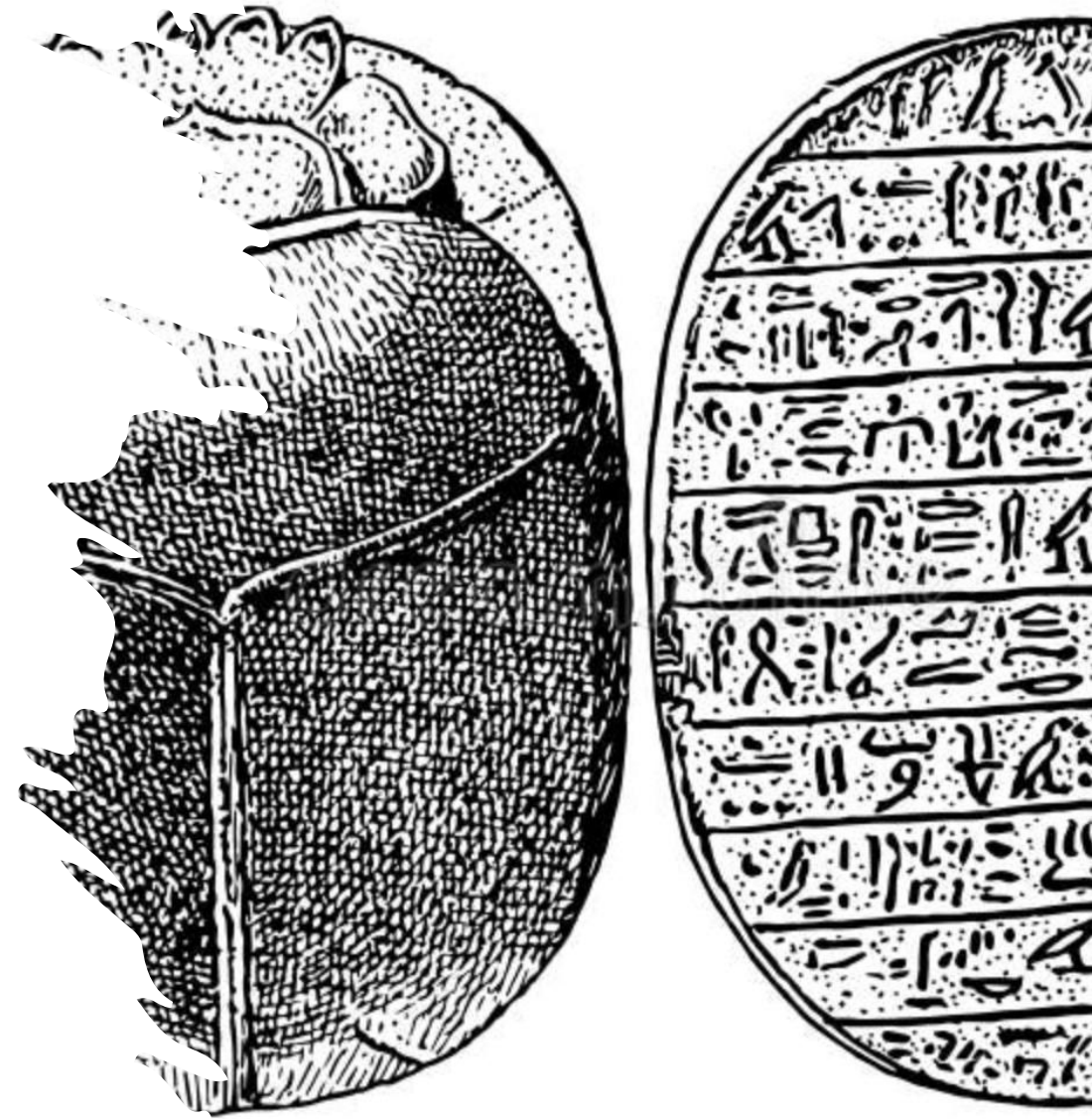




Journée des Maladies Rares
CHU de Liège - Neurologie

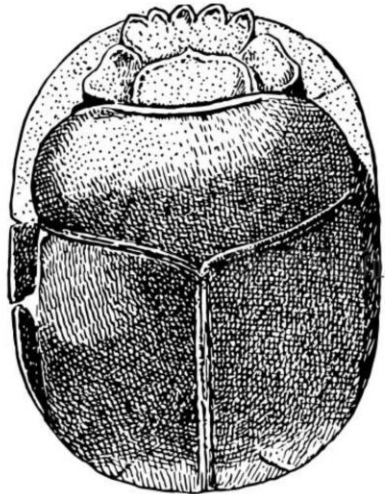
Actualités
thérapeutiques
dans la
Maladie de Huntington

