



Actualités thérapeutiques dans la Maladie de Huntington

Retour sur la Conférence
EHA - 2025 & plus encore !

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

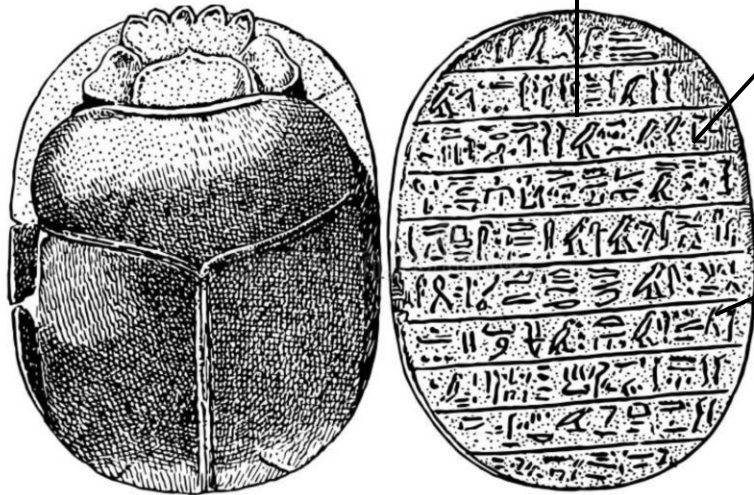


Espoirs & Ecueils

Introduction &
physiopathologie

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/DNND.S163808. PMID: 30881191; PMCID: PMC6413743.



★ Espoirs & écueils

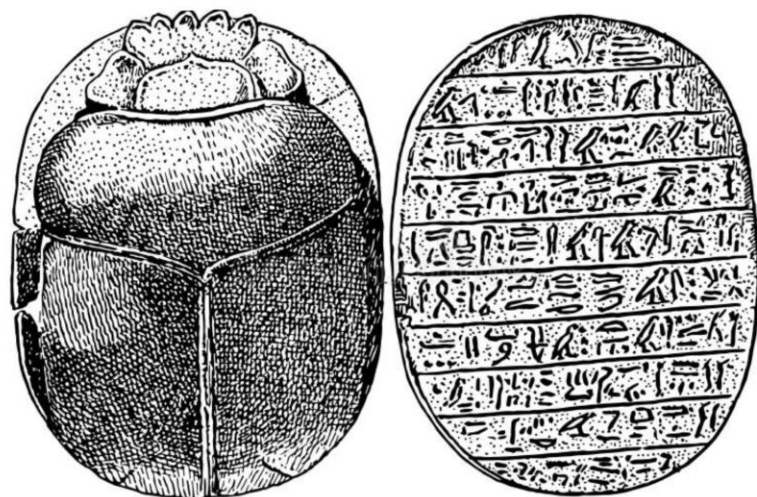
... écueils !

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.

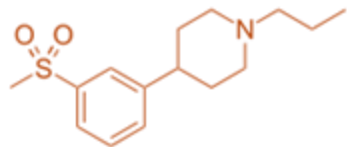




Actualités thérapeutiques dans la
Maladie de Huntington en MMXXV



ORAL



PRIDOPIDINE

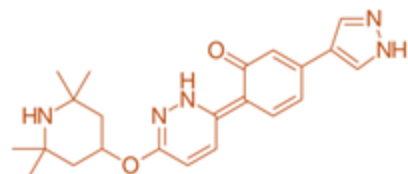
ORAL

Comp-43

PROTEINES G

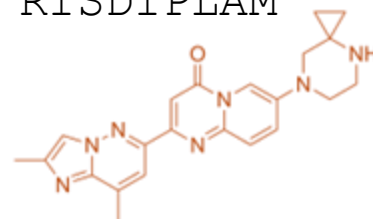
DES

ANX005



ORAL

BRANAPLAM & RISDIPLAM



AMT-130
WVE-003
ZFP-TFs

GENE SILENCING

VIRAL
PL

NEUROPROTECTEUR | ANTIAPOPTOTIQUE

INHIBITEUR

ANTICORPS ANTI-C1Q

IV

AGENTS D'EPISSAGE ALTERNATIF

SKY-0515

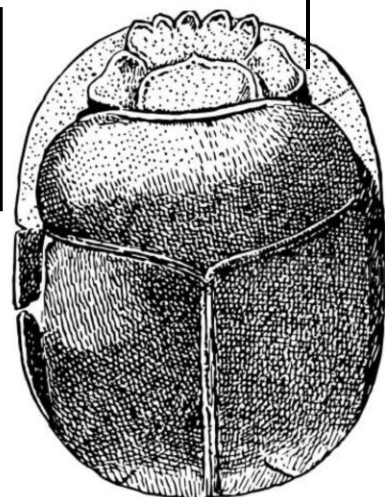
ORAL

PTC-518

?

HX127

FACILITATEUR DU TRANSPORT AXONAL



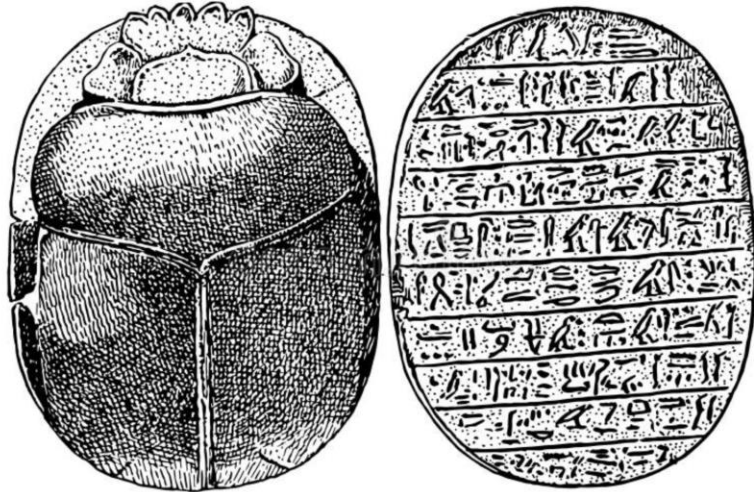
Actualités thérapeutiques dans la
Maladie de Huntington en MMXXIV



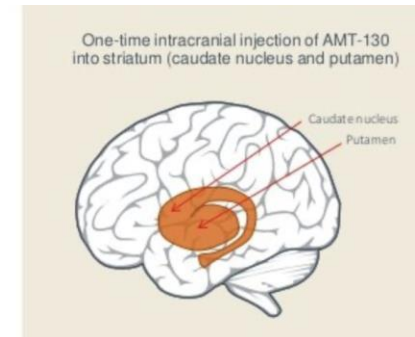
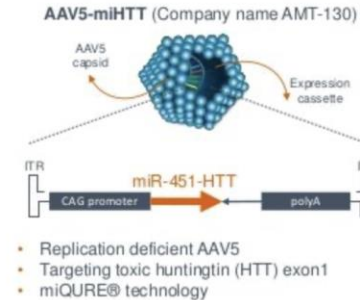
uniQure

AMT-130

GENE SILENCING



- > 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)

