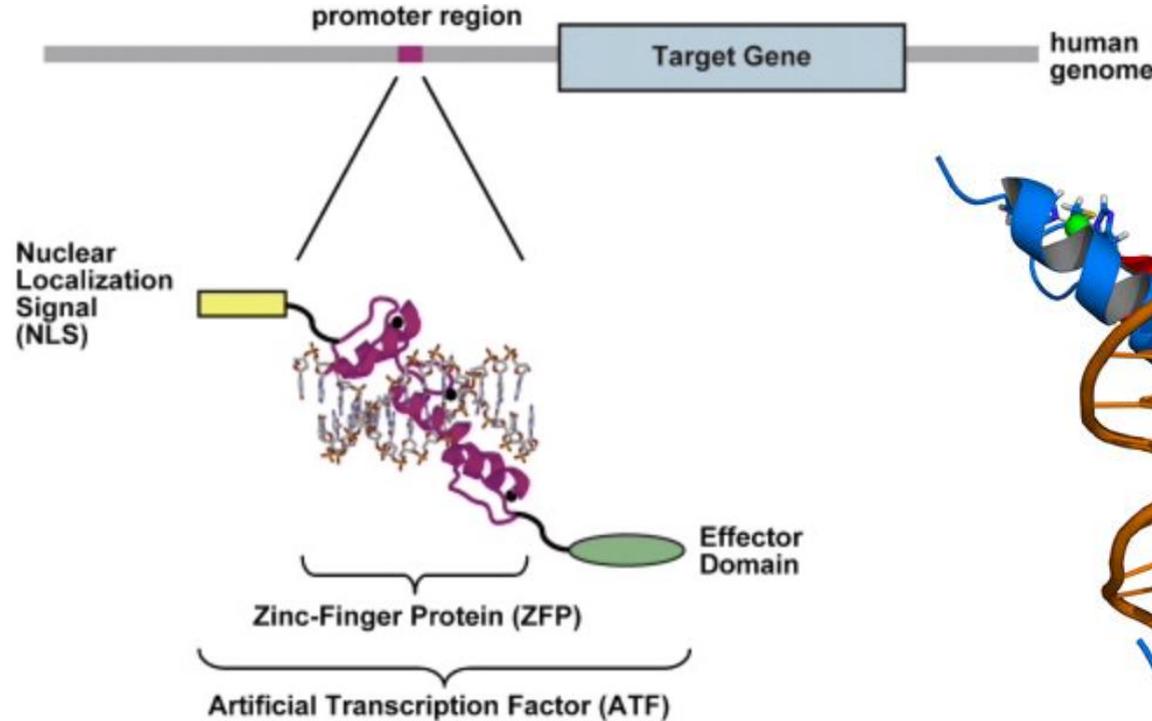
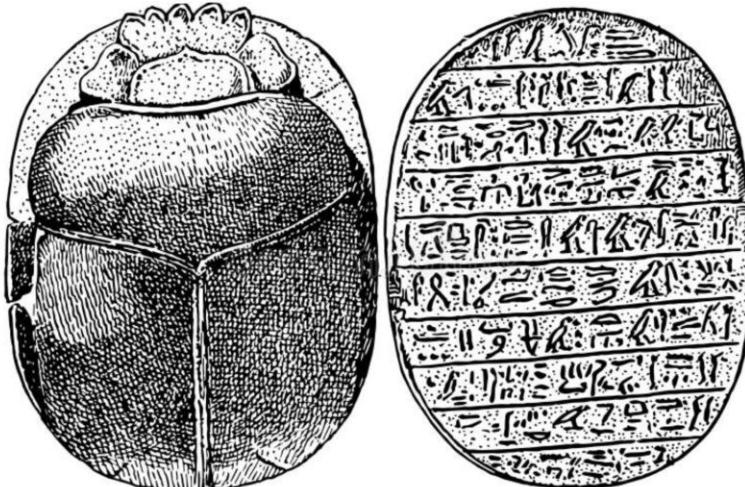
SERVICE INTÉGRÉ
D'AIDE AUX CHORÉIQUES