Z. JEDIDI, MD, PhD
ISoSL Valdor - CHU Liège
Référent Convention INAMI-Huntington
Référent Maladies Rares CHU Liège



Espoirs & Ecueils

Introduction &
physiopathologie



Présentation des traitements &
discussion

Conclusion & questions

Actualités thérapeutiques dans la
Maladie de Huntington en MMXXVI

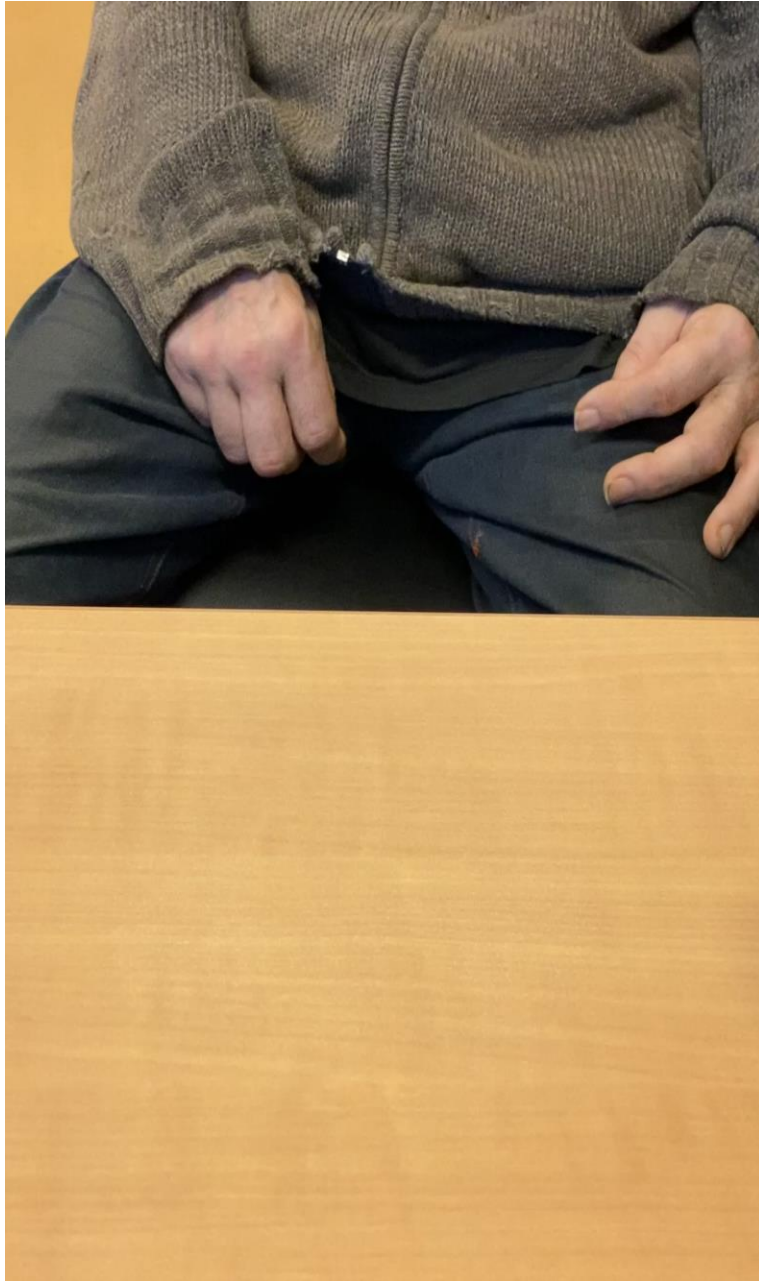
★ Présentation Clinique

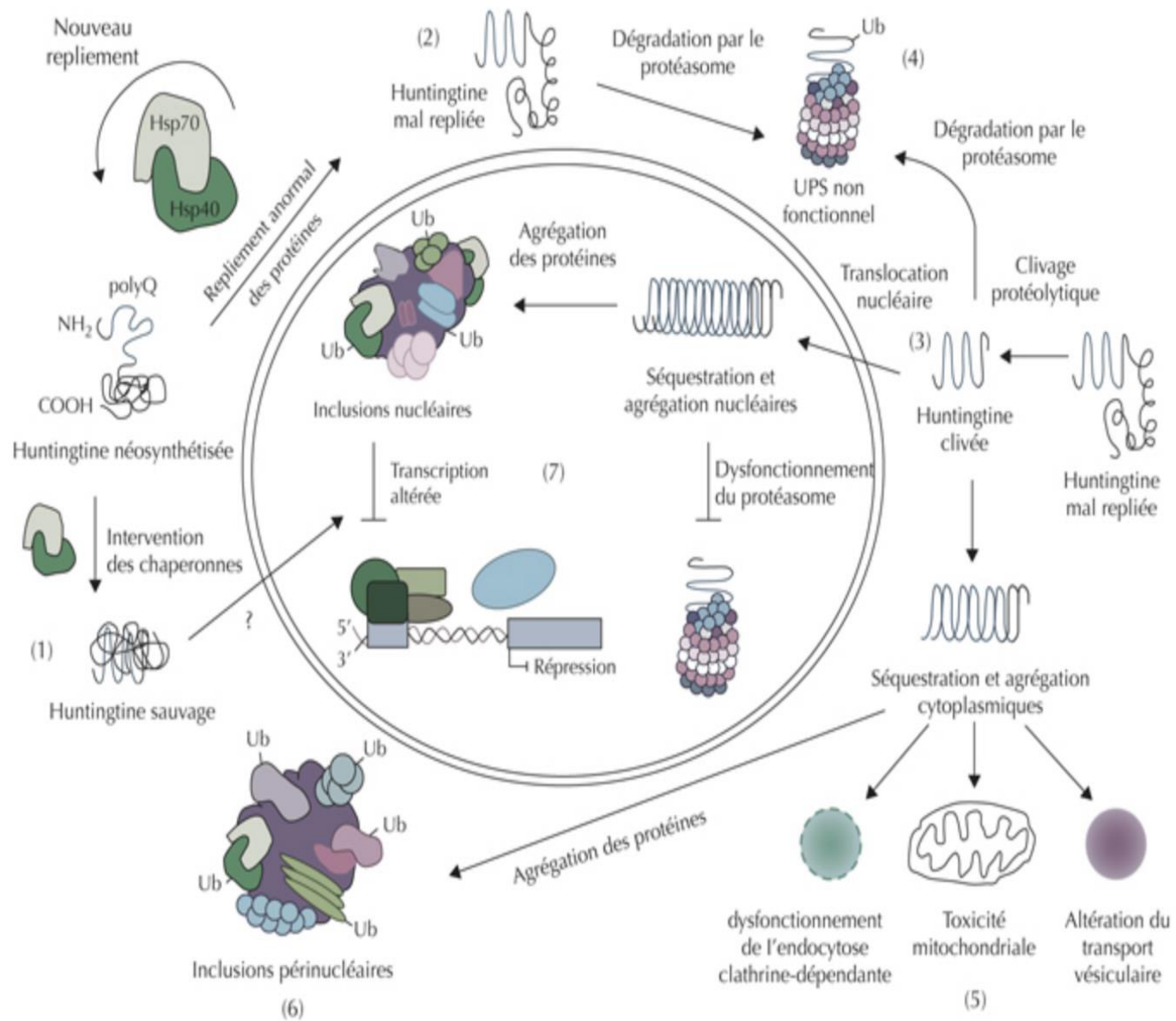
PHYSIOPATHOLOGIE

- 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

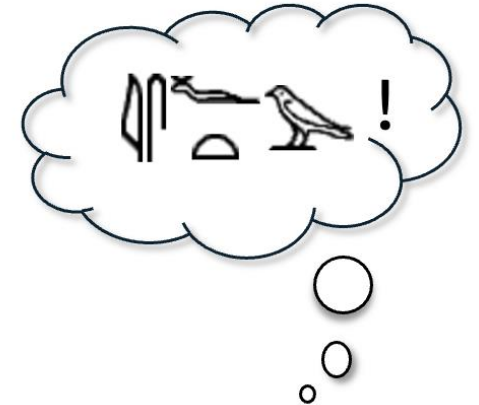
PHYSIOPATHOLOGIE

→ 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

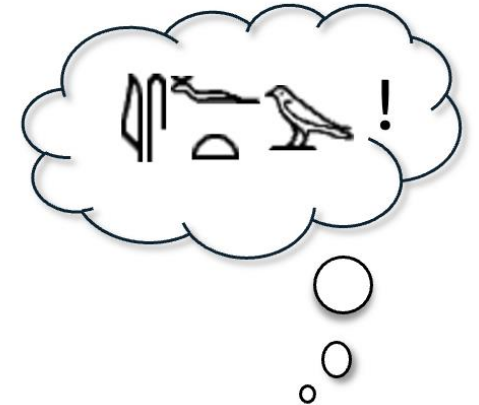
PHYSIOPATHOLOGIE

→ 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

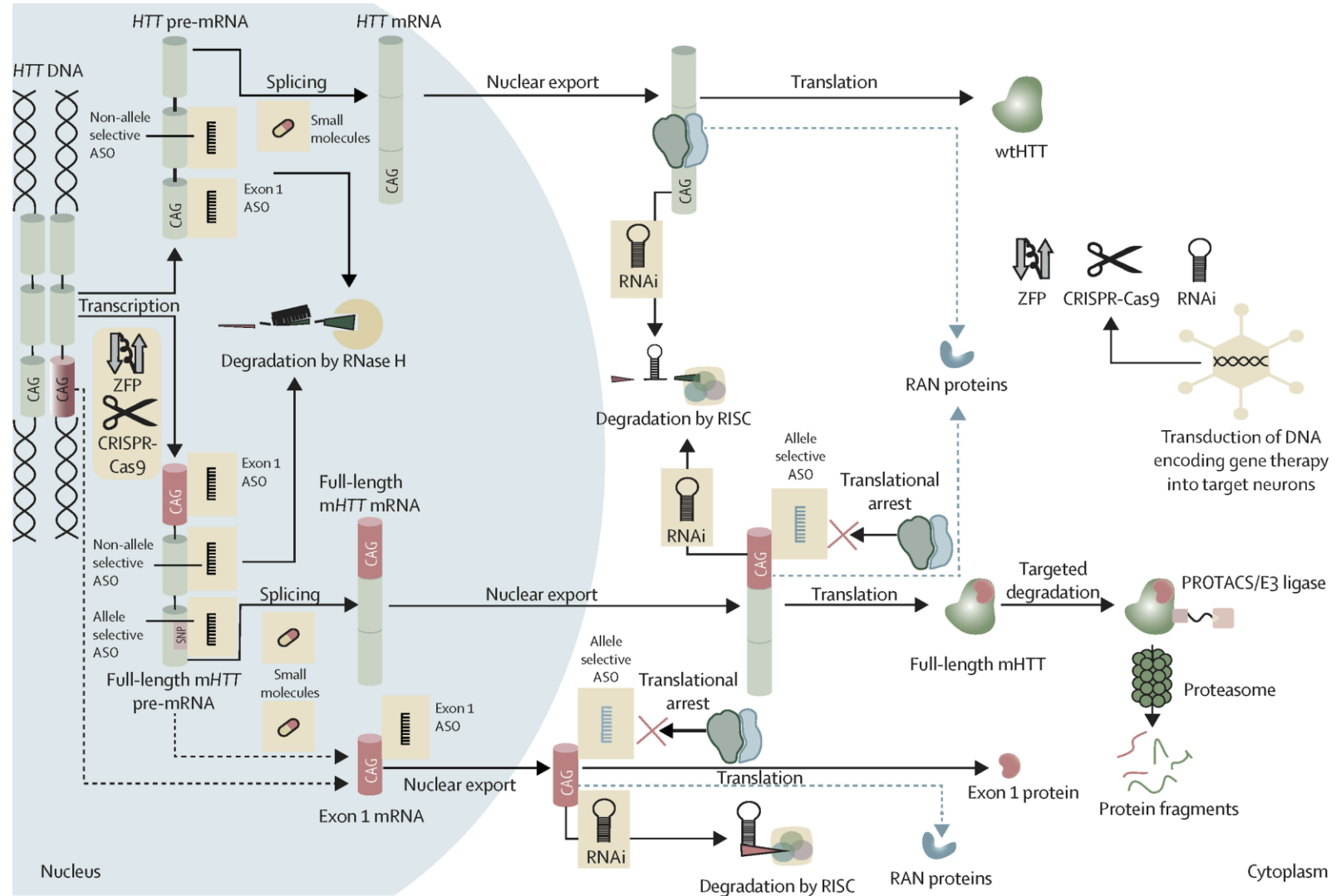
En plus de la quantité totale de protéine mutée et de la sévérité de la mutation (nombre de glutamines portées par la mHTT) intervient aussi le **rapport** entre HTT normale et HTT mutée au sein du neurone.



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.

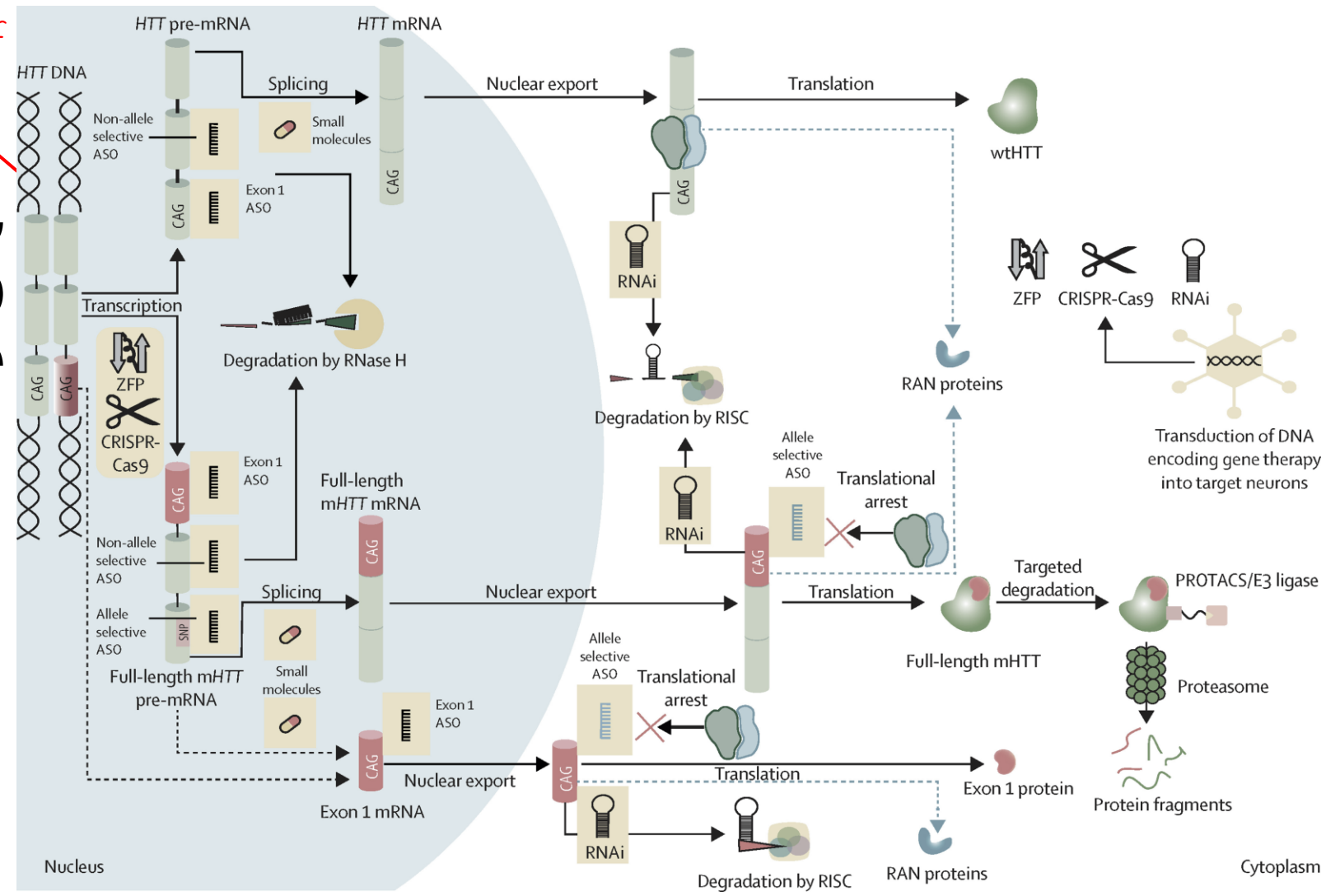
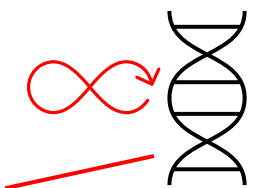
★ Cibles potentielles



★ Cibles potentielles

Inhibiteur
GPR52

Réduction
Instabilité
somatique



★ Pridopidine

★

★ ANX005

★

Inflammation + oxydative 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 sûr



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.



