

## Des avancées sur de nombreux fronts dans la bataille contre la protéine qui cause la maladie de Huntington.

Cet automne, un certain nombre d'entreprises axées sur les nouvelles technologies de diminution de la huntingtine ont fait des annonces réjouissantes, notamment Wave, PTC et Voyager.

Nous avons eu toute une série de nouvelles d'Ionis et Roche/Genentech au sujet de leur programme visant à tester un médicament qui réduit la production de protéine huntingtine, mais ils ne sont plus les seuls en lice. Récemment, plusieurs autres concurrents – notamment Wave Life Sciences, PTC Therapeutics et Voyager Therapeutics ont fait des annonces importantes concernant leurs propres programmes de réduction de la huntingtine. Il se passe beaucoup de chose, et HDBuzz est là pour aider à clarifier toutes ces approches.

### Diminution de la huntingtine

Le but, pour toutes ces approches, est de diminuer la quantité de protéine huntingtine dans les cellules cérébrales. La protéine huntingtine est la petite machine créée par les cellules lorsque celle-ci suivent le modèle trouvé dans le gène MH. C'est la protéine huntingtine mutante, et non la mutation dans l'ADN, qui, d'après ce qu'en croient les chercheurs, provoque le dysfonctionnement des cellules cérébrales causant la MH.



*Quelle est la bonne approche pour réduire la huntingtine ? Peut-être chacune d'entre elles !*

Un bref rappel sur la façon dont ce processus fonctionne est nécessaire avant d'entrer dans le vif du sujet. Les cellules suivent les instructions trouvées dans l'ADN, mais elles ne les utilisent pas directement pour faire une protéine : elles copient les instructions trouvées dans l'ADN en une copie de l'information génétique, réalisée à partir d'un produit chimique étroitement apparenté appelé ARN. Les scientifiques appellent cette copie **ARN messenger** ou ARNm de manière abrégée.

Donc les instructions dans le gène HD, dans notre ADN, sont copiées dans l'ARN messager, qui est ensuite interprété par la cellule pour construire la protéine huntingtine. Un peu déroutant, mais ça fonctionne !

Si vous deviez vous souvenir d'une seule chose, rappelez-vous de ceci : une rupture n'importe où dans la chaîne empêchera la création de protéine huntingtine par les cellules. Dans les études animales, la diminution de la protéine huntingtine a mené à de grosses améliorations dans les symptômes de type MH.

Cette approche à la thérapie MH est appelée **diminution de la huntingtine** et elle est à l'origine du programme d'Ionis/Roche et de l'essai à grande échelle à venir. Toutefois, au moins trois autres sociétés ont récemment annoncé des avancées prometteuses dans diverses approches de diminution de la huntingtine.

## L'approche ciblée de Wave

*« L'approche de Wave vise des différences génétiques minuscules entre les gènes MH sains et mutants en dehors du triplet CAG provoquant la maladie. Ces différences mineures d'orthographe font partie de la variation génétique humaine normale et semblent ne pas avoir d'impact sur les symptômes MH. Mais les minuscules différences d'orthographe fournissent une cible pour un ASO (oligonucléotide antisens) qui peut faire la différence entre le message MH normal et le message MH muté. »*

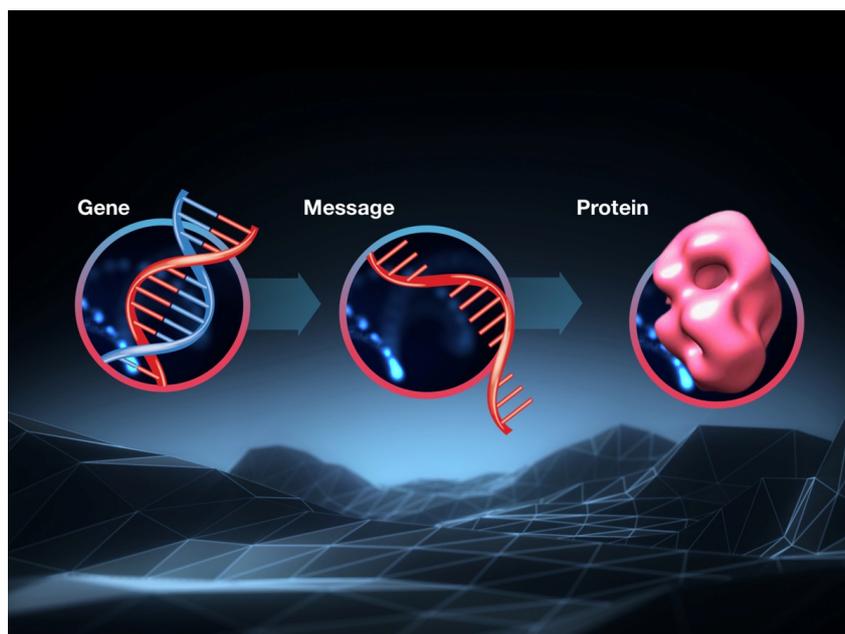
Tout d'abord, il ne s'agit pas d'un mais de deux essais de Wave Life Science. Nous avons écrit sur l'approche de Wave [ici](#). Comme le médicament Ionis/Roche/Genentech actuellement testé sur des patients MH, la technologie de Wave est basée sur des oligonucléotides antisens (ASOs) – des petits morceaux d'ADN fortement modifiés qui pénètrent les cellules, trouvent des ARN messagers spécifiques et les détruisent.

