

DYSTROPHIES MYOTONIQUES - ETAT DES LIEUX DE LA RECHERCHE

Annemarie Hübers

Department of Clinical Neurosciences

Geneva University Hospitals

15/09/2022



Hôpitaux
Universitaires
Genève



UNIVERSITÉ
DE GENÈVE
FACULTÉ DE MÉDECINE

DÉVELOPPEMENT CLINIQUE

PHASE I

PHASE II

PHASE III

AMO-02 (56 participants, recrutement en cours)

Nasmuscla (14 participants, recrutement en cours)

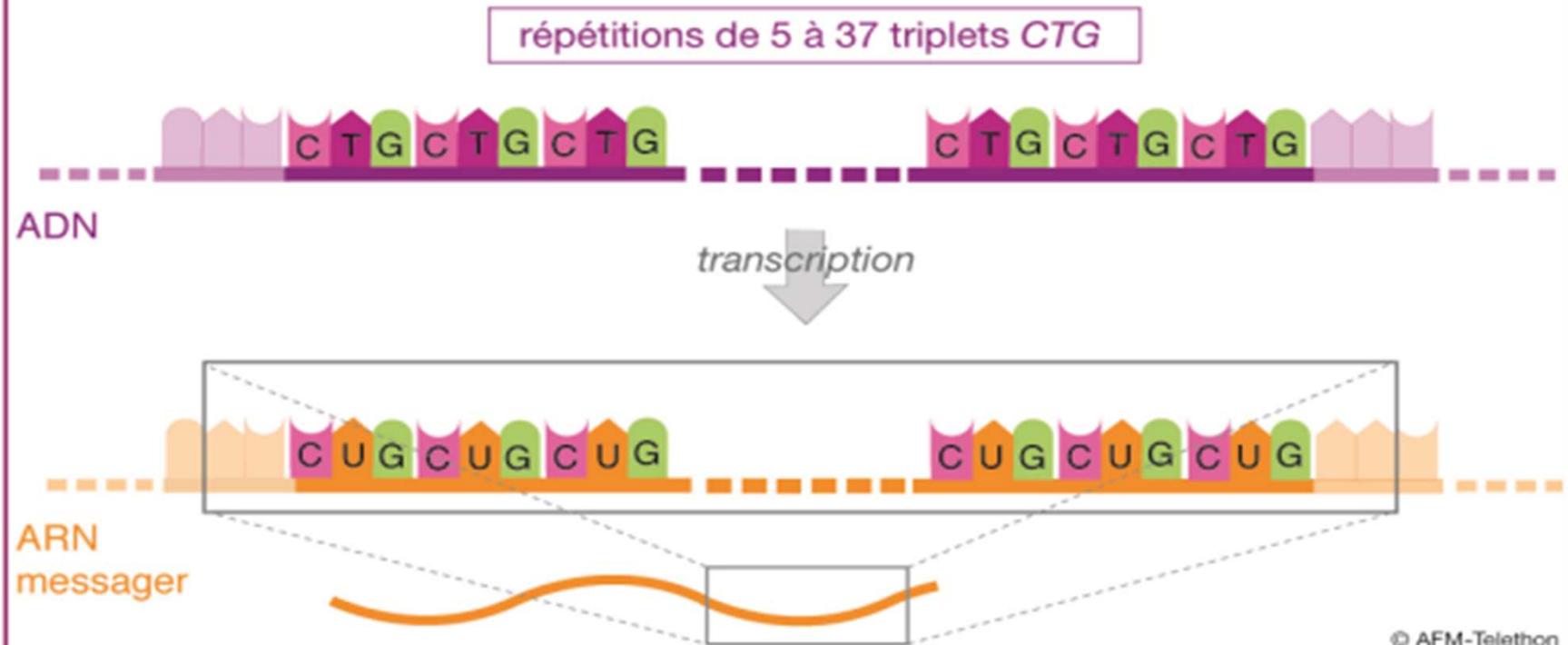
Metformine (194 participants, essai en cours)

AOC 1001 (44 participants, essai en cours)

MYD-0124 (30 participants, essai en cours)

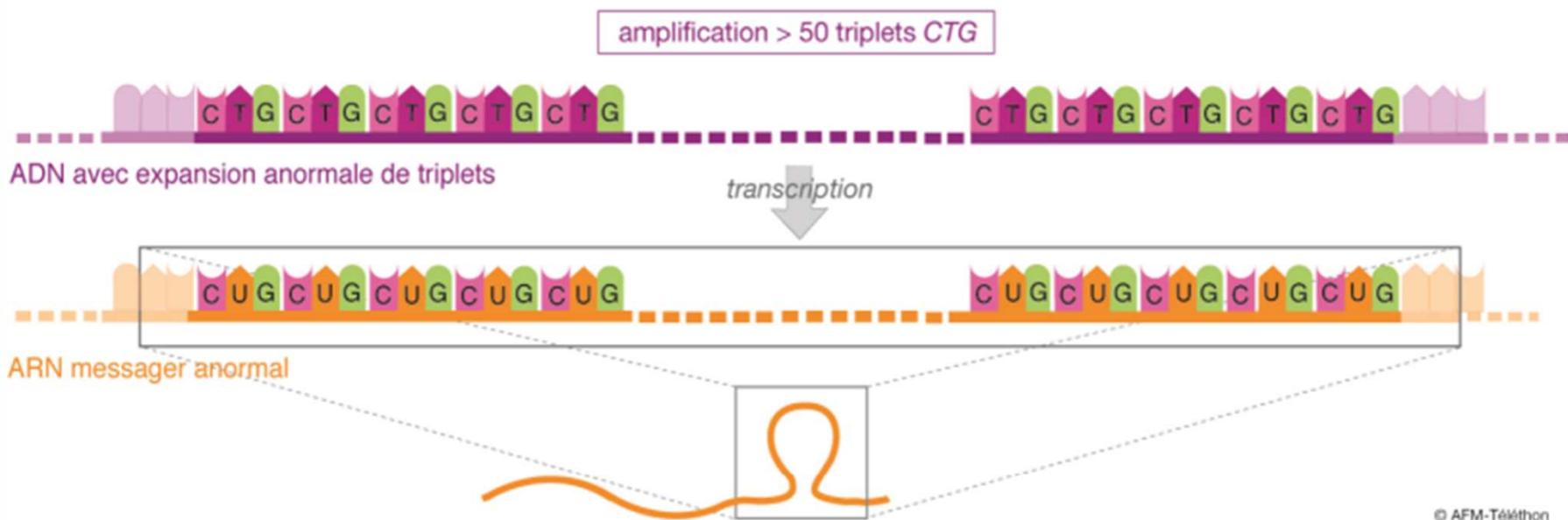
Pitolisant (135 participants,
recrutement en cours)

Répétition de triplets CTG dans le gène DMPK



Le triplet CGT peut être répété de 5 à 37 fois, sans que cela n'entraîne de perturbations au niveau du gène DMPK et de la cellule.

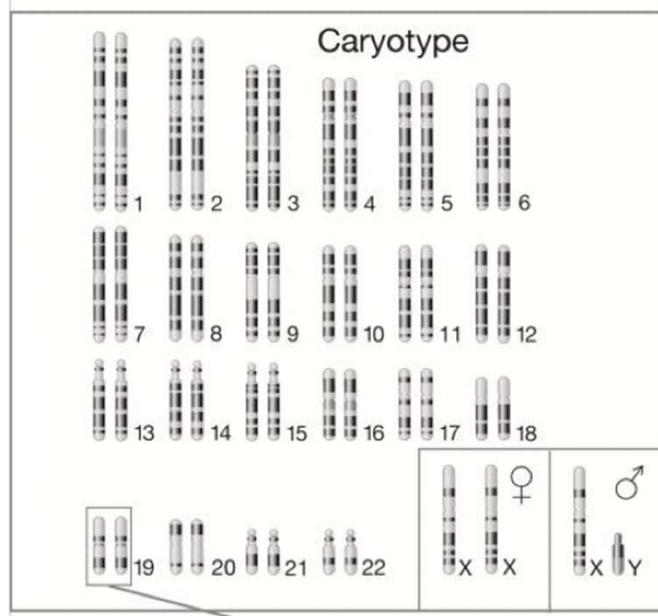
Expansion de triplets CTG dans la dystrophie myotonique de Steinert



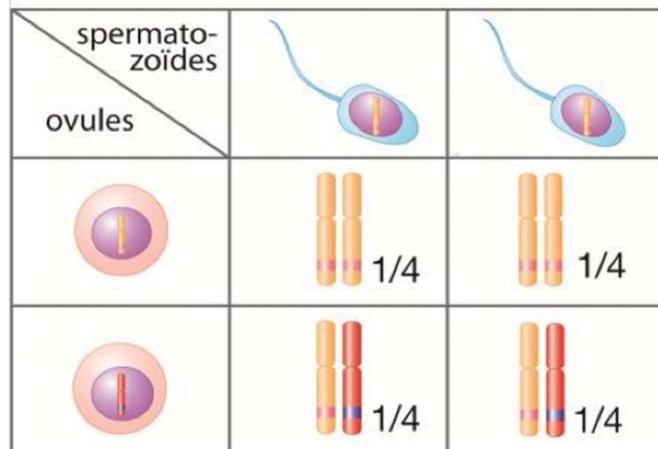
L'expansion de triplets CTG

La maladie de Steinert est due à l'augmentation importante du nombre de répétition d'une petite séquence d'ADN, composée de 3 nucléotides (triplets, ou trinucléotides).

A chaque groupe de 3 nucléotides CTG sur le gène correspondent 3 nucléotides CUG sur l'ARN messager. Lorsque le triplet CUG est répété un trop grand nombre de fois, l'ARN messager comporte une longue chaîne CUG qui affecte l'activité de la cellule et provoque les signes de la maladie de Steinert.



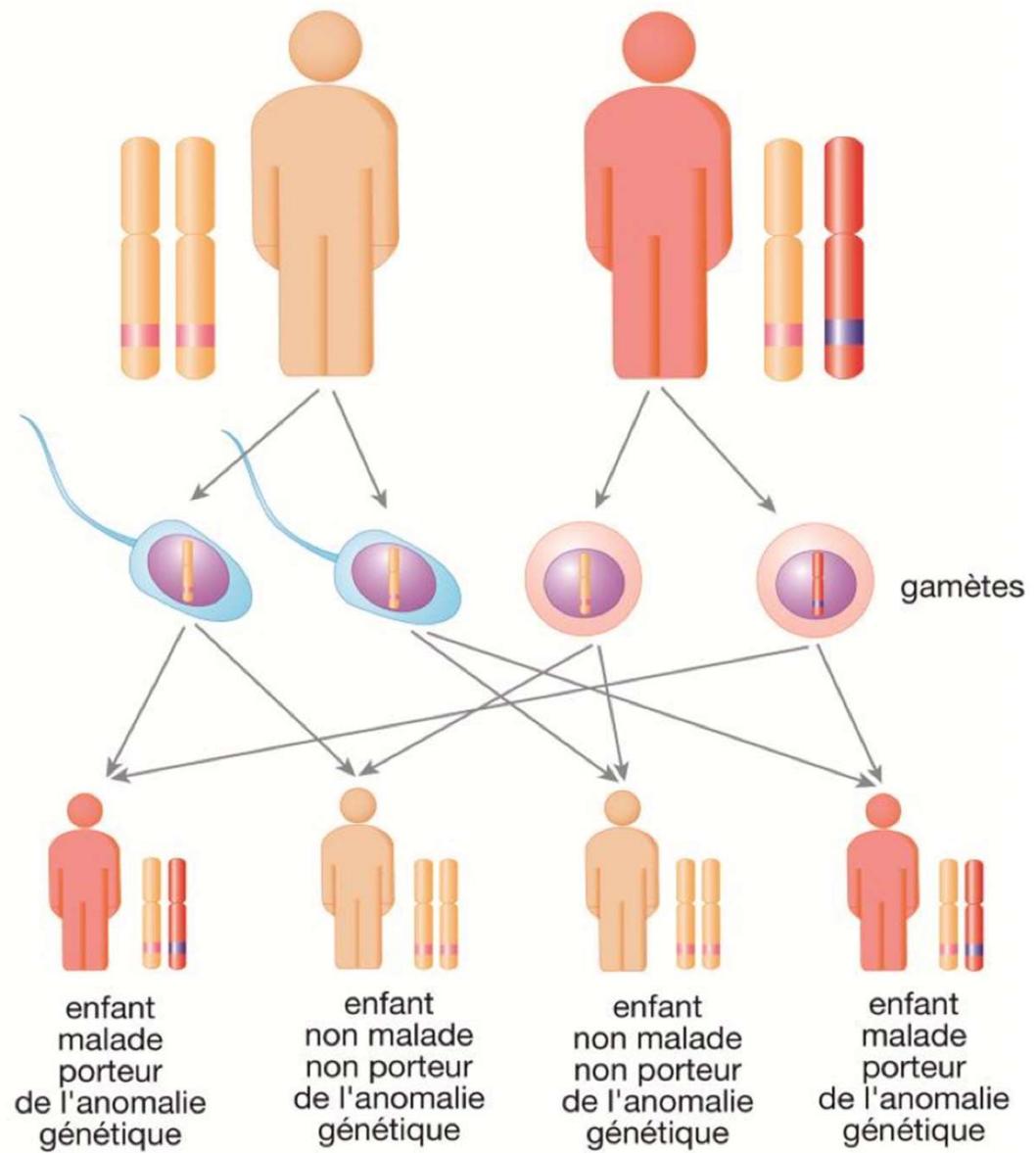
chromosome sans l'anomalie génétique chromosome avec l'anomalie génétique