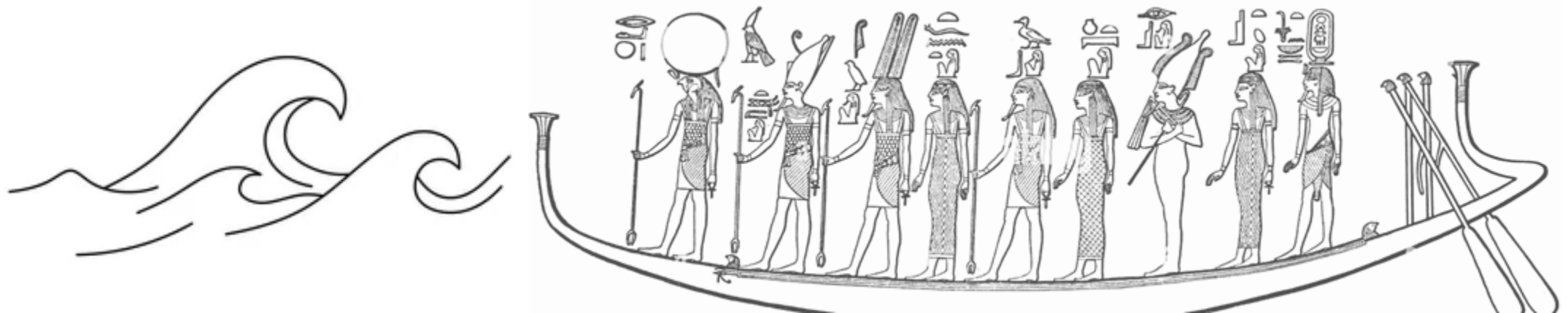
★ Espoirs & écueils

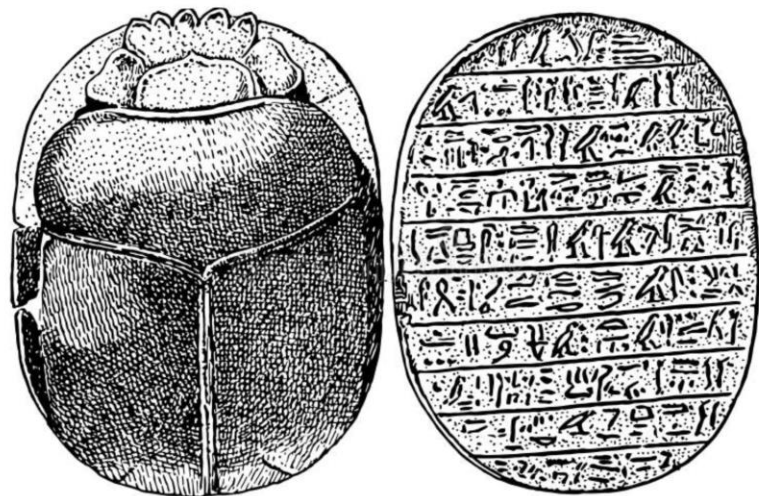


Cubo E, Martinez-Horta SI, Santalo FS, Descalls AM, Calvo S, Gil-Polo C, Muñoz I, Llano K, Mariscal N, Diaz D, Gutierrez A; European HD Network. Clinical manifestations of homozygote allele carriers in Huntington disease. Neurology. 2019 Apr 30;92(18):e2101-e2108. doi: 10.1212/WNL.0000000000007147. Epub 2019 Mar 13. PMID: 30867264.

... 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

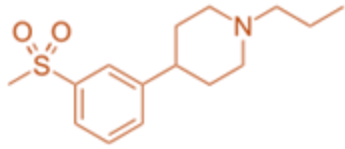




Actualités thérapeutiques dans la
Maladie de Huntington en MMXXVI



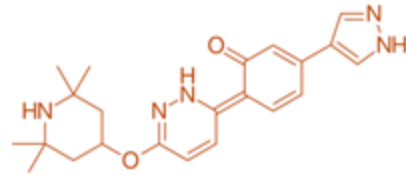
ORAL



PRIDOPIDINE

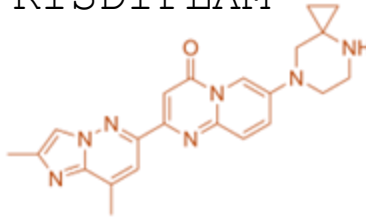
ORAL

Comp-43



BRANAPLAM & RISDIPLAM

ORAL



AMT-130
WVE-003
ZFP-TFs

GENE SILENCING
VIRAL
PL

NEUROPROTECTEUR | ANTIAPOPTOTIQUE

INHIBITEUR

DES

PROTEINES G

ANX005

ANTICORPS ANTI-C1Q

IV

AGENTS D'ÉPISSAGE ALTERNATIF

SKY-0515 ORAL

PTC-518

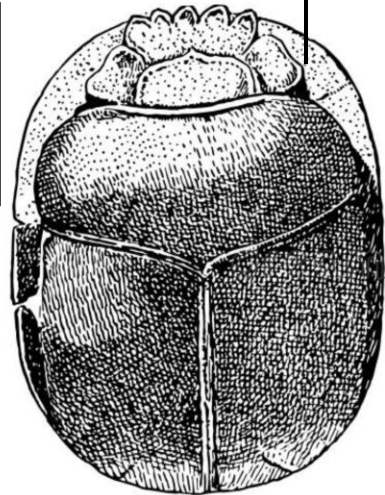
?

HX127

FACILITATEUR DU TRANSPORT AXONAL

REDUCTION DE L'INSTABILITE SOMATIQUE

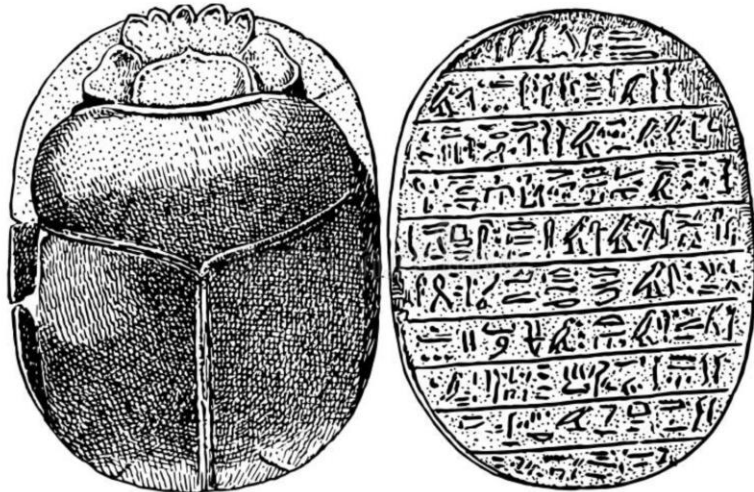
Anti-MSH3
Anti-MutSβ
Moduler p-53



uniQure

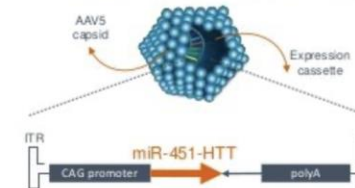
GENE SILENCING

AMT-130

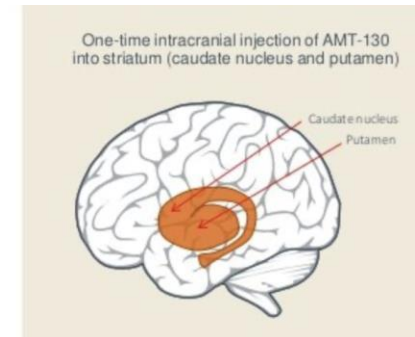


- > Thérapie génique avec **vecteur viral** (AAV5).
- > Principe de « lowering HTT therapy » sans sélectivité allélique (= IONIS/Roche)
- > Une seule instillation virale dans le striatum via une chirurgie de 10-12h.
- > 26 patients présentant les premiers symptômes de la maladie de Huntington, âgés de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

AAV5-miHTT (Company name AMT-130)



- Replication deficient AAV5
- Targeting toxic huntingtin (HTT) exon1
- miQURE® technology

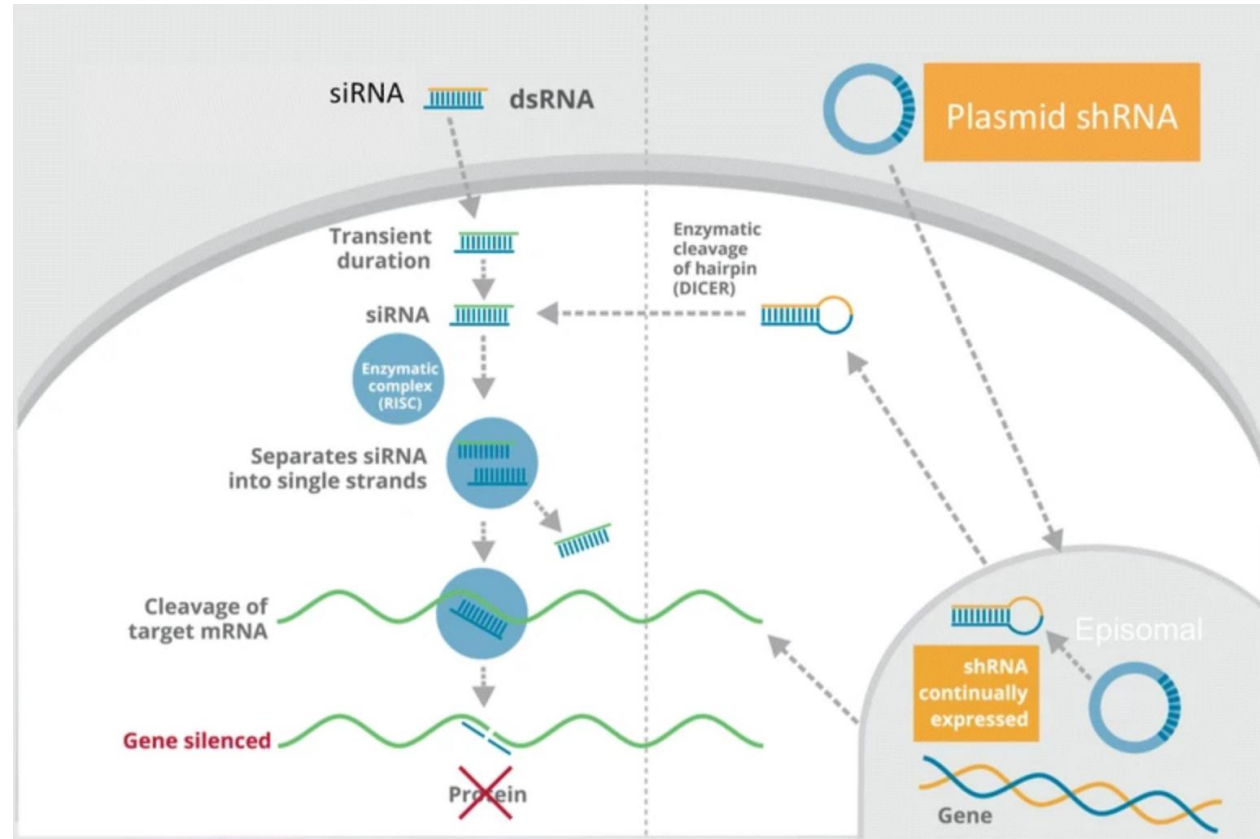
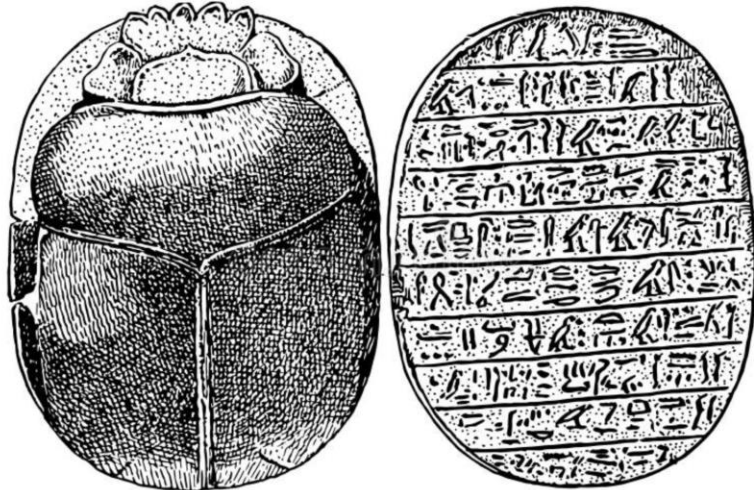


