

# L'inhibition de l'enzyme depalmitoylase APT1 comme nouvelle stratégie thérapeutique dans la maladie de Huntington (MH)

**1<sup>er</sup> Auteur : Fanny ROTH, Responsable R&D, HuntX Pharma, Grenoble, FRANCE**

- Maxime, BONNET, Chef de projet R&D, HuntX Pharma, Grenoble, FRANCE
- Tapuwanashe CHIKOORE, étudiante en thèse, HuntX Pharma, Grenoble, FRANCE
- Léo, MOREY, étudiant en thèse, HuntX Pharma, Grenoble, FRANCE
- Laure JAMOT, CEO, HuntX Pharma, Grenoble, FRANCE
- Frédéric SAUDOU, CSO HuntX Pharma et Directeur de recherche U1216, Grenoble FRANCE

## État de l'art

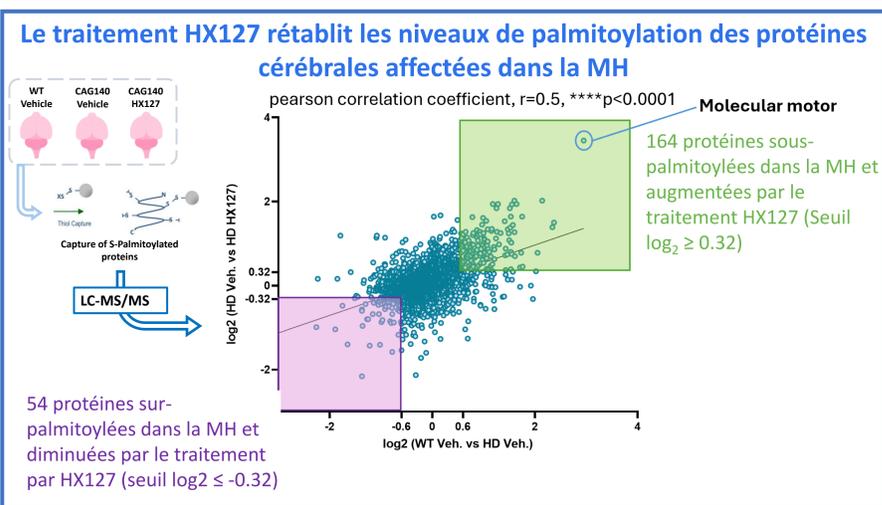
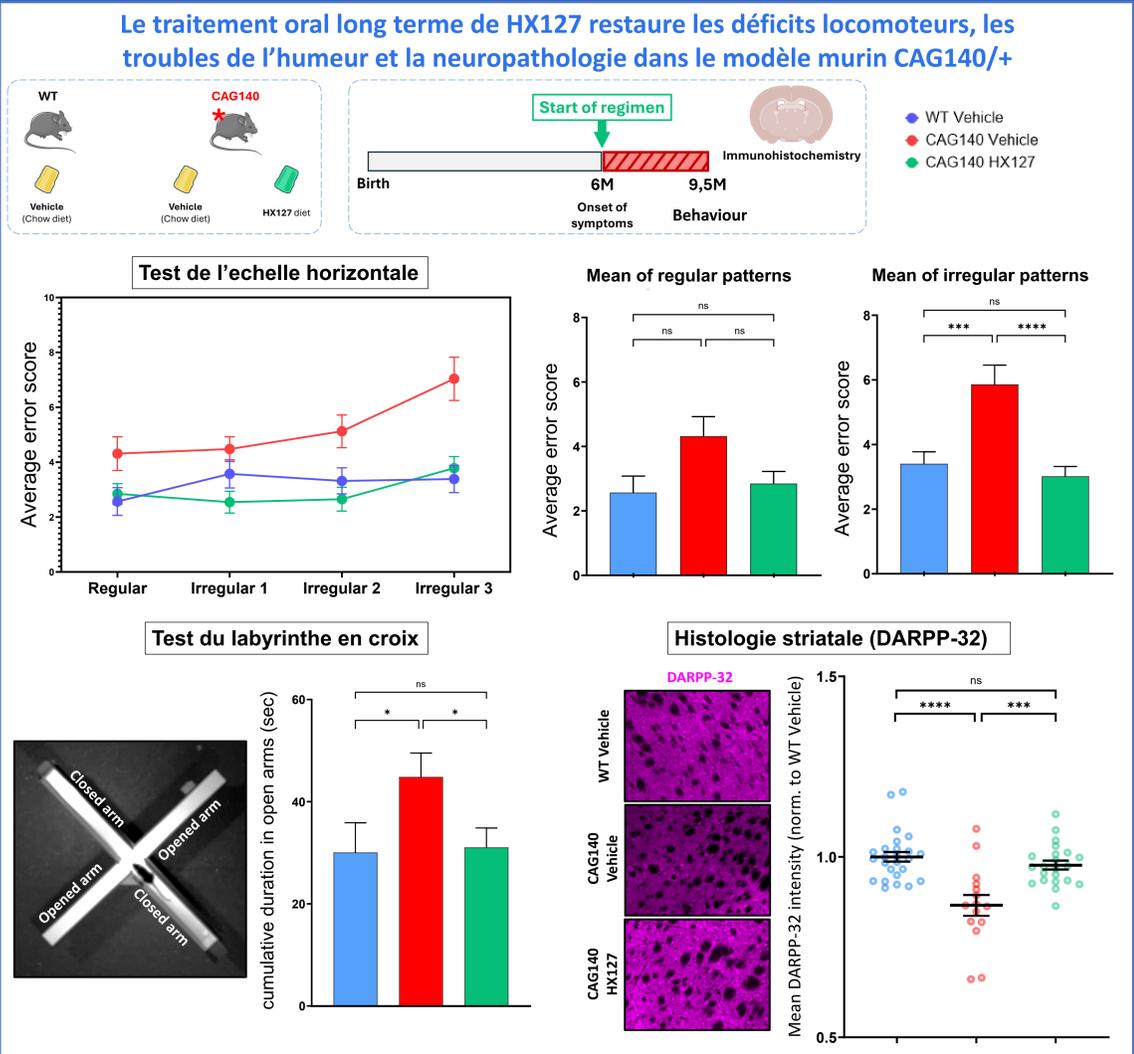
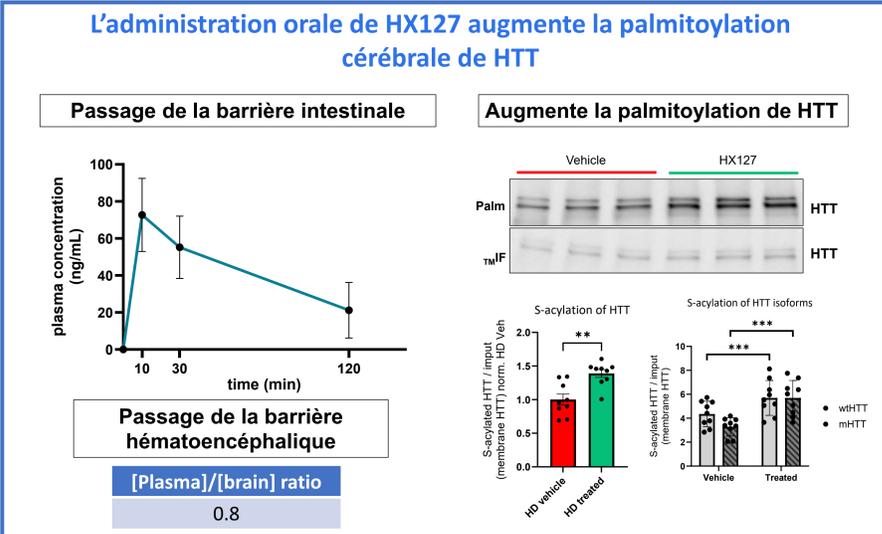
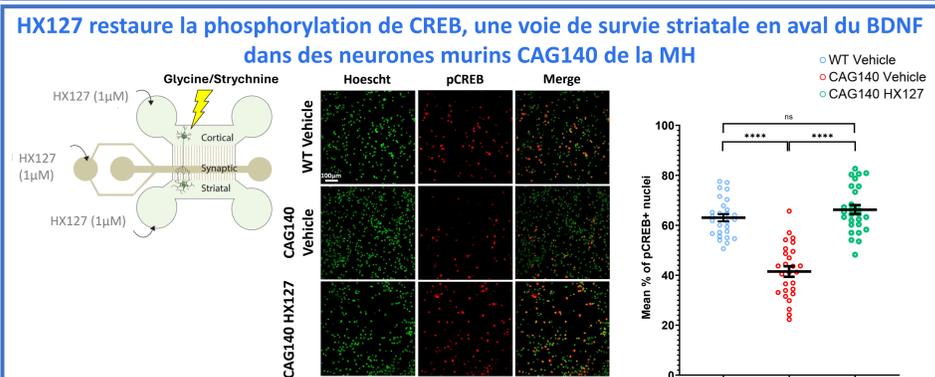
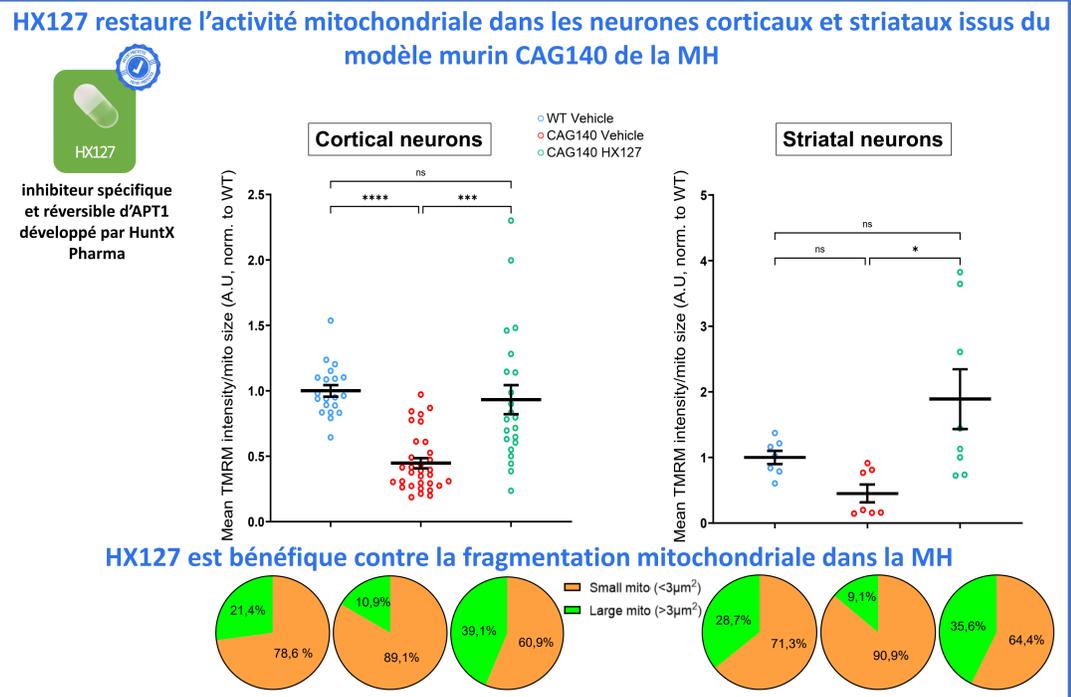
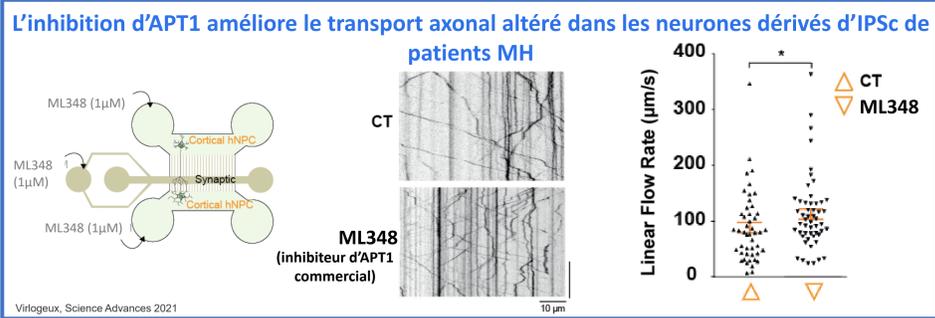
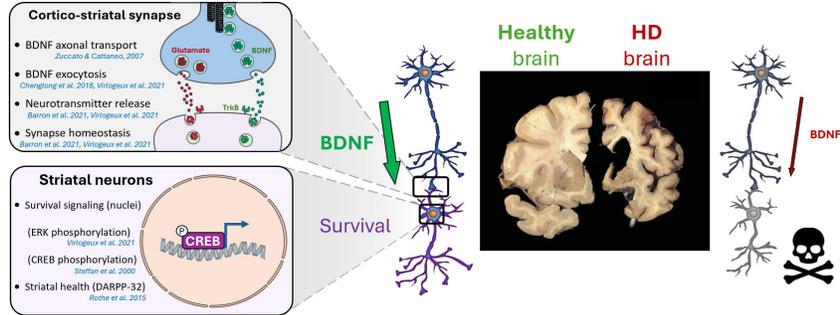
Le défaut de transport axonal est le changement le plus précoce et le plus fondamental dans le cerveau MH, affectant profondément le circuit cortico-striatal entraînant des symptômes moteurs, psychiatriques et cognitifs chez les patients atteints de la maladie.