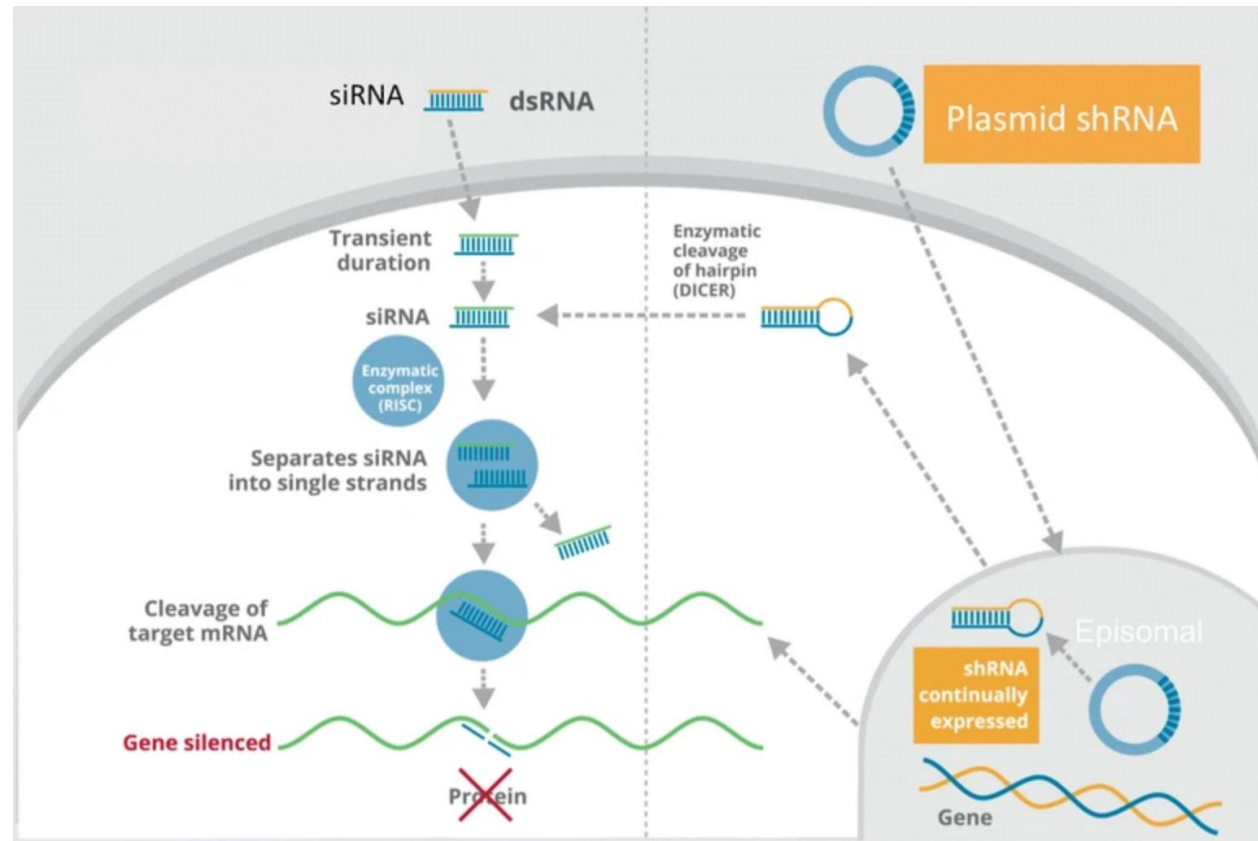
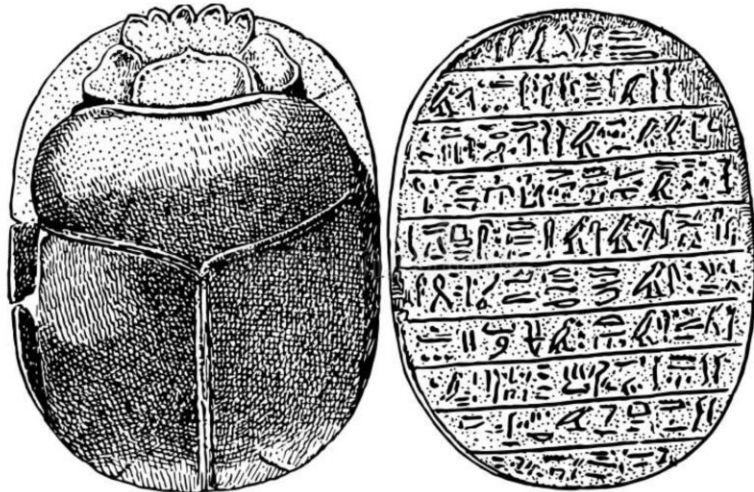


Actualités thérapeutiques dans la
Maladie de Huntington en MMXXV

uniQure

AMT-130

GENE SILENCING

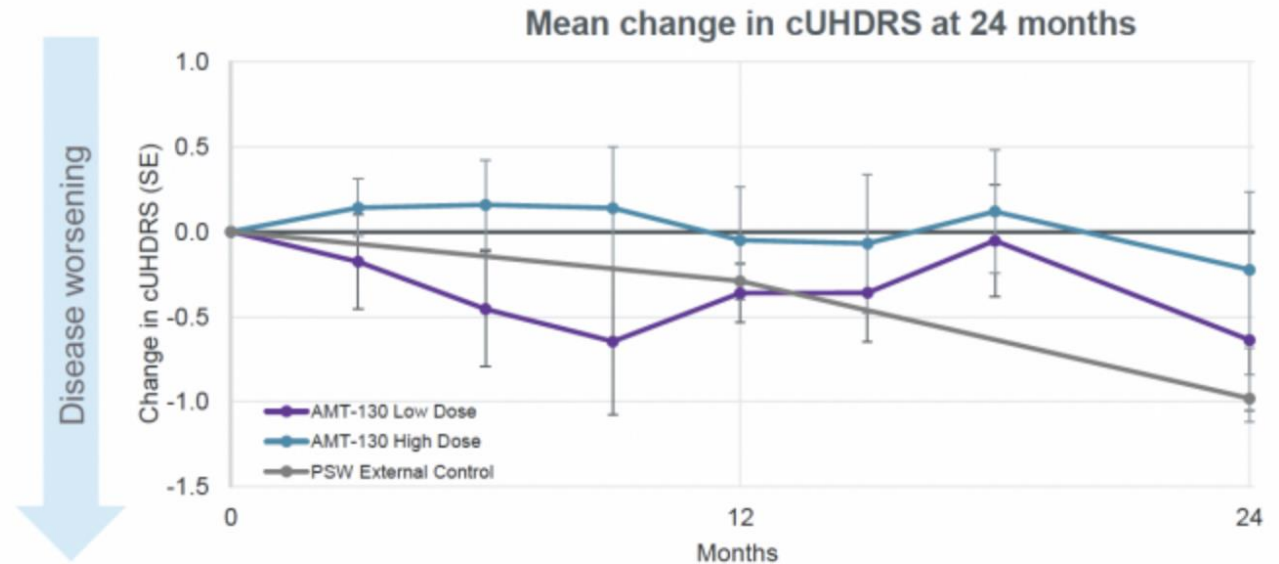
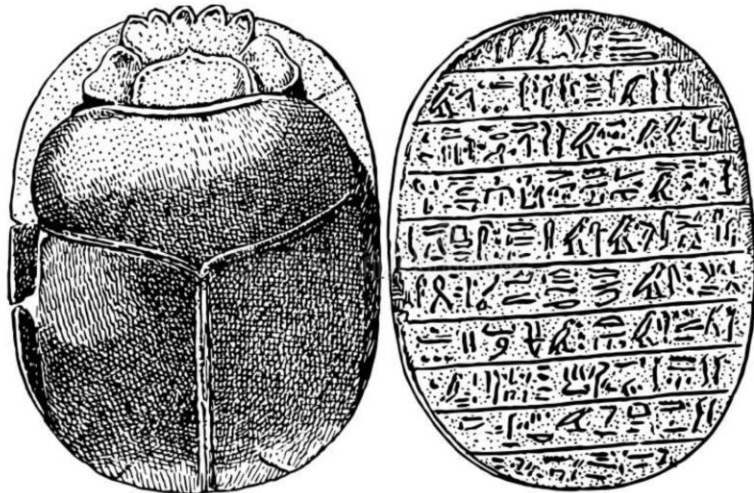