Actualités thérapeutiques dans la
Maladie de Huntington en MMXXV

Sangamo
THERAPEUTICS



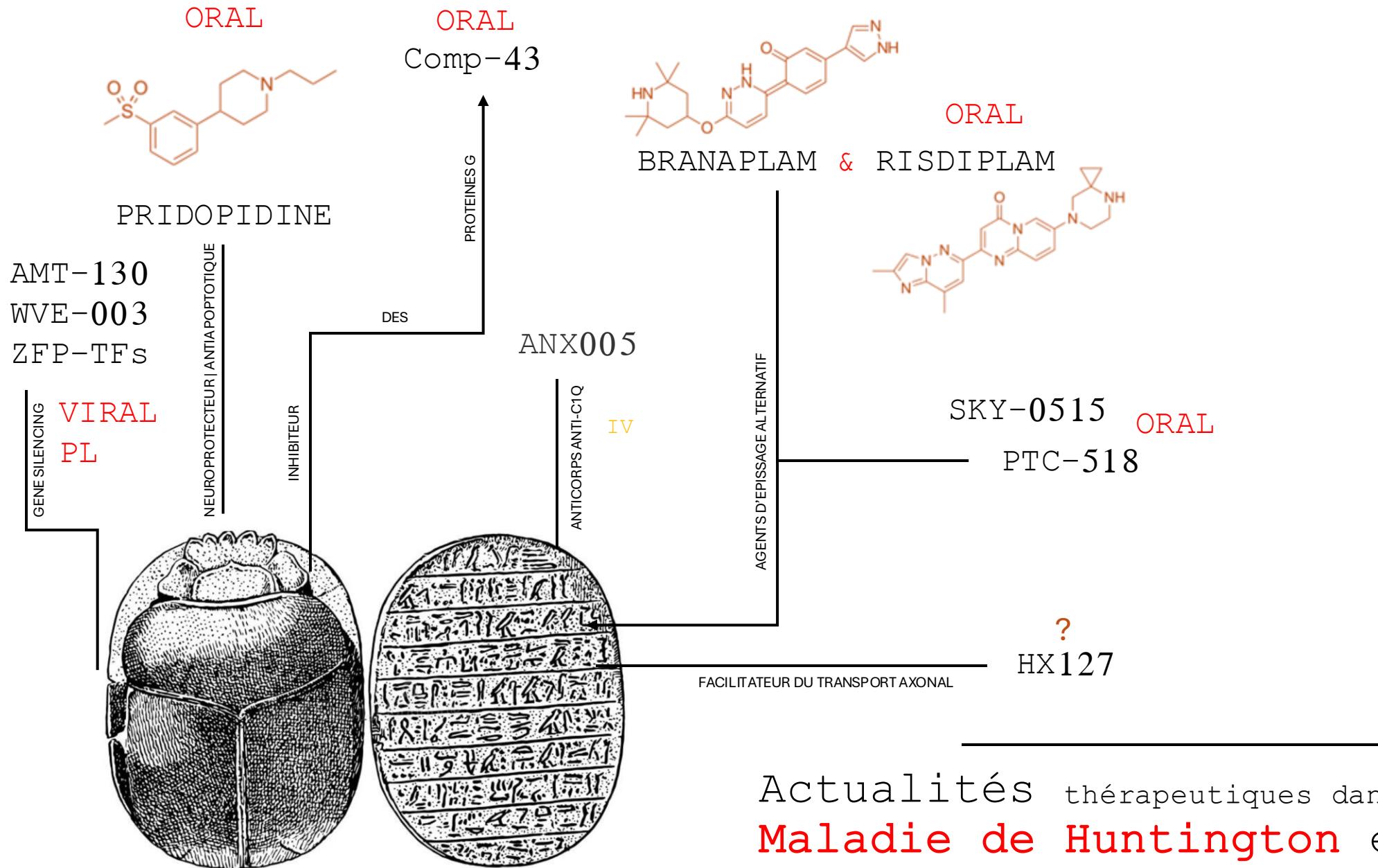
SELECTIVE
GENE SILENCING



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, Laganiere J, Vu BJ, Narayanan A, Sedaghat Y, Tillack K, Thiede C, Gärtnner 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.



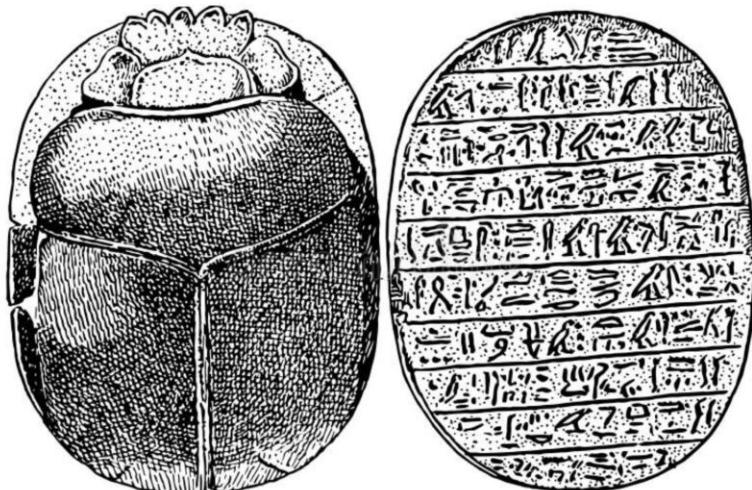
Actualités thérapeutiques dans la
Maladie de Huntington en MMXXV



Actualités thérapeutiques dans la
Maladie de Huntington en MMXXIV



SERVICE INTEGRÉ
D'AIDE AUX CHORÉIQUES



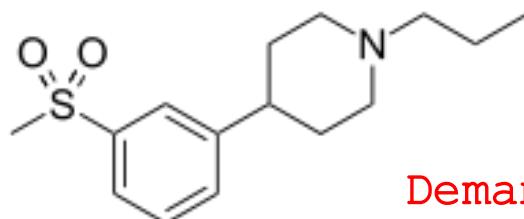
- **Pridopidine (PL101)** agoniste des récepteurs sigma-1, développé par *Prilenia[®] therapeutics*
 - Une protéine chaperon du *reticulum endoplasmique* qui agirait sur le récepteur *InsP3R* (régule les flux de Ca^{++}) → rôle ubiquitaire dans la survie neuronale.
 - Etude de phase III (*PROOF-HD* sur 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

