

Conférence thérapeutique CHDI sur la maladie de Huntington – 2023 Deuxième jour

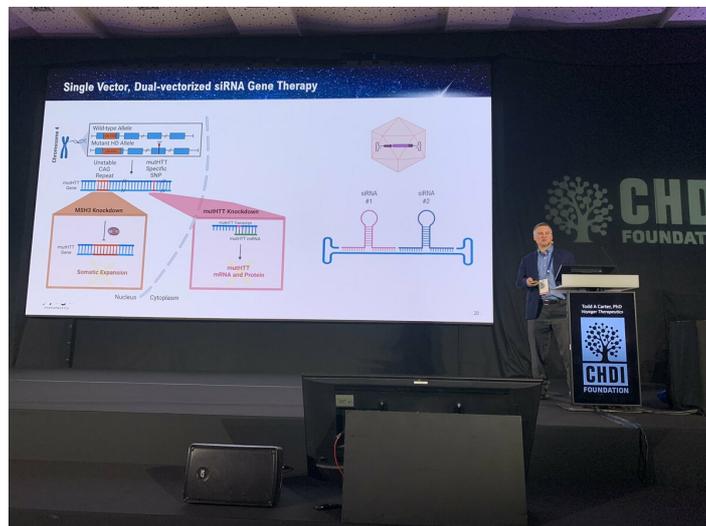
Consultez les mises à jour de la recherche scientifique du deuxième jour de la conférence HD Therapeutics 2023 - #HDTTC2023

Par Joel Stanton, Dr Rachel Harding, Dr Leora Fox et Dr Tamara Maiuri | 29 août 2023
Edité par Dr Sarah Hernandez | Traduit par Michelle Delabye & Dominique Czaplinski
Initialement publié le 27 avril 2023

Bienvenue à la deuxième journée complète de la science MH en direct de Dubrovnik ! Après les incroyables présentations d'hier sur la recherche fondamentale, la journée commence avec une séance axée sur les compagnies développant de nouveaux traitements expérimentaux pour la maladie de Huntington.

Nos mises à jour Twitter sont compilées ci-dessous. Continuez à suivre les mises à jour en direct pour le reste de la conférence avec le hashtag #HDTTC2023.

Consultez notre couverture du premier jour ici : <https://en.hdbuzz.net/343>. Nous publierons des résumés sous forme d'articles pour chaque jour de la conférence.



C'est un double !! Le Dr Todd Carter de la compagnie Voyager Therapeutics présente leur nouvelle technologie virale qui leur permettrait d'administrer des produits thérapeutiques contre DEUX cibles au cerveau.

Les candidats thérapeutiques MH

Une approche unique des oligonucléotides antisens (ASO)

Le premier intervenant de la matinée est le Dr. Nicole Datson de la compagnie Vico au sein

de laquelle ils travaillent avec un type de médicament, familial à de nombreuses familles MH, les oligonucléotides antisens ou ASOs. Plusieurs compagnies, dont Wave Life Sciences et Roche, testent déjà des médicaments ASO dans le cadre de la maladie de Huntington, mais l'approche de la compagnie Vico est unique. L'ASO de la compagnie Vico cible directement la mutation génétique, responsable de la MH – une expansion de la répétition « CAG » près du début du gène huntingtin. Cela a des implications très intéressantes car la MH n'est pas la seule maladie à expansion de répétitions CAG – au moins huit autres maladies humaines sont causées par le même changement génétique mais dans différents gènes à travers le génome. Ainsi, si le médicament agit, il pourrait potentiellement être appliqué à n'importe quelle maladie de cette famille de maladies associées au même changement génétique.

Le Dr. Nicole Datson, directeur scientifique de la compagnie Vico, donne un aperçu de l'approche de cette compagnie. Même le gène huntingtin régulier possède une longue séquence CAG (environ 17 à 20 chez la plupart des personnes non porteuses de la mutation MH), de sorte qu'il est difficile pour ces médicaments de se lier spécifiquement uniquement à la pathologie de la huntingtine. Mais la compagnie Vico suggère que bien que leurs ASOs ciblant le CAG ne reconnaissent pas uniquement la forme plus longue, responsable de la maladie, celle-ci préfère ces CAGs plus longs, de sorte que le médicament a davantage d'impact sur la répétition CAG expansée. Nicole présente leurs données provenant des cellules de patients MH après traitement avec leur médicament ASO, rapidement appelé CO659. Le traitement avec des doses plus élevées d'ASO aboutit à une réduction plus importante de la protéine huntingtine expansée, la méchante de la MH.

