

HX127 comme candidat médicament pour restaurer le défaut de transport axonal dans la maladie de Huntington

Frédéric SAUDOU, PUPH, CHUGA UGA, Grenoble Institut des Neurosciences U1216, Grenoble, France

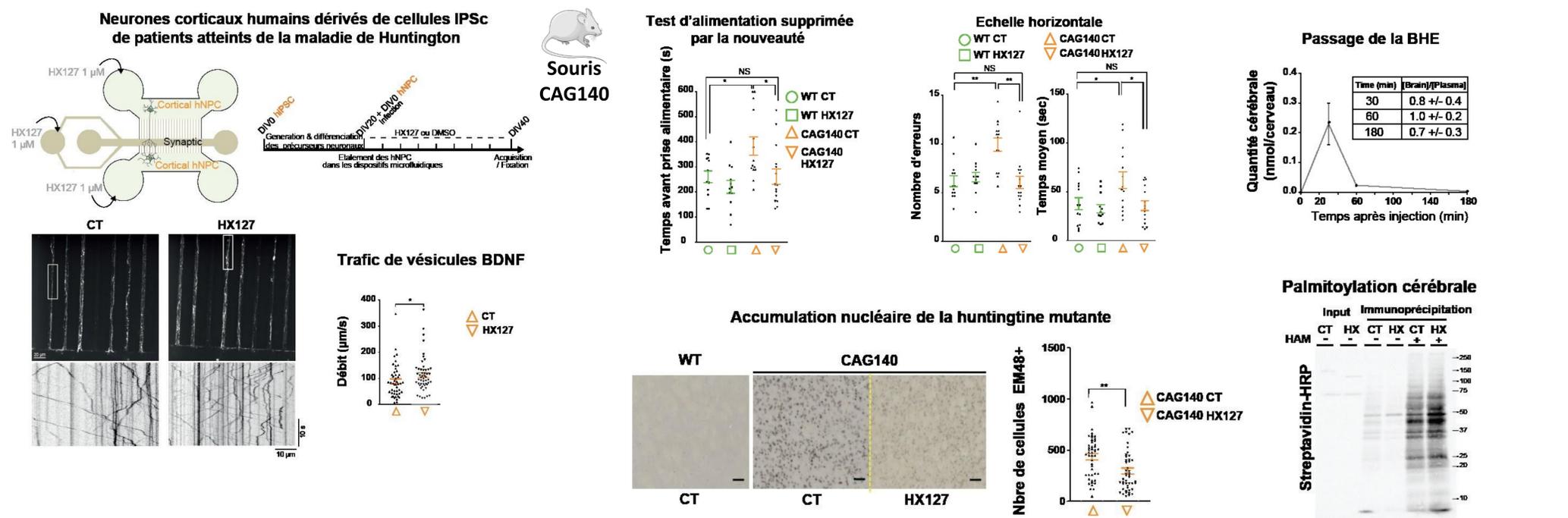
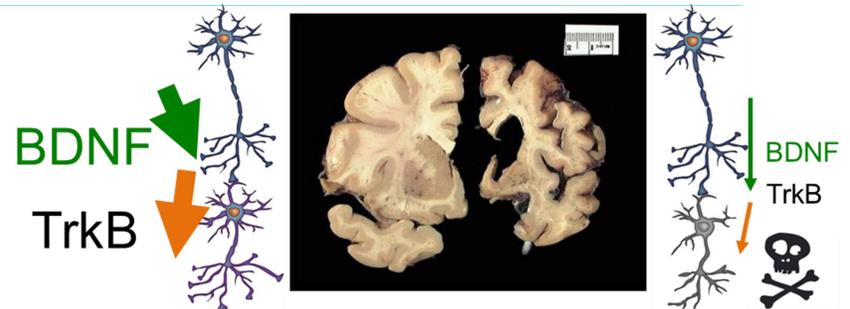
- Maxime, BONNET, Chef de projet R&D, HuntX Pharma, Grenoble, France
- Laura, AUBOYER, Post-doctorante, Grenoble Institut des Neurosciences, Grenoble, France
- Amadine, VIRLOGEUX, doctorante, Grenoble Institut des Neurosciences, Grenoble, France
- Chiara, SCARAMUZZINO, chargée de recherche, Grenoble Institut des Neurosciences, Grenoble, France
- Fanny, ROTH, Responsable opérationnelle R&D, HuntX Pharma, Grenoble, France
- Laure, JAMOT, Présidente, HuntX Pharma, France

Introduction: La maladie de Huntington (MH) est une maladie neurodégénérative rare d'origine génétique affectant 18000 personnes en France et pour laquelle il n'existe à ce jour aucun traitement curatif. Elle est due à une mutation du gène codant la protéine Huntingtine (HTT) dont l'une des fonctions principales est d'assurer le transport de protéines entre les neurones des différentes régions du cerveau [1].