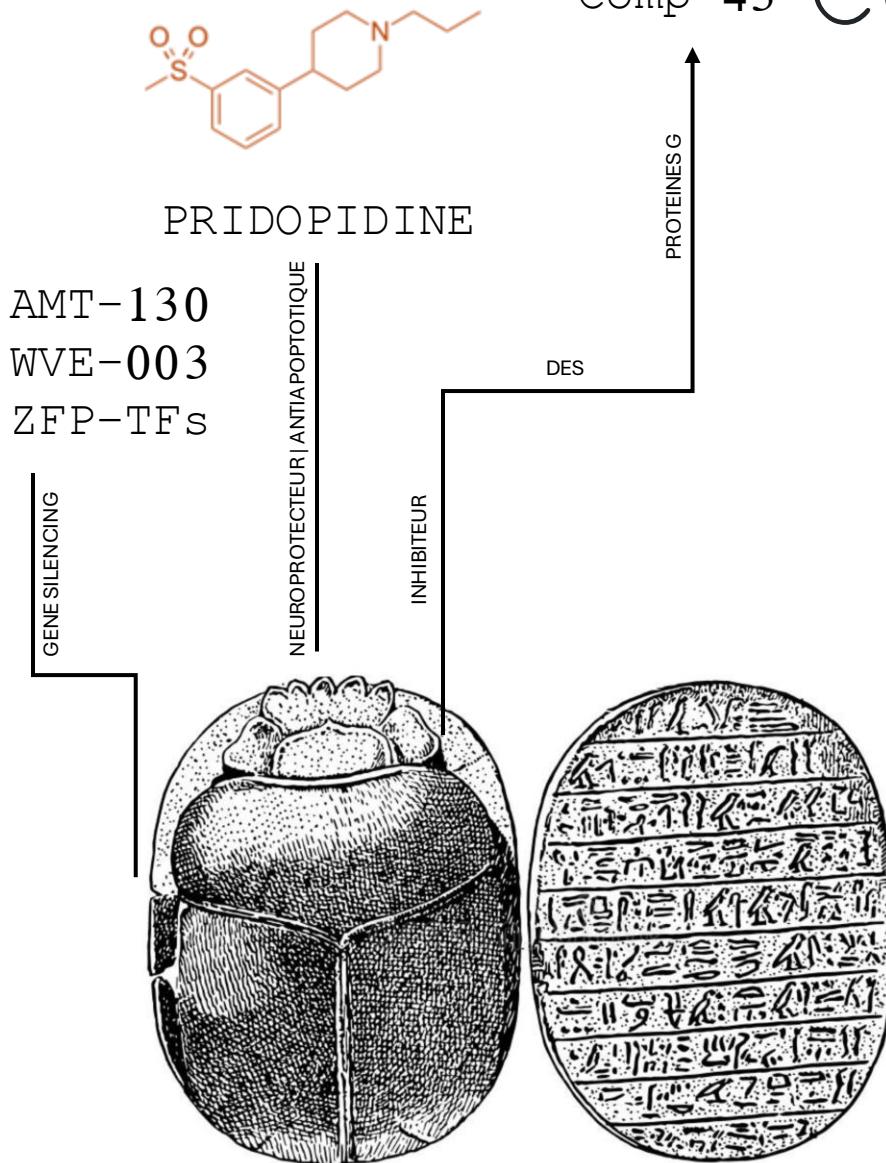
The Sigma-1 Receptor Mediates Pridopidine
Rescue of Mitochondrial Function in
Huntington Disease Models
Luana Naia, Philip Ly [...] A. Cristina Rego
Neurotherapeutics (2021)

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

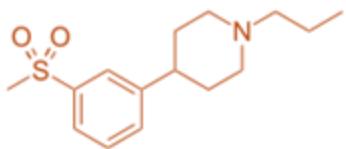


Comp-43 (上海)

- 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 aggrégats 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

AMT-130

WVE-003

ZFP-TFs

GENE SILENCING

NEUROPROTECTEUR/ANTIAPOPTOTIQUE

INHIBITEUR



Comp-43

PROTEINES G

ANNEXON
biosciences

Anticorps dirigés contre le système du complément
(C1q activé)

ANX005

ANTICORPS ANTI-C1Q
SC
OU
IV

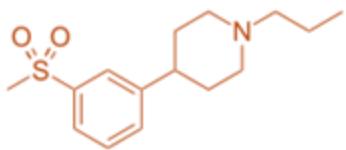
DES

Perfusion intraveineuse 2/mois

- 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 ?