Plus intéressant, le même ASO a également des effets dans les cellules issues de patients atteints de deux autres maladies cérébrales impliquant l'expansion CAG, des formes d'ataxie appelées SCA1 et SCA3. Dans ces deux cas, l'ASO préfère également la forme mutante du gène ayant des répétitions CAG plus longues. Si cela fonctionne, l'implication intéressante de cela est qu'un seul médicament pourrait potentiellement agir pour toute une soupe alphabétique de maladies causées par les répétitions CAG, comprenant la MH, la SCA1, la SCA3, la DRPLA et la SBMA.

S'éloignant des cellules, Nicole montre que le traitement des souris MH avec le médicament ASO conduit également à des réductions de la protéine huntingtine. Le comportement et l'anatomie du cerveau des souris MH ont également été améliorés par le traitement ASO – très intéressant. Les données de la compagnie Vico montrent que l'ASO reste longtemps dans le cerveau des animaux, suggérant qu'ils pourraient y avoir des intervalles assez longs entre les traitements. Cela pourrait être un grand avantage pour les ASOs qui nécessitent des injections dans la colonne vertébrale pour atteindre le cerveau.

Chez les modèles murins de deux autres maladies à expansions CAG, SCA1 et SCA3, ils ont constaté des avantages similaires : les versions pathologiques du gène ont été davantage désactivées, entraînant une amélioration des symptômes associés à la maladie. La

compagnie Vico a également testé leur médicament chez des singes et ont constaté que celui-ci se propage assez bien dans différentes zones du cerveau et demeure longtemps dans le cerveau, comme ils l'ont constaté chez les souris. La compagnie Vico pense, sur la base de ses données animales, que pour la MH et d'autres maladies, ils pourraient injecter leur médicament que quelques fois par an. Cela rendrait le traitement beaucoup plus facile pour les familles, ce qui faciliterait la participation à l'essai. Compte tenu de ces études prometteuses sur l'animal et les cellules, la compagnie Vico a lancé une étude humaine de stade précoce chez des patients atteints de la MH, la SCA1 et la SCA3 – très cool, ils ciblent ces conditions dans un seul essai « panier ».

L'interférence par ARN

Prochain intervenant : Dr. William Cantley, un chercheur de la compagnie Alnylam Pharmaceuticals, compagnie leader dans le domaine de l'interférence par ARN, également appelé ARNi. Il s'agit d'une chimie totalement distincte des ASOs mais ayant un objectif très similaire – réduire les taux de la protéine cible. En théorie, l'ARN interférence est plus puissant que les ASOs, ce qui signifie que vous avez moins besoin de médicament pour un même effet mais à ce jour, les ASOs sont largement utilisés dans les maladies cérébrales. Une partie du problème est l'administration – comment faire parvenir des médicaments ARNi aux 84 milliards de cellules cérébrales qui pourraient avoir besoin d'être traitées dans le cadre de la maladie de Huntington. L'administration des médicaments ARNi dans d'autres types de cellules, tels que le foie, a été améliorée en collant des petites clés moléculaire dans des médicaments ARNi. Lorsque les cellules du corps ont un verrou correspondant sur leur surface cellulaire, elles peuvent absorber plus facilement les médicaments ARNi. La compagnie Alnylam possède beaucoup d'expérience dans ces astuces de verrouillage et de clé pour administrer les médicaments ARNi dans les cellules hépatiques. Mais, traiter le foie dans le cadre de la MH est moins important. La compagnie Alnylam a donc développé une nouvelle clé, « C16 », qui déverrouille d'importants types de cellules cérébrales qui nous intéressent dans la cadre de la MH.

William présente des données très intéressantes s'agissant d'une autre maladie cérébrale, la maladie d'Alzheimer, dans laquelle le marquage d'un médicament ARNi avec C16 semble très bien fonctionner pour pénétrer dans le cerveau des singes. William annonce – pour la première fois publiquement – que la compagnie Alnylam travaille sur un médicament ARNi pour la MH en utilisant cette nouvelle approche de clé C16.

