

La maladie de Huntington fait le Buzz depuis qu'UniQure est en tête de course de la thérapie génique.

La FDA accorde le statut de "Nouveau médicament à l'étude " à AMT-130, thérapie génique abaissant la huntingtine , ouvrant la voie aux essais humains

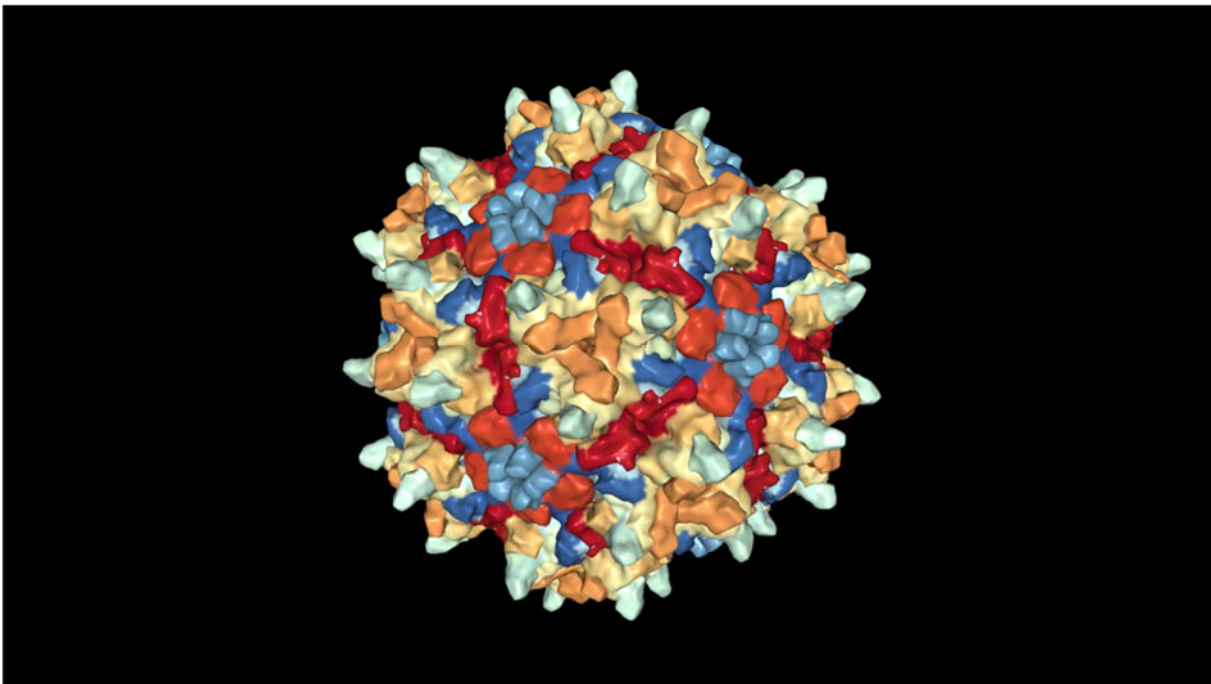
Article original en anglais Par [Dr Jeff Carroll](#) 3 février 2019 Edité par [Dr Ed Wild](#)

<https://en.hdbuzz.net/267>

La firme néerlandais-américaine uniQure a reçu l'autorisation de la FDA ,le régulateur américain des médicaments ,pour commencer le tout premier essai de thérapie génique dans la maladie de Huntington. Son projet est d'utiliser un virus ,injecté dans le cerveau ,pour transformer les cellules en une usine fabriquant une arme pour diminuer la [protéine huntingtine](#) toxique .

Le point sur la diminution de la huntingtine

Chez HDBuzz nous sommes particulièrement enthousiastes pour la **diminution de la huntingtine**- un groupe de méthodes pour traiter la maladie de Huntington . La réduction de la huntingtine peut être atteinte en utilisant beaucoup de techniques différentes pour obtenir un but unique : diminuer les niveaux de la [protéine huntingtine](#) mutée dans les cellules.