Actualités thérapeutiques dans la
Maladie de Huntington en MMXXV

uniQure

AMT-130

GENE SILENCING



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

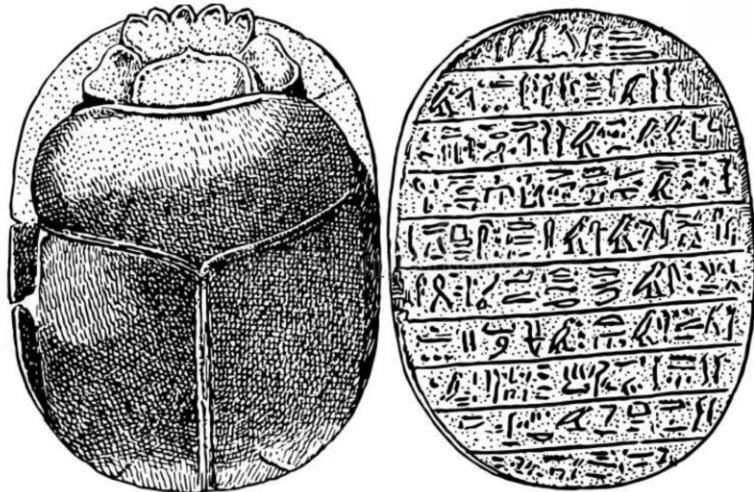


Actualités thérapeutiques dans la
Maladie de Huntington en MMXXV

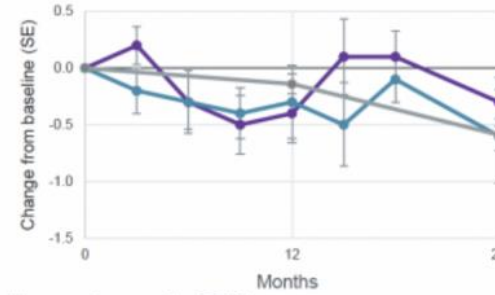
uniQure

AMT-130

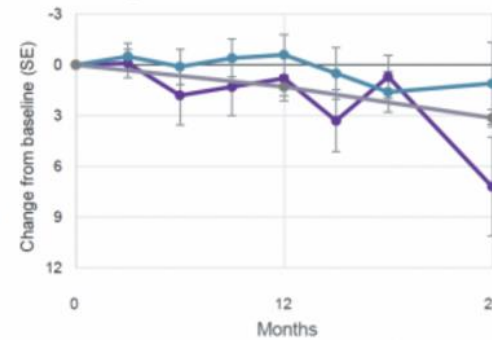
GENE SILENCING



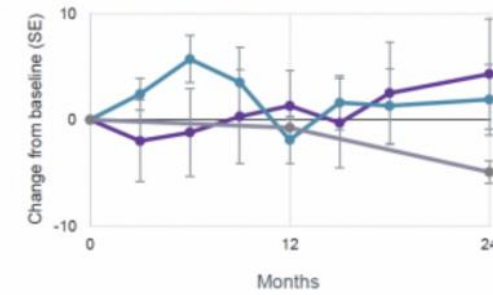
Mean change in TFC



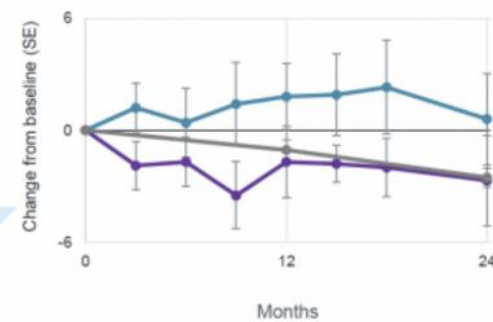
Mean change in TMS



Mean change in SWRT



Mean change in SDMT



AMT-130 High Dose
AMT-130 Low Dose
PSW External Control

Disease worsening

Disease worsening

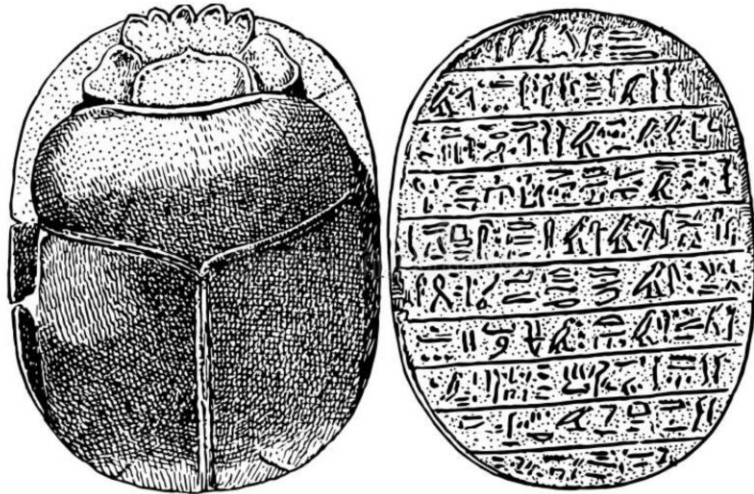


Actualités thérapeutiques dans la
Maladie de Huntington en MMXXV

uniQure

AMT-130

GENE SILENCING



- > 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'

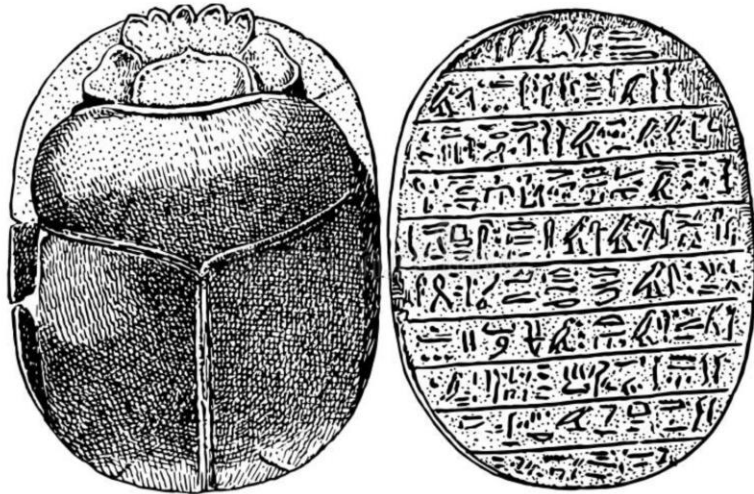


Actualités thérapeutiques dans la
Maladie de Huntington en MMXXV

uniQure

GENE SILENCING

AMT-130



- > Deuxième moitié de l'étude en open label
- > Petit groupes (loi des grands nombres!)
- > Mécanisme = Tominersen
- > Doses faibles \propto 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?