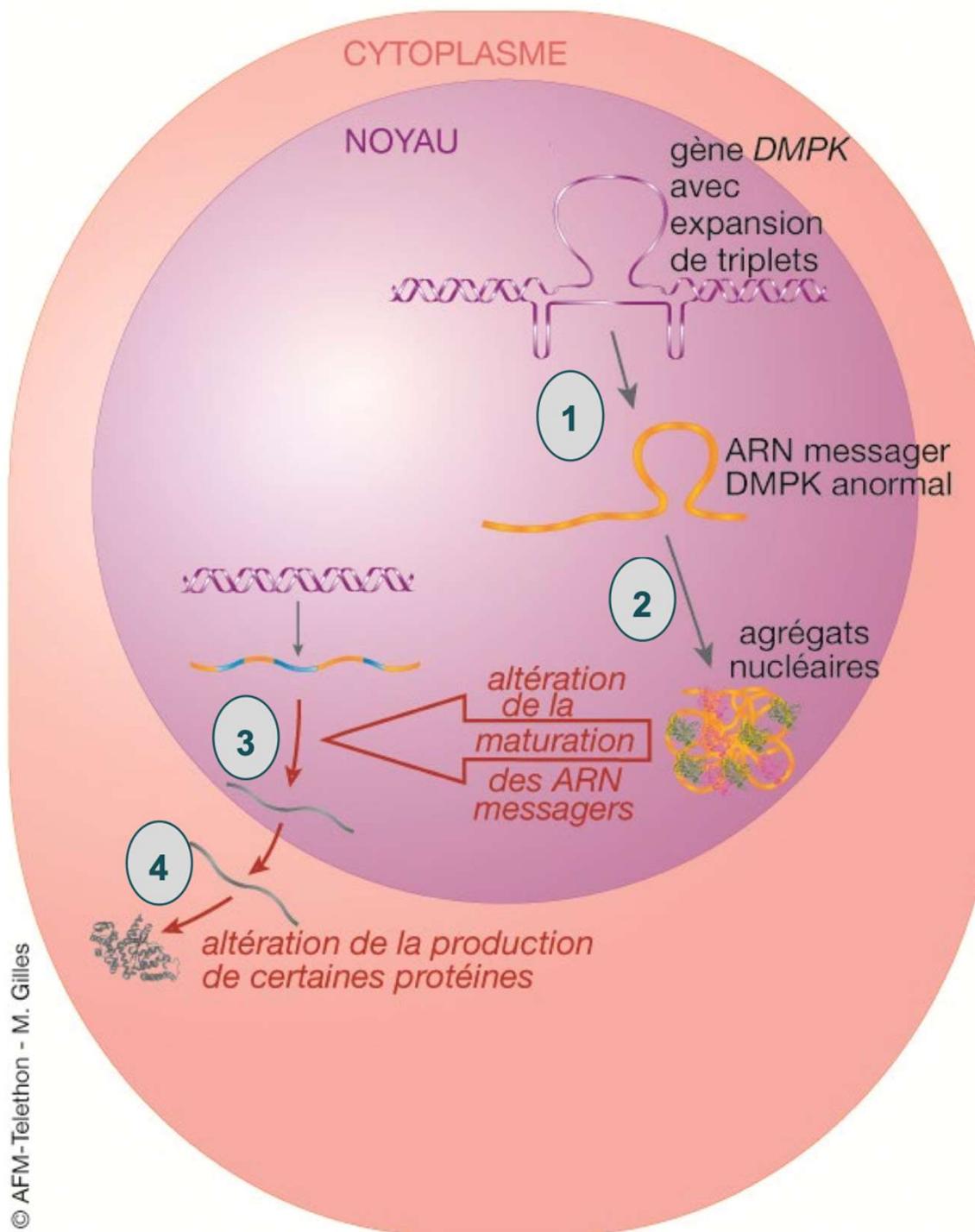
Transmission autosomique dominante

parent non malade sans l'anomalie génétique

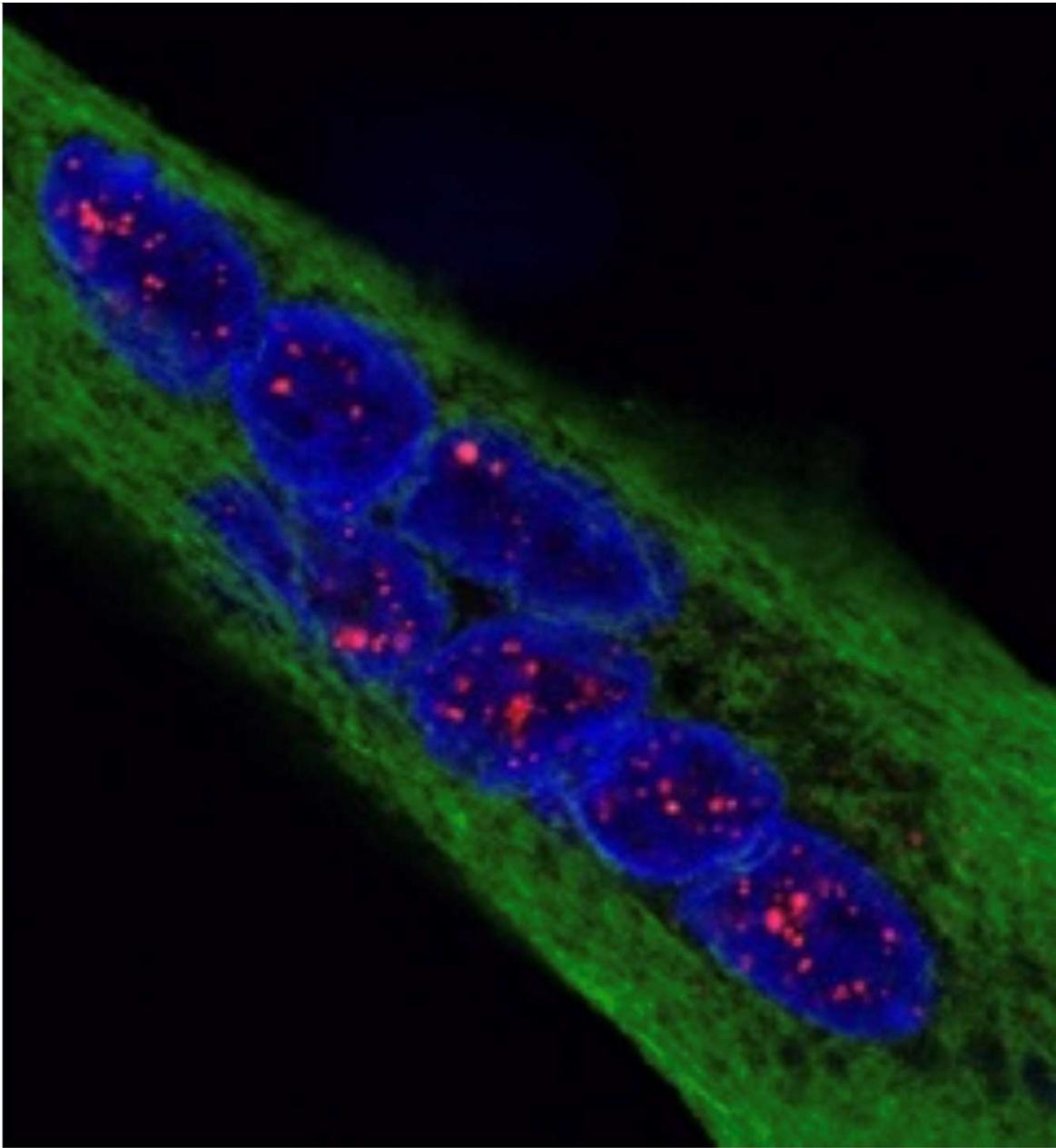
parent malade avec l'anomalie génétique



Une accumulation toxique d'ARN messager

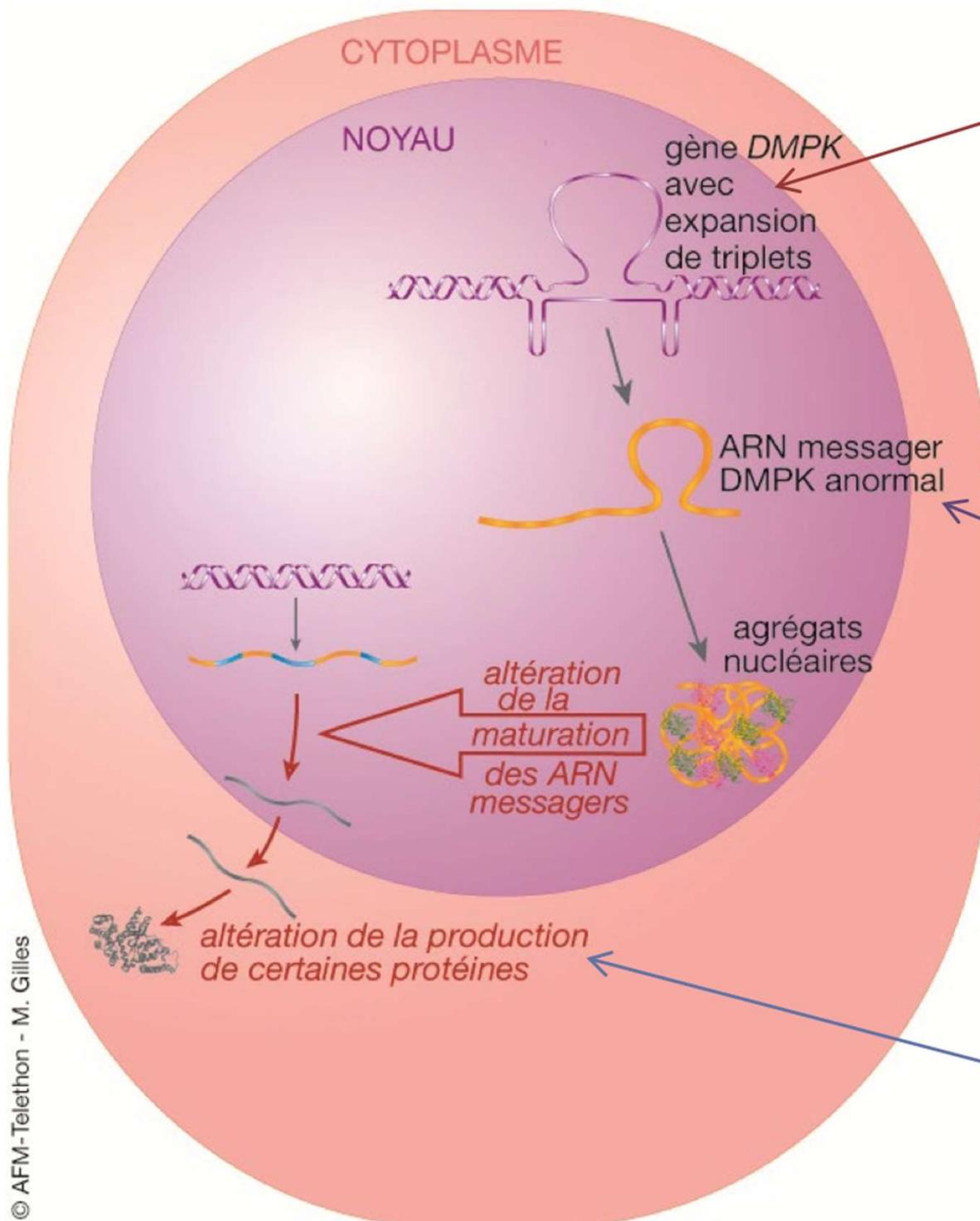


1. *L'expansion de triplet CTG est transcrise en triplet CUG dans l'ARN messager DMPK formant un ARN messager anormal.*
2. *Les ARN messagers DMPK anormaux ont tendance à se lier à des protéines contenues dans le noyau et à former des agrégats (les foci). Cette liaison empêche ces protéines nucléaires de jouer leur rôle.*
3. *Certaines protéines régulatrices sont augmentées, d'autres sont diminuées, ce qui modifie la maturation de nombreux ARN messagers de la cellule (différents de l'ARN messager DMPK).*
4. *Cela perturbe la synthèse de plusieurs protéines de la cellule.*



Agrégats d'ARN-DMPK mutant contenant des répétitions pathologiques de triplets (rouge) visualisées par FISH/IF dans les noyaux (bleu) de cellules musculaires (vert) isolées de patients atteint de Dystrophie Myotonique de type 1. ©Denis Furling et Nicolas Sergeant

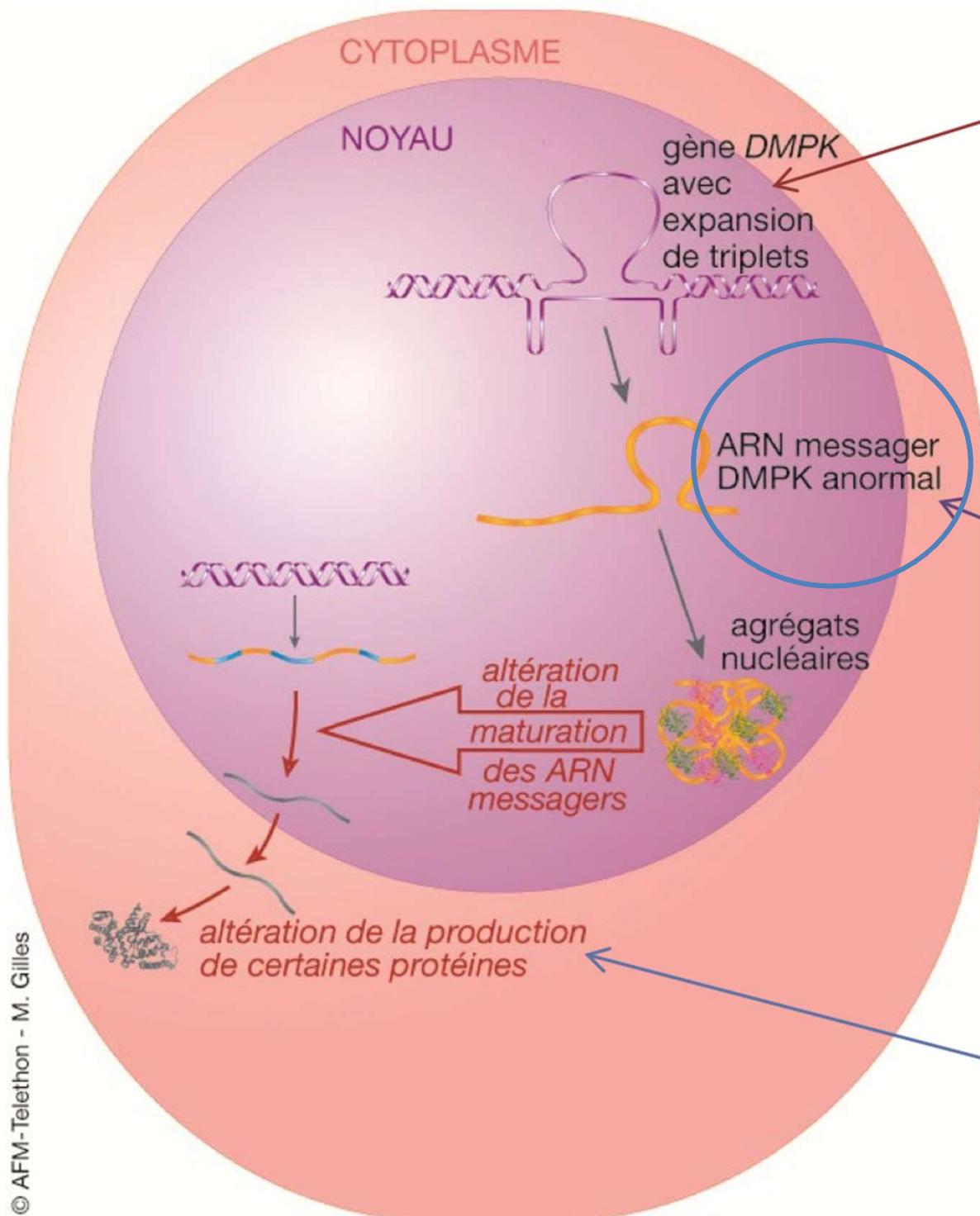
7



• Agir sur l'ADN du gène **DMPK** anormal
CRISPR-Cas9, petites molécules

• Agir sur l'ARN **DMPK** anormal
Oligonucléotides antisens (*Dyne Therapeutics, Ionis Pharmaceuticals...*), siRNA, petites molécules

• Agir sur la perturbation des protéines régulatrices
Thérapie génique (protéine-leurre), micro-ARN (blockmiR23b, antogomiR-218)



- Agir sur l'ADN du gène **DMPK** anormal
CRISPR-Cas9, petites molécules

- Agir sur l'ARN **DMPK** anormal
Oligonucléotides antisens (*Dyne Therapeutics, Ionis Pharmaceuticals...*), siRNA, petites molécules