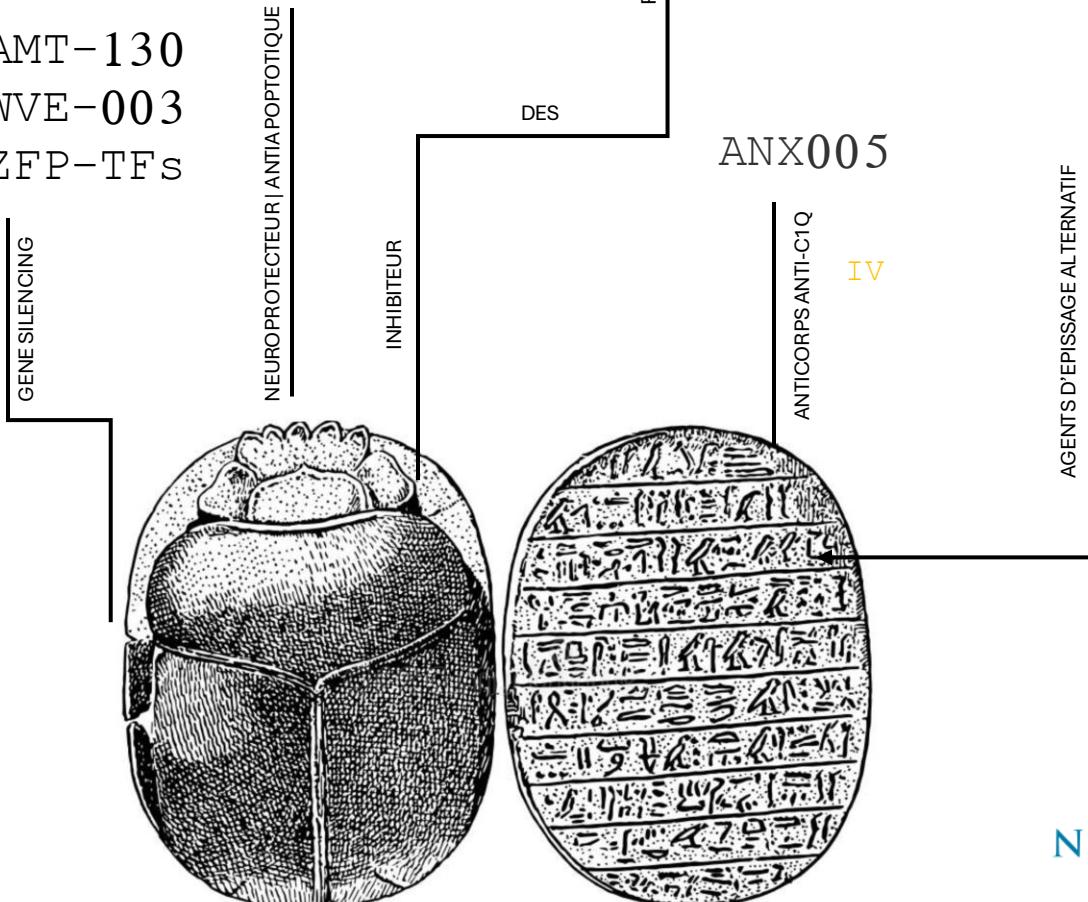


Kumar R, Claassen D, Mongan A, et al. A phase 2 open-label study to assess the safety, tolerability, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of intravenous ANX005 in patients with, or at risk of, manifest huntington disease (HD). Presented at: 2023 AAN Annual Meeting; April 22-27; Boston, MA. 003366



PRIDOPIDINE

AMT-130
WVE-003
ZFP-TFs



Comp-43

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**

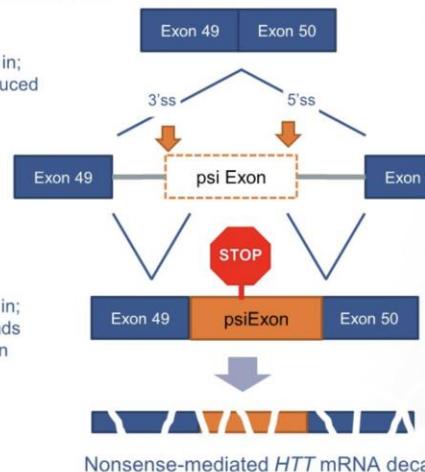
Avantage théorique: administration orale, aisée, plus modulable. Trois dosages disponibles.

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

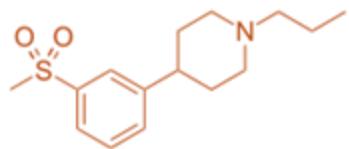
Recrutement phase II aux USA par la FDA (demande de données supplémentaires) à nouveau autorisé.

PTC-518

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



ORAL



PRIDOPIDINE

AMT-130

WVE-003

ZFP-TFs

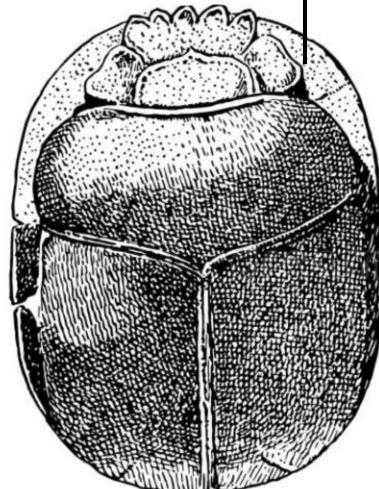
VIRAL

PL

GENE SILENCING

NEUROPROTECTEUR/ANTIAPOPTIQUE

INHIBITEUR



ORAL

Comp-43

PROTEINES G

DES

ANX005

ANTICORPS ANTI-C1Q

IV



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.