Après avoir guidé le public à travers le processus de décision stratégique, William donne un aperçu de certains premiers travaux chez des souris MH avec un nouveau médicament C16-ARNi. En utilisant deux médicaments différents ciblant différentes parties du gène MH, ils ont constaté une réduction de la protéine huntingtine. Outre ces études sur les souris MH, la compagnie Alnylam a également mené des études sur des cerveaux de singes qui présentent de très grandes réductions des taux de protéine huntingtine dans le cortex, la partie extérieure ridée du cerveau affectée dans le cadre de la MH. Il est excitant d'avoir une autre flèche dans le carquois des médicaments réduisant la protéine huntingtine, car

les médicaments ARNi et les médicaments ASO ont des risques et des avantages différents. Nous ne le saurons pas tant que nous n'aurons pas déterminé laquelle de ces approches offre le plus d'avantages, c'est tellement bien d'avoir un autre coureur dans la course.

Fabriquer un dégradeur de protéine huntingtine

La dernière intervention avant la première pause-café de la journée est d'Adam Hendricson qui travaille au sein de la compagnie Arvinas Operations. Adam nous parlera de ses travaux pour mettre au point un dégradeur de protéine huntingtine, un médicament à petite molécule qui peut réduire les taux de la huntingtine en l'envoyant dans la poubelle de la cellule.

Au cours des dernières années, il y a eu une explosion scientifique s'agissant d'un nouveau type de technologie axé sur la décomposition des protéines de la maladie avec des petites molécules appelées PROTACs. C'est très intéressant car ces médicaments pourraient être pris par voie orale, s'ils fonctionnent. Les molécules PROTACs agissent en décomposant une protéine d'étiquetage des déchets dans nos cellules en contact étroit avec une protéine cible, dans notre cas la protéine huntingtine. Cela conduirait à étiqueter la huntingtine d'une manière spéciale qui indique à la cellule de la traiter comme un déchet. La compagnie Arvinas est l'une des premières compagnies à intégrer cette technologie dans un essai clinique. Elle teste actuellement l'un de ses médicaments pour traiter le cancer, montrant qu'il est possible que cette nouvelle approche soit plus qu'un simple outil pour les scientifiques de laboratoire. Ils travaillent sur un certain nombre de maladies du cerveau différentes, dont la maladie d'Alzheimer, la maladie de Parkinson et la maladie de Huntington.

La compagnie Arvinas espère cibler la protéine huntingtine « soluble », la forme qui précède la formation des amas protéiques plus solidement structurés. Ils recherchent également des molécules médicamenteuses qui ont une préférence pour la protéine huntingtine mutante par rapport à la normale. Ils ont constaté dans des cellules en culture que la molécule PROTAC, qu'ils ont identifiée, se lie à la protéine huntingtine mutante et à la protéine d'étiquetage des déchets. Ces molécules se lient très étroitement, ce que recherchent les chasseurs de médicaments, comme Adam !

La molécule PROTAC de la compagnie Arvinas peut en fait diminuer les taux de la forme soluble et de la forme agglomérée de la huntingtine expansée, ce qui est une bonne nouvelle, car les scientifiques pensent que la réduction des niveaux de ces deux protéines serait bénéfique chez les patients. Jusqu'à présent, la plupart de ces travaux ont consisté en des expériences sur des cellules en culture mais la compagnie Arvinas commence maintenant à tester sa molécule chez des souris. La bonne nouvelle est qu'il semble que la molécule PROTAC puisse pénétrer dans le cerveau, ce qui est souvent très difficile à réaliser pour les médicaments.

Traquer les surhumains



Les chercheurs MH et les rédacteurs de HDBuzz font une pause dans leurs tweets pour une séance photo ! (De gauche à droite : Dr Lauren Byrne, Dr Leora Fox, Dr Rachel Harding, Dr Tamara Maiuri). Crédit photo : Karen Newman.

Prochain intervenant : Dr. Donna Finch de Alchemab Therapeutics dont l'objectif est de cibler le système immunitaire en utilisant des anticorps qui pourraient potentiellement protéger les cellules cérébrales dans le cadre de la maladie de Huntington. Son approche consiste à trouver des anticorps protecteurs naturels chez des patients résilients, c'est-à-dire qui vivent longtemps ou sont moins affectés par les gènes de la maladie. Ils font ensuite toutes sortes d'essais pour comprendre pourquoi leurs anticorps sont protecteurs et continuent à tester les meilleurs d'entre eux sur des cellules et chez des animaux.