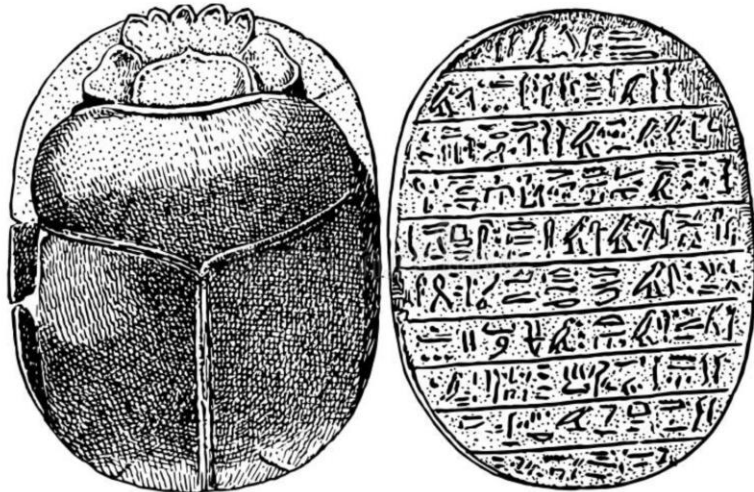
Actualités thérapeutiques dans la
Maladie de Huntington en MMXXV



WAVETM
LIFE SCIENCES

WVE-003

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

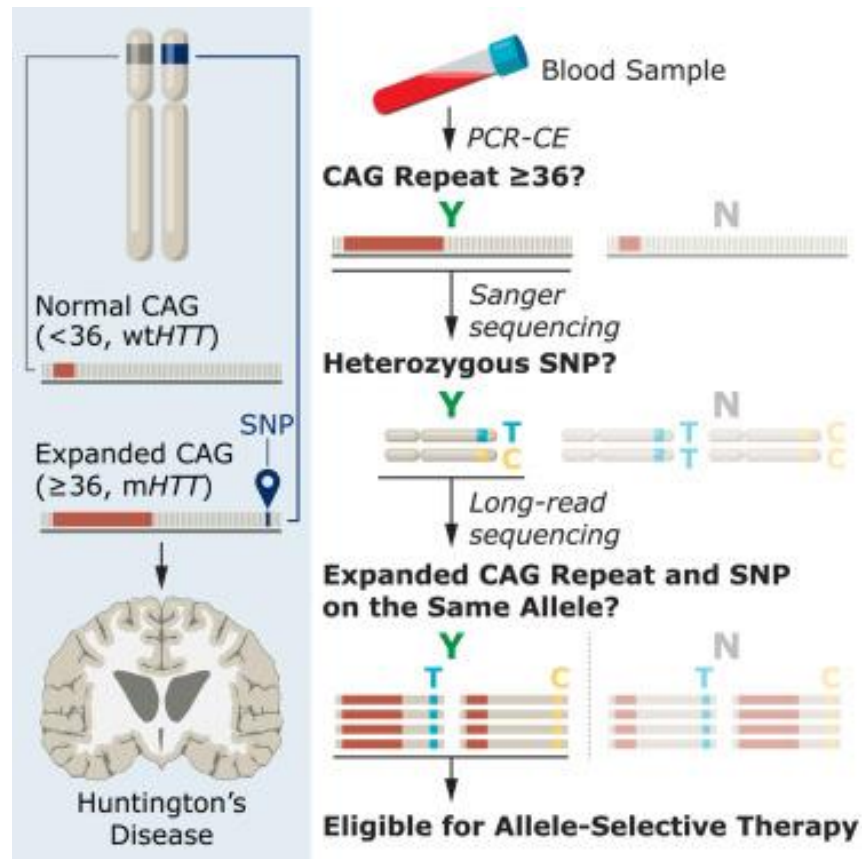
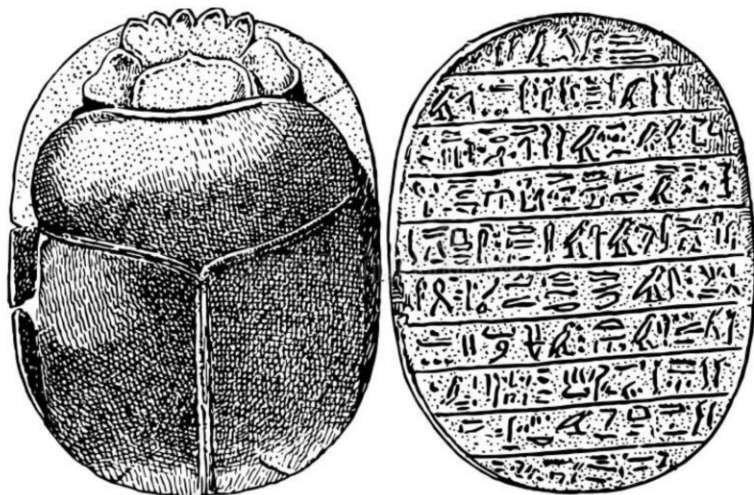
Actualités thérapeutiques dans la
Maladie de Huntington en MMXXV