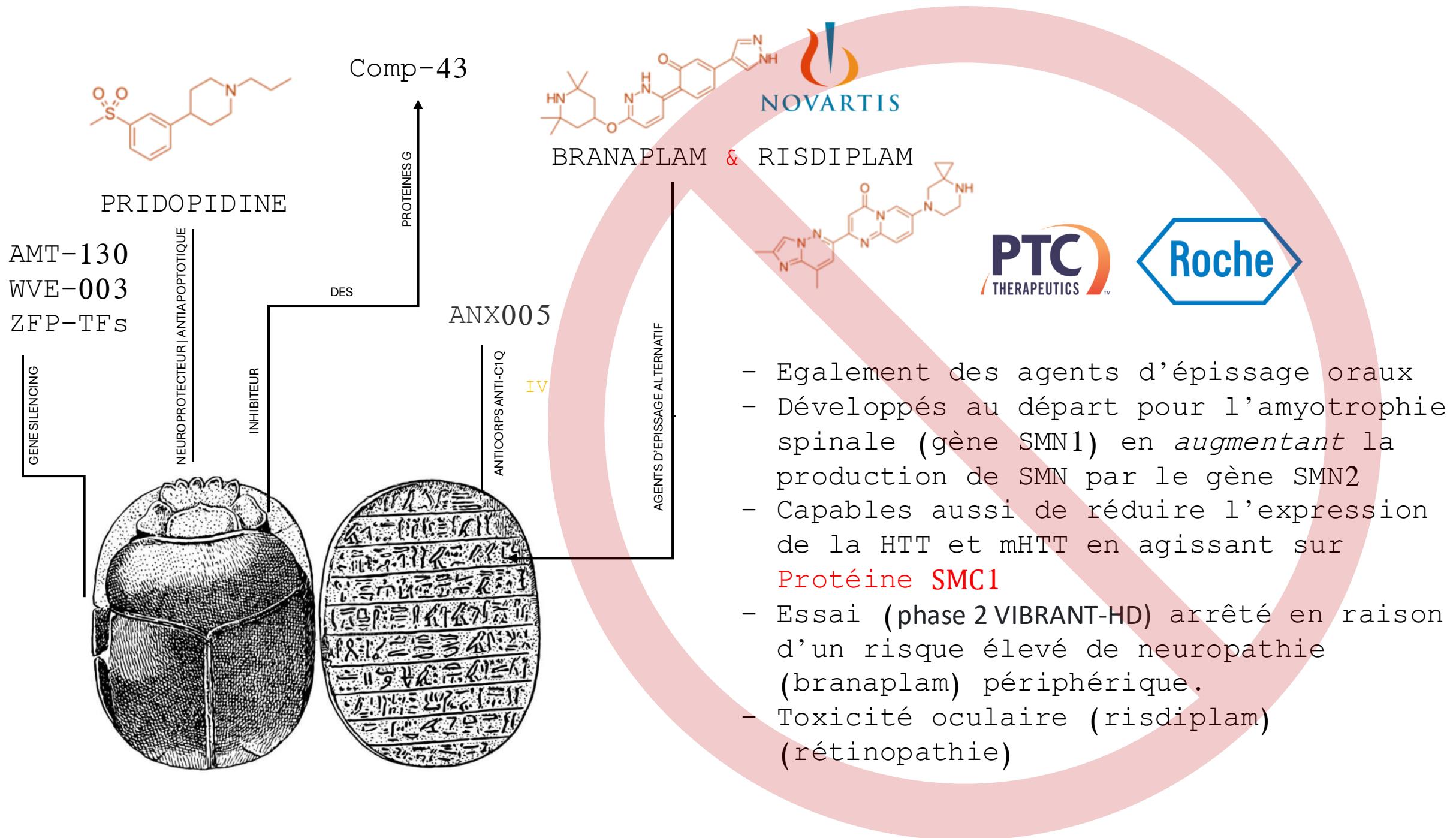
Double mécanisme intéressant en théorie.