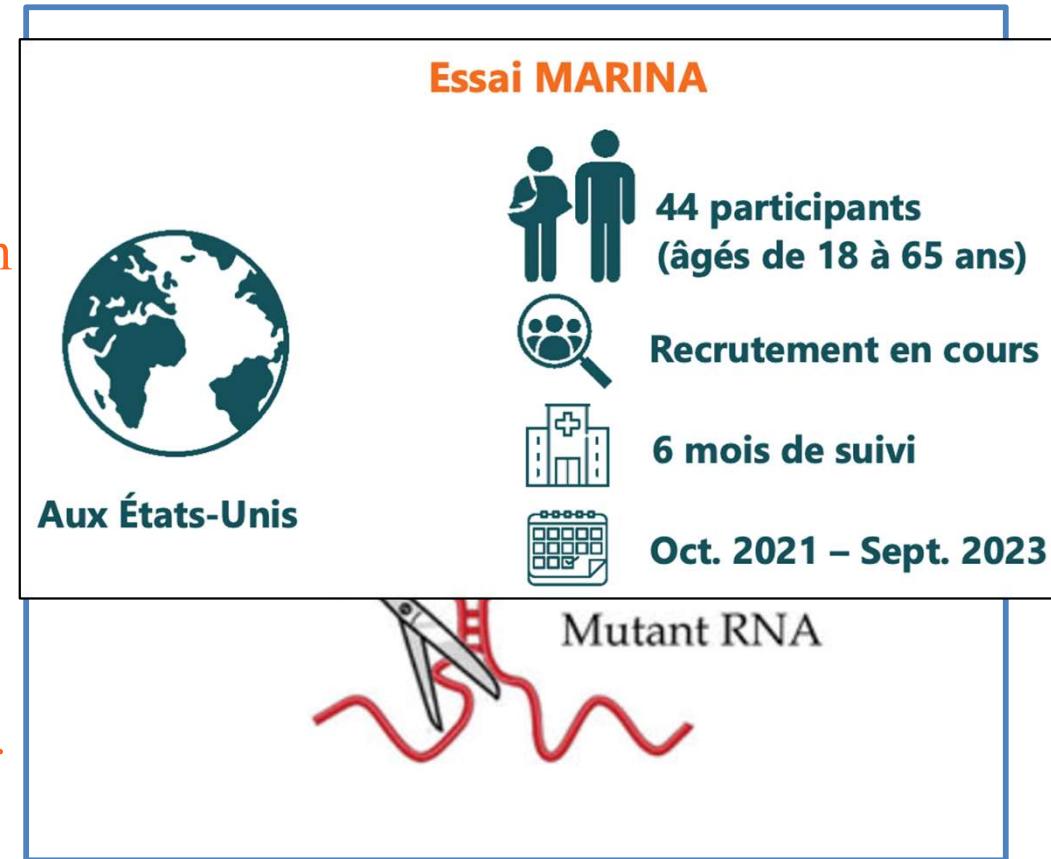
- Agir sur la perturbation des protéines régulatrices
Thérapie génique (protéine-leurre), micro-ARN (blockmiR23b, antogomiR-218)

L'AOC (siRNA)

L'AOC 1001 est un petit ARN dit interférent (siRNA)

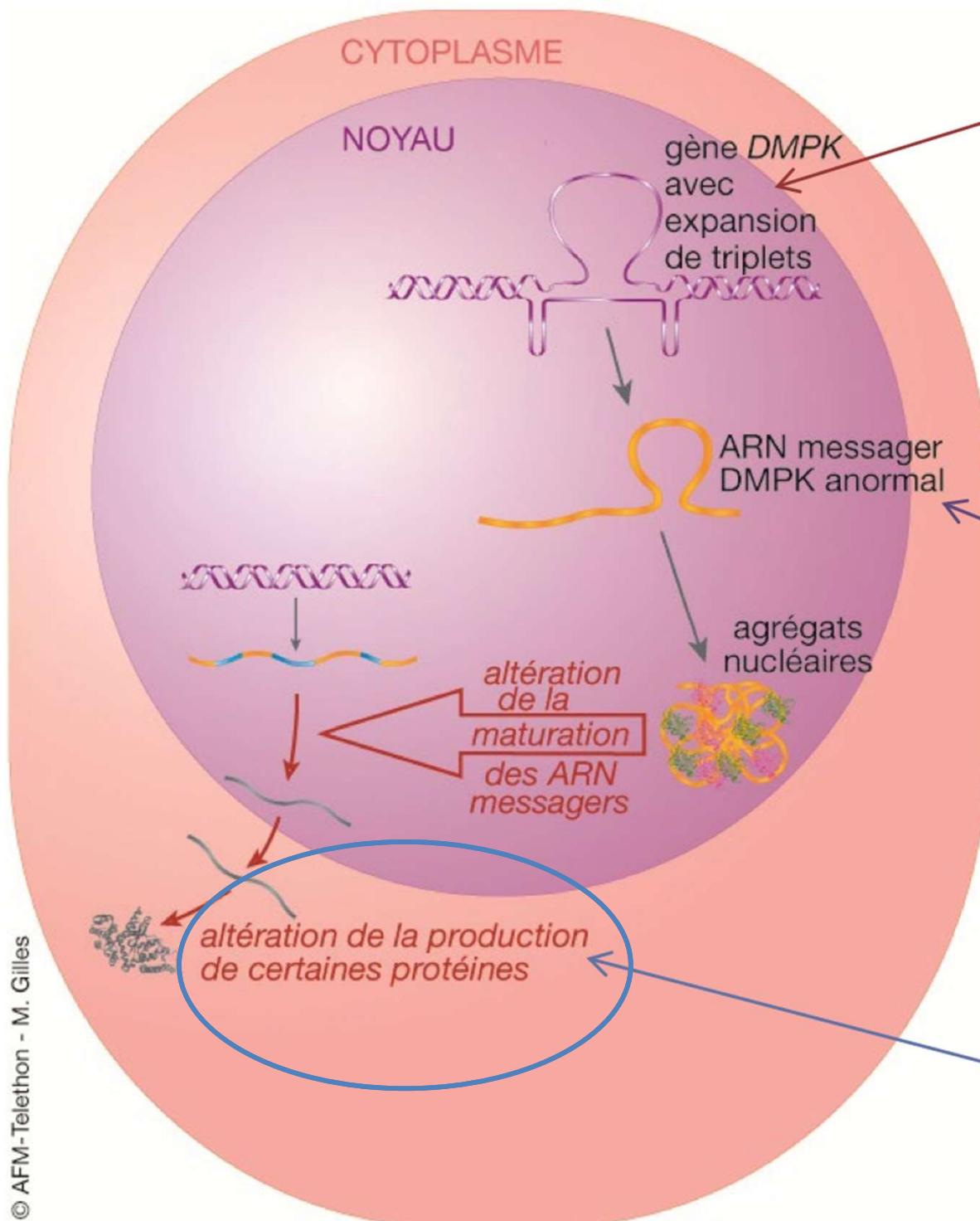
Il a été créé pour se fixer spécifiquement à un ARN cible, l'ARN *DMPK* muté, entraînant sa destruction.

Pour qu'il pénètre plus efficacement à l'intérieur des muscles, il est associé à un anticorps reconnu par un récepteur à la surface des cellules musculaires (le récepteur de la transferrine TfR1).



Magaña and Bulmaro, 2012

On parle d'oligonucléotide de type siRNA conjugué à un anticorps (*antibody oligonucleotide conjugates* ou *AOC*).



Le Tideglusib

Les anomalies du gène *DMPK* perturbent l'activité de nombreuses molécules, dont celle de l'**enzyme GSK3 β** qui est augmentée. Cette hausse d'activité altère la formation de tissus musculaires et nerveux.

Le **Tideglusib** est un inhibiteur de GSK3 β . En l'inactivant, **il normalise l'activité d'une protéine régulatrice anormalement activée dans la DM1**.

Cela **améliore le fonctionnement général des cellules**.

Un essai du Tideglusib (AMO Pharma) a été mené chez 16 patients DM

Au terme des 12 semaines:

- amélioration des fonctions cognitives
- amélioration de la fatigue et dans la réalisation des activités de la vie quotidienne
- amélioration des troubles du comportement

Essai de phase II/III



**56 participants
(6 à 16 ans)**



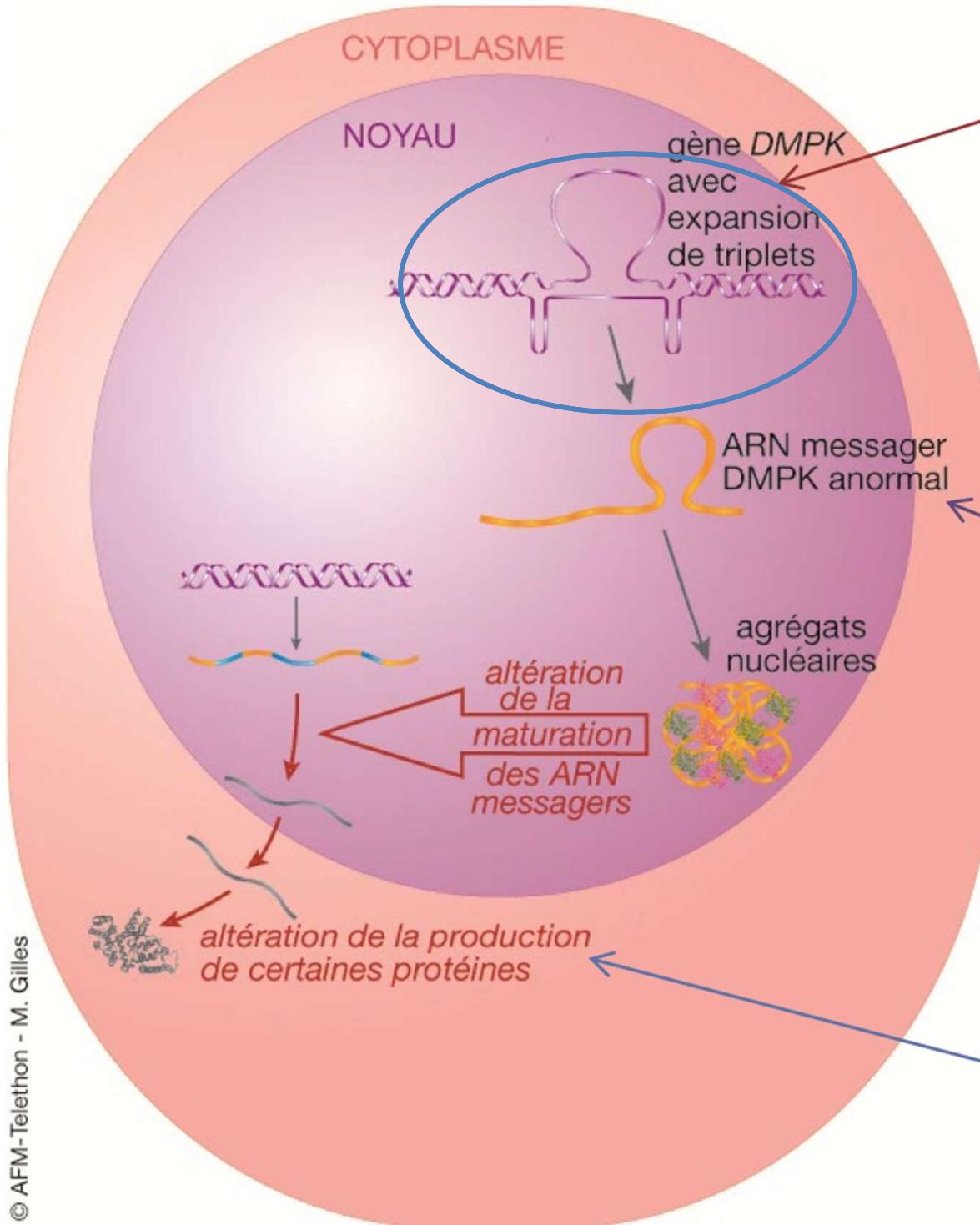
Recrutement en cours



22 semaines de suivi



Mars 2021 – Février 2023



• Agir sur l'ADN du gène *DMPK* anormal
CRISPR-Cas9, petites molécules

• Agir sur l'ARN *DMPK* anormal
Oligonucléotides antisens (Dyne Therapeutics, Ionis Pharmaceuticals...), siRNA, petites molécules

• Agir sur la perturbation des protéines régulatrices
Thérapie génique (protéine-leurre), micro-ARN (blockmiR23b, antogomiR-218)

L'érythromycine

Essai de phase II



Au Japon



30 participants (20 à 55 ans)



Recrutement terminé



6 mois de suivi



Débuté en sept 2019.

Le MYD-0124 est un antibiotique (l'érythromycine), qui a un effet bénéfique sur la myotonie de souris atteintes de DM1.

Petite molécule capable de se lier aux répétitions *CUG* de l'ARN *DMPK* muté

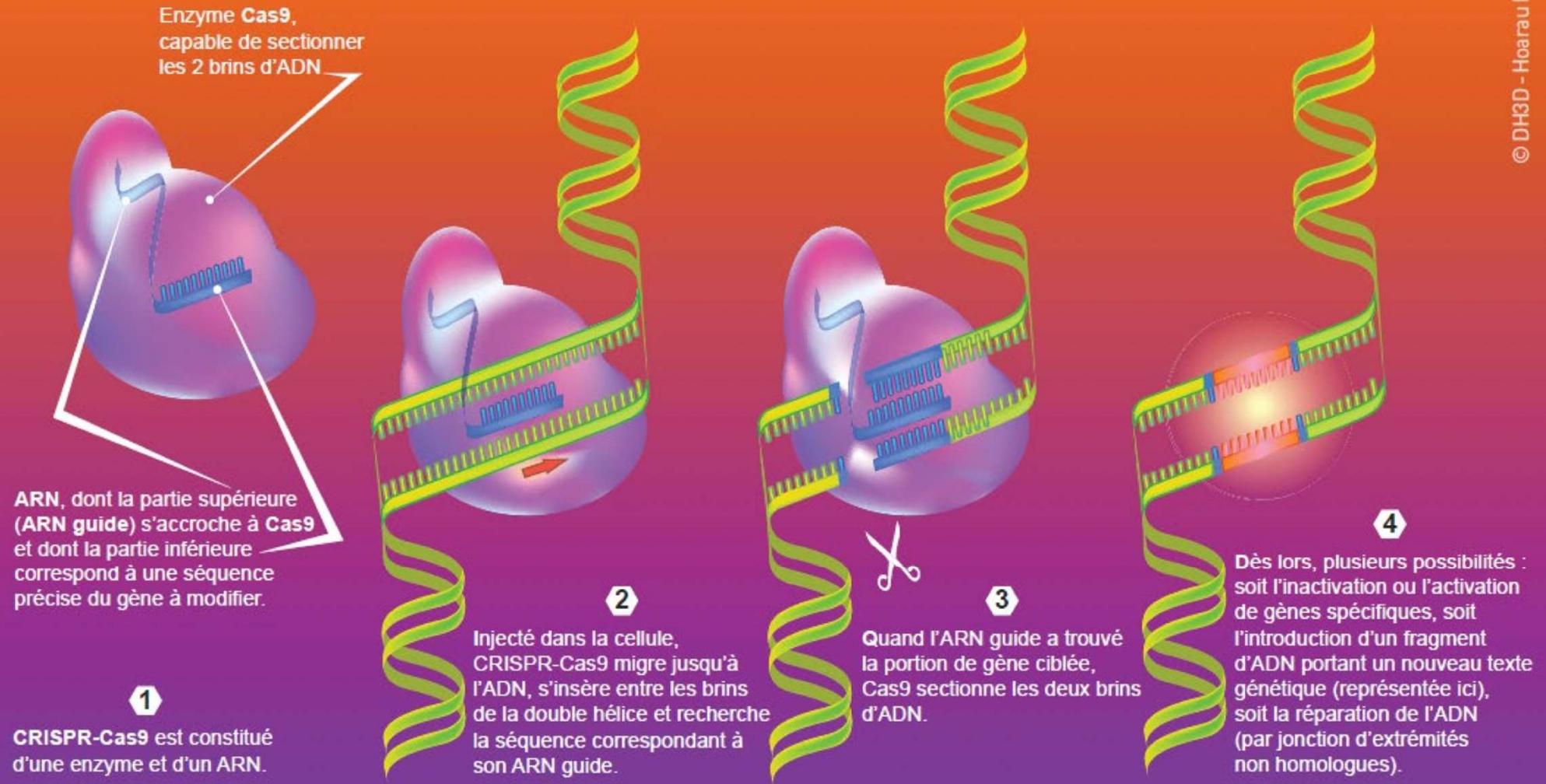
- peut entraîner la libération des protéines régulatrices MBNL
- correction des anomalies de la maturation des ARN messagers cibles des protéines MBLN

14

Le « ciseau génétique »: CrisprCas9

Crispr Cas9 : comment ça marche ?

© DH3D - Hoarau H. Dominique



La Metformine

Un essai de la metformine est en cours sur près de 200 personnes atteintes de DM1

- amélioration de la force musculaire des membres inférieurs ?
- diminution du risque des cancers et de diabète chez des patients DM1 ?

