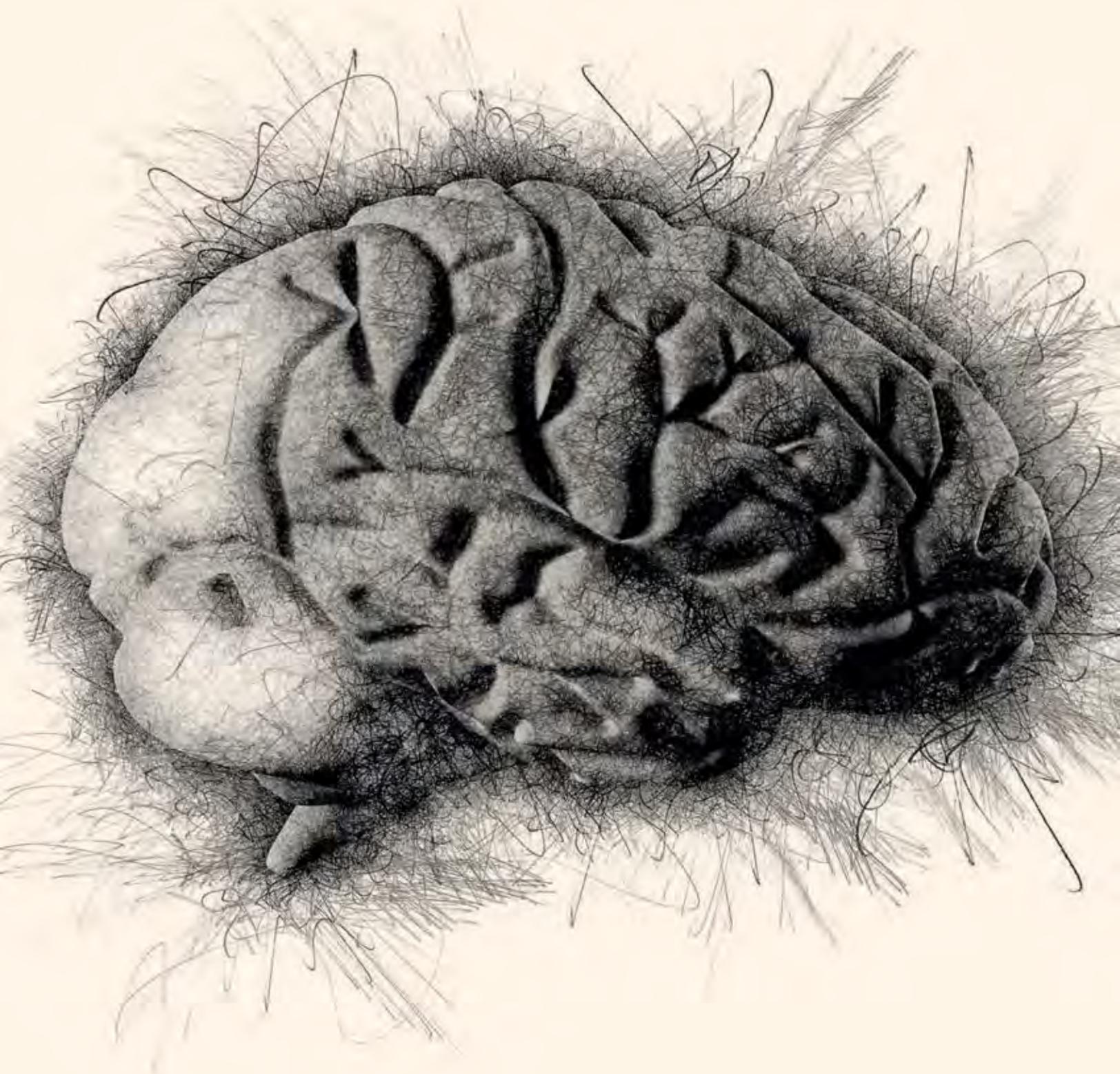




**Huntington's Disease  
Society of America**

**RAPPORT DE RECHERCHE 2018**



## L'espoir brille plus que jamais pour que les générations futures puissent un jour être exempt de MH.



Cette année est destinée à être une année sans pareil pour la communauté MH. En 2018, la HSDA (Huntington's Disease Society of America) a commémoré 50 années de service à la communauté MH et cette année a également marqué le 25<sup>ème</sup> anniversaire de l'identification du gène huntingtine. Cet été, un nombre record de personnes (1046) a assisté à la 33<sup>ème</sup> Convention annuelle de la HSDA à Los Angeles, en Californie et l'année s'est terminée avec l'annonce faite par Roche/Genentech que le tout premier essai clinique de phase 3 pour tester un médicament diminuant la huntingtine commencera en 2019 et comportera des sites aux Etats-Unis.