Comme dans l'essai Ionis/Roche, Wave vise la destruction du message de la huntingtine dans l'espoir d'améliorer les symptômes MH. Mais Wave adopte une approche légèrement différente. Souvenez-vous que pratiquement chaque patient MH a un gène MH mutant et une copie normale. Le médicament Ionis/Roche cible les deux copies, réduisant en définitive aussi bien le taux de huntingtine normal que le taux de huntingtine mutante dans le cerveau.

L'approche génétique de Wave vise des différences génétiques minuscules entre les gènes MH sains et mutants en dehors du triplet CAG provoquant la maladie. Ces différences mineures d'orthographe font partie de la variation génétique humaine normale et semblent ne pas avoir d'impact sur les symptômes MH. Mais les minuscules différences d'orthographe fournissent une cible pour un ASO (oligonucléotide antisens) qui peut faire la différence entre le message MH normal et le message MH muté.

Dans un monde parfait, cibler uniquement le gène MH mutant est évidemment mieux. Le gène MH normal a plusieurs rôles importants dans les cellules, que nous ne comprenons pas tous. S'il était aussi facile de retirer seulement la copie mutante, c'est ce que nous ferions.

Cependant, il y a toujours un compromis. Pour la diminution de la huntingtine, le compromis est que chaque patient MH n'est pas admissible pour les ASOs développés par Wave. Dans le cadre de leur approche, une personne doit avoir hérité de la mutation MH **et** aussi d'une des différences d'orthographe génétiques qui caractérisent les médicaments.



*Le lien entre ADN, ARN et protéine – tout ce que vous devez connaître sur la biologie moléculaire*

Wave a mené des études dans des cliniques MH, et a montré que jusqu'à 2/3 des patients MH peuvent convenir au traitement avec l'un des deux ASO qu'ils ont mis au point. Chacun de ces médicaments cible une variation génétique différente, et le fait d'avoir deux médicaments leur permet d'utiliser leur approche sur une plus grande part de la population MH.

Ils sont en train de tester l'innocuité de ces ASOs visant à réduire la huntingtine mutante chez les patients MH au Canada, en Europe et aux États-Unis. Comme pour l'essai Ionis/Roche, le but de ces études est de déterminer si ces médicaments sont sans danger. Si c'est le cas, ils seraient ensuite testés pour leur capacité à améliorer les symptômes MH dans des études plus vastes.

Wave nous a également dit récemment qu'ils travaillaient en coulisse sur un autre ASO, ciblant une autre variation du gène HD. Ce troisième médicament n'est pas encore testé sur les humains mais offre un espoir supplémentaire aux personnes qui ne sont pas admissibles à l'un ou l'autre des médicaments Wave existants. En 2019, nous espérons recevoir des mises à jour préliminaires sur les études d'innocuité sur humains des deux premiers essais de Wave ainsi que plus de détails sur leur programme d'élaboration d'un troisième ASO.

### **Qu'est-ce que le P-T-C ?**

Il n'y a pas que les ASOs dans le monde de la diminution de la huntingtine. Lors de la réunion du European Huntington's Disease Network (EHDN, en français « Réseau européen sur la maladie de Huntington ») cet automne, Anu Bhattacharyya, de PTC Therapeutics, a fait le point sur les progrès prometteurs réalisés dans son entreprise, qui s'intéresse également à la diminution de la huntingtine comme traitement pour la MH.