Le traitement AMT-130 d' UniQure utilisera un virus adéno- associé (AAV) pour apporter la thérapie génique de diminution de la huntingtine dans le cerveau

La maladie de Huntington est causée par la version mutée du gène que nous avons tendance à appeler comme le **gène MH**.Le gène est la cause première de la maladie mais le principal faiseur de troubles est la [protéine huntingtine](#) mutée dont le gène est la recette .

Nos cellules lisent constamment nos gènes pour fabriquer de nouvelles molécules de protéines. Les protéines sont les plus petites machines qui permettent aux cellules de rester en bonne santé et de faire leur travail. Mais les cellules n'utilisent pas directement l'ADN pour construire de nouvelles protéines. Ils copient très soigneusement les instructions contenues dans l'ADN dans un langage étroitement lié, appelée ARN messenger, pour créer une copie temporaire du gène. La copie d'ARN messenger est ensuite utilisée pour indiquer à la machinerie de fabrication de protéines ce qu'il faut faire.

La diminution de la huntingtine vise à réduire la production de la « vilaine » protéine huntingtine mutante. Les stratégies les plus importantes impliquent de détruire l'intermédiaire – la molécule d'ARN messenger – qui transporte l'information génétique de l'ADN vers les machines de fabrication des protéines.

Approches existantes et nouveautés d'uniQure

C'est une période de grands progrès et il y a maintenant plusieurs médicaments diminuant la huntingtine en essais cliniques chez Ionis, Roche et Wave Life Science. Ceux-ci reposent sur des oligonucléotides antisens ou des ASO – de minuscules morceaux d'ADN synthétique qui peuvent reconnaître les molécules d'ARN messagers individuels et les signaler pour destruction.

Fin 2017, nous avons appris que le traitement avec le RG6042 avait diminué la huntingtine mutante dans le système nerveux pour la première fois, et cette semaine, les premiers patients ont été inclus à l'étude pivot de Roche, GENERATION-HD1, le premier essai clinique de phase 3 visant à la diminution de la huntingtine qui pourrait mener à l'approbation de son médicament ASO RG6042 s'il est prouvé qu'il ralentit la progression.

Mais il y a d'autres approches, assez différentes, pour la diminution de la huntingtine, et l'une d'elles a obtenu un grand vote de confiance de la FDA (Food and Drug Administration, autrement dit, l'administration américaine des denrées alimentaires et des médicaments) la semaine dernière. La bonne nouvelle est venue d'une société appelée uniQure, dont le siège social est à Amsterdam et au Massachusetts. Ce qui rend leur approche différente, c'est qu'ils essaient de réduire la huntingtine en utilisant la thérapie génique.

Qu'est-ce qui rend la thérapie génique différente ?

Les médicaments ASO comme le RG6042 de Roche peuvent être fabriqués à partir de l'ADN, mais cet ADN n'est pas incorporé de façon permanente dans les cellules du patient recevant le traitement. En revanche, les traitements de thérapie génique impliquent de modifier l'ADN humain ou d'insérer de nouvelles instructions génétiques dans les cellules humaines. C'est une distinction subtile sur papier, mais qui pourrait faire une énorme différence dans l'ensemble, parce que les traitements de thérapie génique pourraient durer des années, voire des décennies, contrairement aux ASO ou aux médicaments conventionnels qui doivent être administrés encore et encore parce qu'ils se dissipent beaucoup plus rapidement.

La thérapie génique la plus évidente pourrait être de modifier nos gènes pour éliminer la mutation causant la MH. C'est très certainement intéressant mais difficile à faire en toute sécurité. Au lieu de cela, la plupart des entreprises qui travaillent sur la thérapie génique MH essaient de l'utiliser pour obtenir quelque chose de semblable à ce que nous savons maintenant que nous pouvons faire avec les médicaments ASO - supprimez l'ARN messenger de sorte que moins de protéine huntingtine nocive soit créée.