Cette étude sera appelée l'étude GENERATION-HD1. Le nom de l'étude et l'équipe Roche/Genentech sont inspirés par les familles MH dans l'espoir que « cela sera la dernière génération à souffrir » des ravages de cette affreuse maladie. Les nouvelles de cette étude ont attiré l'attention de la communauté MH mondiale

Tandis que la lumière de l'espoir brille maintenant plus pour nous tous, nous ne devons pas perdre de vue qu'il reste beaucoup de travail avant qu'une ligne d'arrivée n'apparaisse.

GENERATION-HD1 et d'autres essais MH seront longs et nécessiteront un engagement sans précédent de la part non seulement des familles MH, mais aussi du personnel de clinique qui dirigera ces études. Nous savons que la demande de participation à GENERATION-HD1 dépassera les places disponibles et cela sera sûrement une nouvelle dévastatrice pour de nombreuses familles. Cependant, nous sommes chanceux qu'il y ait beaucoup d'autres entreprises actuellement en train de tester ou de faire des plans pour tester des traitements MH innovants. J'espère que cela vous plaira de vous informer sur leurs progrès dans ce rapport de recherche annuel HSDA.

En repensant à 2018, je suis submergé par les progrès réalisés par la communauté de recherche MH.

Tandis que le calendrier se tourne vers 2019, je sais que les familles MH à travers le monde seront prêtes à répondre à l'appel de bénévoles courageux pour la recherche afin que ces essais de modification de la maladie soient achevés... rapidement !

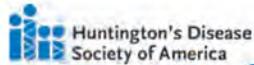
Les percées scientifiques de cette dernière année me donnent l'espoir que 2019 mènera les générations de famille MH un pas de plus vers la ligne d'arrivée.

Merci pour tout ce que vous faites !

A handwritten signature in black ink that reads "George Yohrling".

George Yohrling, PhD  
HSDA Senior Director, Mission & Scientific Affairs

# HD Trialfinder : une liste complète des essais cliniques HD



## HD Trialfinder

Le recrutement dans le cadre d'essais cliniques est l'un des plus grands obstacles à l'acquisition de connaissances sur la MH et à la mise à l'essai de médicaments pour la traiter. La participation à un essai est donc un moyen très utile de contribuer à la recherche sur la MH.

Pour faciliter ce processus pour les familles et les chercheurs, HDSA a créé HD Trialfinder, un service d'appariement d'essais cliniques. C'est une façon pour les personnes atteintes de la maladie de Huntington de Huntington, les aidants naturels, les bénévoles en santé et les médecins de se connecter aux études de recherche actuelles.

HD Trialfinder comprend un site Web facile à utiliser et un centre d'appels gratuit doté de navigateurs d'essais cliniques MH formés.

Grâce à sa participation à la communauté mondiale de la recherche MH, la HDSA assure le suivi des essais cliniques nationaux, internationaux et locaux afin que le HD Trialfinder reste à jour avec les études qui ont besoin de participants. N'importe qui peut visiter le site Web pour en savoir plus sur les études en cours, et en créant un profil pour vous-même, un être cher ou un patient, vous pouvez trouver les études à proximité auxquelles vous êtes admissible, et trouver les coordonnées pour participer directement.

Il y a de nombreuses façons de participer à la recherche MH, qu'il s'agisse d'un essai médicamenteux, d'une étude d'imagerie locale, d'une visite d'observation annuelle, d'un appel téléphonique de la maison, ou même de conduire un ami ou un membre de la famille à son rendez-vous d'étude. Allez sur [www.hdtrialfinder.org](http://www.hdtrialfinder.org)

## Bourse Berman-Topper Family HD Career Development 2018

Depuis 2016, HDSA a décerné quatre bourses Berman-Topper Family HD Career Development à des jeunes postdoctorants qui se sont engagés à intégrer la recherche HD dans leur plan de carrière.