Essai de phase III



En Italie



194 participants (18 à 64 ans)



Recrutement terminé



2 ans de suivi



Débuté en juillet 2019

16

Traitement de la fatigue: Le pitolisant et le MYODM

Le **pitolisant** (Wakix®) est un médicament utilisé dans la prise en charge de la **narcolepsie**.

- Une étude a montré qu'il réduit la somnolence diurne dans cette maladie.
- Le laboratoire Harmony Biosciences va évaluer son efficacité dans la maladie de Steinert.

Le **MYODM** est un **complément alimentaire** développé par la société Myogem Health Company. Il contient du **cacao enrichi en caféine**.

- Une étude s'est déroulée en Espagne pour voir si le MYODM améliore la somnolence et la qualité de vie des patients DM1



La mexilétine

La mexilétine (Namuscla®) agit contre la myotonie.

Son utilisation dans la maladie de Steinert est limitée car ils manquaient de données à long terme sur sa sécurité d'utilisation (notamment au niveau cardiaque) et sur son efficacité.

Un essai clinique américain et un italien, chacun sur une vingtaine de personnes:

- le traitement est bien toléré sur le plan cardiaque.
- effets secondaires au niveau gastro-intestinal possibles

Mousele C et al. Neurol Clin Pract . 2021 Oct.

Le laboratoire Lupin mène un essai auprès d'adolescents et d'enfants atteints de DM 1 et 2.

- l'essai se déroule en 2 temps, d'abord auprès d'adolescents âgés de 12 à 17 ans (en cours) puis si les résultats le permettent, auprès d'enfants âgés de 6 à 12ans.

18



Questions?



Hôpitaux
Universitaires
Genève

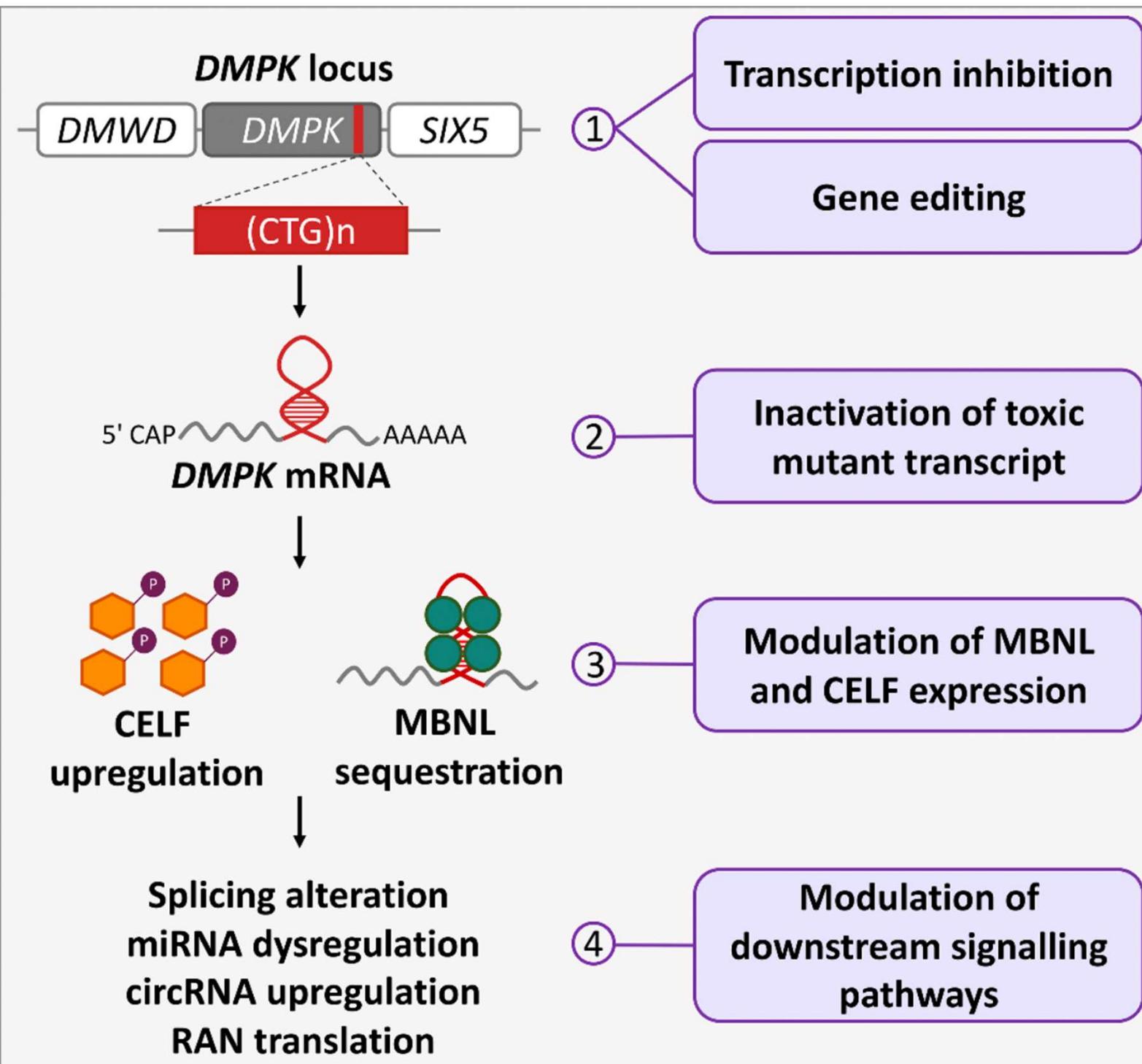


UNIVERSITÉ
DE GENÈVE

FACULTÉ DE MÉDECINE

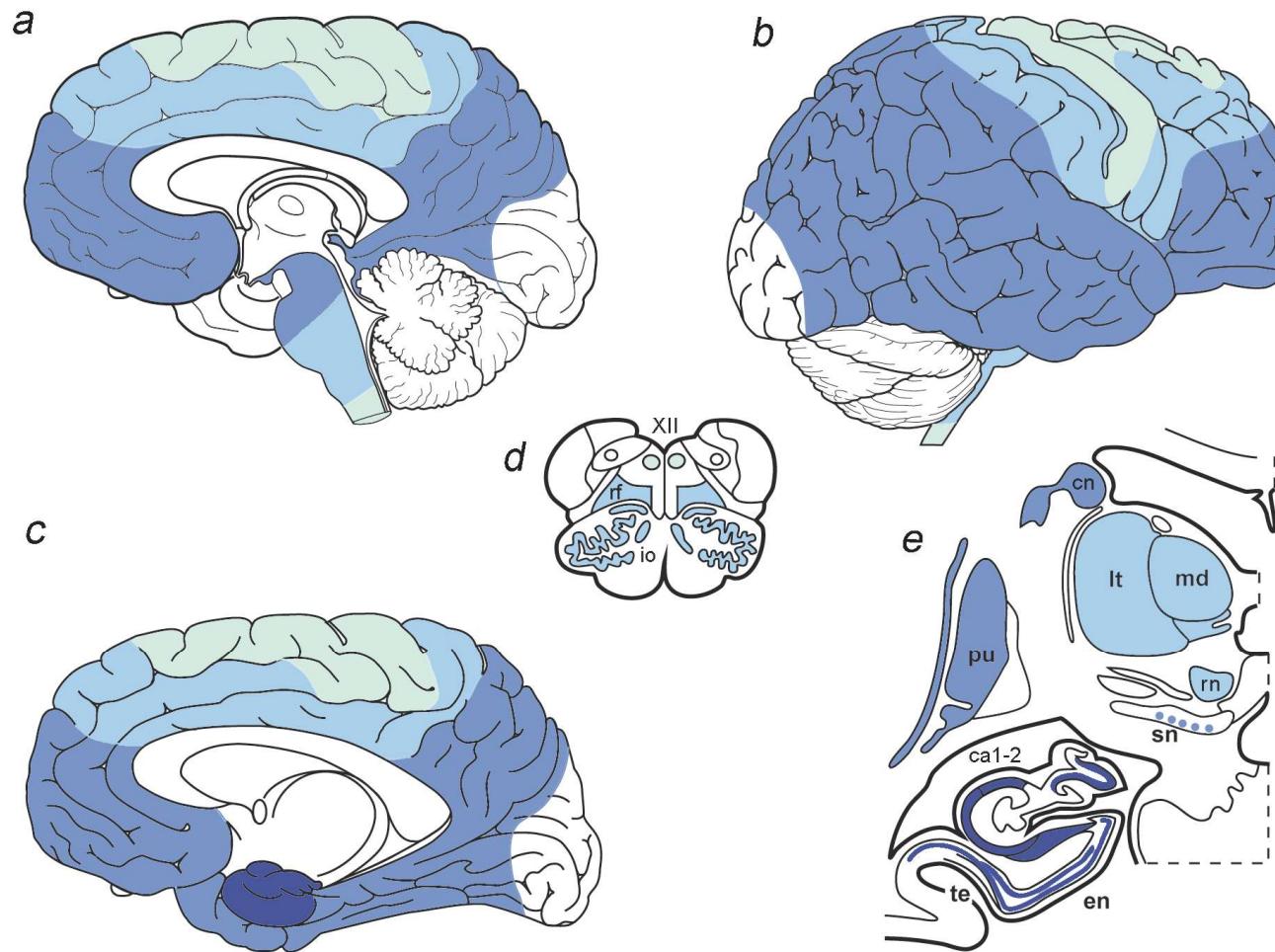
DM1 PATHOGENESIS

THERAPEUTIC STRATEGIES



Pathology

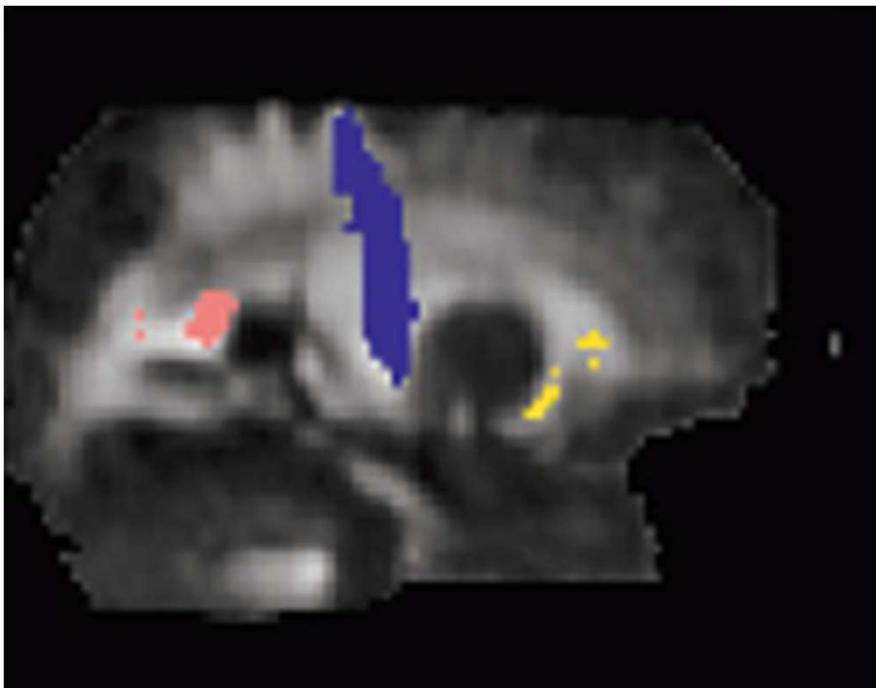
Stage 1 Stage 2 Stage 3 Stage 4



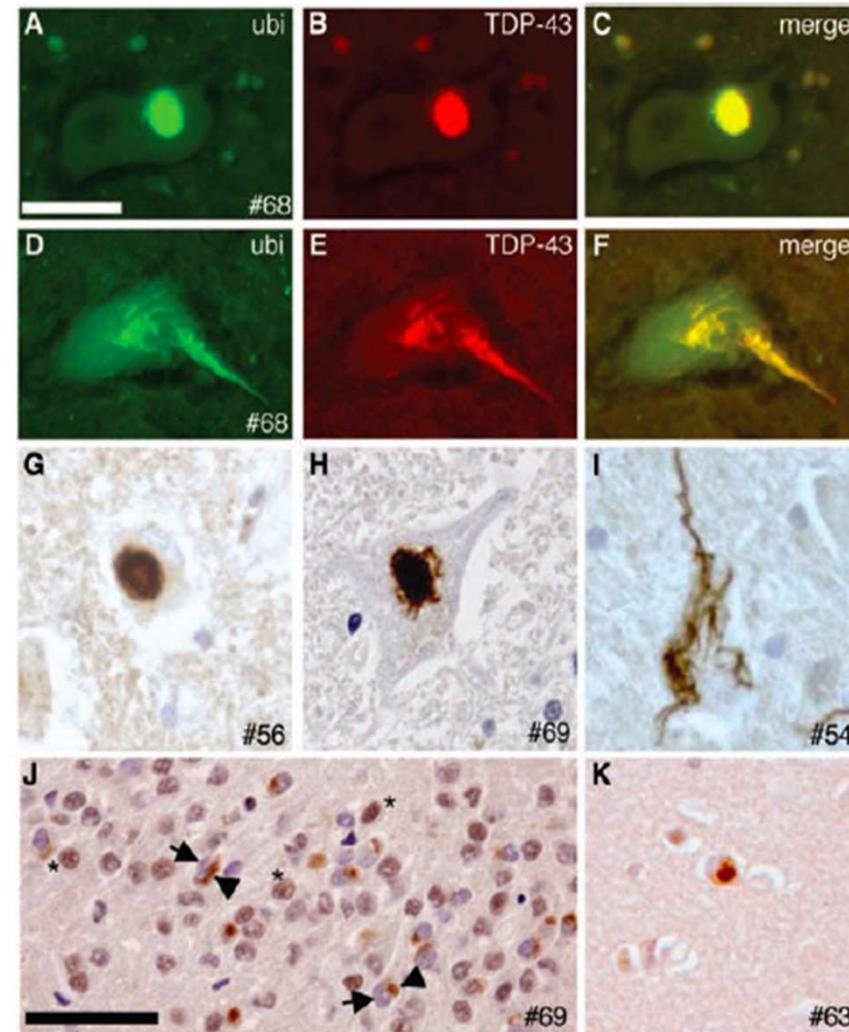
Braak & Brettschneider Nat Rev Neurosci, 2013

Link between Imaging and Pathology

Ellis et al., Neurology 1999:
first DTI experiments in ALS
demonstrated damage of the CST