C'est comme traquer des « super humains » naturels parmi nous et comprendre pourquoi la maladie semble moins les affecter que la plupart des personnes, et utiliser ces informations pour aider à traiter les autres. La compagnie Alchemab est venue à cette conférence pour rechercher comment ils pourraient utiliser leur approche dans le cadre de la MH – très intéressant qu'une autre compagnie vienne travailler sur une nouvelle voie de thérapie ! Ils collaborent avec des organisations du monde entier qui les ont aidés à recueillir des échantillons sur des personnes atteintes de différentes maladies et de vulnérabilités. Ils ont compilé ces informations sur le système immunitaire dans un « cube de données » leur permettant de réaliser des analyses à grande échelle sur de nombreux individus.

Nous vivons à l'ère du BIG data ! Des compagnies, comme Alchemab, utilisent des ensembles de données absolument énormes et de nombreux outils informatiques pour trouver de petits signaux dans les données qui pourraient dévoiler une nouvelle biologie. Ils ont découvert que des anticorps contre la protéine huntingtine sont générés chez des individus résilients, même dans d'autres maladies, dont la maladie d'Alzheimer. Un anticorps a été identifié par la compagnie Alchemab, appelé AT LX-1095, lequel se lie à un fragment de la protéine huntingtine. L'idée est que cet anticorps puisse dire au système immunitaire de se concentrer sur l'élimination de la protéine nocive.

Lors des premiers tests, cet anticorps empêche des morceaux de la huntingtine nocive de s'agglutiner les uns aux autres et de commencer à former des amas plus gros, que l'on pense être toxique. La compagnie Alchemab travaille avec un certain nombre de collaborateurs universitaires qui répètent maintenant ces expériences – c'est un partenariat sympa ! Elle a également montré que AT LX-1095 augmente la quantité de nettoyage de la huntingtine réalisé par un certain type de cellule de support, appelé microglie. Ainsi, le médicament aide à engloutir les déchets dans les cellules, comme le dit Donna. Celui-ci est également capable de pénétrer dans le cerveau. Bien que ces anticorps proviennent initialement directement de cellules humaines, ils doivent être fabriqués à plus grande échelle afin de réaliser davantage d'expériences et éventuellement d'essais chez l'homme. La compagnie Alchemab a déjà réussi à produire l'anticorps dans un laboratoire. Ils testent maintenant ce potentiel médicament chez les souris, nous allons donc surveiller cet espace au fur et à mesure qu'ils progressent dans ces prochaines étapes de travaux précliniques !

Une nouvelle façon de jeter à la poubelle la huntingtine nocive

Prochain intervenant : le Dr Pavlina Konstantinova de la compagnie VectorY. Ils travaillent sur un certain nombre de maladies du cerveau différentes, notamment la SAL, la maladie de Parkinson et la maladie de Huntington. La compagnie VectorY, comme de nombreuses autres compagnies dont on a entendu parler, essaie de cibler spécifiquement la copie mutante de la protéine huntingtine, tout en épargnant la copie normale. Ils se concentrent en particulier sur le ciblage de la partie de la protéine qui résulte de l'expansion de répétitions CAG, laquelle se produit juste au début du gène. Cela encode une longue chaîne de glutamines qui rend cette protéine collante et grumeleuse.

La compagnie VectorY développe également une nouvelle technique, dénommée VecTron, semblable à la molécule PROTAC, évoquée en sus. Il s'agit d'un autre moyen d'apposer une « étiquette poubelle » sur la protéine huntingtine nocive, laquelle donne instruction à la cellule de la décomposer ou de la jeter. Pavlina partage des données démontrant que ces « VecTrons » réduisent la quantité d'amas de huntingtine observés dans des cellules en culture. Ils ont également traité des souris MH et jusqu'à présent, ils observent une réduction des touffes de huntingtine, ainsi qu'une certaine amélioration de leurs symptômes moteurs. Ils travaillent également sur un traitement pour la SLA utilisant l'administration par virus, et ont testé sa capacité à se répandre dans le cerveau des souris et d'animaux plus gros comme les cochons et les primates. Jusqu'à présent, ils observent une bonne diffusion, ce qui signifie que le traitement atteint de nombreuses zones cérébrales. La compagnie VectorY travaille également sur l'amélioration de technologies nécessaires pour diriger leurs cibles de clairance par la cellule, pour administrer les médicaments aux bonnes parties du cerveau et pour fabriquer les médicaments à l'échelle nécessaire pour les apporter aux patients.