Le problème est que chaque cellule du cerveau a la mutation MH et crée la protéine huntingtine mutante tous les jours. L'objectif de la thérapie génique MH actuelle est de transformer les neurones en petites usines qui fabriquent la solution à leurs propres problèmes. Ils le font en donnant aux cellules un gène supplémentaire qui porte des instructions pour fabriquer une arme destinée à rechercher et détruire l'ARN messager de la huntingtine. Cette arme est un petit morceau d'ARN, appelé micro-ARN, avec une conception très précise qui fait qu'il se colle à l'ARN de la huntingtine. Lorsque la cellule voit les deux morceaux d'ARN collés ensemble, elle active sa propre machine de suppression d'ARN pour les détruire tous les deux.

Pourriez-vous réexpliquer cela ?



Vous n'avez certainement pas envie d'une intervention chirurgicale au cerveau... mais une procédure neurochirurgicale unique pour injecter un traitement de thérapie génique dans le cerveau pourrait produire des bénéfices durables, voire permanents.

Cela devient un peu compliqué alors, récapitulons.

Le problème est un gène MH mutant qui produit l'ARN messager de la huntingtine qui dit aux cellules de créer la protéine huntingtine mutante.

La solution est d'ajouter un nouveau gène qui produit un autre morceau d'ARN, l'arme à micro-ARN. Cela colle à l'ARN messager de la huntingtine, provoquant sa suppression. Moins d'ARN messager de la huntingtine signifie moins de protéine huntingtine créée.

Se propager comme un virus ?

Dans l'ensemble, les neurones ne sont pas remplaçables. Généralement, une fois que des cellules du cerveau comme celles-ci sont tuées, elles ne reviennent pas.

Du point de vue du traitement de la MH, c'est certainement une bonne nouvelle / mauvaise nouvelle. À ce jour, nous n'avons pas la technologie pour remplacer les cellules mortes dans le cerveau des patients MH. Cependant, l'avantage, c'est que si nous pouvons piéger un neurone pour qu'il devienne une usine à médicament pour lui-même, nous n'avons qu'à le faire une seule fois, puisque nous espérons que le neurone vivra aussi longtemps que la personne qui la transporte.

La thérapie génique pour les maladies du cerveau utilise des virus pour faire exactement cela. Les chercheurs travaillent depuis des décennies avec un virus minuscule, inoffensif, connu sous le nom de virus adéno-associé ou AAV. Les virus ont littéralement un but dans la vie - se faufiler dans une cellule et faire en sorte que cette cellule réplique l'ADN qui produit plus de virus.

Normalement, c'est assez mauvais ! Cependant, que se passerait-il si nous vidions l'ADN du virus, pour, à la place, le remplir avec des instructions qui seraient utiles, plutôt que nuisibles ? Ce faisant, nous pourrions profiter de la capacité exceptionnelle des virus à entrer dans une cellule et à la reprogrammer avec de nouveaux ADN.