Cette bourse, rendue possible par la générosité des familles Berman et Topper et la fondation CHDI, offre jusqu'à 80 000\$ de financement par année pour trois ans.

En mai dernier, la bourse HDSA Berman-Topper Family HD Career Development a été décernée au Dr Rachel Harding de l'Université de Toronto. Sa proposition, « Enquêtes structurales et biophysiques sur les interactions entre l'ADN et les protéines de réparations de l'ADN avec la huntingtine » examinera les relations étroites entre la huntingtine et un ensemble de protéines connues pour réparer l'ADN. Ces protéines de réparation de l'ADN sont apparues récemment comme un domaine d'intérêt prometteur dans la recherche sur la maladie de Huntington; ils peuvent jouer un rôle dans l'âge de l'apparition symptomatique et augmenter la survie et la longévité des neurones.



Rachel Harding, Post-doctoral Fellow, SGC

M. Harding mènera la recherche à l'Université de Toronto, sous la direction de Cheryl Arrowsmith et avec le mentorat supplémentaire du Dr Ray Truant à l'Université McMasters. Elle utilisera des relations de recherche hautement collaboratives pour identifier et sélectionner d'importantes protéines de réparation de l'ADN et appliquer son expertise en biologie structurale pour aider à visualiser la façon dont ces molécules interagissent avec la huntingtine.

Le conseil consultatif scientifique (CCS) de la HDSA a été impressionné par la proposition unique du Dr. Harding. Elle possède d'excellentes compétences en communication, un dossier de publication productif et a été profilée pour son attitude ouverte à l'égard du partage de données

Grâce à la Bourse HSDA Berman-Topper Career Development, elle est reconnue comme ayant un grand potentiel pour poursuivre une carrière indépendante dans le domaine. Elle apporte une expertise en biologie structurale et une nouvelle énergie à l'étude de la MH, et est bien placée pour apprendre beaucoup de ses co-mentors, qui sont des experts en microscopie haute résolution et dans la maladie de Huntington. Une étude détaillée du Dr. Harding sur la façon dont la huntingtine se lie avec les gènes de réparation de l'ADN pourrait ouvrir un nouveau terrain dans le domaine, et représente une étape passionnante dans la direction de la thérapie MH.

## Sujets d'actualité 2018 en recherche MH

L'enthousiasme pour la recherche en MH a atteint de nouveaux sommets cette année, avec beaucoup de buzz autour de cet avancement des essais de thérapie génique, de nouveaux domaines d'intérêt émergeant des études sur le génome humain, et d'un intérêt renouvelé de l'industrie pharmaceutique.

**Diminution de la huntingtine :** La toute première approche médicale visant à cibler la source génétique de la maladie de Huntington, la thérapie de diminution de la huntingtine interfère avec l'ADN ou l'ARN pour diminuer la production de protéine huntingtine mutante dans le cerveau. Trois essais cliniques sont en cours. Roche Pharmaceuticals, connue sous le nom de Genentech aux États-Unis, effectue un essai de phase III essentiel pour tester le RG6042, anciennement appelé IONIS-HTRx. On s'attend à ce qu'il y ait de 80 à 90 sites dans le monde. De plus, Wave Life Sciences a deux essais en cours de phase 1b/2a sur la diminution de la huntingtine, appelés PRECISION-HD 1 et PRECISION-HD 2. Des vidéos de présentations de Roche et de Wave ont été enregistrées par webinaire au congrès 2018 de la HDSA à Los Angeles, et sont disponibles sur le site Web de la HDSA.

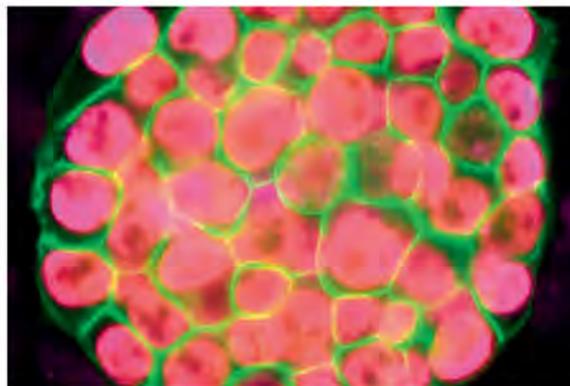
Plusieurs entreprises et chercheurs universitaires travaillent sur des thérapies qui ciblent également l'ARNm de la huntingtine en utilisant des approches d'interférence ARN (ARNR) et d'ARN à épingle courte (ARNR). L'administration de ces thérapies au cerveau se fait par l'administration de vecteurs viraux — virus adéno-associé (VAA). Ces thérapies sont en développement préclinique et sont testées chez des souris et des mammifères de plus grande taille