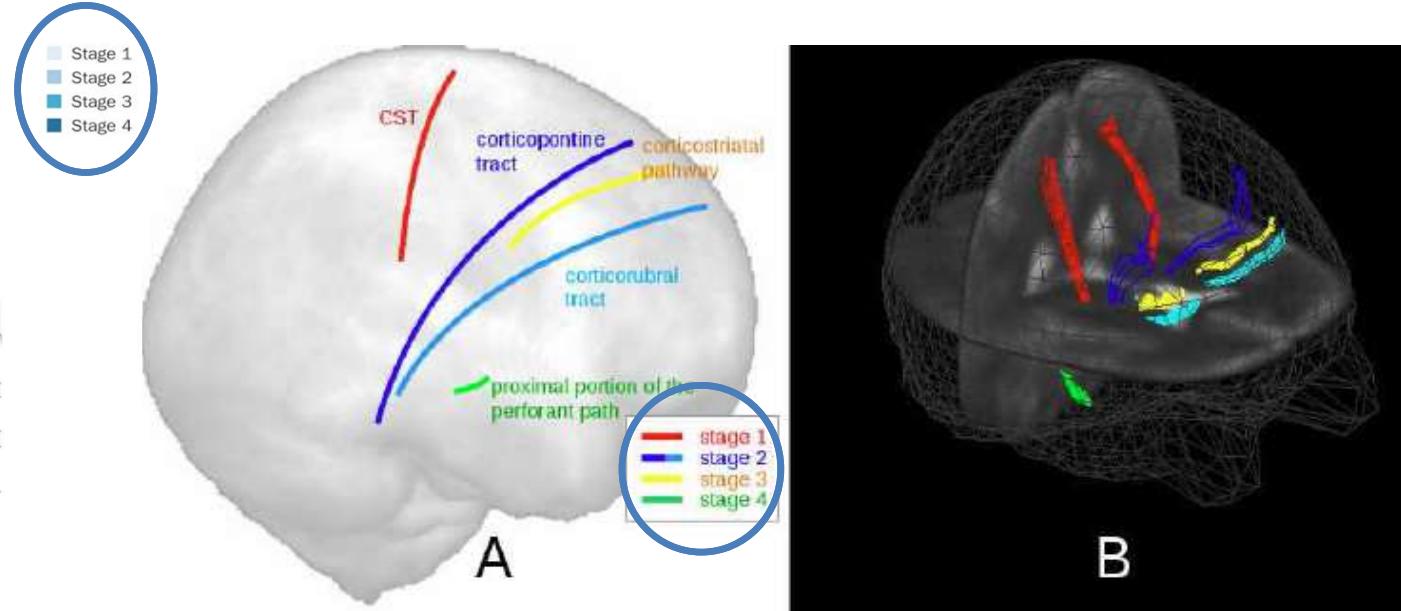
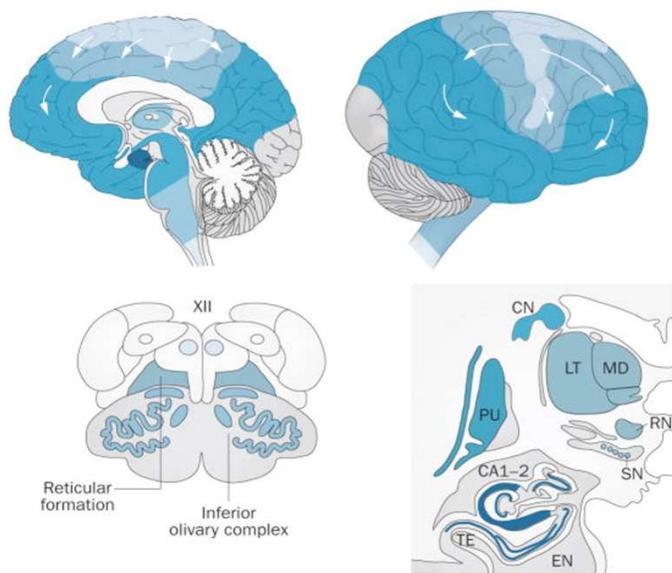


Agosta et al., AJNR 2010

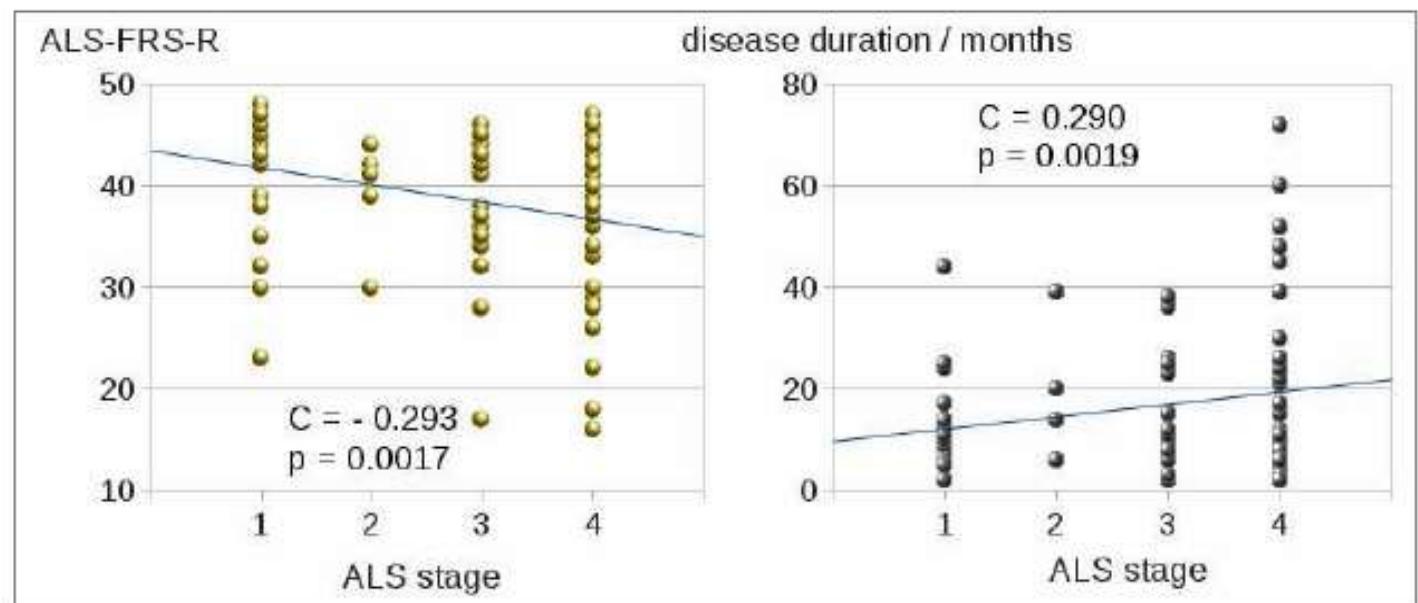


Neumaun et al., Science 2006

Link between Imaging and Pathology

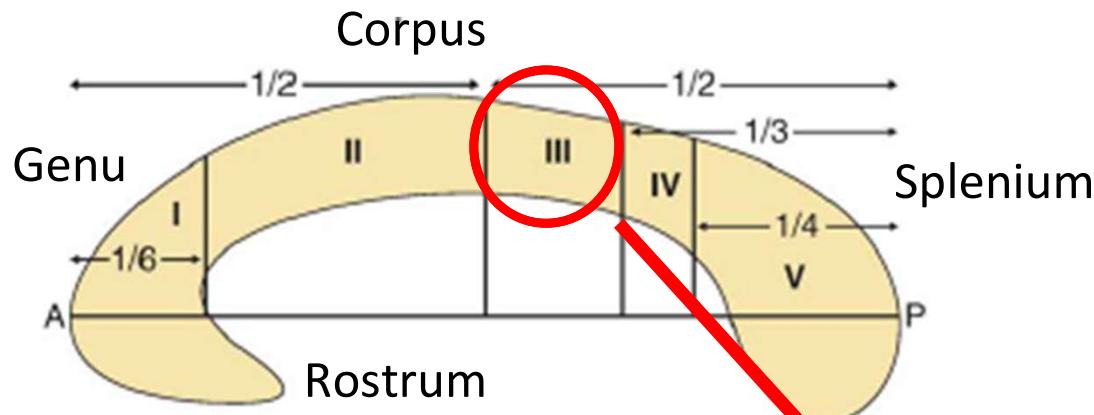


Braak & Brettschneider, NatRevNeurol 2013

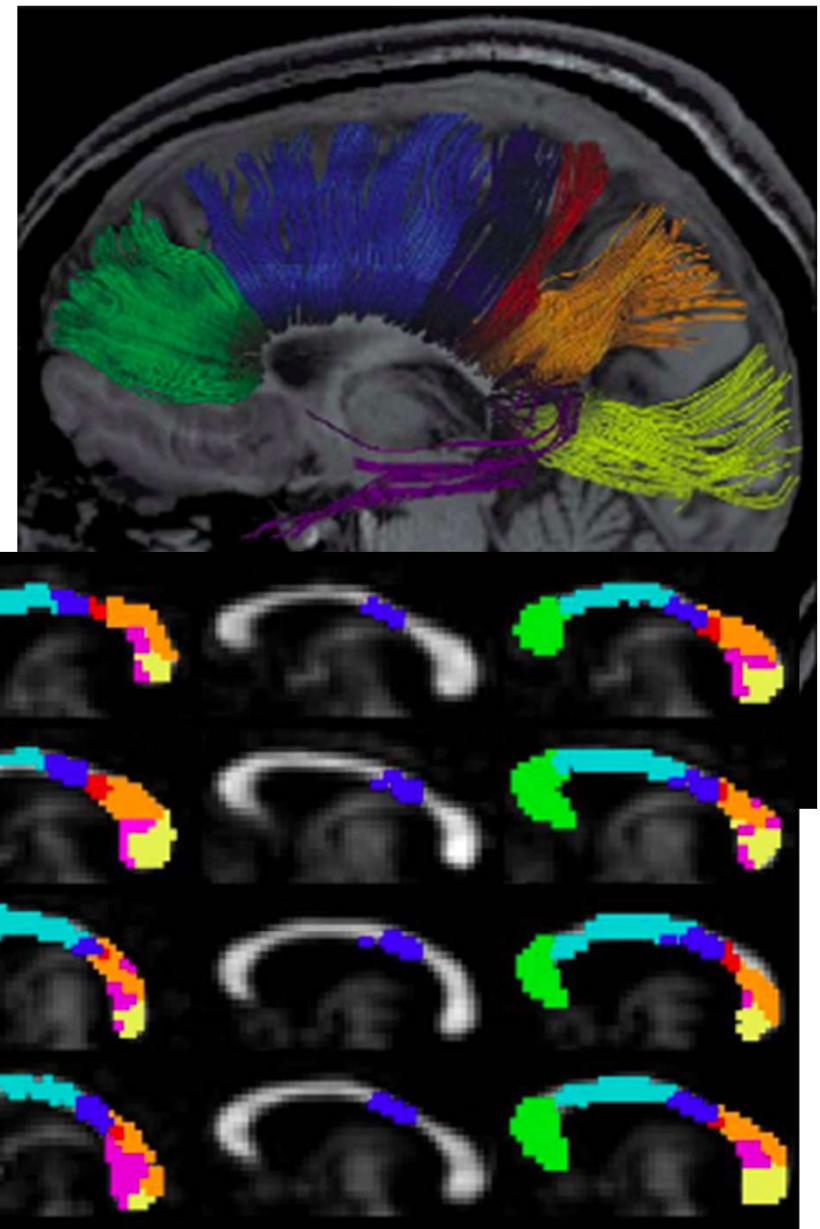


Kassubek et al., Brain, 2014

What about the Corpus Callosum?

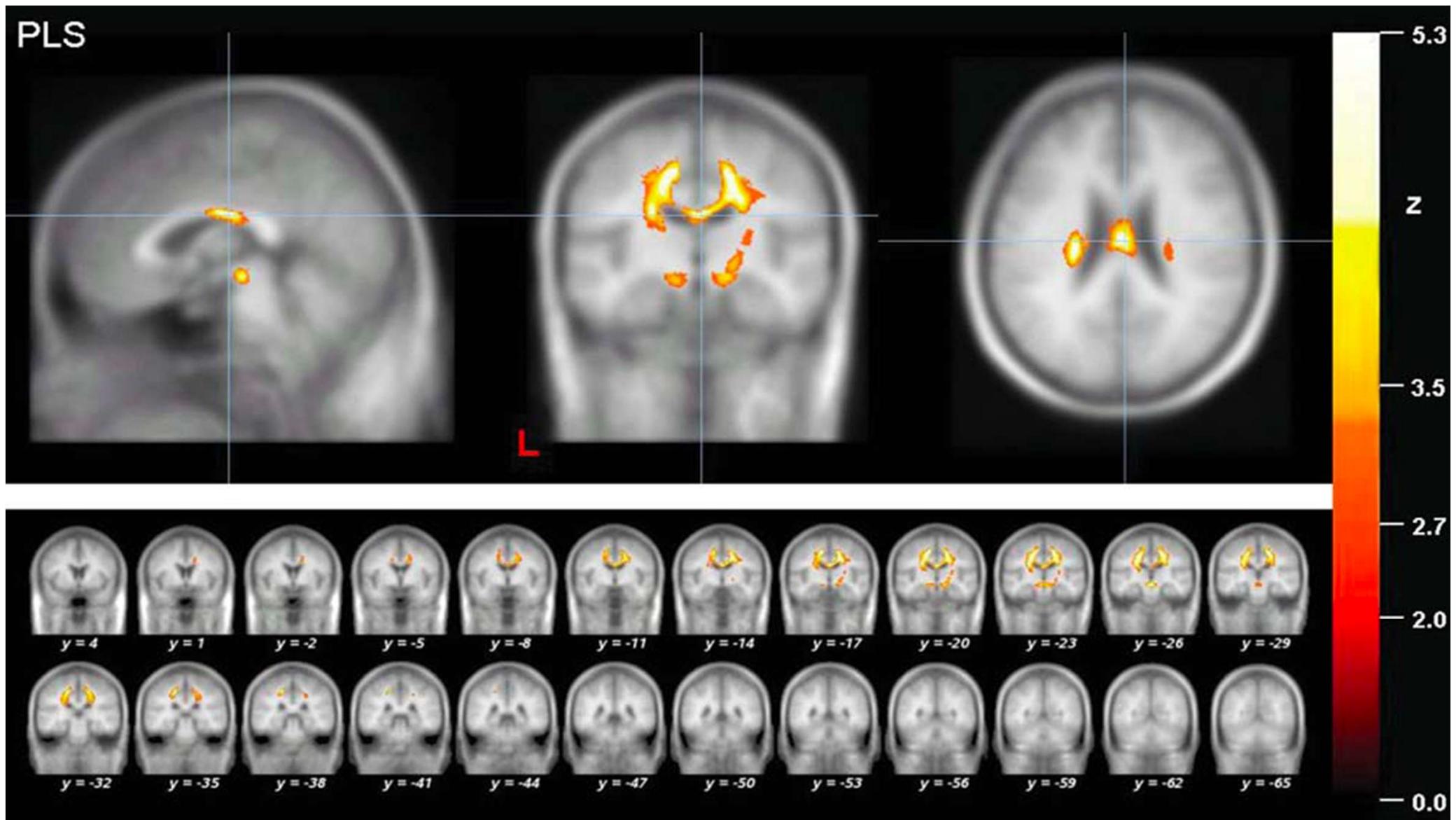


- region I: prefrontal
- region II: premotor and SMA
- region III: motor
- region IV: sensory
- region V: parietal, temporal, occipital.