WAVETM
LIFE SCIENCES

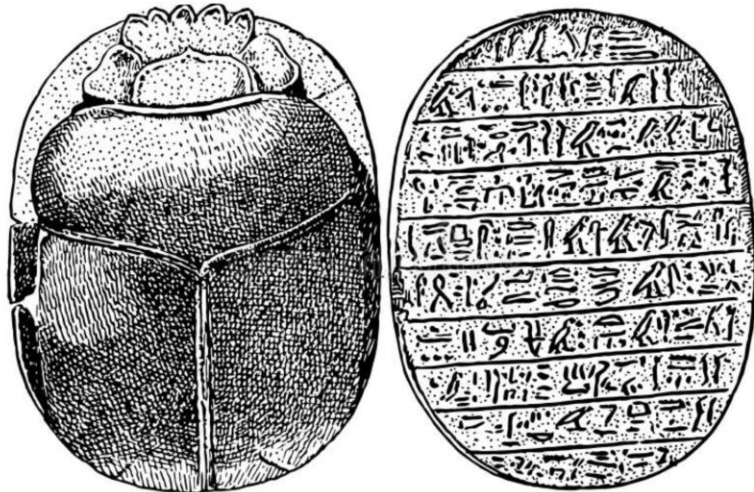
WVE-003



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



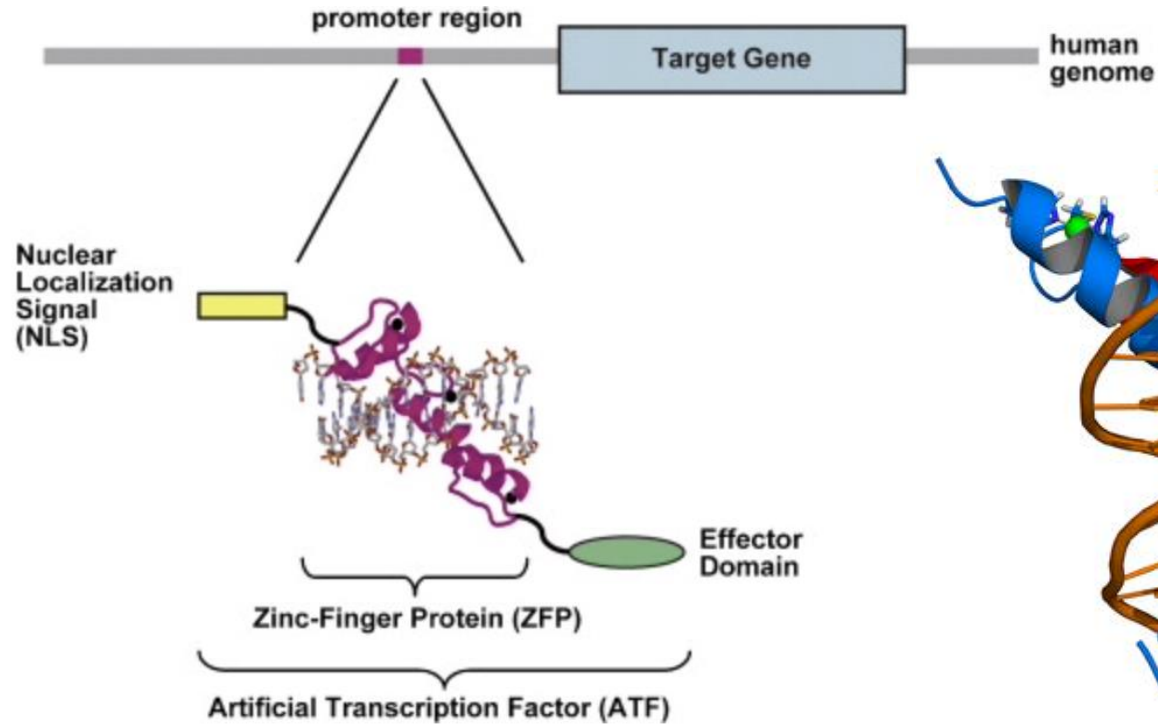
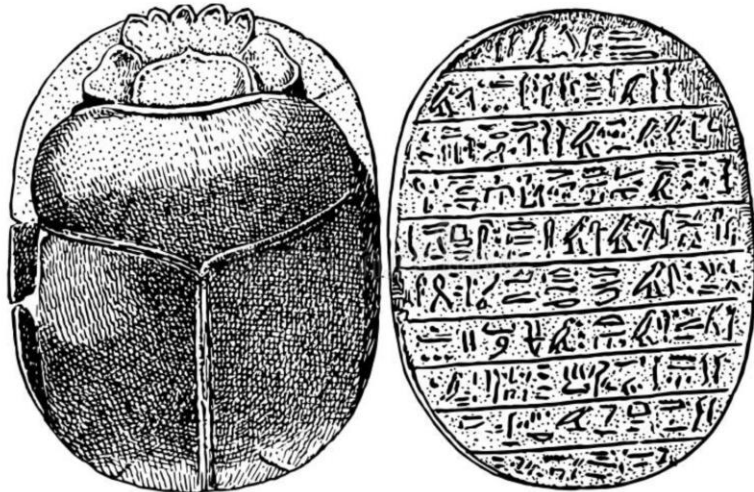
Actualités thérapeutiques dans la
Maladie de Huntington en MMXXV

Sangamo
THERAPEUTICS

タケダ

Takeda

SELECTIVE
GENE SILENCING

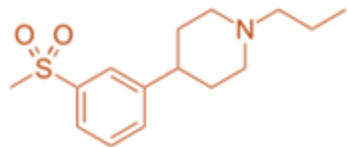


Zeitler B, Froelich S, Marlen K, Shivak DA, Yu Q, Li D, Pearl JR, Miller JC, Zhang L, Paschon DE, Hinkley SJ, Ankoudinova I, Lam S, Guschin D, Kopan L, Cherone JM, Nguyen HB, Qiao G, Ataei Y, Mendel MC, Amora R, Surosky R, Laganieri J, Vu BJ, Narayanan A, Sedaghat Y, Tillack K, Thiede C, Gärtner A, Kwak 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.



Actualités thérapeutiques dans la
Maladie de Huntington en MMXXV

ORAL



PRIDOPIDINE

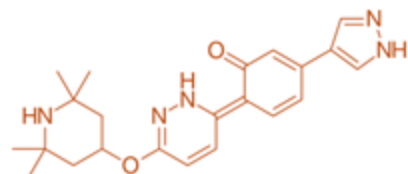
ORAL

Comp-43

PROTEINES G

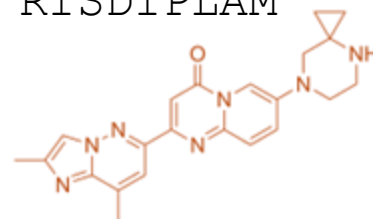
DES

ANX005



ORAL

BRANAPLAM & RISDIPLAM



AMT-130
WVE-003
ZFP-TFs

GENE SILENCING

VIRAL
PL

NEUROPROTECTEUR | ANTIAPOPTOTIQUE

INHIBITEUR

ANTICORPS ANTI-C1Q

IV

AGENTS D'EPISSAGE ALTERNATIF

SKY-0515

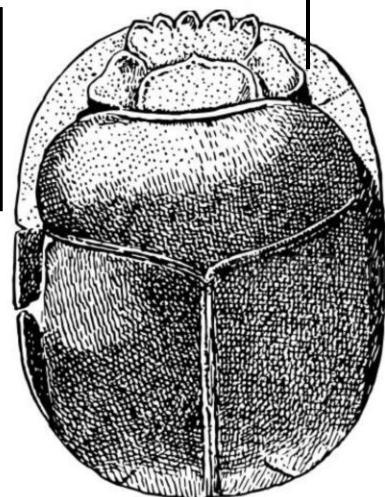
ORAL

PTC-518

?