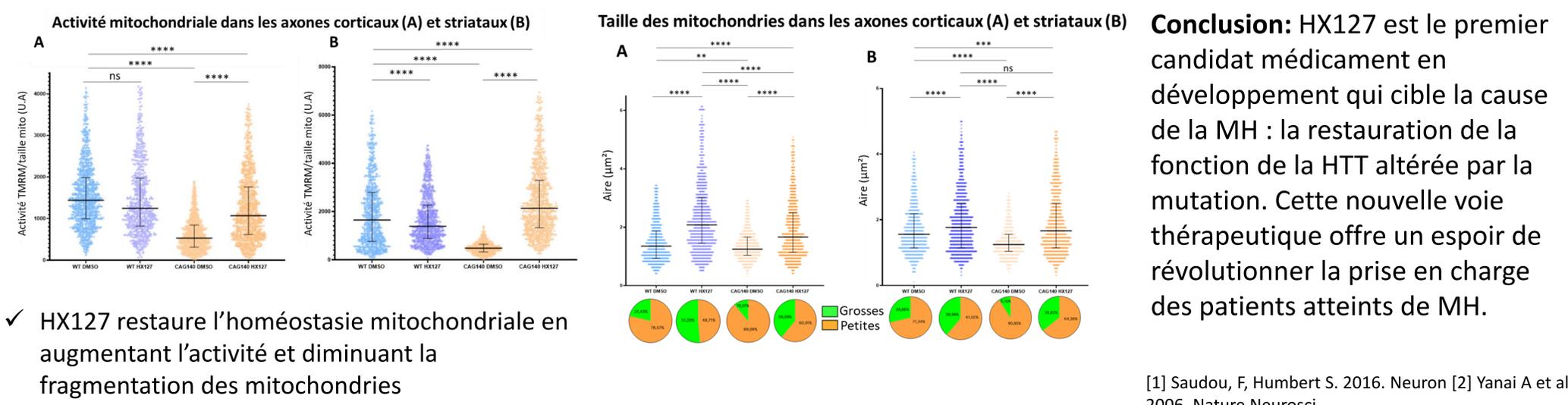
Dans la MH, la HTT mutée n'assure plus correctement son rôle et en particulier ne permet plus le transport normal du facteur neurotrophique BDNF aboutissant à la mort des neurones de l'axe cortico-striatal qui en dépendent. La dégénérescence de ces neurones est responsable des symptômes moteurs et anxio-dépressifs associés à la pathologie.

Notre stratégie thérapeutique cible la restauration du transport axonal de BDNF pour ralentir ou prévenir la survenue de la maladie.

Résultats: HX127 est un inhibiteur sélectif et réversible de l'enzyme APT1 dont le rôle est de réguler la palmitoylation, une modification post-traductionnelle essentielle pour assurer un transport axonal correct [2] et qui est diminuée dans la MH [3,4].



- ✓ HX127 restaure le transport axonal altéré dans les neurones de patients atteints de MH [5]
- ✓ Dans les souris MH, HX127 restaure à la normale le comportement moteur et anxio-dépressif et améliore la neuropathologie [5]
- ✓ HX127 passe la barrière hématoencéphalique et restaure le niveau de palmitoylation cérébrale [5]



- ✓ HX127 restaure l'homéostasie mitochondriale en augmentant l'activité et diminuant la fragmentation des mitochondries

Conclusion: HX127 est le premier candidat médicament en développement qui cible la cause de la MH : la restauration de la fonction de la HTT altérée par la mutation. Cette nouvelle voie thérapeutique offre un espoir de révolutionner la prise en charge des patients atteints de MH.

[1] Saudou, F, Humbert S. 2016. Neuron [2] Yanai A et al. 2006. Nature Neurosci [3] Sanders SS et al. 2015. Biochem. Soc. Trans [4] Lemarié F et al. 2021 Neurobiol of Dis [5] Virlogeux A et al. 2021. Sci. Adv