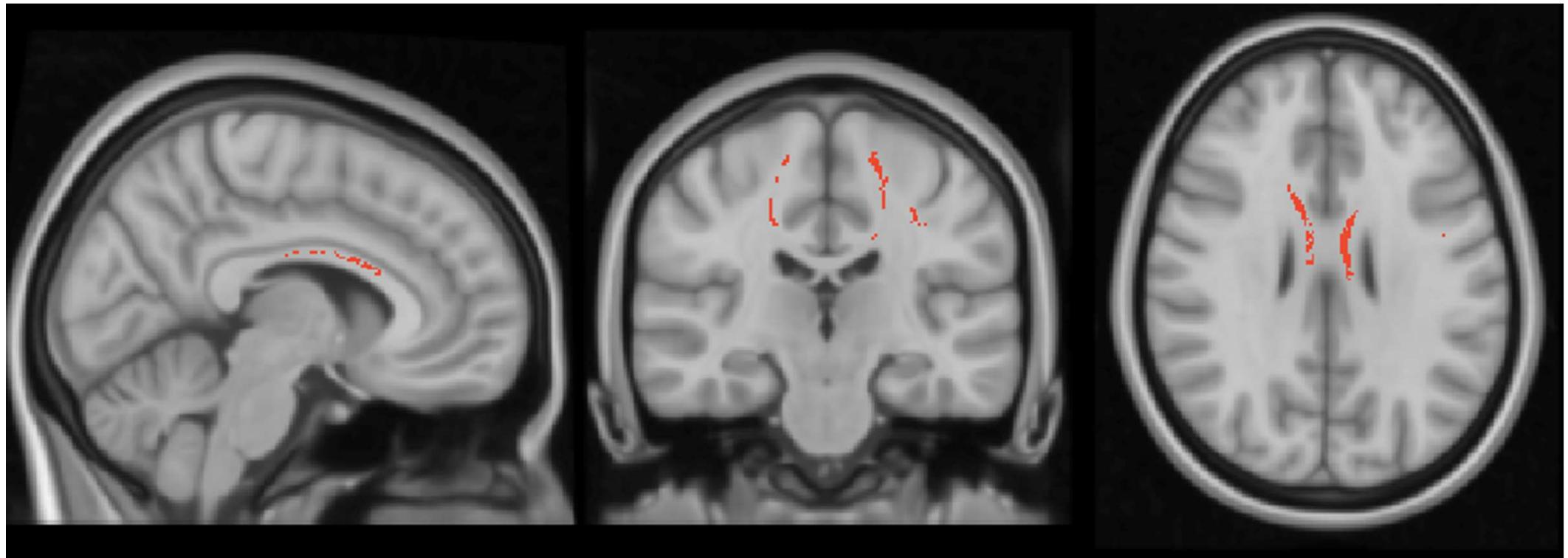
Hofer & Frahm, Neuroimage 2006

The corpus callosum in MND – imaging techniques



Unrath et al., Hum Brain Map 2010

The corpus callosum in MND – imaging techniques



$p < 0.01$

Hübers et al., Brain Imaging Behav, 2021

The corpus callosum in MND – BOLD

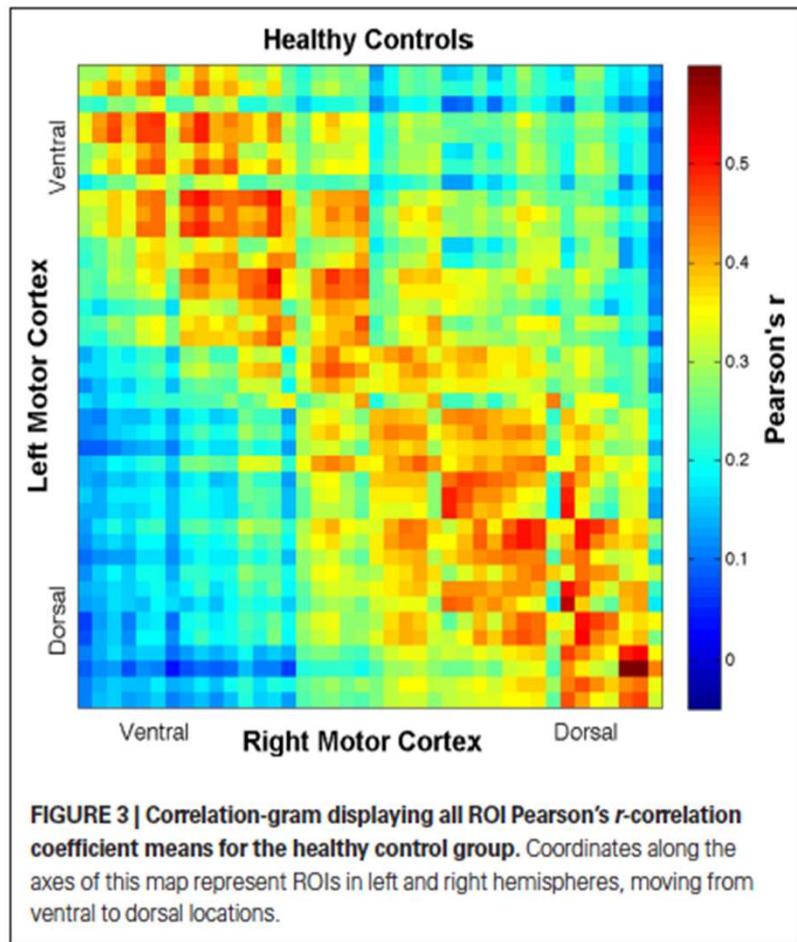


FIGURE 3 | Correlation-gram displaying all ROI Pearson's r -correlation coefficient means for the healthy control group. Coordinates along the axes of this map represent ROIs in left and right hemispheres, moving from ventral to dorsal locations.

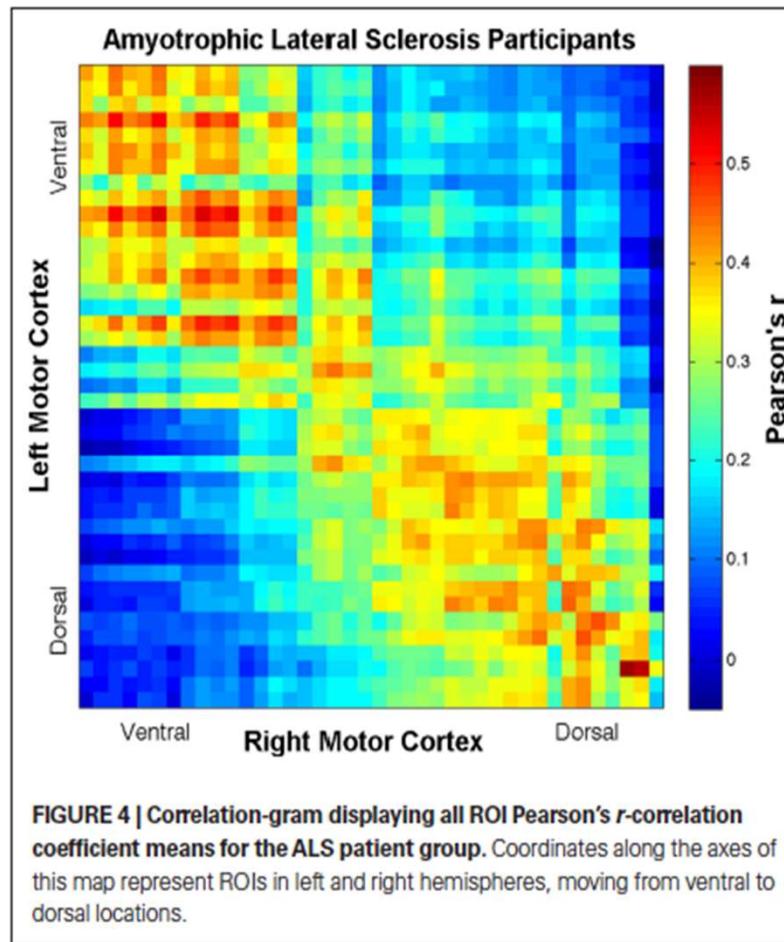


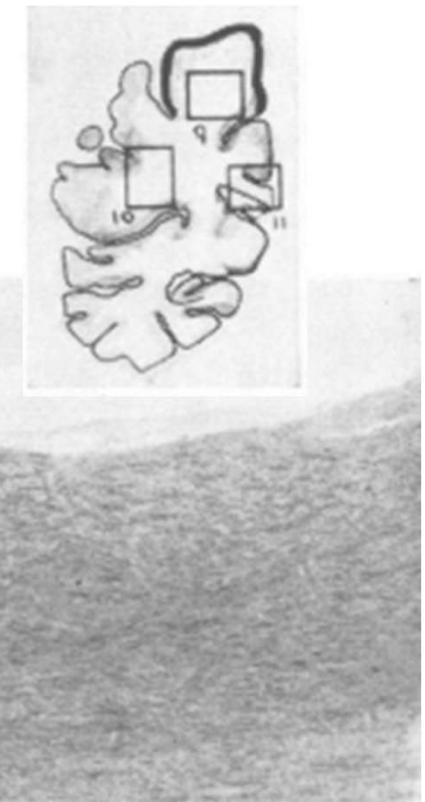
FIGURE 4 | Correlation-gram displaying all ROI Pearson's r -correlation coefficient means for the ALS patient group. Coordinates along the axes of this map represent ROIs in left and right hemispheres, moving from ventral to dorsal locations.

Jelsone-Swain et al., Front in Systems Neurosci, 2010

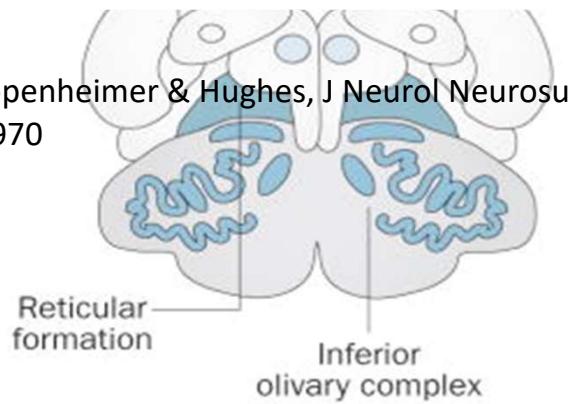
What about the corpus callosum? - Neuropathology



Stage 1
Stage 2
Stage 3
Stage 4



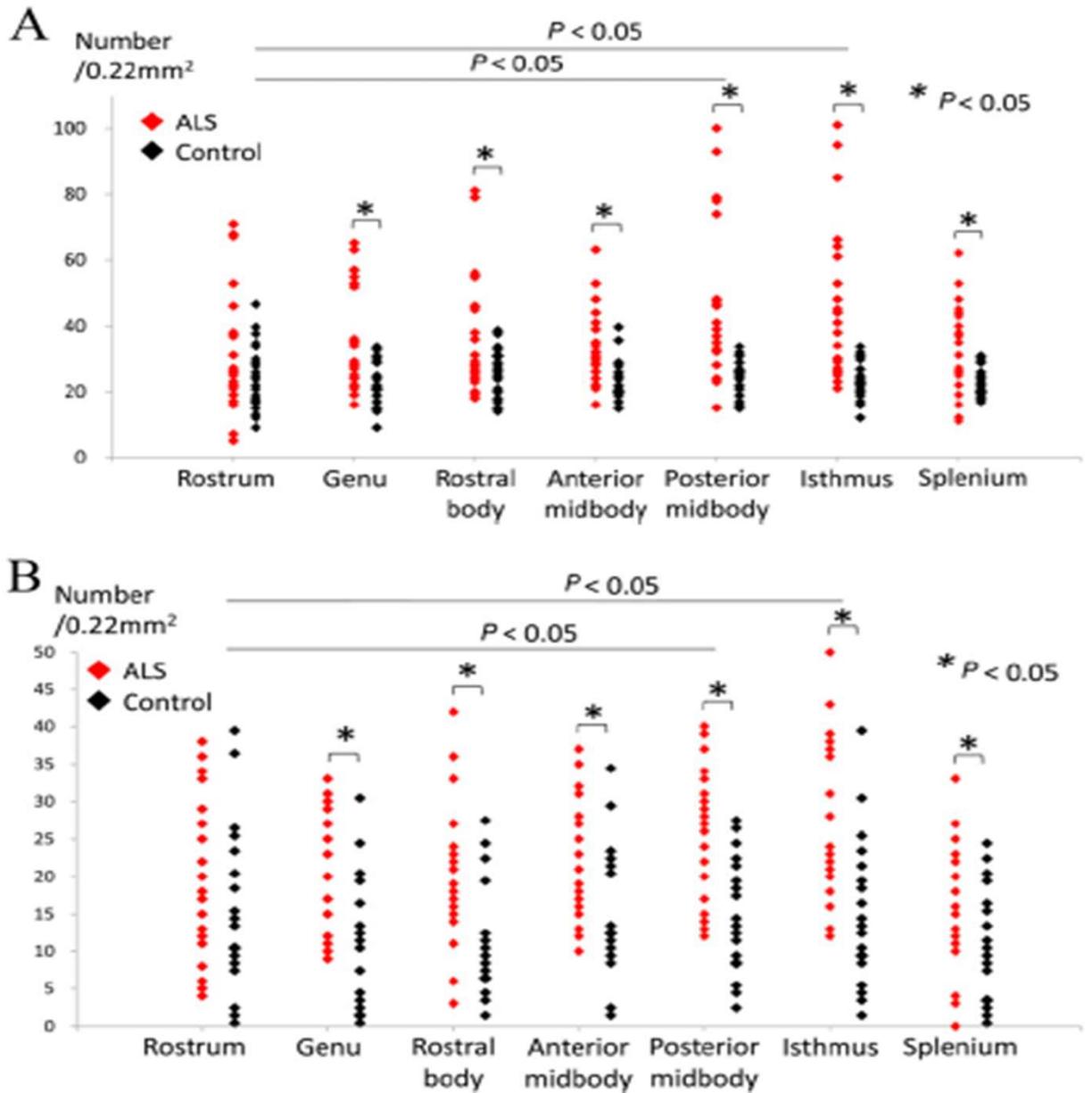
Brownell, Oppenheimer & Hughes, J Neurol Neurosurg Psychiatr., 1970



Smith, J Neurol Neurosurg Psychiatr., 1960



The corpus callosum in MND - neuropathology

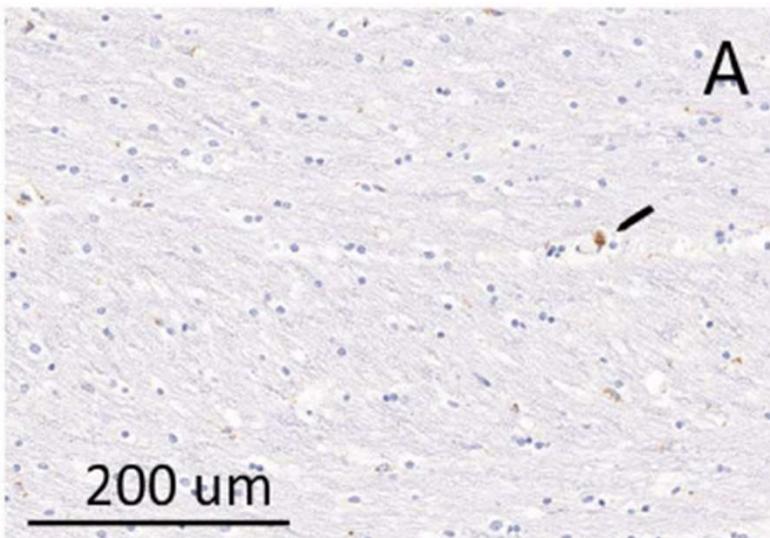


Increased number of microglia cells and astrocytes in the isthmus and posterior midbody in ALS