Actualités thérapeutiques dans la
Maladie de Huntington en MMXXVI

uniQure

AMT-130

GENE SILENCING

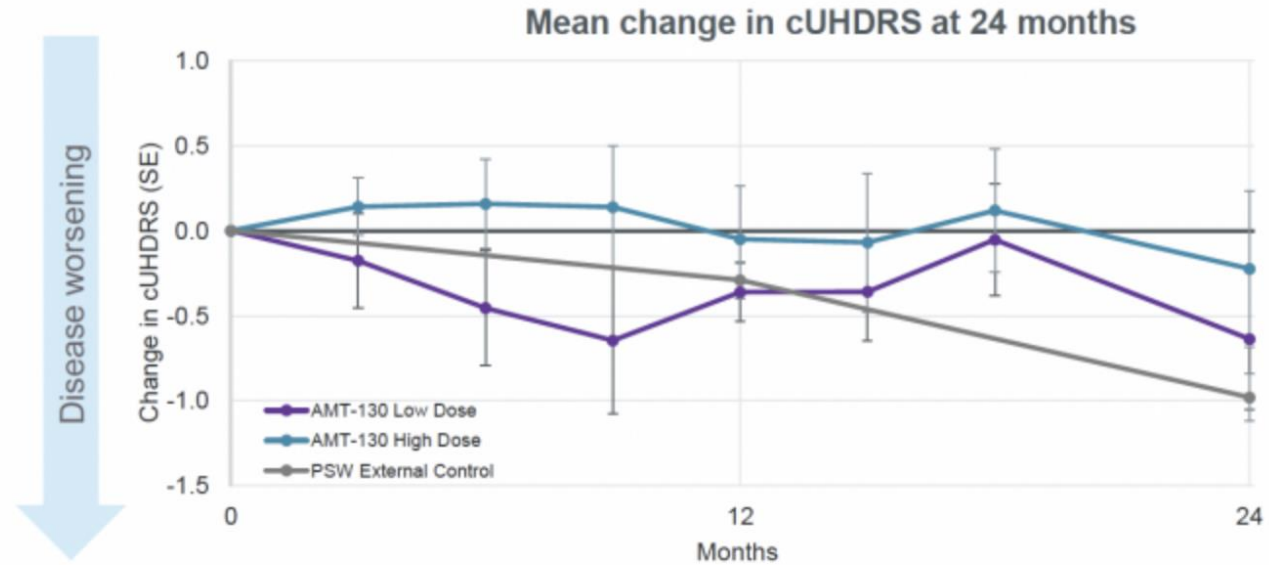
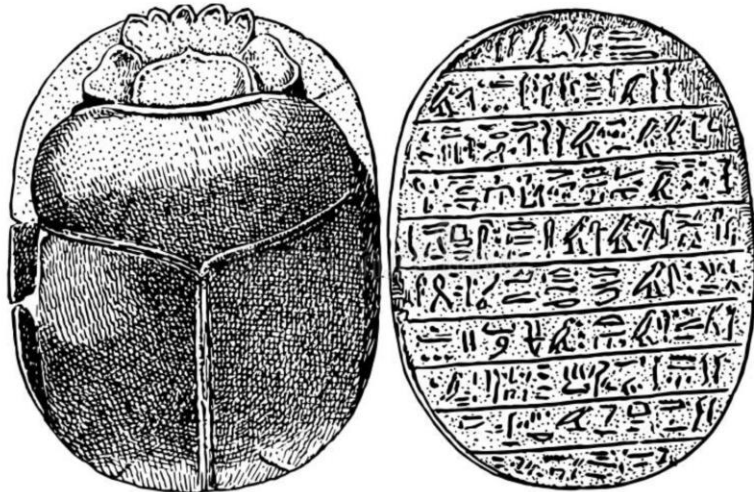


Actualités thérapeutiques dans la
Maladie de Huntington en MMXXVI

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

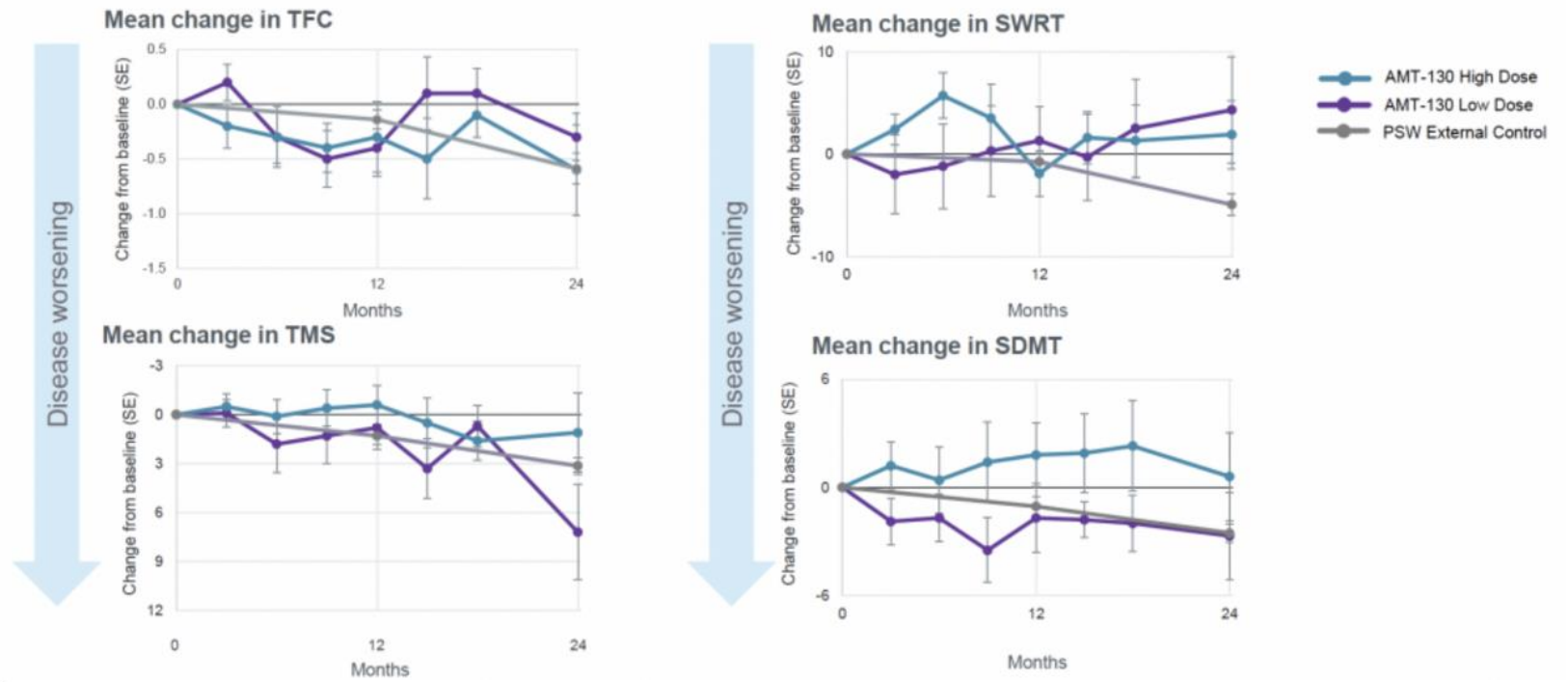
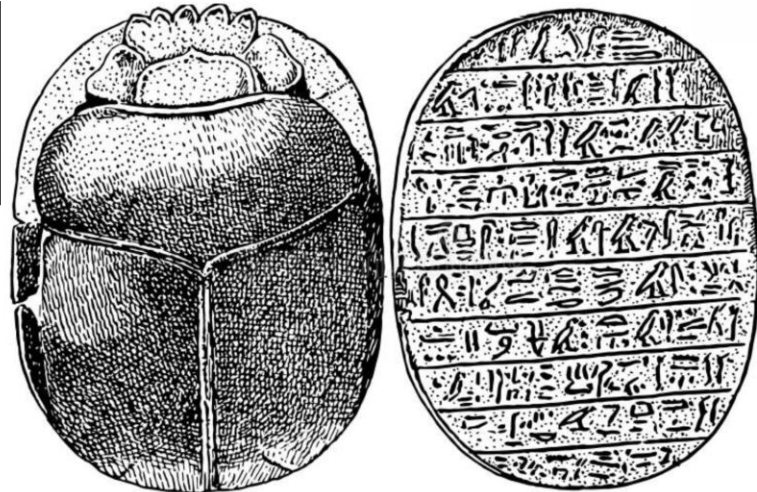


Actualités thérapeutiques dans la
Maladie de Huntington en MMXXVI

uniQure

AMT-130

GENE SILENCING



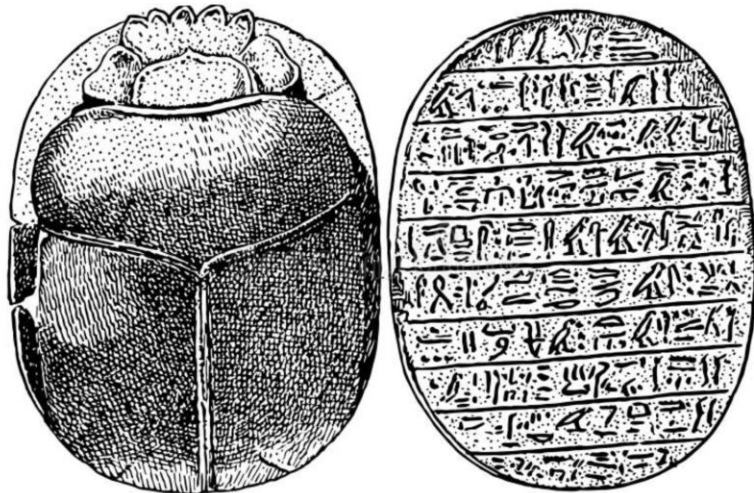
Actualités thérapeutiques dans la
Maladie de Huntington en MMXXVI



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'

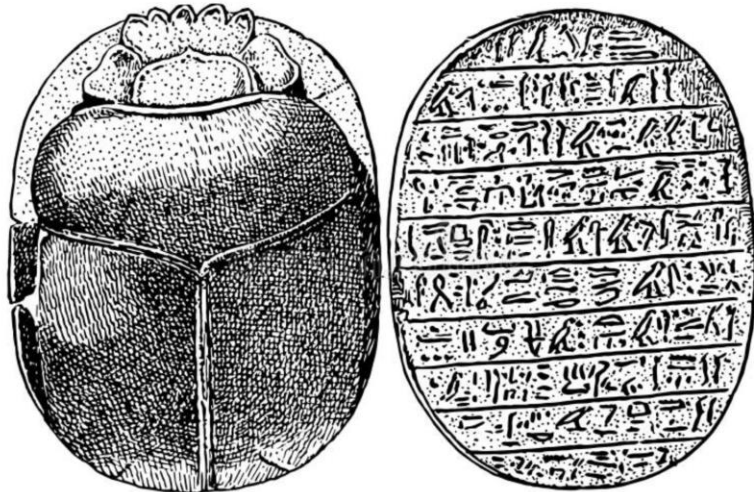
Actualités thérapeutiques dans la
Maladie de Huntington en MMXXVI



uniQure

AMT-130

GENE SILENCING



- > 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?
- Demande d'enregistrement rapide refusé aux USA !