**Cellules souches** : 2018 a marqué la formation d'un réseau international d'étude des cellules souches dans la maladie de Huntington. La recherche dans ce domaine a considérablement progressé au cours de la dernière décennie, avec l'objectif de développer des méthodes pour remplacer ou soutenir les cellules du cerveau qui sont endommagées dans la MH. En mai 2018, des scientifiques de la MH ont lancé une initiative mondiale, copromue par Anne Rosser et Leslie Thompson, membre du conseil d'administration de la HDSA. Le Dr George Yohrling de la HDSA a été invité à assister à la première conférence en Californie, où les experts ont discuté de leurs constatations récentes et ont eu l'occasion de former de nouvelles collaborations pour leur objectif commun de développer des thérapies HD fondées sur les cellules souches. La HDSA a également présenté un webinaire en avril par le chercheur sur les cellules souches, le Dr Jack Reidling, qui collabore avec le Dr Thompson pour tester les techniques de remplacement des cellules souches dans le cerveau des souris.

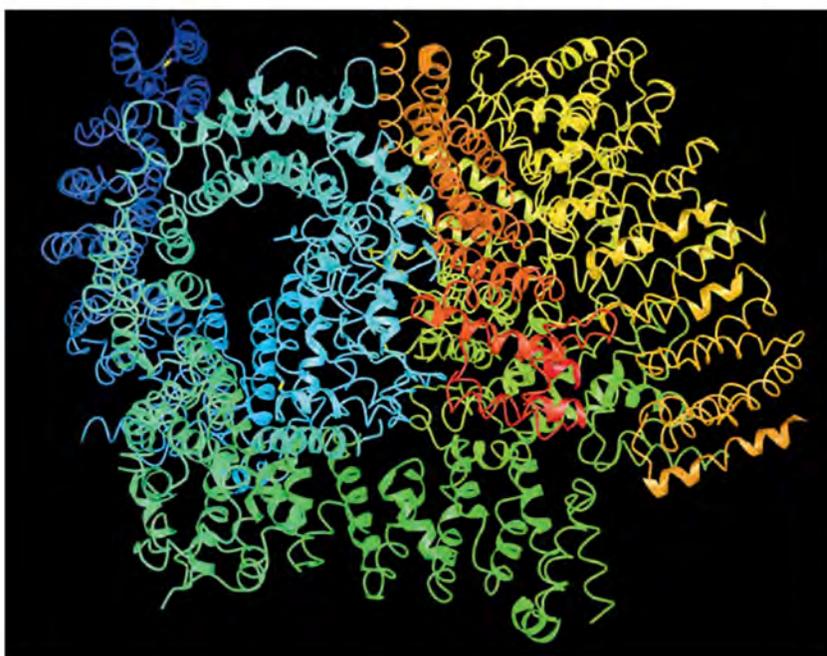
**Structure de la huntingtine** : Pour comprendre comment la huntingtine mutante peut causer tant de dommages au cerveau, les scientifiques veulent depuis longtemps prendre un instantané de la forme réelle de la protéine.

Cela a été difficile à faire en raison de la grande taille de la huntingtine et de sa structure souple. En 2018, un groupe de scientifiques allemands l'a finalement fracassé en utilisant un microscope extrêmement puissant et capturant la huntingtine avec un de ses nombreux partenaires de danse, une protéine appelée HAP40. Apparemment, la huntingtine ressemble à une paire d'écouteurs ! Cette information structurelle est un jalon pour les chercheurs et pourrait nous aider à nous informer sur le meilleur angle d'attaque pour un médicament futur.