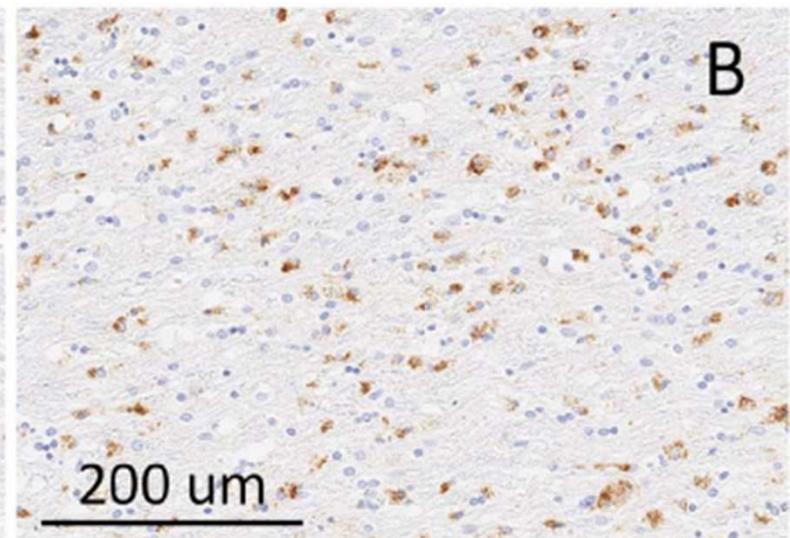
Sugiyama et al., Neuropathology, 2014

The corpus callosum in MND - neuropathology

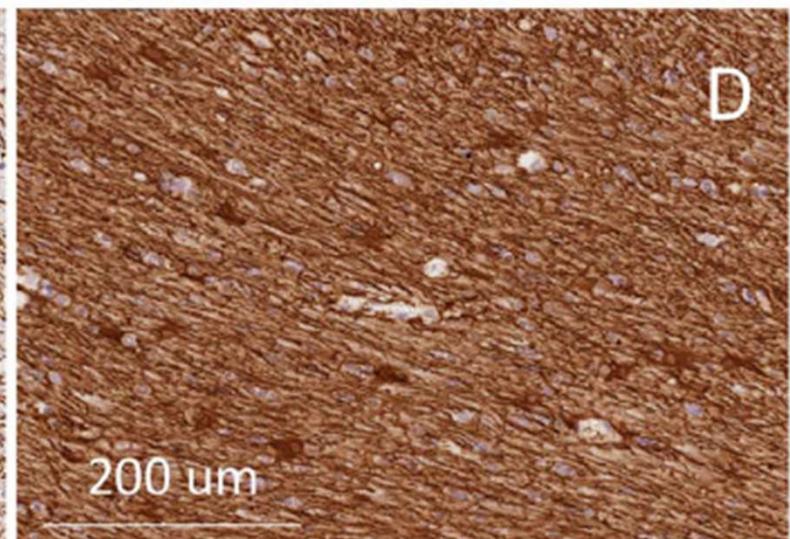
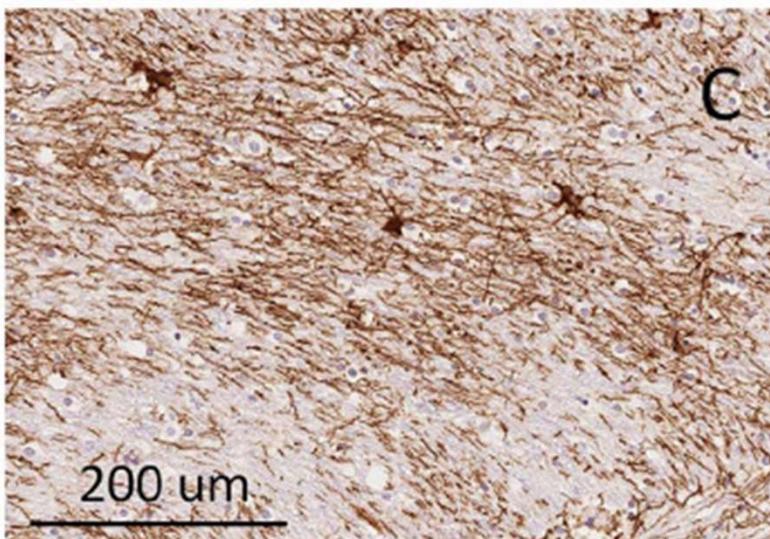
Control



ALS

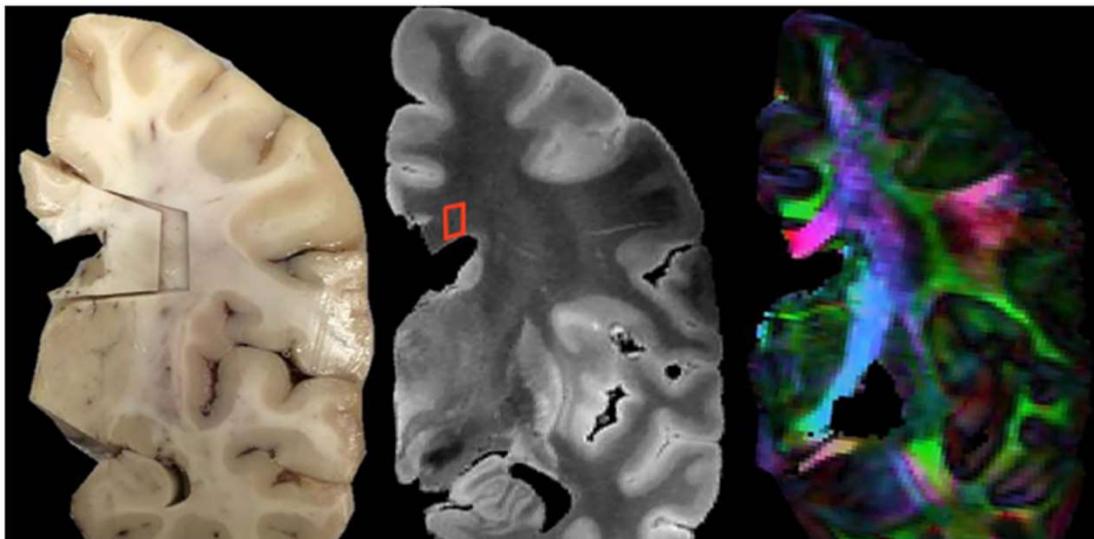


GFAP+ astrocytes



Cardenas et al., NeuroImage, 2017

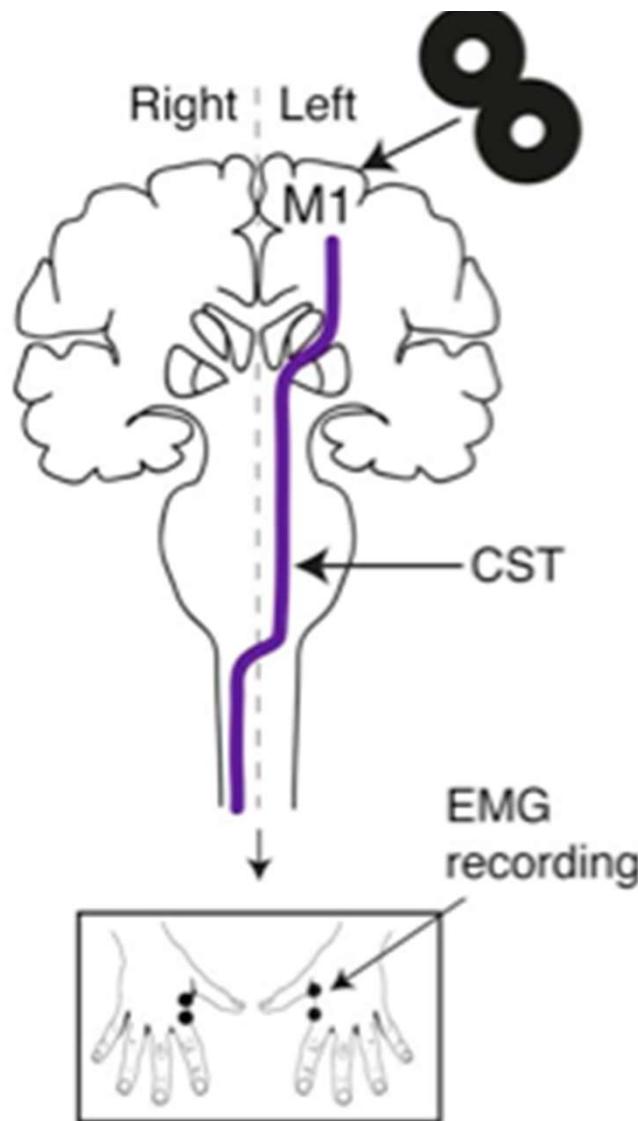
The corpus callosum in MND - neuropathology



Cardenas et al., NeuroImage, 2017

Subject	Diagnosis	Fractional anisotropy			Ratio FA genu/splenium	Ratio FA body/splenium	SNR
		Genu	Body (motor)	Splenium			
1	Control	0.72	0.80	0.79	0.91	1.01	39.6
2	Control	0.65	0.67	0.71	0.92	0.94	41.5
3	ALS	0.53	0.62	0.73	0.73	0.85	27.6
4	ALS	0.69	0.55	0.68	1.01	0.81	23.1
5	ALS	0.54	0.47	0.61	0.89	0.77	6.6
6	ALS	0.78	0.67	0.78	1.00	0.86	16.6
ALS	Mean \pm SD	0.64 \pm 0.12	0.58 \pm 0.09	0.70 \pm 0.07	0.91 \pm 0.13	0.82 \pm 0.04	18.5 \pm 9.09

Laboratory testing: TMS

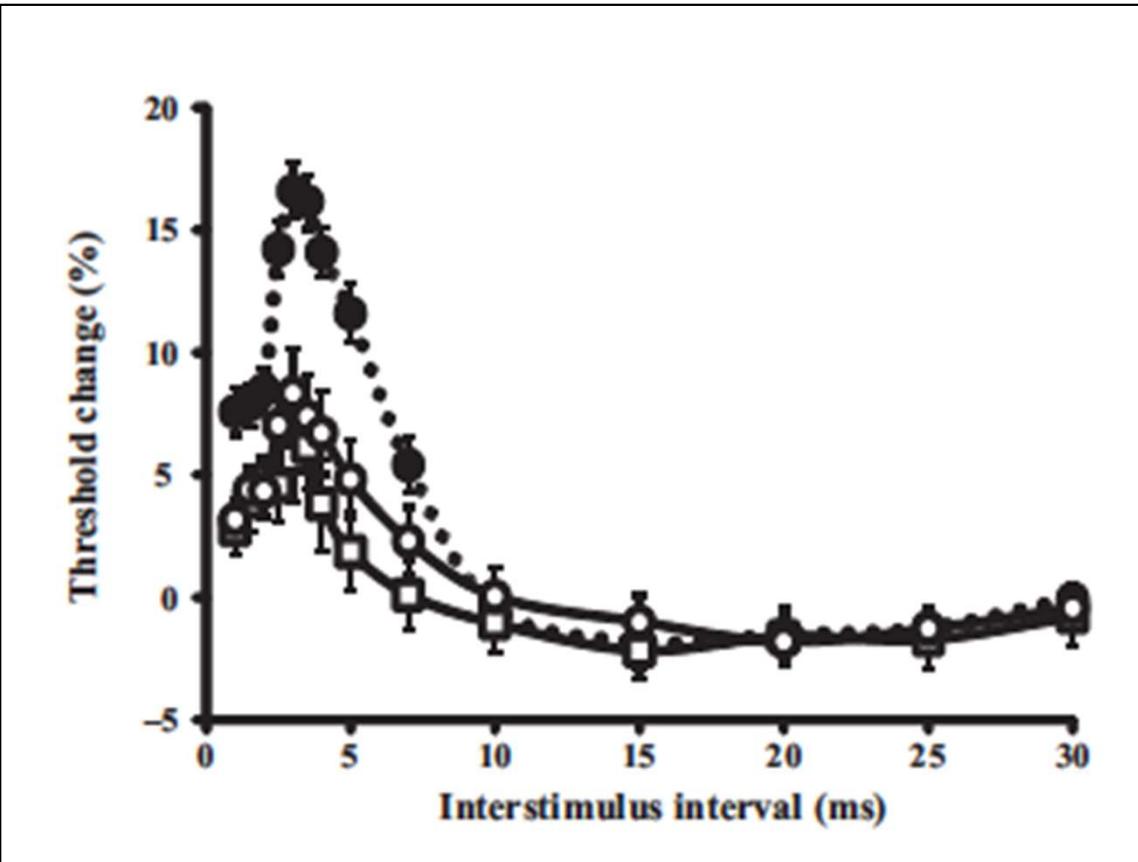


Méneret et al., J Clin Invest, 2017



Figure- Barker demonstrating TMS [1].