*« PTC développe ce que les chercheurs appellent une **petite molécule**, a savoir un médicament qui peut, espérons-le, être pris comme un comprimé, pour diminuer les taux d'ARN messager de la huntingtine. Il y a quelques années, cela aurait semblé être de la science-fiction, mais plusieurs entreprises ont décrit des médicaments expérimentaux où cette approche semble fonctionner »*

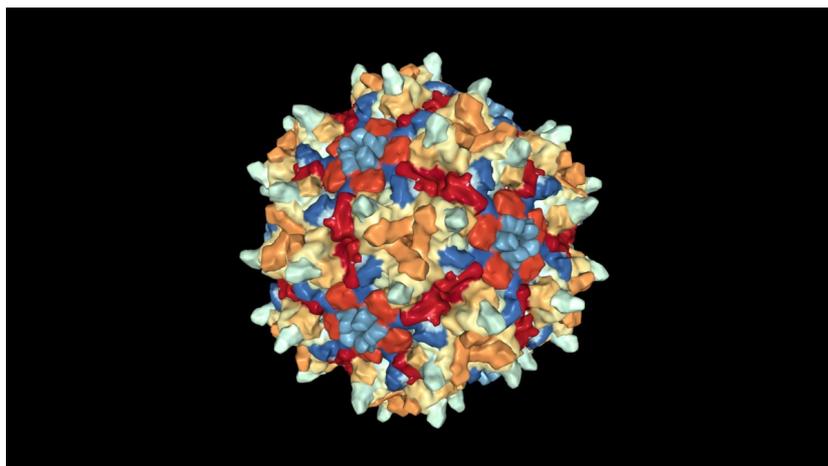
Cette approche adoptée par PTC est totalement différente de l'approche de l'ASO adoptée par Wave et Ionis/Roche. Tous les autres programmes impliquent des injections dans le cerveau ou dans la colonne vertébrale – ce qui vaut la peine s'ils fonctionnent, mais beaucoup plus invasif que nous le souhaiterions en fin de compte. PTC développe ce que les chercheurs appellent une **petite molécule**, a savoir un médicament qui peut, espérons-le, être pris comme un comprimé, pour diminuer les taux d'ARN messager de la Huntingtine. Il y a quelques années, cela aurait semblé être de la science-fiction, mais plusieurs entreprises ont décrit des médicaments expérimentaux où cette approche semble fonctionner.

PTC est à l'avant-garde des entreprises qui mettent au point cette nouvelle approche pour interférer avec des ARN messagers spécifiques, et ils ont les yeux rivés sur la MH. Ils ont développé un médicament qui réduit les taux de la protéine huntingtine dans les cellules. Pour la première fois, à l'EHDN, Bhattacharyya a révélé que ces médicaments fonctionnent également dans le cerveau de souris vivantes – suggérant que les médicaments passaient de l'estomac au cerveau, ce qui est un énorme accomplissement.

Ce qui est particulièrement chouette à ce sujet, c'est que même si un médicament pris sous forme de comprimé réduit la huntingtine dans le cerveau par une plus petite quantité qu'un médicament injecté, il pourrait toujours être vraiment utile. Un comprimé diminuant la huntingtine pourrait vouloir dire que des injections d'un médicament plus puissant dans la colonne vertébrale pourraient être nécessaires tous les six ou douze mois, par exemple, plutôt que tous les un ou deux mois.

Le programme de PTC est à une phase plus précoce que les programmes de Ionis/Roche et Wave, car il est encore testé sur les animaux. Mais c'est une approche tout à fait prometteuse qui pourrait offrir de réels avantages si elle s'avère sûre et efficace lors des essais futurs. Et PTC semble planifier l'avenir – Bhattacharyya a expliqué à l'auditoire de l'EHDN que PTC avait pour but de commencer des études d'innocuité chez les humains en 2020. Fait réjouissant, PTC a un bilan de réussite, avec deux médicaments par voie orale approuvés pour la dystrophie musculaire, une autre maladie neurologique génétique

## Voyager



*Les virus, comme ceux utilisés par Voyager, sont de belles machines qui, grâce à l'évolution, sont excellentes pour s'introduire dans les cellules.*

Lors d'une autre conférence cette automne, le Congrès de la Société Européenne de la Thérapie Génique et Cellulaire, Voyager Therapeutics nous a présenté une nouvelle réjouissante sur la réduction de la huntingtine. Voyager est une entreprise de biotechnologie qui se concentre sur l'utilisation de la thérapie génique pour traiter les maladies du cerveau, notamment la maladie de Huntington.

La thérapie génique fonctionne très différemment des ASO ou des médicaments à petites molécules. La thérapie génique repose sur des virus minuscules et inoffensifs pour fournir des nouvelles informations génétiques aux cellules – dans ce cas, les cellules cérébrales. Les virus sont très doués pour se glisser dans les cellules, alors, des chercheurs astucieux ont trouvé le moyen de les « piéger » pour qu'ils introduisent des choses bénéfiques dans les différentes cellules du corps.