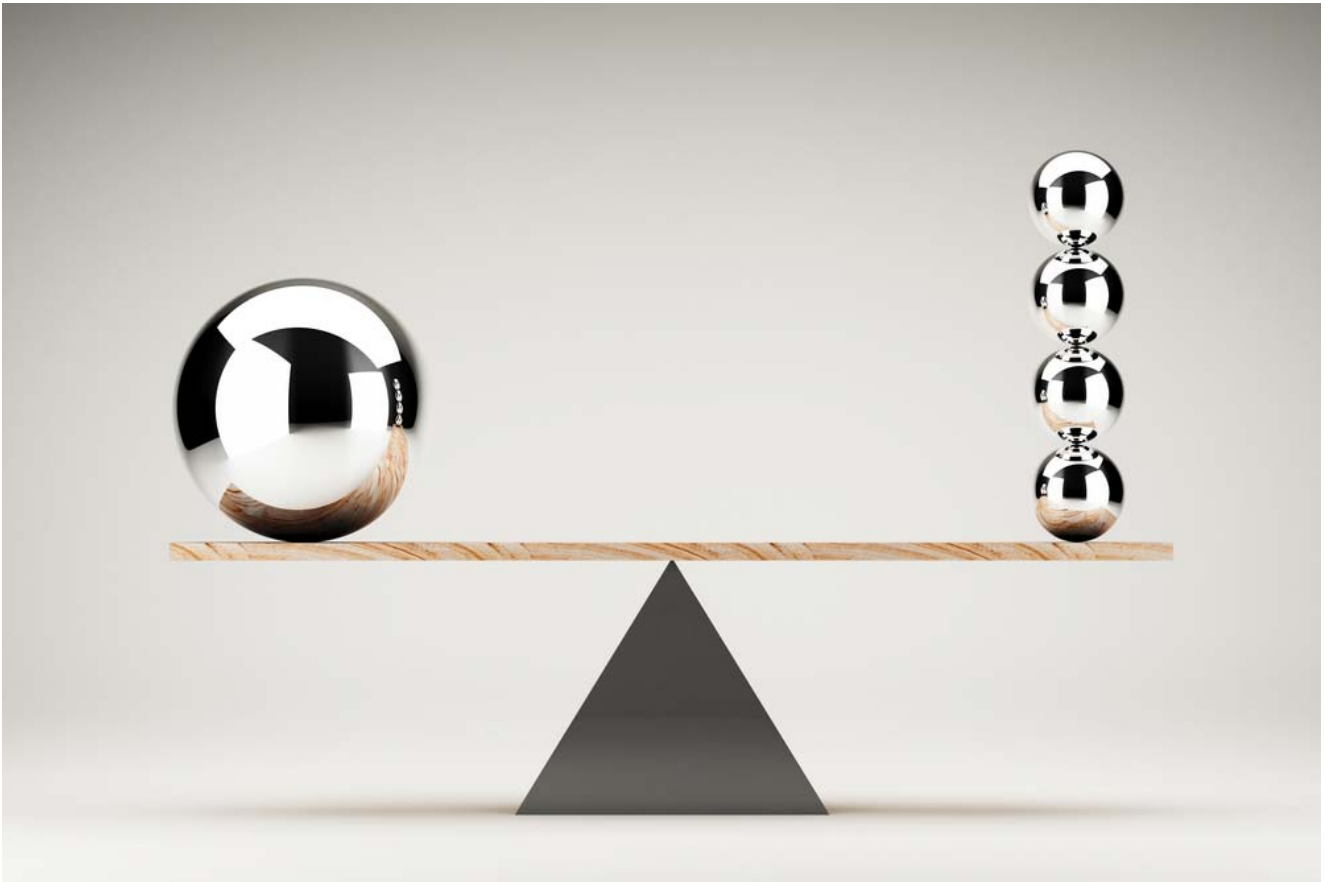
Un traitement de longue durée avec une seule dose semble excellent, mais sans surprise, il y a quelques inconvénients.

Le premier est que le virus ne peut entrer dans les neurones que par injection directe dans le cerveau. Une opération neurochirurgicale serait nécessaire pour réaliser cette livraison précise de la cargaison virale dans la partie droite du cerveau. Inutile de dire que la chirurgie du cerveau n'est pas une promenade de santé.

L'autre principal inconvénient potentiel est que les effets secondaires, ainsi que les avantages, pourraient être de longue durée et peut-être impossible à arrêter.

Il s'agit d'une approche « grand risque, grand profit ».

AMT – 130 et approbation IND



La thérapie génique est une stratégie « grand risque, grand profit ». Les avantages pourraient être de longue durée - mais tout effet secondaire aussi. Cela exige une conception minutieuse et une conduite prudente des essais cliniques.

UniQure se lance dans la bataille de la thérapie génique de la MH en créant un virus AAV (virus adéno-associé) qui porte des instructions pour une arme à micro-ARN qui colle à l'ARN messager de la huntingtine. L'ensemble de l'emballage – le virus et ces instructions – constitue le « médicament » et s'appelle AMT-130.

UniQure a annoncé cette semaine que la Food and Drug Administration (FDA) des États-Unis, qui réglemente les médicaments et les essais cliniques, avait accordé à AMT-130 le statut officiel d'un nouveau médicament expérimental (IND en anglais, Investigative New Drug). Il s'agit d'une étape importante dans la mise au point de tout nouveau médicament et d'un obstacle majeur qui doit être franchi avant qu'il puisse être soumis à des essais sur des humains. L'annonce d'uniQure laisse entendre que la FDA a examiné ses données sur l'AMT-130 et les études prévues, et qu'elle est ravie qu'ils poursuivent.