Le ciblage de MSH3

La dernière présentation avant la pause déjeuner est du Dr. Todd Carter de la compagnie Voyager therapeutics – C'est exact, encore une autre compagnie travaillant sur la maladie de Huntington, très intéressant ! La compagnie Voyager travaille sur le ciblage de MSH3, un modificateur génétique, dont on a beaucoup entendu parler hier. C'est une compagnie de « thérapie génique » – ce qui signifie qu'elle se concentre sur l'administration de thérapies aux cellules du corps à l'aide de particules virales inoffensives. La compagnie Voyager se concentre particulièrement sur un type de virus, appelé AAV, lequel est naturellement très efficace pour pénétrer dans les cellules cérébrales, la cible la plus importante dans le cadre de la MH.

Todd explique que les nouvelles particules virales de la compagnie Voyager, appelées TRACER AAV, ont une capacité tout à fait unique. Contrairement aux AAV naturels, ce virus modifié est capable de passer rapidement dans le cerveau après avoir été injecté dans la circulation sanguine. La plupart des AAV sont complètement stoppés par la barrière hémato-encéphalique, un joint étanche qui protège le cerveau de choses nocives, telles que les virus et autres molécules toxiques présentes occasionnellement dans le sang. La plupart des AAV, s'ils sont injectés dans le sang, sont complètement exclus du cerveau.

Grâce à une technologie astucieuse, la compagnie Voyager a conçu des AAVs qui peuvent se frayer un chemin à travers la barrière hémato-encéphalique jusqu'au cerveau après une unique injection dans le sang. Si cela fonctionne, cela pourrait simplifier la thérapie génique pour la MH, en comparaison aux précédentes approches qui reposaient sur des injections cérébrales directes. Par rapport aux virus naturels, les nouveaux AAVs de la compagnie Voyager atteignent une plus grande partie du cerveau des singes, lorsqu'ils sont testés sur ceux-ci ; ce qui suggère qu'il y a de fortes chances que cela puisse fournir un moyen d'administrer des charges utiles au cerveau des personnes atteintes de la MH. Une caractéristique intéressante de cette technologie est qu'elle pourrait être utilisée pour transporter plusieurs thérapies à administrer en même temps dans le cerveau. Par exemple, les médicaments diminuant la huntingtine et ceux ciblant MSH3 pourraient être utilisés dans une combinaison de traitements pour les personnes atteintes de la MH.

Biomarqueurs et maladie de Huntington : le principal discours

Après une courte pause, nous sommes de retour pour le principal intervenant de l'après-midi, le Dr. Henrik Zetterberg, affilié avec l'Université de Gothenburg et l'Université College London. Son intervention sera axée sur les biomarqueurs pour la maladie de Huntington, dont les neurofilaments à chaîne légère, également appelés NfL.

Henrik commence par un historique des personnes, de la technologie, et des découvertes nous ayant conduit à l'usage des NfL comme biomarqueur – quelque chose que nous pouvons évaluer de manière fiable pour suivre la progression de la MH, ainsi que d'autres maladies cérébrales. Les travaux de l'équipe de l'Université College London, dont ceux du Professeur Ed Wild, fondateur de HDBuzz, ont montré qu'il existe une relation entre les taux de NfL et certains aspects de la MH, tels que la longueur des répétitions CAG et le moment

de l'apparition des symptômes. Les NfL peuvent être utilisés comme un marqueur des lésions cérébrales dans le cadre de blessures et de maladies ; par exemple, Henrik a montré des niveaux accrus de NfL chez des boxeurs, juste après leur entraînement, en particulier lorsqu'ils prennent de nombreux coups. Les taux de NfL chutent également après un traitement réussi des maladies du système nerveux, telles la sclérose en plaques, l'amyotrophie spinale, le VIH et, plus récemment, les formes de la maladie de Batten et de la maladie d'Alzheimer. Les chercheurs peuvent mesurer les NfL dans les biofluides, tels que le sang ou le liquide céphalo-rachidien (le liquide dans lequel baignent le cerveau et la moelle épinière). Dans certaines maladies, comme la MH, la maladie d'Alzheimer, les taux de NfL augmentent juste au moment où les symptômes commencent à apparaître.