HX127

FACILITATEUR DU TRANSPORT AXONAL



Actualités thérapeutiques dans la
Maladie de Huntington en MMXXIV



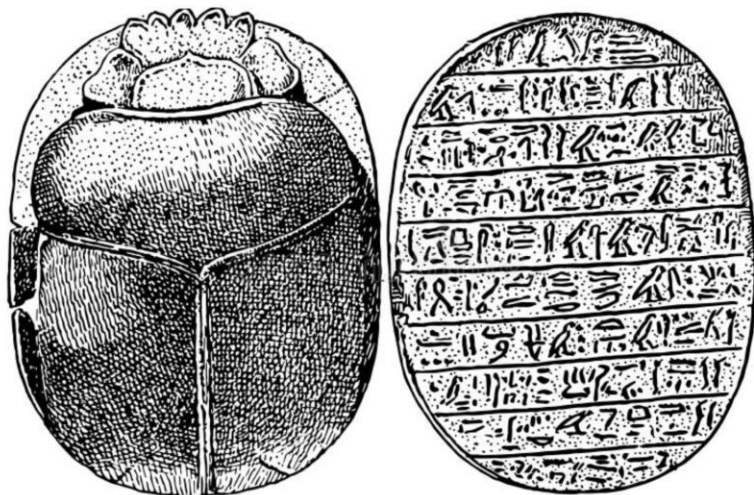


PRIDOPIDINE

AMT-130
WVE-003
ZFP-TFs

GENE SILENCING

NEUROPROTECTEUR | ANTIAPOPTOTIQUE



- **Pridopidine** (PL101) agoniste des récepteurs sigma-1, développé par *Prilenia^o 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

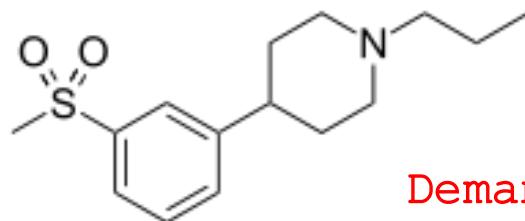
Luana Naia, Philip Ly [...] A. Cristina Rego
Neurotherapeutics (2021)

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)

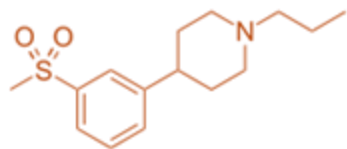
A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of pridopidine in Huntington's disease

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



Demande approbation EMA en cours

→ Pas miraculeux, mais mieux que rien



PRIDOPIDINE

AMT-130

WVE-003

ZFP-TFs

GENE SILENCING

NEUROPROTECTEUR | ANTIAPOPTOTIQUE

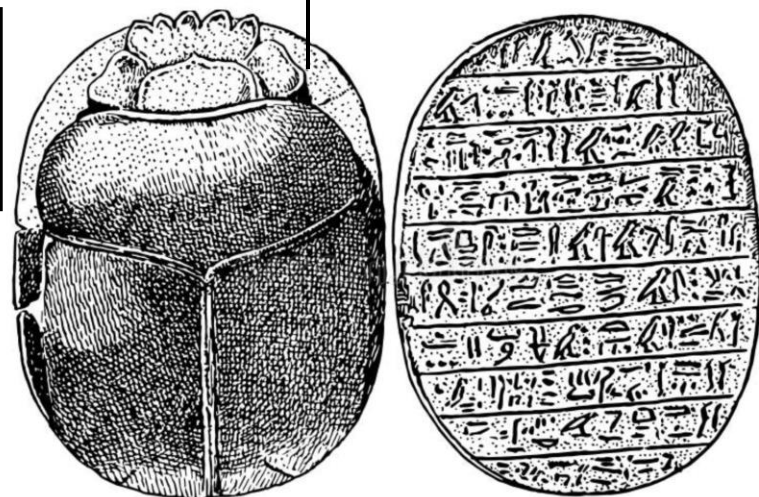
INHIBITEUR

DES

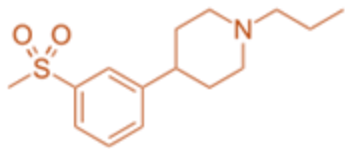
PROTEINES G

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

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 ?

AMT-130
WVE-003
ZFP-TFs

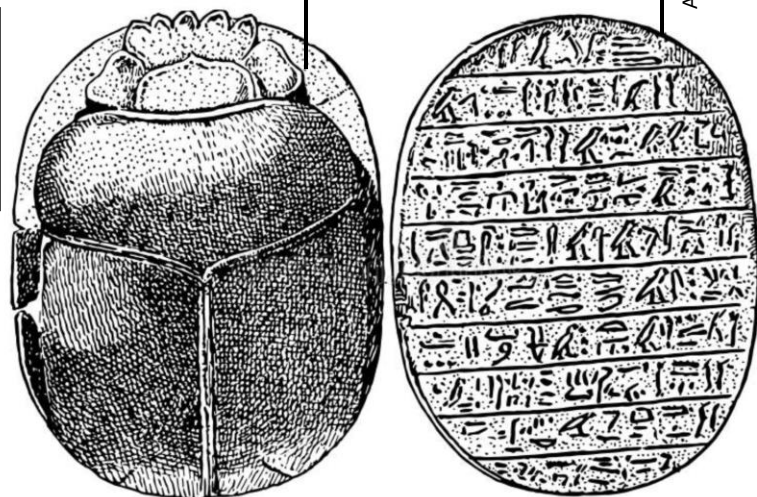
GENE SILENCING

NEUROPROTECTEUR | ANTIAPOPTOTIQUE

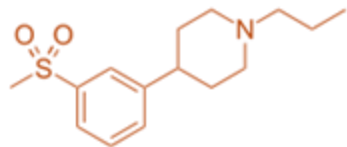
INHIBITEUR

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

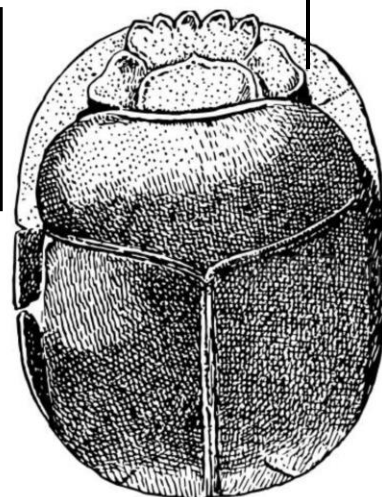
ANTICORPS ANTI-C1Q

INHIBITEUR

NEUROPROTECTEUR | ANTIAPOPTOTIQUE

AMT-130
WVE-003
ZFP-TFs

GENE SILENCING



AGENTS D'EPISSAGE ALTERNATIF

PTC-518

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**

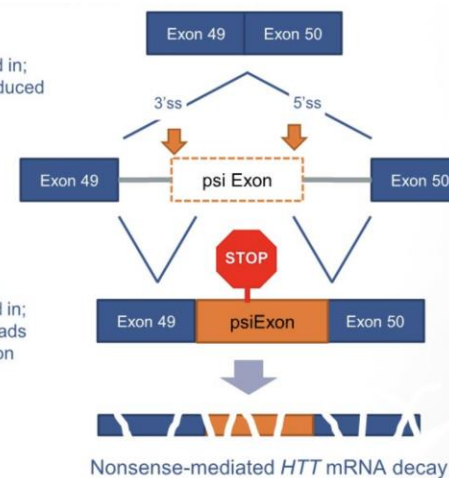
Avantage théorique: administration orale, aisée, plus modulable. Trois dosages disponibles.