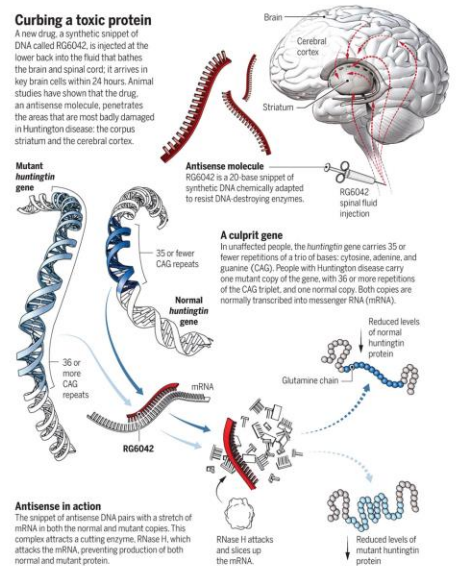


Actualités thérapeutiques dans la
Maladie de Huntington en MMXXVI

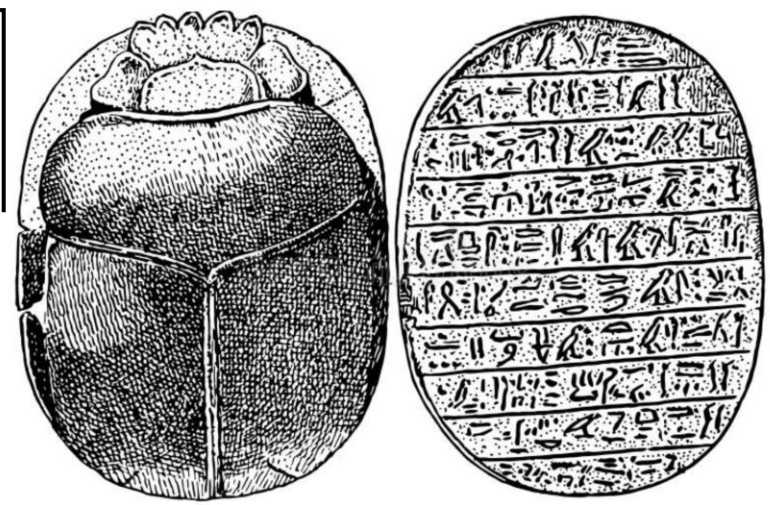


GENE SILENCING

Tominersen
IONIS-HTTRx ou RG6042



- **Échec de la Phase 3 (2021)** : L'étude **GENERATION HD1** a été interrompue prématurément car elle n'apportait pas de bénéfice clinique global et présentait des risques d'aggravation pour certains patients.
- **Nouvel essai de Phase 2 (En cours)** : Une analyse post-hoc a suggéré que des patients plus jeunes avec une charge de morbidité plus faible pourraient bénéficier du traitement. Roche a donc lancé l'étude **GENERATION HD2** en 2023.
- **Mise à jour 2025** : En avril 2025, un comité indépendant a recommandé de poursuivre uniquement avec la dose de 100 mg, tout en abandonnant la dose de 60 mg, car la dose plus élevée est jugée plus prometteuse pour un bénéfice clinique



Tominersen... coming forth by day ?

ASO non spec.



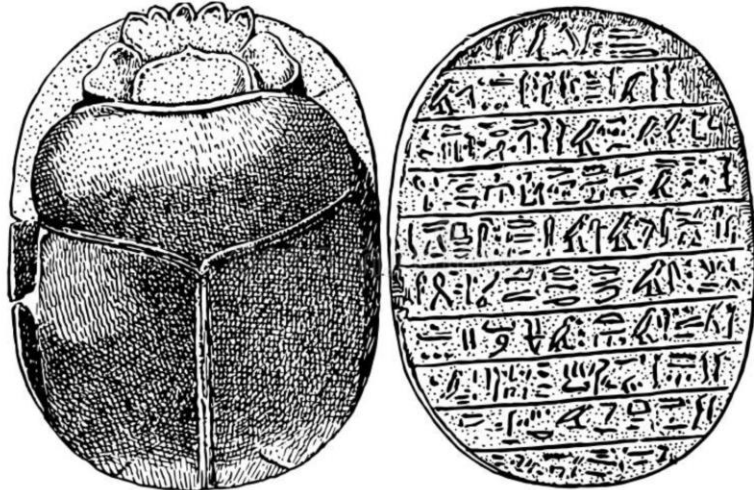


WAVETM
LIFE SCIENCES

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



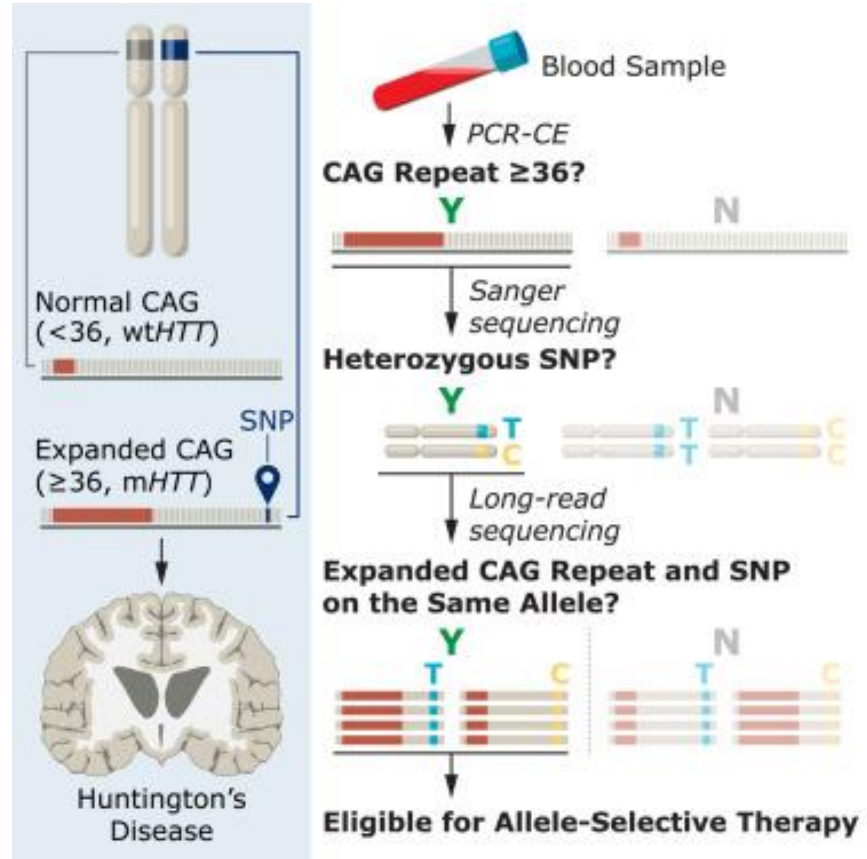
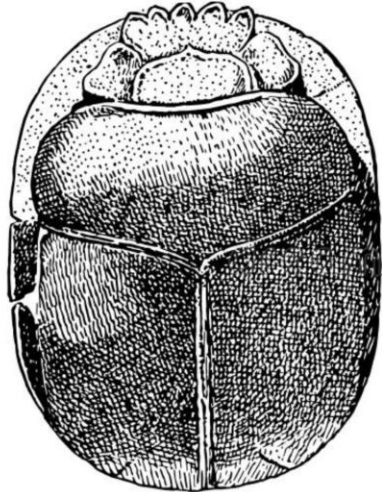
Actualités thérapeutiques dans la
Maladie de Huntington en MMXXVI



WAVETM
LIFE SCIENCES

WVE-003

SELECTIVE
GENE SILENCING



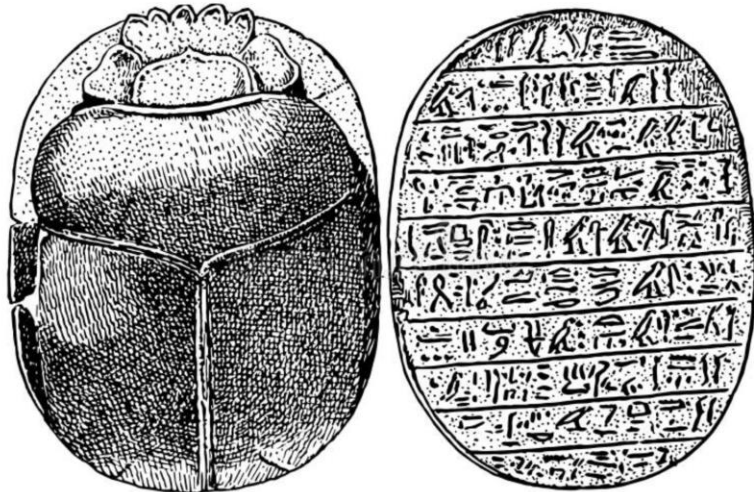
Actualités thérapeutiques dans la
Maladie de Huntington en MMXXVI

Sangamo
THERAPEUTICS



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



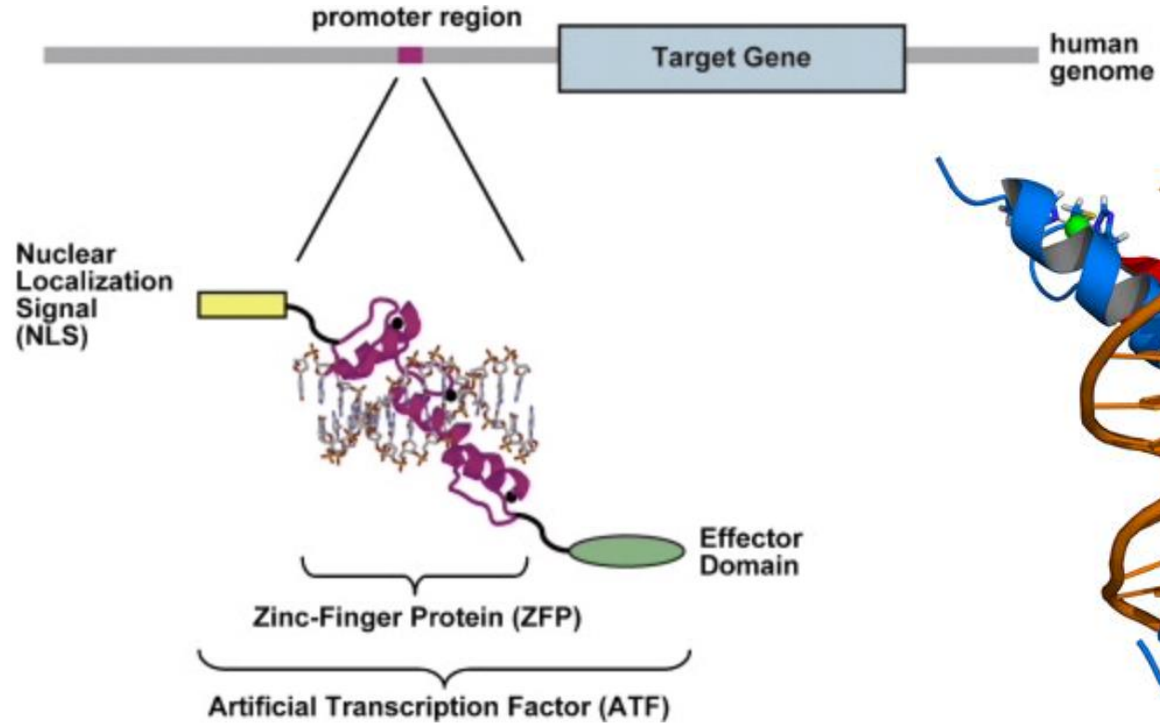
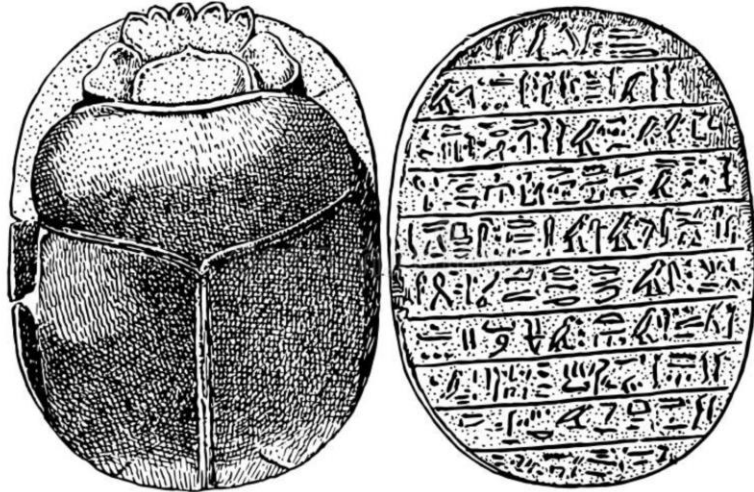
Actualités thérapeutiques dans la
Maladie de Huntington en MMXXVI