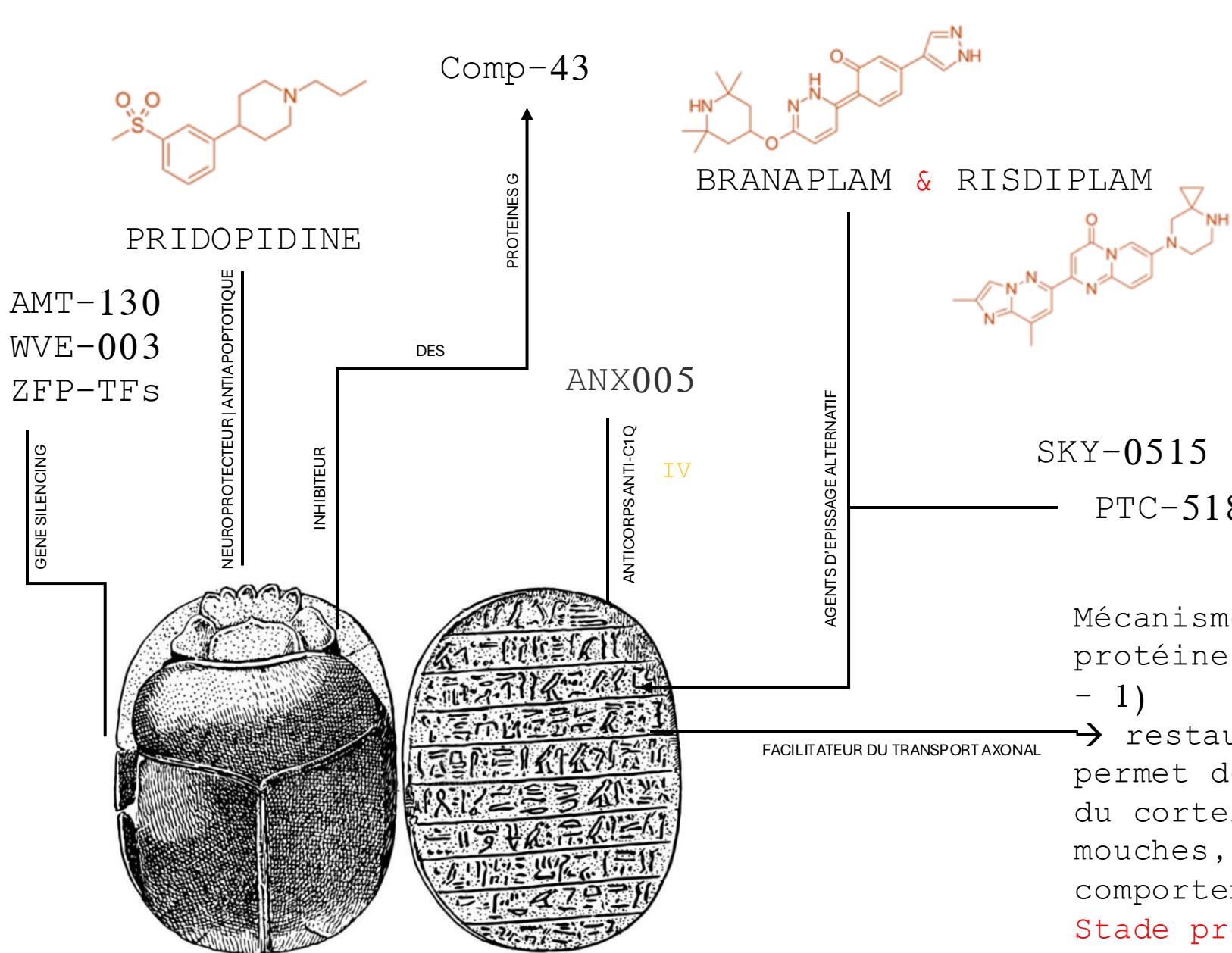
Phase I en cours. Phase II/III en cours.