The corpus callosum in MND – electrophysiological studies

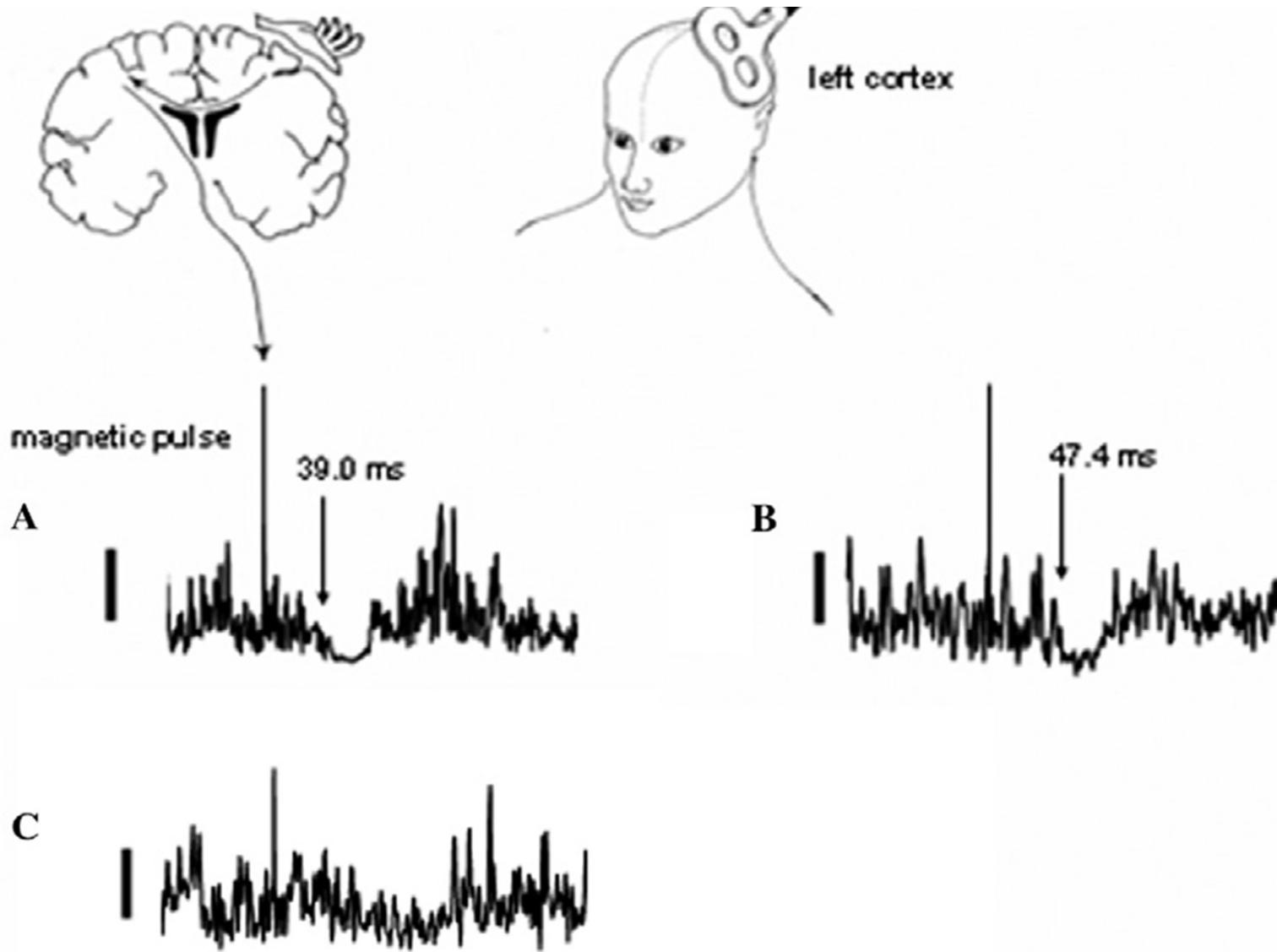


Reduced **intracortical inhibition** in ALS –

Imbalance of inhibitory and excitatory mechanisms

Menon et al., Eur J Neurol, 2017

The corpus callosum in MND – electrophysiological studies



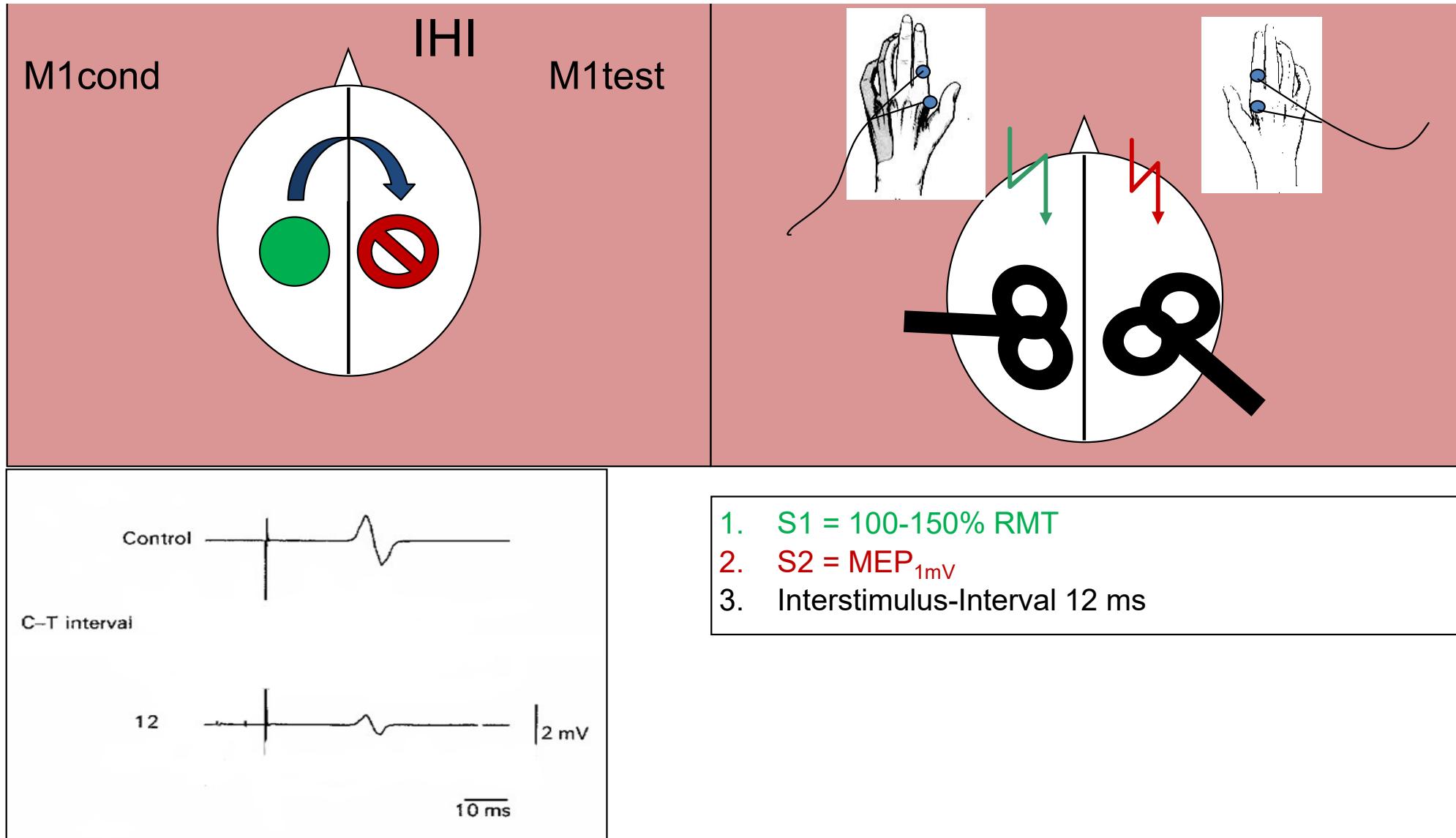
Wittstock et al., Clin Neurophysiol, 2007; Karandreas et al., Am Lat Scler 2007

The corpus callosum in MND – electrophysiological studies

Sex	Age	Onset	Disease Duration (months)	MM TH right	MM TH left	iSP right Hem	iSP left Hem
male	64	spinal	3	no	yes	0	normal
male	78	bulbar	9	no	no	normal	0
male	66	spinal	12	yes	no	0	0
male	66	spinal	12	no	no	0	n.a.
male	66	spinal	12	no	yes	normal	normal
male	66	spinal	12	no	no	0	normal
male	77	spinal	12	no	no	normal	0
male	32	spinal	60	yes	yes	normal	normal
male	32	spinal	42	yes	yes	n.a.	0
female	84	bulbar	2	no	yes	0	normal
female	72	spinal	22	no	yes	0	normal
female	75	spinal	54	no	yes	normal	0
female	60	spinal	25	no	no	n.a.	normal
female	56	spinal	7	yes	yes	0	0
male	54	spinal	24	yes	no	prolonged	normal
male	57	spinal	8	yes	no	0	normal
male	57	bulbar	5	no	no	0	normal
male	56	spinal	12	yes	yes	normal	normal
male	73	bulbar	18	no	yes	normal	0
female	64	bulbar	10	yes	yes	prolonged	normal
male	72	spinal	4	yes	yes	0	0
male	70	spinal	9	yes	yes	n.a.	0
female	49	spinal	12	no	no	n.a.	0
female	57	spinal	18	no	no	normal	normal
female	62	bulbar	9	no	no	normal	normal
male	66	spinal	12	yes	no	normal	normal

Hübers et al., Ther Adv Chron Diseases, 2021

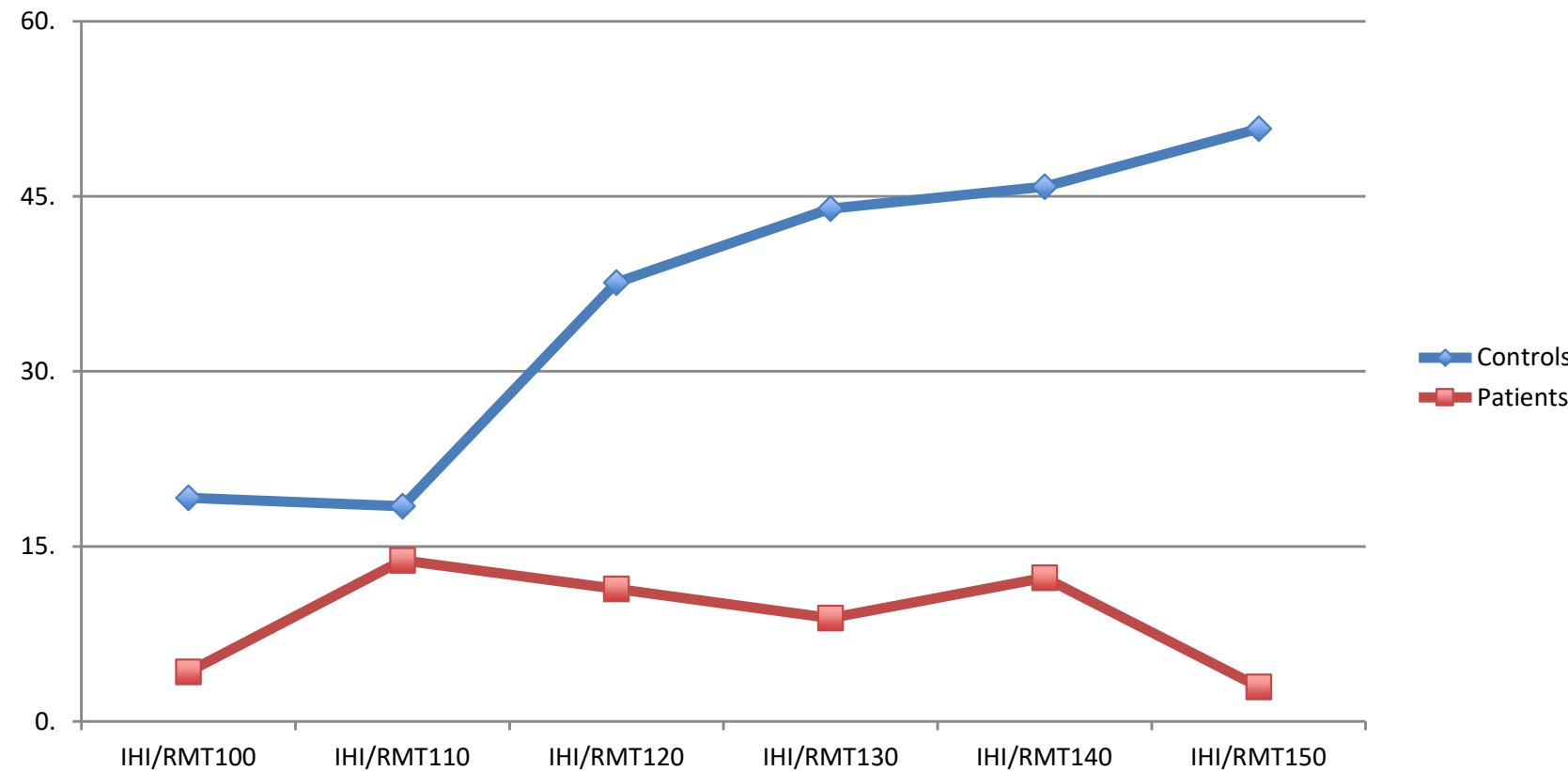
The corpus callosum in MND – electrophysiological studies



Ferbert et al. 1992, J Physiol 453: 525-46

The corpus callosum in MND – electrophysiological studies

Interhemispheric inhibition in ALS

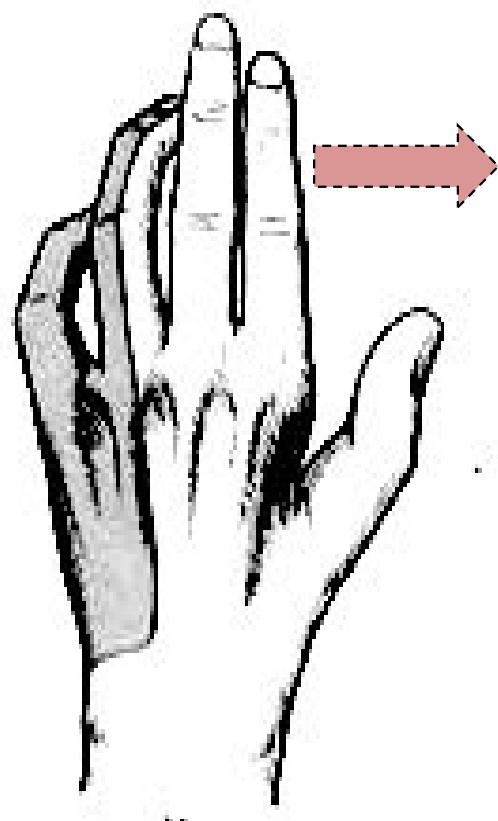


$p = 0.01$

Hübers et al., Brain Imaging Behav, 2021

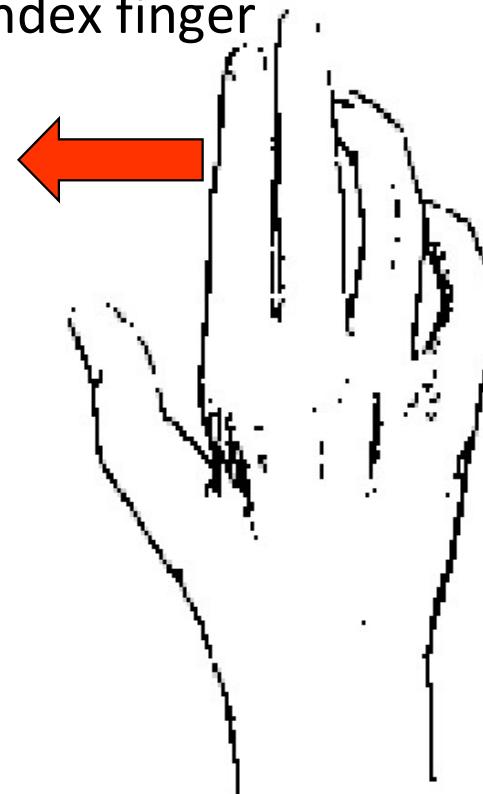
The corpus callosum in MND – clinical characteristics

Mirror Hand



Task Hand

Phasic abduction of the index finger

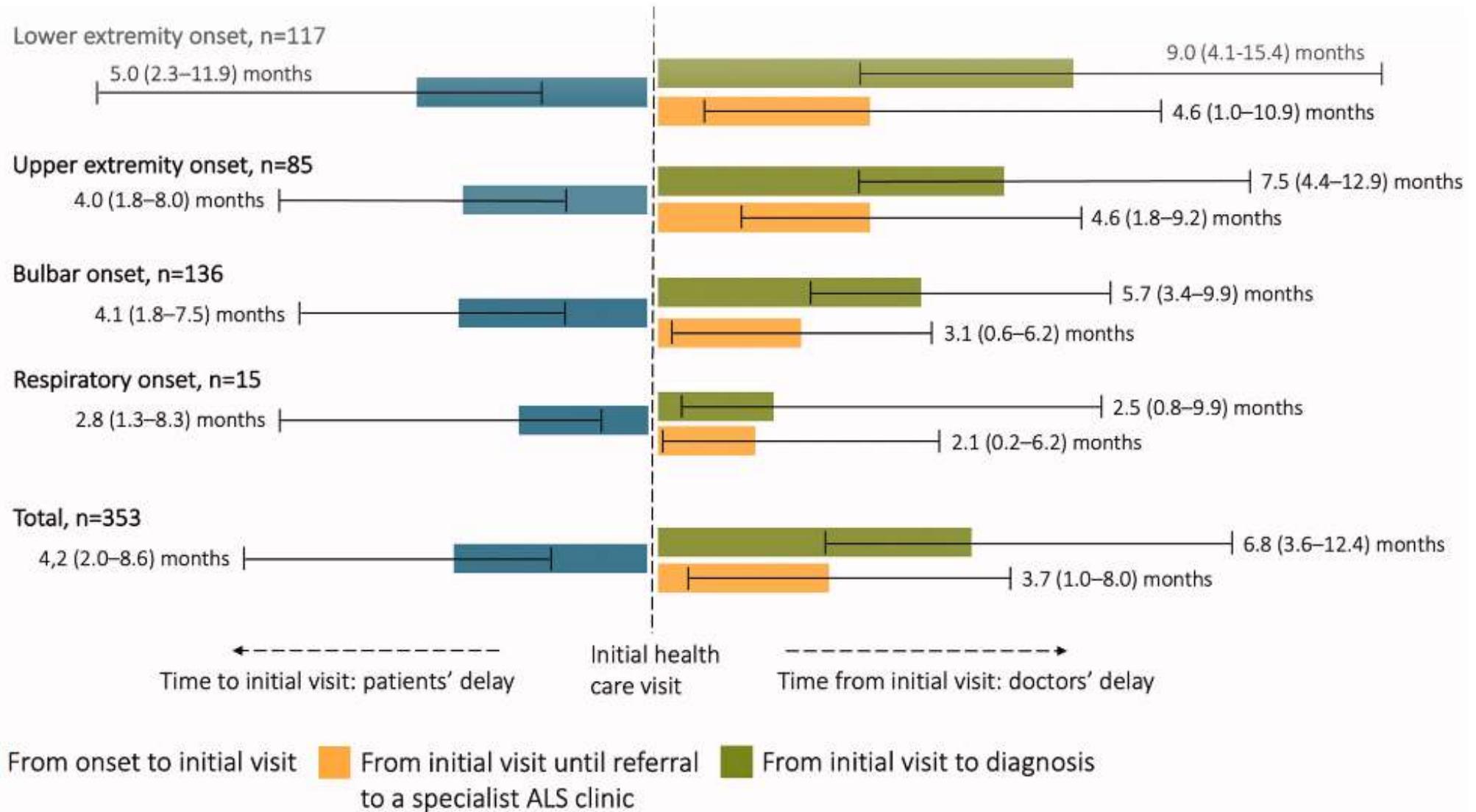


Hübers et al., Eur J Neurosci, 2008

1

- Reduced cortico-cortical connectivity in MND
- Imaging: predominantly – but not exclusively – motor parts
- Neuropathology suggests involvement of the CC
- Electrophysiology: functional impairment
- Functional impairment reflects on the clinical level

Why should we study it? Diagnostic delay in ALS



Sennfält et al., Am Lat Scler Front Deg, 2022