## Hypothèse

Le transport axonal repose sur la capacité des protéines à s'ancrer aux membranes vésiculaires, par le biais d'une modification post-translationnelle réversible : la palmitoylation. Il a été démontré que la palmitoylation est dérégulée chez les patients MH (Sanders et al. 2015 ; Lemarié et al., 2021). Nous émettons l'hypothèse que la restauration de la palmitoylation cérébrale dans la MH peut sauver le transport axonal et ralentir la progression de la maladie.

## Resultats

Nous avons identifié la depalmitoylase **Acyl-Protein thioestérase 1 (APT1)** comme une protéine vésiculaire qui régule le trafic intracellulaire. Ici, nous démontrons que l'inhibition spécifique d'APT1 présente un potentiel thérapeutique pour la MH en 1) améliorant le transport axonal de BDNF dans les neurones humains et restaurant d'autres mécanismes intracellulaires modifiés dans la MH tels que l'homéostasie mitochondriale et l'activation des voies de survie, 2) augmentant le niveau de palmitoylation cérébrale de la HTT et 3) restaurant les déficits locomoteurs et la neuropathologie dans le modèle de souris MH. HuntX Pharma développe HX127, un inhibiteur réversible et spécifique d'APT1 comme candidat médicament pour les patients atteints de MH.



**Conclusion :** HX127, inhibiteur spécifique et réversible de l'enzyme APT1, est la première petite molécule orale qui restaure les fonctions normales de la HTT altérées dans la MH, sans modification génique. HuntX Pharma prévoit de démarrer une étude clinique de phase I chez le volontaire en 2026 puis une étude clinique de phase II chez les patients à partir de 2027.