La HDSA s'est engagée à fournir des mises à jour opportunes et précises sur les récents essais cliniques sur la maladie de Huntington et la recherche en laboratoire qui s'appuie sur nos connaissances de la HD



*Vue microscopique de cellules souches pluripotentes induites*



*Structure de la protéine huntingtine*

## Actualités des essais cliniques

### Changement à venir dans Enroll-HD pour répondre aux demandes de HD Clinical Trial Pipeline



En mai, des chercheurs MH du monde entier se sont réunis au Québec, Canada pour le Congrès Inaugural d'Enroll-HD. On y a fait le point sur les progrès réalisés à ce jour dans le cadre de cette initiative mondiale. Au 1er novembre 2018, plus de 16 000 participants actifs étaient inscrits dans 156 sites actifs dans 18 pays du monde. Une fois qu'une cinquantaine de sites cliniques supplémentaires auront terminé le processus de démarrage, Enroll-HD comptera plus de 20 000 participants dans plus de 200 sites.

Enroll-HD est une étude observationnelle qui n'est qu'une composante de toute la plateforme de recherche Enroll-HD qui sert à permettre toutes les futures études cliniques MH. Enroll-HD est sponsorisée et gérée par la Fondation de l'ICDH, un organisme de recherche biomédicale sans but lucratif voué au développement rapide de thérapies qui ralentissent la progression de la maladie de Huntington.

Bien que ces chiffres puissent sembler impressionnants, seulement 18 % des participants actifs à Enroll-HD sont classés comme pré-manifeste. L'objectif est d'augmenter ce pourcentage à 40 % au cours des cinq prochaines années. Une des principales raisons est de mieux comprendre la MH chez les individus génétiques positifs AVANT qu'ils présentent des symptômes, mais nous devons également nous assurer qu'un bassin de participants potentiels à des essais cliniques sont prêts lorsque de nombreuses entreprises cherchent à commencer des essais de diminution de la huntingtine sur cette population importante.

Il a également été annoncé qu'un nouveau protocole moins lourd sera lancé en 2019 pour les patients aux stades les plus avancés de la MH. Cette étude s'appellera Enroll-HD Lite. Au départ, elle sera testée dans 10 à 15 sites avec environ 500 patients dans le monde avant d'être élargie.

### Roche/Genentech lance un essai clinique pivot de phase 3 du médicament visant à la diminution de la huntingtine RG6042



Après une décennie de développement préclinique et un essai d'innocuité réussi par Ionis Pharmaceuticals, en 2018, Roche Pharmaceuticals a acheté un médicament prometteur pour diminuer la huntingtine et il est maintenant testé dans le cadre d'un essai clinique de phase 3. Le médicament, anciennement IONIS-HTTRx, est maintenant connu sous le nom de RG6042.

Il s'agit d'un oligonucléotide antisens (ASO), une courte série de molécules ressemblant à de l'ADN qui peuvent coller à l'ARN de la huntingtine et empêcher la production de protéines de la huntingtine. L'objectif de cet essai de grande envergure est de comprendre si le médicament peut ralentir ou améliorer les symptômes chez les personnes atteintes de MH.

Les 660 participants nécessaires pour réaliser cet essai pivot doivent avoir une MH manifeste précoce. Cela signifie qu'ils ont commencé à présenter des symptômes de mouvement et qu'ils peuvent avoir de la difficulté à conduire et à travailler, mais qu'ils sont toujours en mesure de maintenir bon nombre de leurs activités indépendantes à la maison, comme la cuisine et dans les soins personnels. Plus précisément, les participants doivent être âgés de 25 à 65 ans, avec un diagnostic clinique de HD, un score d'indépendance de 70 ou plus et un score CAP de plus de 400.

Les participants seront divisés en trois groupes, et chaque personne impliquée aura une ponction lombaire (injection dans la colonne vertébrale) par mois pendant 25 mois. Un groupe recevra un placebo, un groupe recevra le RG6042 tous les deux mois, et un groupe recevra le RG6042 chaque mois. Chaque personne aura également des analyses sanguines, des IRM, des tests de pensée et de mouvement, et des technologies portables pour surveiller son activité à la maison.

Roche/Genentech a passé de nombreux mois à planifier cet essai et à choisir des sites, qui commencent à ouvrir un par un à mesure que les règlements de leur hôpital ou de leur université arrivent. La HDSA continue de fournir des mises à jour opportunes de l'information sur l'essai, des occasions d'interagir avec les représentants de Roche/Genentech et des réponses aux questions fréquemment posées par la communauté. Restez informé à [www.hdtrialfinder.org](http://www.hdtrialfinder.org) et à [www.hdsa.org](http://www.hdsa.org).