AGENTS D'EPISSAGE ALTERNATIF

SKY-0515



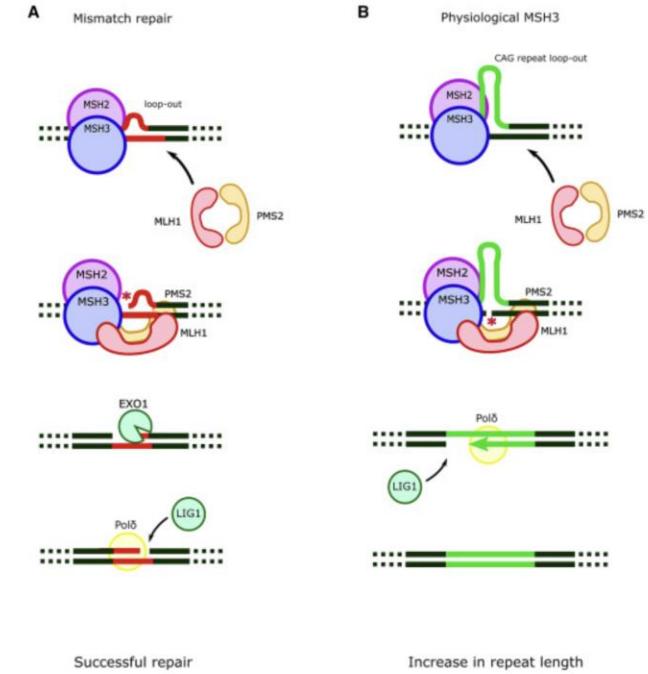
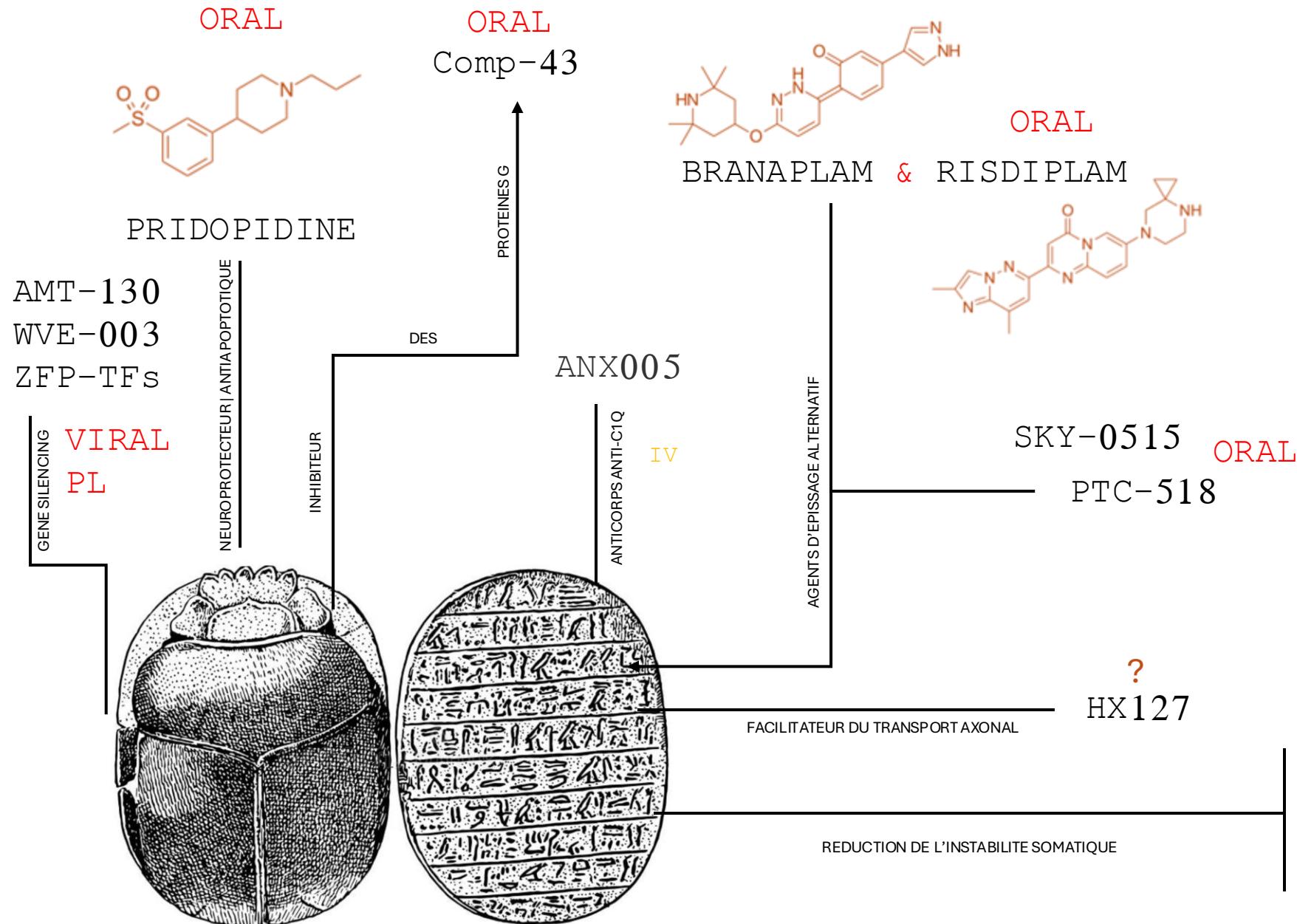




Mécanisme original: inhibition de la protéine ATP1 (acylprotéine thioesterase - 1)
 → restaure le trafic axonal vésiculaire et permet de restaurer le transport du BDNF du cortex vers le striatum (in vitro, mouches, puis souris avec résultats comportementaux +)
 Stade préclinique | bon profil de sécurité
 Vise un essai phase I en 2026