Données de sécurité chez l'animal... sur trois mois !
Recrutement phase II aux USA par la FDA (demande de données supplémentaires) à nouveau autorisé.

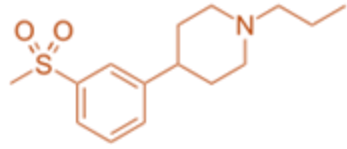


No compound
Pseudoexon is not spliced in;
full length HTT protein is produced

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



ORAL



PRIDOPIDINE

ORAL

Comp-43

PROTEINES G

DES

ANX005

INHIBITEUR

NEUROPROTECTEUR | ANTIAPOPTOTIQUE

ANTICORPS ANTI-C1Q

IV

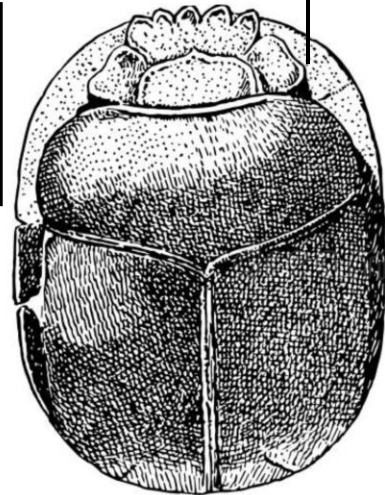
AGENTS D'ÉPISSAGE ALTERNATIF

SKY-0515

AMT-130
WVE-003
ZFP-TFs

GENE SILENCING

VIRAL
PL



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.

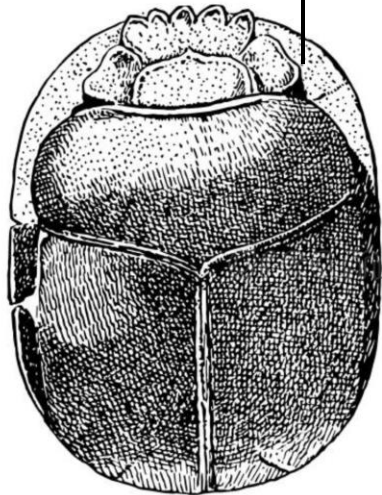
Phase I en cours. Phase II/III en cours.



AMT-130
WVE-003
ZFP-TFs

GENE SILENCING

PRIDOPIDINE



NEUROPROTECTEUR | ANTIAPOPTOTIQUE

INHIBITEUR

DES

Comp-43

PROTEINES G

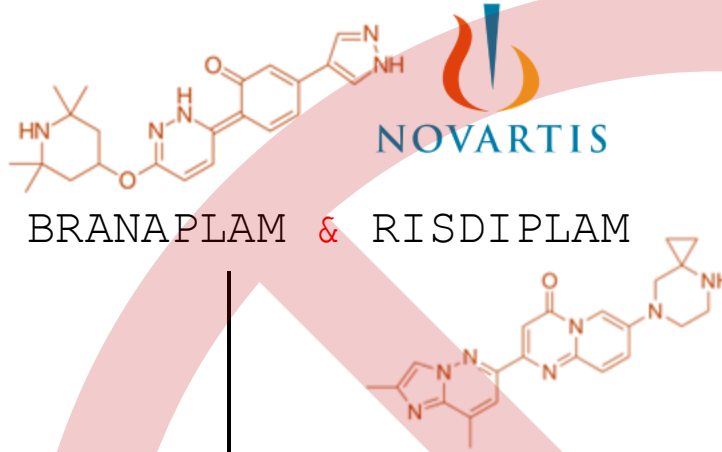
ANX005

ANTICORPS ANTI-C1Q

IV



AGENTS D'ÉPISSAGE ALTERNATIF

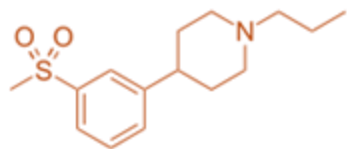


NOVARTIS

PTC
THERAPEUTICS

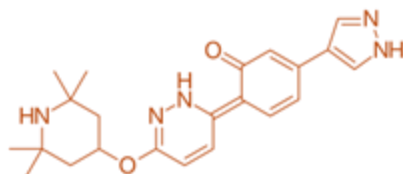
Roche

- 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)

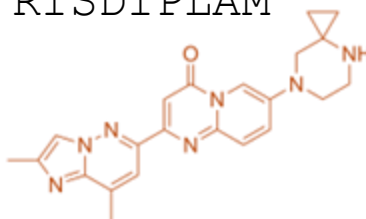


PRIDOPIDINE

Comp-43



BRANAPLAM & RISDIPLAM



HuntX Pharma
Start-up française



HX127

AMT-130
WVE-003
ZFP-TFs

GENE SILENCING

NEUROPROTECTEUR | ANTIAPOPTOTIQUE

INHIBITEUR

DES

PROTEINES G

ANX005

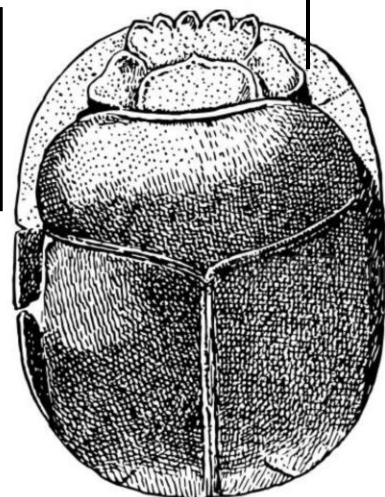
ANTICORPS ANTI-C1Q

IV

AGENTS D'EPISSAGE ALTERNATIF

SKY-0515

PTC-518



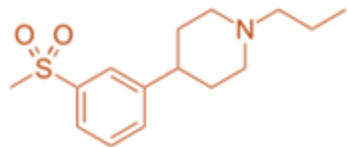
FACILITEUR DU TRANSPORT AXONAL

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
Vise un essai phase I en 2026