## La prochaine vague de diminution de la huntingtine : PRECISION-HD

PRECISION HD



Wave Life Sciences est une société de médicaments génétiques basée à Cambridge, Massachusetts. Wave teste actuellement des thérapies de diminution de la huntingtine dans deux

études cliniques en cours, appelées PRECISION-HD 1 et PRECISION-HD 2. Les essais ont lieu au Canada et en Pologne et impliquent des ponctions lombaires (injections de la moelle épinière) pour administrer des thérapies d'oligonucléotide antisensorielle (ASO) au cerveau chez les patients atteints de MH. Ces thérapies, WVE-120101 et WVE-120102, agissent en liaison avec l'ARNm de la huntingtine mutante et en empêchant la formation de la protéine de la huntingtine mutante toxique.

Les ASO de Wave Life Sciences sont « stéréopures », garantissant que la forme du médicament est toujours la même, ce qui pourrait conduire à une plus grande efficacité d'action dans le corps. Ils attaquent aussi spécifiquement l'ARN de huntingtine mutant tout en laissant la forme saine relativement intacte. On y parvient en ciblant les différences génétiques d'une seule lettre appelées SNP entre les deux copies de la huntingtine d'une personne. Cependant, tout le monde n'a pas ces différences génétique ; entre les deux ASO, on estime qu'environ 70% des personnes atteintes de MH seraient admissibles.

Les tests SNP et l'administration des ASO dans deux études cliniques de phase 1b/2a ont débuté en Pologne et au Canada en 2017-2018 et devraient commencer sur plusieurs sites américains en 2018- 2019. Chaque médicament sera administré à une soixantaine de personnes, à condition qu'aucun signal d'alarme ne se dégage pour la sécurité. Parmi le tout premier groupe de patients, la moitié a reçu une seule faible dose du médicament et la moitié a reçu un placebo. Si aucun problème d'innocuité immédiat n'est identifié, les participants à l'étude qui suivront seront aléatoirement randomisés à 3:1 pour recevoir de multiples doses du médicament. Les résultats de ces études sur l'innocuité devraient être connus en 2019, et la HDSA continuera à fournir des mises à jour sur cette nouvelle thérapie qui pénètre dans l'espace de la huntingtine.

## Le scoop sur 4 essais de médicaments MH en 2018



L'essai LEGATO-HD mené par Teva Pharmaceuticals était une étude de phase 2 conçue pour vérifier si le laquinimod pouvait améliorer les symptômes de mouvement chez les personnes atteintes de MH. En août 2018, nous avons appris que cette étude de phase 2 n'a malheureusement pas atteint son point final principal, de sorte que le développement de laquinimod pour la MH ne se poursuivra pas.



L'étude PRIDE-HD, également menée par Teva, était une étude de phase 2 visant à tester l'efficacité de la pridopidine pour améliorer les symptômes du mouvement dans la MH.

Nous avons appris en 2018 que PRIDE-HD n'atteignait pas son point final principal pour améliorer les symptômes du mouvement, mais les participants à l'essai ont montré des améliorations légères dans les mesures de l'indépendance dans la vie quotidienne. Cependant, cet essai est actuellement en suspens et il est peu probable qu'il se poursuive dans un avenir proche.



L'essai STAIR est une étude de phase 2 menée par Azevan Pharmaceuticals pour tester le SRX246, un médicament conçu pour traiter l'agressivité et l'anxiété dans la MH. En septembre 2018, l'essai STAIR a fini de recruter plus de 100 participants, et la communauté attend les résultats de l'analyse.



L'essai SIGNAL est une étude de phase 2 en cours par Vaccinex qui recrute actuellement dans 20 sites aux États-Unis. L'essai vise à tester l'innocuité et la tolérabilité d'un anticorps appelé VX15, administré sous forme d'une perfusion intraveineuse mensuelle. Le VX15 peut cibler l'inflammation du cerveau MH, qui est mesurée par IRM.

## 2018 HD Research Conferences

### Genentech/Roche annonce les sites canadiens et américains de l'étude observationnelle « Natural History »



**Genentech**  
A Member of the Roche Group

Lors de la réunion du groupe d'étude Huntington à Houston, Genentech / Roche a annoncé les sites américains et canadiens pour leur étude « Natural History ». Cette étude ne porte pas sur les traitements médicamenteux. Elle surveillera les personnes atteintes de MH manifeste (début) en testant leurs symptômes et en mesurant leur taux d'huntingtine mutante au fil du temps.