Sangamo
THERAPEUTICS

タケダ

Takeda

SELECTIVE
GENE SILENCING

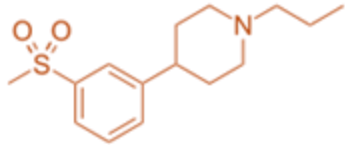


Zeitler B, Froelich S, Marlen K, Shivak DA, Yu Q, Li D, Pearl JR, Miller JC, Zhang L, Paschon DE, Hinkley SJ, Ankoudinova I, Lam S, Guschin D, Kopan L, Cherone JM, Nguyen HB, Qiao G, Ataei Y, Mendel MC, Amora R, Surosky R, Laganieri J, Vu BJ, Narayanan A, Sedaghat Y, Tillack K, Thiede C, Gärtner A, Kwak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

ORAL

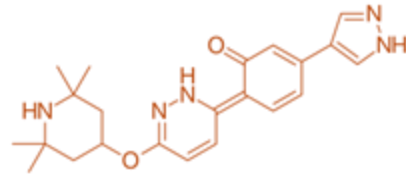


PRIDOPIDINE

ORAL

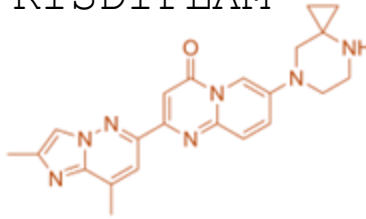
Comp-43

PROTEINES G



BRANAPLAM & RISDIPLAM

ORAL



AMT-130
WVE-003
ZFP-TFs

DES

ANX005

GENE SILENCING
VIRAL
PL

NEUROPROTECTEUR | ANTIAPOPTOTIQUE

INHIBITEUR

ANTICORPS ANTI-C1Q

IV

AGENTS D'ÉPISSAGE ALTERNATIF

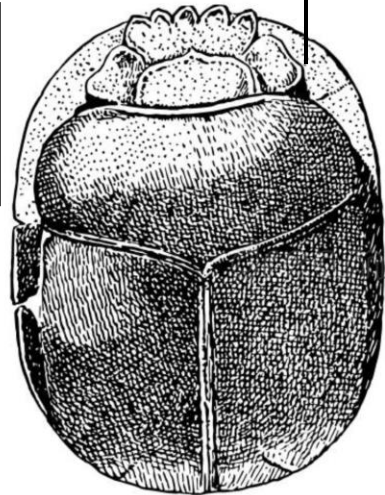
SKY-0515 ORAL

PTC-518

?

HX127

FACILITATEUR DU TRANSPORT AXONAL



Actualités thérapeutiques dans la
Maladie de Huntington en MMXXIV



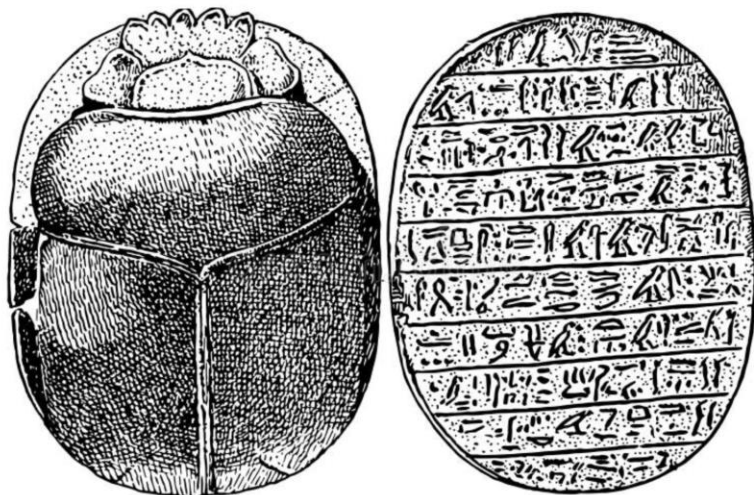


PRIDOPIDINE

AMT-130
WVE-003
ZFP-TFs

GENE SILENCING

NEUROPROTECTEUR | ANTIAPOPTOTIQUE



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

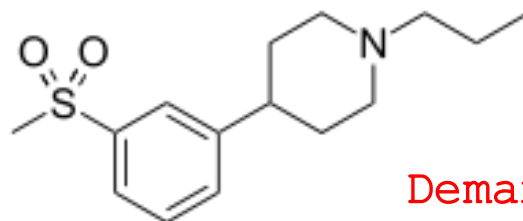
Luana Naia, Philip Ly [...] A. Cristina Rego
Neurotherapeutics (2021)

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

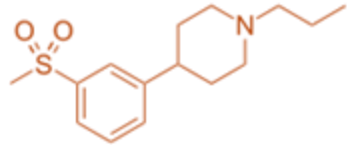
Kieburtz Karl, Andrew McGarry [...] Joakim Tedroff
Movement Disorders (2013)



Demande approbation EMA refusée

→ Autres études en cours

Comp-43 (上海)



PRIDOPIDINE

AMT-130

WVE-003

ZFP-TFs

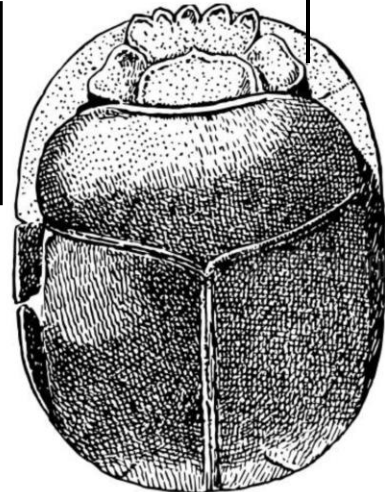
GENE SILENCING

NEUROPROTECTEUR | ANTIAPOPTOTIQUE

INHIBITEUR

DES

PROTEINES G

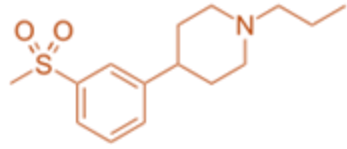


- Inhibiteur du récepteur couplé à la protéine G52.
- Le récepteur GPR52 est fortement exprimé dans le striatum, une région du cerveau affectée dès les premières étapes de la maladie de Huntington.
- GPR52 semble jouer un rôle dans la régulation des circuits neuronaux dopaminergiques et glutamatergiques 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 ?

AMT-130
WVE-003
ZFP-TFs

DES

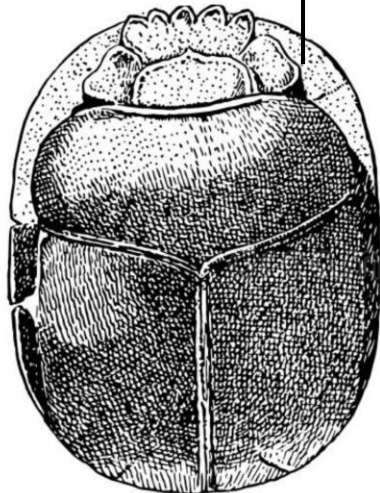
GENE SILENCING

NEUROPROTECTEUR | ANTIAPOPTOTIQUE

INHIBITEUR

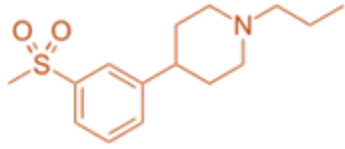
ANTICORPS ANTI-C1Q

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

ORAL



PRIDOPIDINE

ORAL

Comp-43

PROTEINES G

DES

ANX005

IV

AGENTS D'ÉPISSAGE ALTERNATIF

SKY-0515

AMT-130

WVE-003

ZFP-TFs

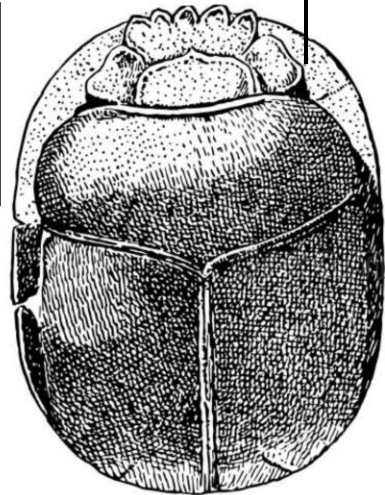
GENE SILENCING

VIRAL
PL

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.

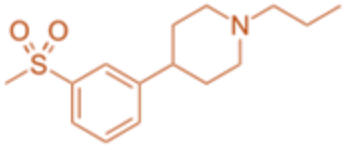
Phase I terminée. Phase II/III en cours.



AMT-130
WVE-003
ZFP-TFs

GENE SILENCING

PRIDOPIDINE



Comp-43

PROTEINES G

DES

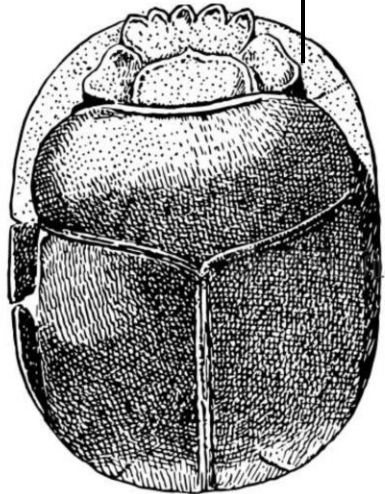
ANX005

IV

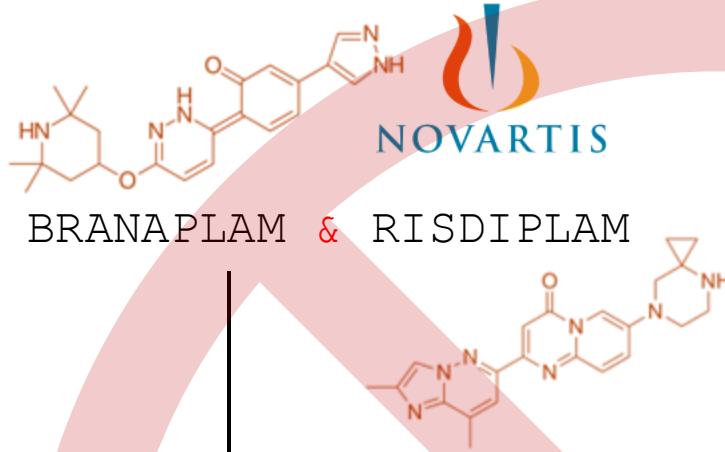
ANTICORPS ANTI-C1Q

INHIBITEUR

NEUROPROTECTEUR | ANTIAPOPTOTIQUE



AGENTS D'ÉPISSAGE ALTERNATIF



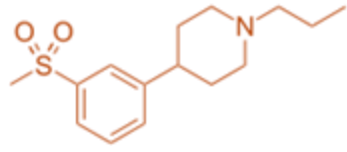
BRANAPLAM & RISDIPLAM

NOVARTIS

PTC
THERAPEUTICS

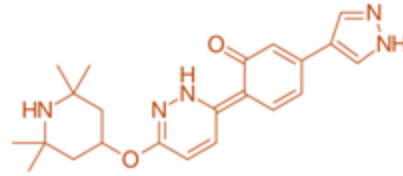
Roche

- 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)