ORAL



PRIDOPIDINE

ORAL
Comp-43

PROTEINES G

DES

ANX005

ANTICORPS ANTI-C1Q

IV

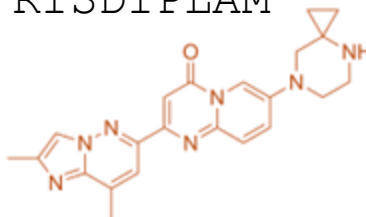
AGENTS D'EPISSAGE ALTERNATIF

FACILITEUR DU TRANSPORT AXONAL

REDUCTION DE L'INSTABILITE SOMATIQUE

ORAL

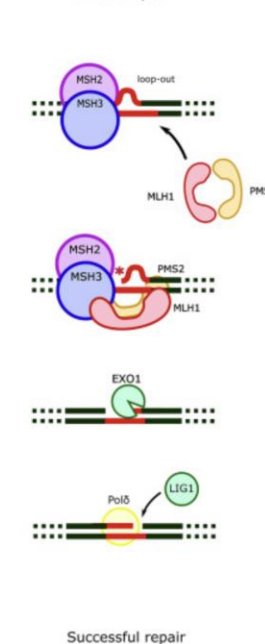
BRANAPLAM & RISDIPLAM



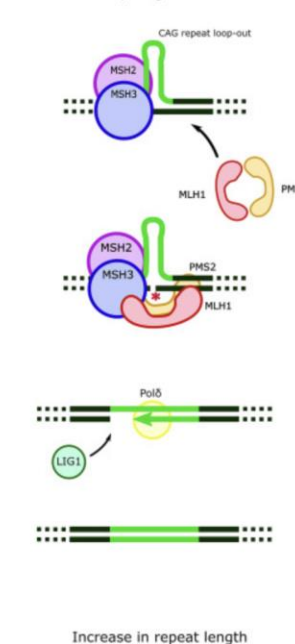
SKY-0515 ORAL
PTC-518

?
HX127

A Mismatch repair



B Physiological MSH3



TRIPLET
THERAPEUTICS

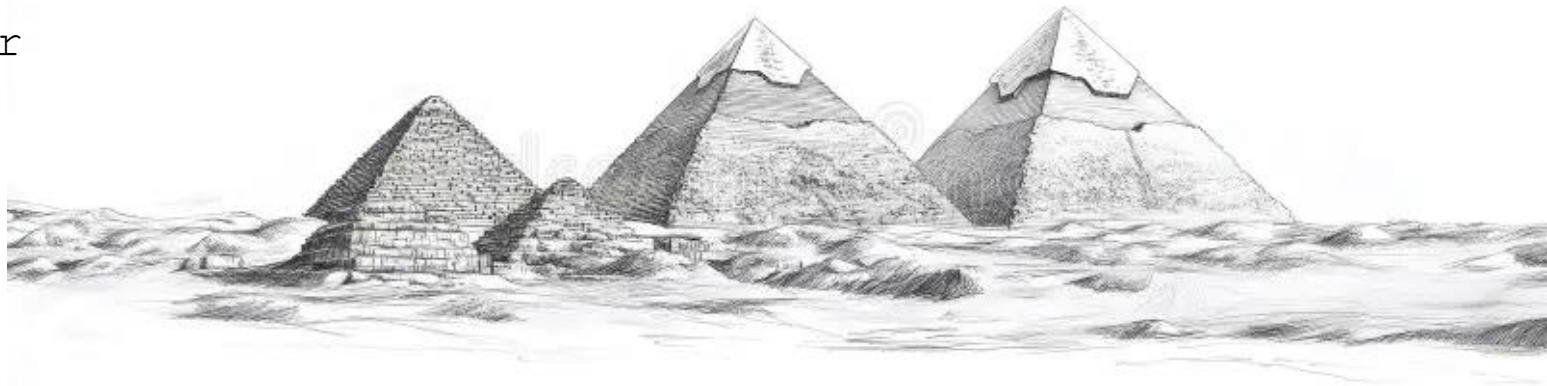
LoQuus23
THERAPEUTICS

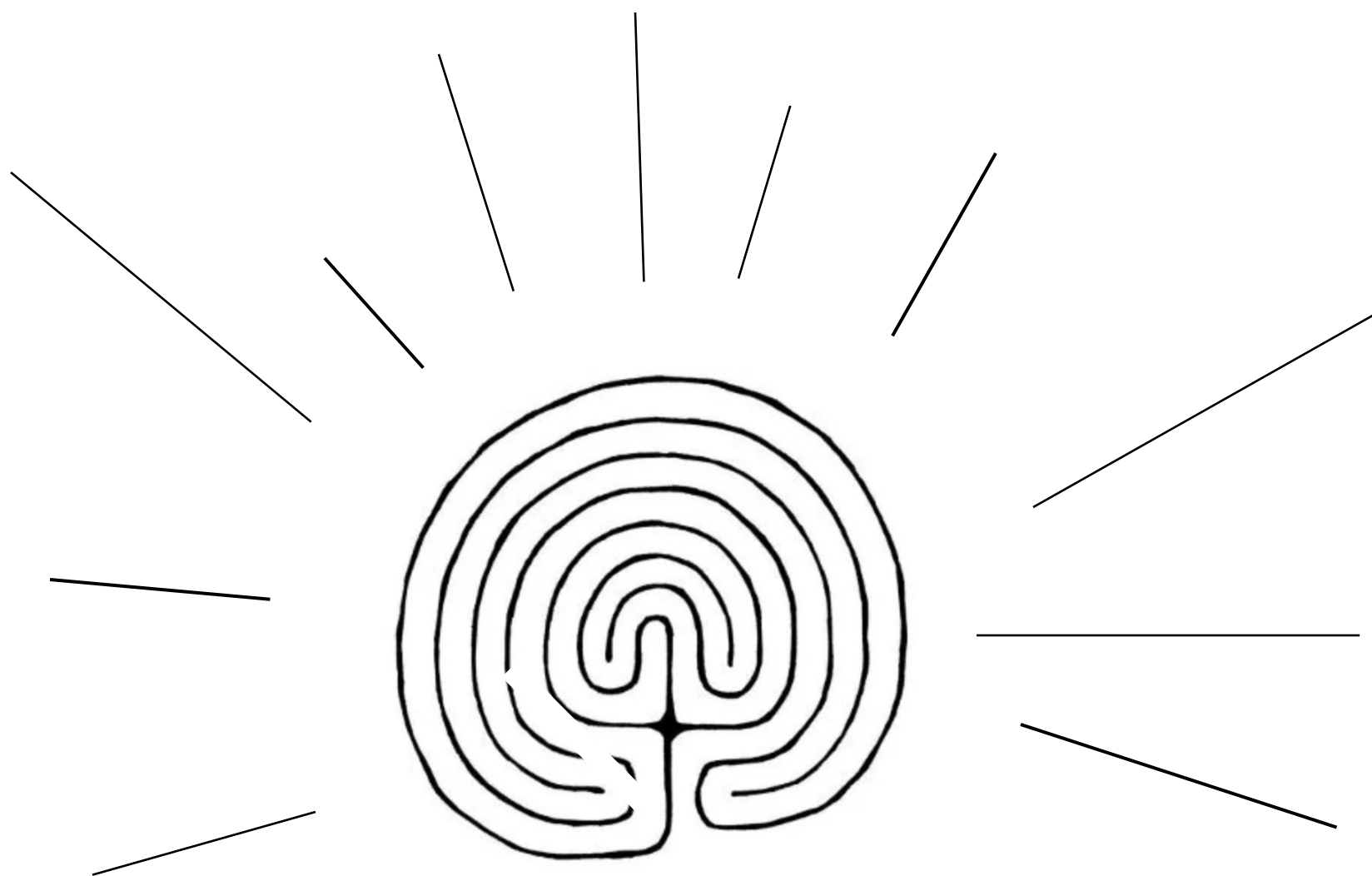
Anti-MSH3
Anti-MutSβ
Moduler p-53

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





Que^stion time