Elle durera pendant 16 mois et comprend un dépistage initial, quatre visites cliniques avec ponctionnements lombaires et autres évaluations (au début et aux mois 3, 9 et 15), et deux vérifications téléphoniques (aux mois 6 et 12). Une centaine de personnes âgées de 25 à 65 ans seront recrutées. Les sept sites d'étude américains seront les suivants :

- **Columbia Health Sciences/NYS Psychiatric Institute (NY)**
- **Georgetown University (DC)**
- **Hereditary Neurological Disease Center (Kansas)**
- **Johns Hopkins University (MD)**
- **Rocky Mountain Movement Disorders Clinic (Colorado)**
- **University of California, Davis Medical Center**
- **University of Texas Health Science Center- Houston**

Veillez noter que chacun de ces sites doit obtenir ses propres approbations internes avant de commencer officiellement à recruter pour cette étude. Tous les sites ne sont pas encore en train de recruter. Des renseignements précis à propos de cette étude seront disponible sous peu sur [www.hdtrial-finder.org](http://www.hdtrial-finder.org) et au site Web des essais cliniques du gouvernement : <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03664804>



À titre de rappel, la HDSA ne contrôle pas la participation à cet essai; le recrutement est susceptible de se produire grâce aux relations entre le médecin et le patient.

## Mise à jour de la conférence CHDI Therapeutics 2018 : Qui a dit que 13 était un numéro malchanceux?

### Présentation des résultats de l'essai Ionis de diminution de la huntingtin à la 13e conférence thérapeutique annuelle de l'ICDH à Palm Springs

Tandis que plusieurs ont vu le communiqué de presse du 11 décembre 2017 d'Ionis Pharmaceuticals annonçant que leur essai de phase 1b/2a de leur oligonucléotide antisens (ASO) ciblant la huntingtine a été couronné de succès, les chercheurs ont dû attendre jusqu'au 1er mars 2018 lors de la 13e conférence annuelle CHDI HD Therapeutics Conference à Palm Springs pour voir les résultats de haut niveau de cette étude révolutionnaire. La Dre Anne Smith (Ionis) et la Dre Sarah Tabrizi (University College London) ont donné une présentation d'équipe sur l'aperçu de l'étude HTT-Rx et les résultats. L'objectif principal de leur étude était de tester l'innocuité de l'ASO d'Ionis chez les patients MH. Ils ont constaté qu'à la dose la plus élevée testée (120 mg), l'ASO était sûr et bien toléré. En prime, ils ont indiqué que le médicament diminuait avec succès la protéine de huntingtine mutante dans le liquide céphalorachidien, ou LCR, en fonction de la dose. Nous nous attendons à ce que l'ensemble de données complet soit publié prochainement dans une revue à comité de lecture.



Les approches de diminution de la huntingtine reçoivent beaucoup d'attention ces derniers temps, mais les chercheurs ne mettent pas tous leurs oeufs dans le même panier lorsqu'il s'agit de traiter la MH. Les cellules souches sont très prometteuses pour nous aider à mieux modéliser la MH en laboratoire et peuvent elles-mêmes servir d'agents thérapeutiques pour la MH. Un panel de cinq chercheurs a fourni des mises à jour sur la façon dont une variété de différentes approches fondées sur les cellules souches pour la MH. La Dre Leslie Thompson, membre du conseil consultatif scientifique de la HDSA, a présenté ses travaux récents selon lesquels la transplantation de cellules souches neurales humaines dans un modèle de souris MH pourrait permettre de combler les déficits fonctionnels chez les animaux.

Le travail découlant de l'étude de l'Association mondiale du génome (GWAS) de 2015 devient également un domaine d'intérêt très attrayant pour les chasseurs de médicament MH. L'étude GWAS et les études de suivi subséquentes identifient que l'expression de certains gènes autres que la huntingtine peut avoir un impact direct sur l'âge d'apparition des symptômes de MH. Fait intéressant, beaucoup de ces gènes semblent être impliqués dans la façon dont nos corps réparent les dommages à notre ADN. Des chercheurs comme le Dr. Ricardo Pinto, boursier « Berman-Topper HD Career Development » de 2016, travaillent à valider ces gènes dans l'espoir que les travaux puissent lancer de nouveaux efforts de découverte de médicaments.