HuntX Pharma
 Start-up française





TRIPLET
THERAPEUTICS

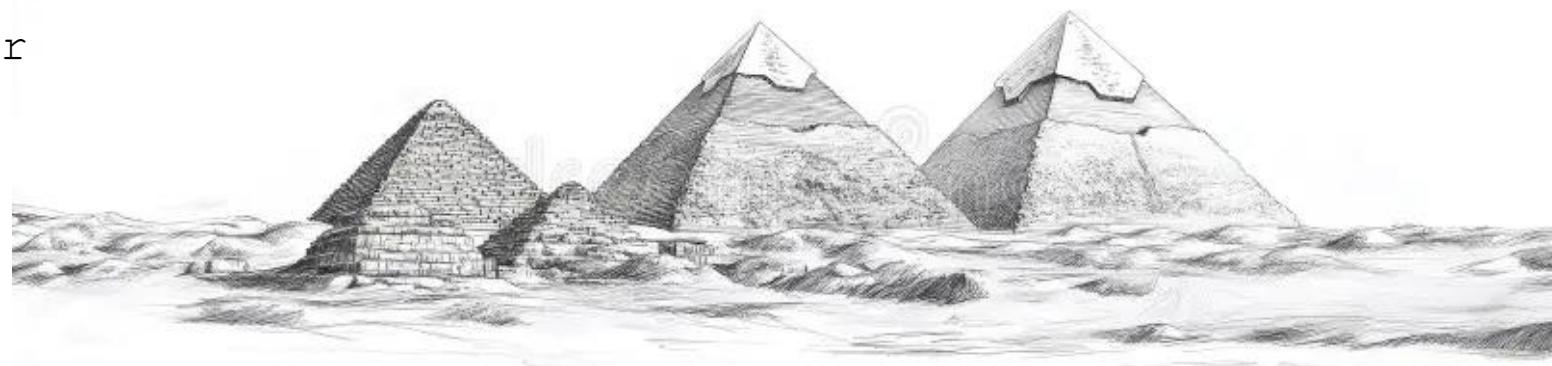
LoQus23
THERAPEUTICS

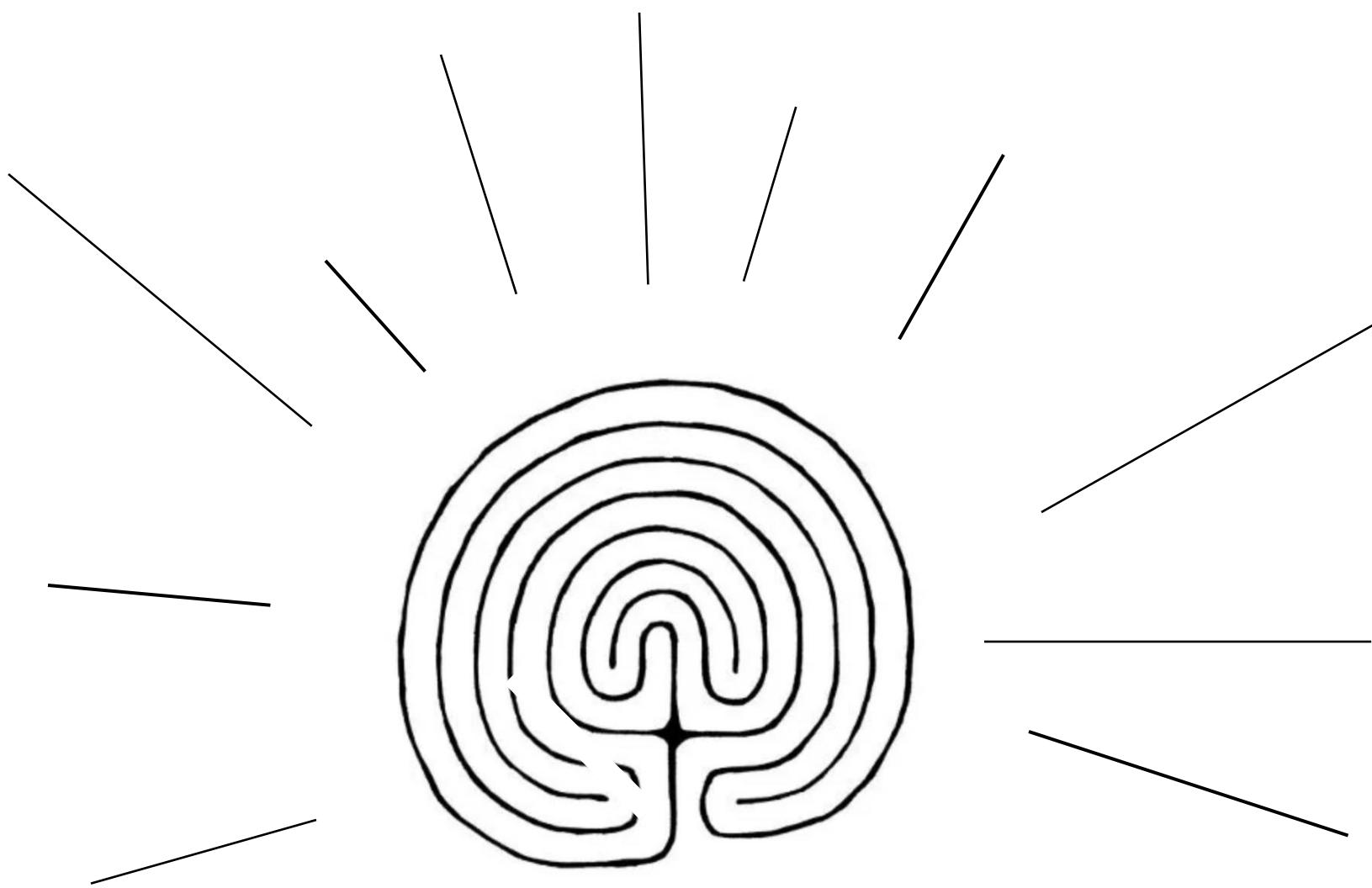
Anti-MSH3
Anti-MutS β
Moduler p-53

→ Phase I prévues pour 2026

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 épice (pipérine !)
- Ne pas fumer/boire/se droguer





Question time