Les demandes d'IND (Investigative New Drug ou nouveau médicament expérimental) sont confidentielles, alors nous ne savons pas exactement ce que l'entreprise a présenté. Mais lors de conférences scientifiques en 2018, uniQure a présenté des données montrant que l'AMT-130 réussissait à mener sa cargaison génétique dans les neurones après injection dans le cerveau d'une souris MH, et cela a réduit la quantité de protéines huntingtine produites. Les souris traitées se débrouillaient mieux que les animaux non traités lors de tests de fonction de mouvement, et vivaient plus longtemps. Dans les plus grands cerveaux de cochons, ils ont également démontré que la cargaison virale se propageait, de manière encourageante, loin, à plusieurs régions du cerveau considérées comme importantes dans la MH.

En plus des études sur les animaux menés par l'entreprise, une demande IND présentera beaucoup de données de sécurité, des détails sur la façon dont le traitement sera fabriqué, et une grande quantité

d'information sur les études humaines prévues - y compris l'expertise des chercheurs impliqués et comment les études proposées seront menées.

Et après ?

Avec le statut IND sous sa ceinture, uniQure va de l'avant avec des plans assez ambitieux.

La prochaine étape après une IND est généralement pour une société pharmaceutique de mener ses premières études humaines. Dans les essais MH, nous avons vu des entreprises combiner des études initiales d'innocuité (appelées phase 1) avec certaines mesures de l'atteinte de l'objectif du traitement (information normalement recueillie d'abord dans les études de phase 2). Dans le même ordre d'idée, le communiqué de presse uniQure indique que « l'approbation IND (Investigational New Drug) de la FDA (Food & Drug Administration) permet à uniQure de lancer son essai clinique planifié, randomisé et contrôlé de phase I/II pour évaluer l'innocuité, la tolérance et l'efficacité d'un traitement ponctuel/unique de l'AMT-130 chez les patients atteints de la maladie de Huntington.

UniQure s'attend à ouvrir plusieurs centres cliniques aux États-Unis et à commencer à administrer aux patients dans la deuxième moitié de cette année.

Bien que les communiqués de presse promettent parfois plus que ce qu'ils peuvent livrer, il est encourageant de constater que uniQure semble prévoir de tester son médicament au cours de la deuxième moitié de 2019, et a clairement un plan détaillé pour ces études initiales. Nous ne connaissons toujours pas les détails exacts de l'étude proposée (ou de l'emplacement des sites de l'étude), mais nous nous attendons à apprendre cela en 2019 au fur et à mesure de l'élaboration des plans.

Où cela nous mène-t-il ?

Il y a beaucoup à faire ici, mais dans l'ensemble, c'est un grand pas dans la bonne direction, et nous suggérons d'ajouter cette annonce à la liste des choses pour lesquels il faut être reconnaissant alors que nous entamons l'année 2019. Nous avons commencé l'année avec deux projets exceptionnels de diminution de la huntingtine testant les médicaments ASO chez les patients, et maintenant la première approche de thérapie génique de diminution de la huntingtine se produira probablement en parallèle. Plusieurs autres entreprises travaillent sur les traitements de thérapie génique, notamment Voyager et Spark Therapeutics – bien qu'aucune n'ait encore le feu vert IND qu'uniQure vient d'obtenir.

Chaque approche comporte son propre lot de risques et d'avantages potentiels. À ce stade-ci, personne ne sait quelle sera la meilleure approche pour diminuer la production de huntingtine, et c'est pourquoi il est bon de mener toutes ces études humaines simultanément.

C'est réellement encourageant que toutes ces entreprises et les organismes de réglementation voient le potentiel de ces programmes. Nous nous réjouissons à l'idée de vous présenter des nouvelles plus réjouissantes sur la diminution de la huntingtine en 2019.