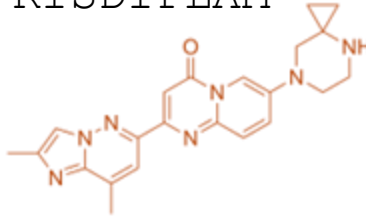


PRIDOPIDINE

Comp-43



BRANAPLAM & RISDIPLAM



HuntX Pharma
Start-up française



HX127

AMT-130
WVE-003
ZFP-TFS

DES

ANX005

IV

SKY-0515

PTC-518

AGENTS D'EPISAGE ALTERNATIF

FACILITATEUR DU TRANSPORT AXONAL

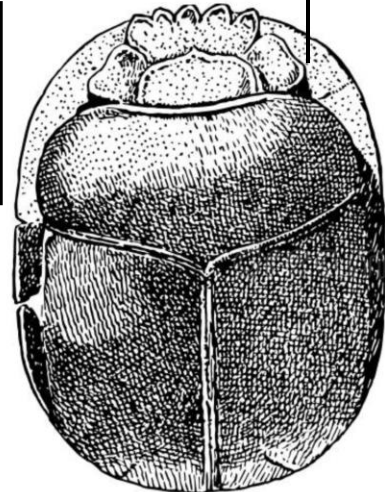
GENE SILENCING

NEUROPROTECTEUR | ANTIAPOPTOTIQUE

INHIBITEUR

ANTICORPS ANTI-C1Q

PROTEINES G

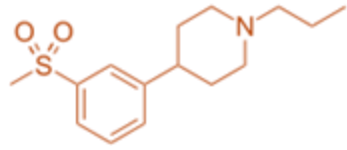


Mécanisme original: inhibition de la protéine ATP1 (acylprotéine thioestherase - 1)

→ 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

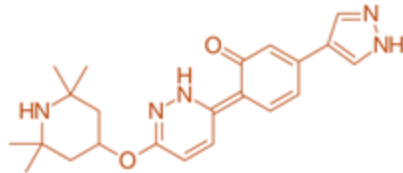
ORAL



PRIDOPIDINE

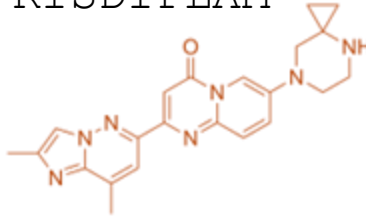
ORAL

Comp-43



BRANAPLAM & RISDIPLAM

ORAL



AMT-130

WVE-003

ZFP-TFs

GENE SILENCING

VIRAL
PL

NEUROPROTECTEUR | ANTIAPOPTOTIQUE

INHIBITEUR

ANTICORPS ANTI-C1Q

IV

DES

PROTEINES G

ANX005

AGENTS D'ÉPISSAGE ALTERNATIF

SKY-0515

ORAL

PTC-518

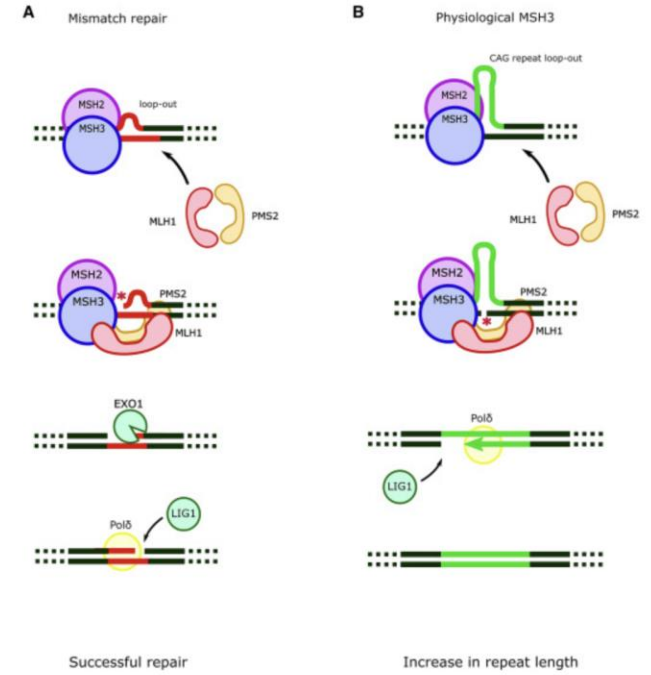
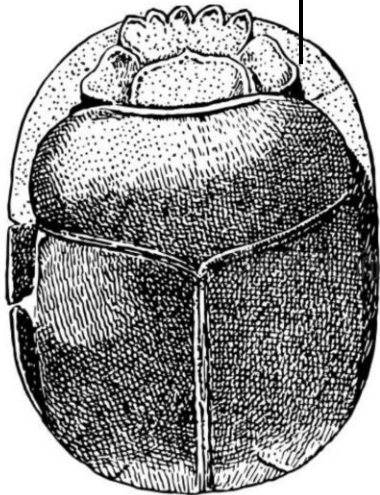
?

HX127

FACILITATEUR DU TRANSPORT AXONAL

REDUCTION DE L'INSTABILITE SOMATIQUE

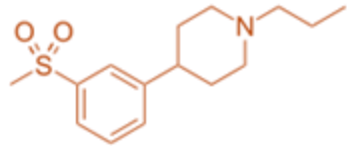
Modificateurs génétiques confirmés par GWAS : MSH3 -, FAN1 +, PMS1 -, MLH1 -



Anti-MSH3
Anti-MutSβ
Moduler p-53

→ Phase I prévues pour 2026

ORAL

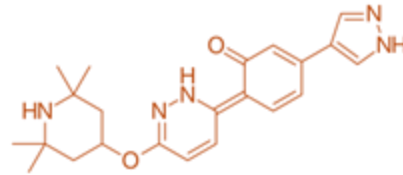


PRIDOPIDINE

ORAL

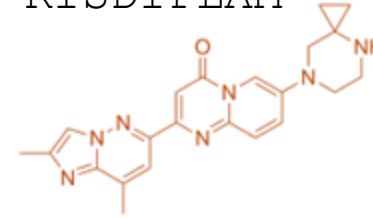
Comp-43

PROTEINES G



BRANAPLAM & RISDIPLAM

ORAL



AMT-130

WVE-003

ZFP-TF's

DES

ANX005

GENE SILENCING

VIRAL
PL

NEUROPROTECTEUR | ANTIAPOPTOTIQUE

INHIBITEUR

ANTICORPS ANTI-C1Q

IV

AGENTS D'EPISSAGE ALTERNATIF

SKY-0515

ORAL

PTC-518

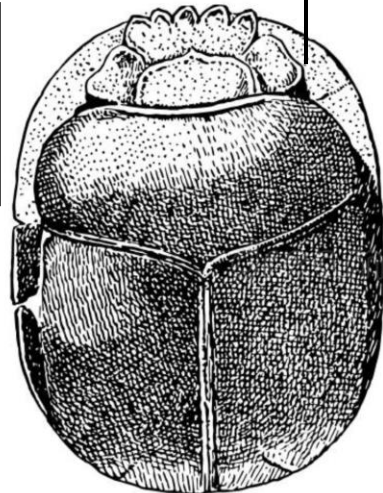


Genetic Modifiers of Huntington's Disease (GeM-HD) Consortium. (2015). Identification of Genetic Variants that Alter Progression of Huntington's Disease. *Cell*, 162(3), 516-526.

GeM-HD Consortium. (2019). CAG Repeat Not Polyglutamine Length Determines Onset of Huntington's Disease. *Cell*, 178(4), 887-900.

Goold, R., et al. (2019). FAN1 controls genetic instability of DNA repeat expansions in Huntington's disease patients. *Brain*, 142(5), 1350-1363.

Flower, M., et al. (2019). MSH3 modifies somatic instability and disease severity in Huntington's and myotonic dystrophy. *Genetics in Medicine*, 21(11), 2561-2571.



FACILITATEUR DU TRANSPORT AXONAL

?
HX127

REDUCTION DE L'INSTABILITE SOMATIQUE

Modificateurs génétiques confirmés par GWAS : MSH3 -, FAN1 +, PMS1 -, MLH1 -

Anti-MSH3

Anti-MutSβ

Moduler p-53

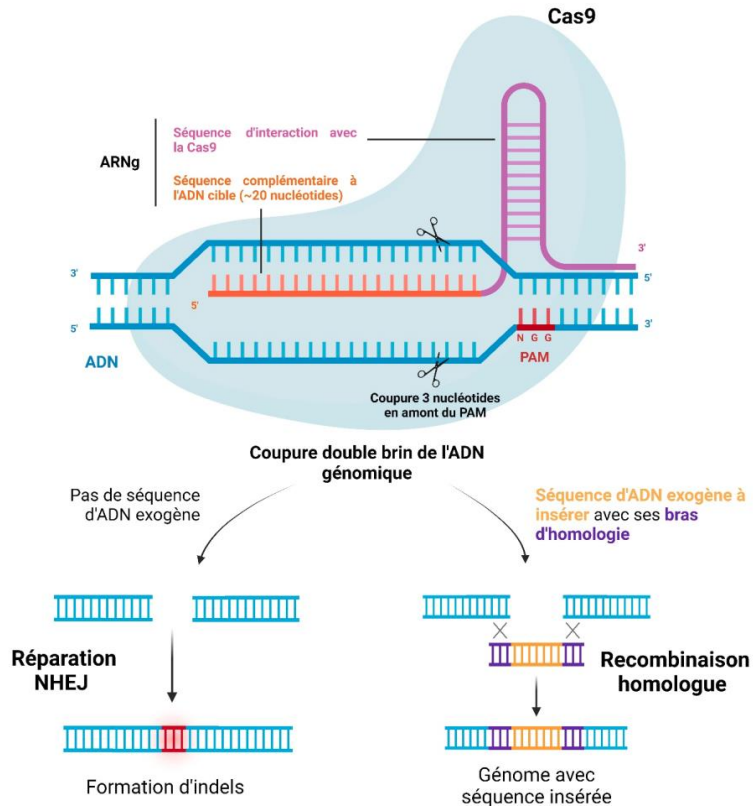


→ Phase I prévues pour 2026

Après-demain...

CRISPR-Cas9 ?

- * Excision de l'expansion
- * Insertion d'un codon STOP pour l'allèle muté
- * Création d'une séquence de répression du gène



Aucun protocole HTT en cours (2026)

Les obstacles majeurs :

1. Distribution cérébrale

Le striatum seul ne suffit probablement pas.
Diffusion corticale indispensable.

2. Taille du système CRISPR

Cas9 + guides > limite d'AAV.

Solutions : split-Cas9 ou Cas plus petits (SaCas9)

3. Activation immunitaire

Cas9 d'origine bactérienne → risque immunitaire.

4. Sélectivité allélique

Peut-on cibler uniquement l'allèle muté ?