Dans ce cas-ci, l'équipe de chercheurs de Voyager a conçu des virus personnalisés qui donnent des instructions aux cellules du cerveau sur la façon de fabriquer un ARN spécial qui recherche l'ARN messenger huntingtine et le détruit. En effet, le virus reprogramme les cellules pour qu'elles deviennent des « usines » et produisent un approvisionnement quotidien d'un médicament qui fonctionne comme les ASOs dont nous avons parlé plus haut.

Cette approche présente un avantage énorme, à savoir que le traitement ne doit être administré qu'une seule fois. Une fois traitée, la molécule cérébrale produira théoriquement la molécule réductrice de la huntingtine indéfiniment. Si c'est sûr et efficace, ce serait évidemment mieux que de recevoir des injections mensuelles dans le liquide rachidien ou même de prendre des comprimés tous les jours.

Cependant, il y a quelques inconvénients possibles à cette approche. Premièrement, il pourrait s'avérer dangereux d'une façon que nous ne pouvons pas prévoir à ce stade-ci. Et parce que le traitement n'est pas réversible, nous devons être très prudents pour les essais de la thérapie génique. Deuxièmement, bien qu'il soit assez facile d'introduire ces virus piratés dans la plupart des cellules d'un minuscule cerveau de souris, il est beaucoup plus difficile de le faire pour les 86 milliards de neurones du cerveau humain.

*« L'équipe de chercheurs de Voyager a conçu des virus personnalisés qui donnent des instructions aux cellules du cerveau sur la façon de fabriquer un ARN spécial qui recherche l'ARN messenger huntingtine et le détruit. En effet, le virus reprogramme les cellules pour qu'elles deviennent des « usines » et produisent un approvisionnement quotidien d'un médicament qui fonctionne comme les ASOs dont nous avons parlé plus haut . »*

C'est ce qui rend cette nouvelle des scientifiques de Voyager particulièrement intéressante. Ils ont fait état d'expériences menées sur des singes, qui ont de gros cerveaux complexes qui sont beaucoup plus proches du nôtre. Voyager a développé des techniques chirurgicales qui aident le virus à se propager sur de très grandes parties du cerveau du singe, à la fois des structures profondes du cerveau et le cortex, la partie externe ridée du cerveau.

Il s'agit d'une avancée particulièrement importantes, car les structures cérébrales ciblées par Voyager sont relativement mal atteintes par ASO, mais jouent un rôle clé dans la MH. Les expériences de Voyager révèlent également une très bonne suppression du gène de la huntingtine – une réduction d'environ deux tiers dans les structures cérébrales profondes, et d'environ un tiers dans les cellules cérébrales externes, corticales. Il s'agit de réductions décentes, et l'on peut espérer

que l'atteinte de résultats semblables chez les patients humains atteints de la MH pourrait offrir de réels avantages.

Tout comme l'essai d'Ionis/Roche, la voie envisagée par Voyager est de réduire à la fois les copies mutantes et normales du gène MH. Compte tenu de cela et du fait que la thérapie ne peut pas être interrompue une fois qu'elle a été administrée, cette approche exige une approche très prudente, qu'ils (Voyager) semblent adopter avec toutes ces études sur les singes.

## À retenir

Il y a beaucoup d'excitation justifiée au sein de la communauté MH au sujet de l'étude en cours sur Ionis/Roche/Genentech. Tout le monde, y compris HDBuzz, soutient cette étude et espère vivement qu'elle sera bénéfique pour les patients atteints de la MH. Mais comme le montrent les progrès récents, ils ne sont pas les seuls en lice. Il y a d'autres approches de diminution de la huntingtine qui ne sont pas aussi avancées, mais qui offrent d'importants avantages potentiels.

Donc pour récapituler : il y a deux programmes d'essais en cours avec des ASOs diminuant la huntingtine chez les patients. L'une cible les deux copies du gène MH (Roche/Genentech), a réussi le test d'innocuité et sera bientôt testée pour son efficacité. L'autre cible uniquement le gène mutant (Wave) et son innocuité est actuellement testée. Derrière cela, nous avons des essais de thérapie génique à injection unique qui font l'objet d'études d'innocuité approfondies en préparation pour les essais humains (Voyager et autres), et une approche tout à fait nouvelle à petite molécule (PTC).

Le fait de supporter plusieurs tirs au but au but ne fait pas qu'augmenter les chances de réussite – cela offre aussi la possibilité que **plusieurs** d'entre eux fonctionnent. Cela offre un avenir prometteur où des combinaisons de médicaments pourraient être utilisés pour produire le maximum d'avantage au risque le plus bas possible. Les approches combinées se sont avérées efficaces pour d'autres maladies comme le VIH, le cancer et le diabète. Quand il s'agit de médicaments en cours de développement et de médicaments qui fonctionnent, plus il y en a, mieux c'est.