Le laboratoire d'Henrik utilise également les NfL pour essayer de déterminer si une personne présentant de nouveaux symptômes pourrait avoir une maladie psychiatrique, telle que la dépression ou la schizophrénie (faibles NfL) par rapport à une maladie neurodégénérative, comme la MH ou la maladie d'Alzheimer (NfL élevés). Un autre domaine dans lequel la mesure des NfL pourrait être utile est d'aider les médecins à comprendre si une personne souffre de lésions neurologiques ou d'effets secondaires indésirables après une anesthésie générale, un traitement contre le cancer ou une intervention chirurgicale. De nouvelles mesures facilitent de plus en plus l'évaluation des NfL – plutôt que de prélever un échantillon de liquide céphalo-rachidien et le conserver précieusement pour analyse, le prélèvement d'échantillons pourrait être réalisé à domicile avec une piqûre au doigt. Il examine également les NfL sous des angles inattendus et plutôt farfelus - comme montrer que les cellules de soutien du cerveau "mangent" les NfL, montrer qu'ils augmentent chez les ours lorsqu'ils hibernent, ou qu'ils augmentent chez les astronautes qui vont dans l'espace ! Dans l'ensemble, Henrik souligne que les NfL peuvent être utiles comme mesure de l'apparition de la maladie, comme un moyen de comprendre l'innocuité d'un médicament ou d'un protocole, et comme un autre angle pour observer d'autres facteurs influençant les symptômes de la MH, comme l'âge et les variations génétiques.

C'est tout pour le deuxième jour! Nous serons de retour demain matin pour rendre compte de la troisième et dernière journée du HDTC2023 ! N'oubliez pas de continuer à suivre les mises à jour en direct pour le reste de la conférence sur Twitter, avec le hashtag #HDTC2023.

Le Dr Leora Fox travaille au sein de la Huntington's Disease Society of America, qui entretient des relations et des accords de non-divulgence avec des sociétés pharmaceutiques. [Pour plus d'informations sur notre politique d'information voir notre FAQ](#)

...

GLOSSAIRE

Liquide céphalo-rachidien Un liquide clair produit par le cerveau, entourant et soutenant le cerveau et la moelle épinière.

Maladie de Parkinson Une maladie neurodégénérative qui, comme la MH, implique des problèmes de coordination motrice

Protéine huntingtine La protéine produite par le gène MH.

Neurodégénérative Une maladie causant des dysfonctionnements progressifs et la mort de cellules cérébrales (neurones)

répétition CAG Le segment d'ADN, situé au début du gène HD, qui contient la séquence CAG répétée de nombreuses fois, anormalement longue chez les personnes qui développeront la MH

Essai clinique Expériences très soigneusement planifiées, conçues pour répondre à des questions spécifiques sur la façon dont un médicament affecte les êtres humains.

génom Le nom donné à l'ensemble des gènes, contenant les instructions complètes pour "confectionner" une personne ou un autre organisme

ASOs Un type de traitement d'inactivation d'un gène dans lequel des molécules d'ADN, spécialement conçues, sont utilisées pour réduire au silence un gène.

ARN Substance chimique proche de l'ADN, qui compose le 'message' des molécules que les cellules utilisent comme copies de travail des gènes, lors de la fabrication des protéines.

AAV Un virus qui peut être utilisé pour administrer des médicaments de thérapie génique aux cellules. AAV désigne un virus adéno-associé.

© HDBuzz 2011-2024. Le contenu de HDBuzz est libre d'être partagé, sous la licence Creative Commons Attribution-ShareAlike 3.0 Unported License.

HDBuzz n'est pas une source de conseils médicaux. Pour plus d'informations, visitez le site [web site_address hdbuzz.net](http://web.site_address_hdbuzz.net)

Cré le 6 janvier 2024 — Téléchargé à partir de <https://fr.hdbuzz.net/344>

Certains textes sur cette page n'ont pas encore été traduits. Ils sont affichés ci-dessous dans leurs langues originales. Nous travaillons pour traduire tout le contenu dès que possible.