Approches possibles :

- guides basés sur SNP liés à l'expansion (pas chez tout le monde)
- reconnaissance de la longueur CAG (techniquement difficile, cher)

5. Contraintes liées au PAM - NGG



Zaheer A, AboQuella NM, Wadan AS, Saad HA, Kumar D, Panjwani S, Rath S, Ahmed SI. CRISPR-based gene therapy for huntington's disease: current advances and future prospects. *Neurogenetics*. 2025 Oct 31;26(1):76. doi: 10.1007/s10048-025-00858-z. PMID: 41171314.

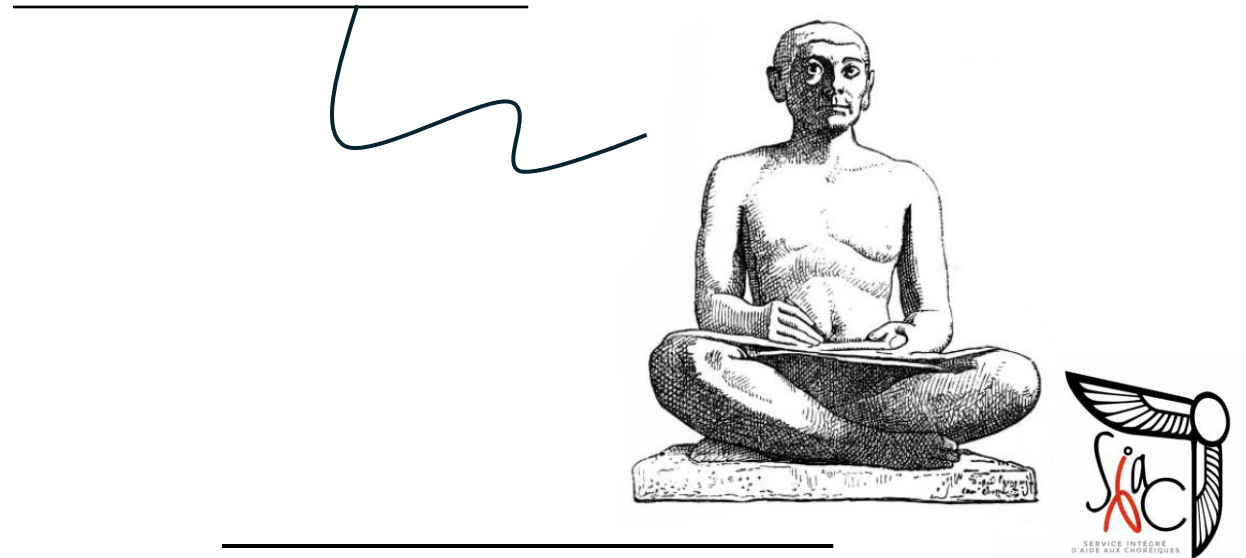
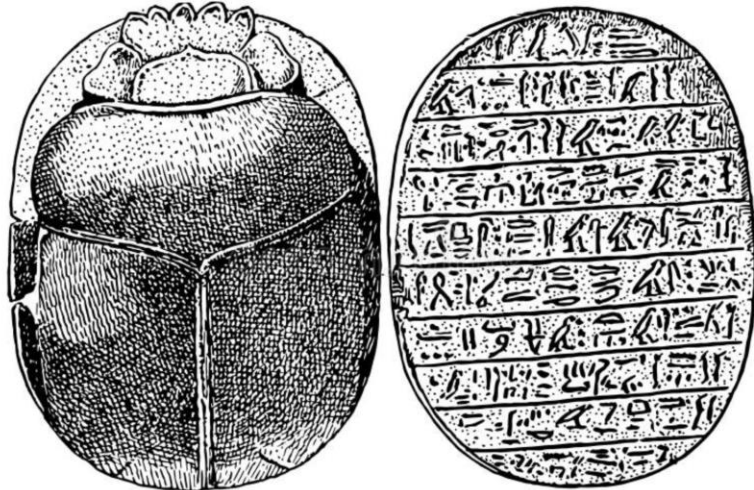


Stratégie	Cible	Sélectivité allélique	Réversible	Invasivité	Stade (2026)	Risque / Limite majeure
ASO non sélectifs (Tominersen)	ARNm HTT	✗ Non	✓ Oui	PL répétées	Phase II	Effet wtHTT, signal clinique incertain
ASO sélectifs (WVE-003)	ARNm mHTT	✓ Oui (SNP)	✓ Oui	PL répétées	Phase II/III	Éligibilité ~60%, dépendance SNP
AAV miRNA (AMT-130)	ARNm HTT	✗ Non	✗ Non	Neurochirurgie	Phase I/II	Irréversibilité, diffusion, immunité
ZFP-TFs	ADN HTT (transcription)	✓ Oui	✗ Non	Probablement viral	Préclinique	Innocuité long terme inconnue
Splicing oraux (PTC-518, SKY-0515)	ARNm HTT	✗ Non	✓ Oui	Oral	Phase I/II	Sécurité à long terme
Anti-C1q (ANX005)	Inflammation	N/A	✓ Oui	IV	Phase II	Efficacité clinique incertaine
Instabilité somatique (anti-MSH3, etc.)	Expansion CAG	Indirecte	✓ Oui	À définir	Préclinique/Phase I	Validation humaine
CRISPR-Cas9	ADN HTT	Théorique	✗ Non	Viral/invasif	Préclinique	Distribution, immunité, PAM



- * Court terme → ASO / splicing
- * Moyen terme → Sélectivité allélique & instabilité somatique
- * Long terme → Édition génomique

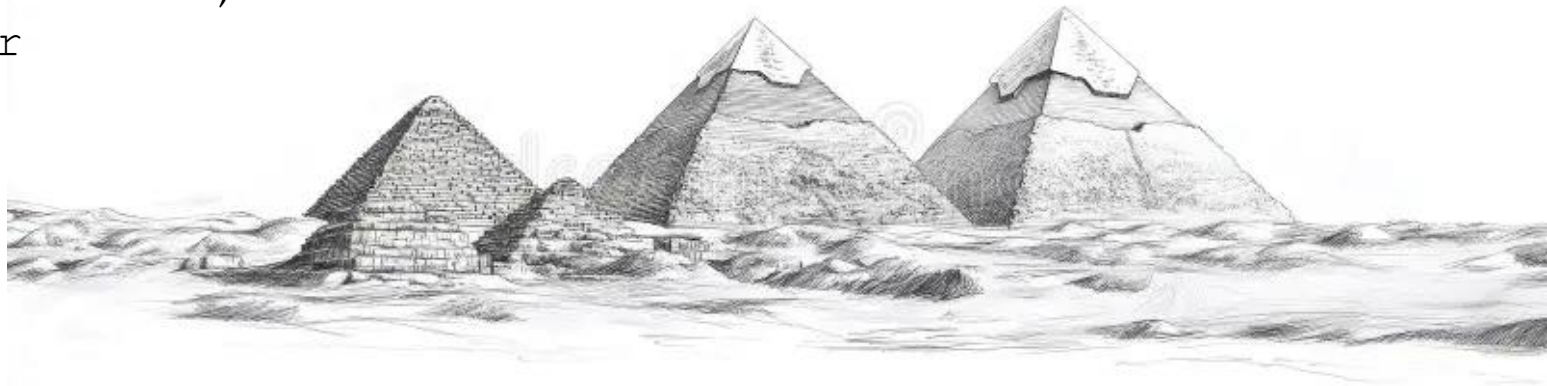
→ La question n'est plus *si* l'on peut réduire la huntingtine, mais *quelle stratégie offre le meilleur équilibre entre efficacité, sécurité & équité d'accès.*

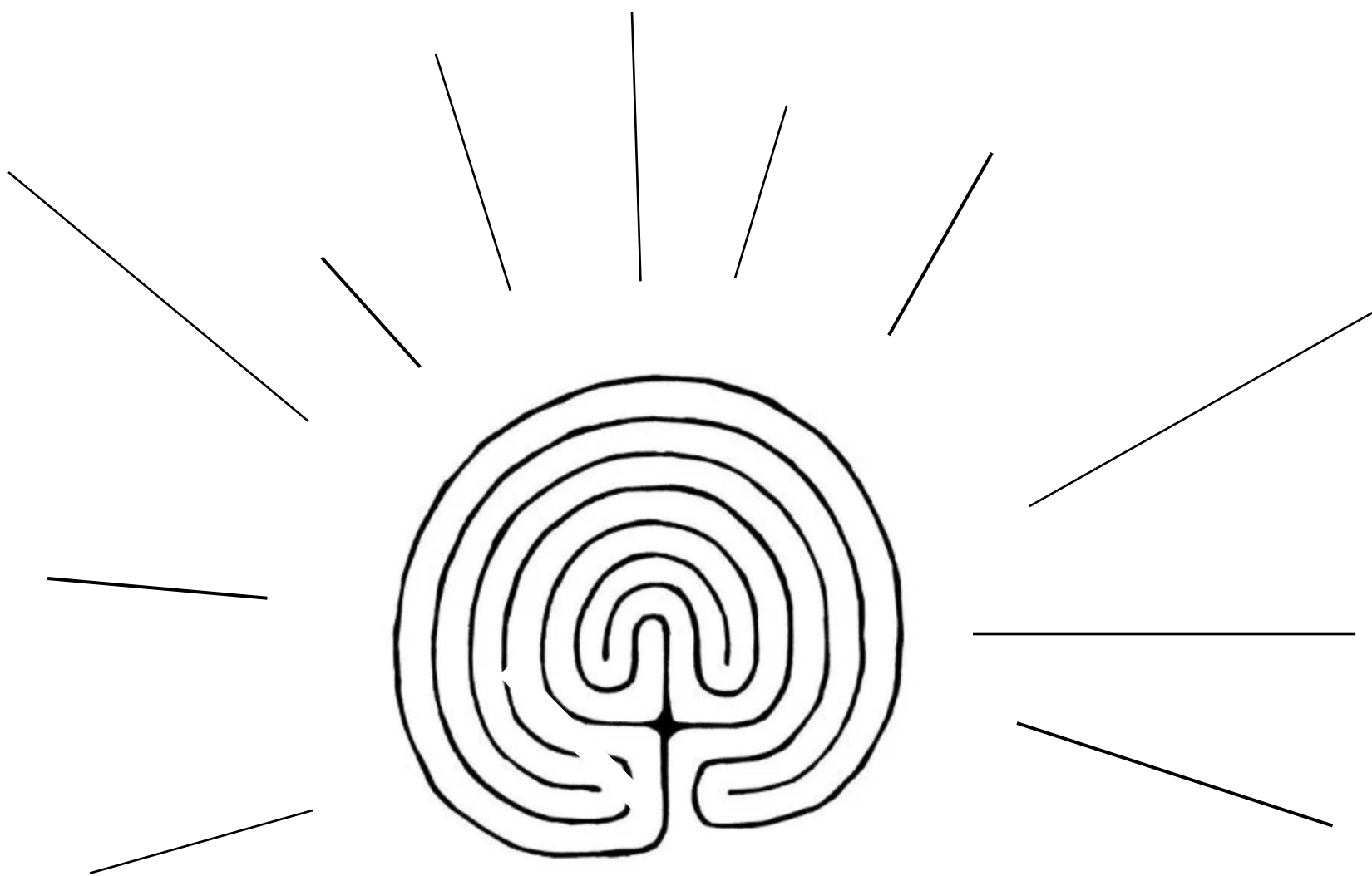


Actualités thérapeutiques dans la
Maladie de Huntington en MMXXVI

Hygiène de vie = le meilleur traitement actuel!

- L'hygiène, c'est la moitié de la médecine...
- Peut retarder de plusieurs années 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 (capsaïcine, pipérine !)
- Ne pas fumer/boire/se droguer





Question time