

# Chroniques génomiques

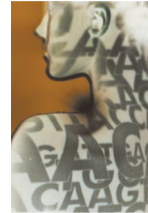
## Vers une thérapie génique pour la maladie de Huntington

Bertrand Jordan

Nous avons rapporté, dans une chronique récente [1] (→), le très beau travail d'un ensemble d'équipes nord-américaines [2] qui a enfin, plus de trente ans après la découverte du gène impliqué, permis la compréhension du mécanisme pathologique dans la maladie de Huntington. Rappelons que le gène *HTT* (*Huntingtin*) comporte une répétition du triplet CAG, vingt fois environ, dans sa version normale et quarante ou plus dans la version pathogène, et que l'apparition des symptômes est d'autant plus précoce que la longueur de la région répétée est importante. Dans l'article cité, les chercheurs ont montré que cette zone subit une amplification somatique aléatoire dans les neurones du striatum, phénomène lent, mais qui, une fois atteinte une longueur d'une centaine de triplets, s'accélère de manière catastrophique et provoque un basculement du patron d'expression des cellules aboutissant à leur sénescence et leur mort. La disparition progressive du striatum (essentiel pour le contrôle moteur) est responsable de la pathologie observée. C'est bien la zone CAG elle-même (et non la région protéique poly glutamine résultant de son expression) qui est impliquée : la présence en son sein d'un ou plusieurs triplets CAA (synonyme de CAG) retarde de dix ou vingt ans l'apparition des premiers symptômes [3, 4]. On peut donc imaginer qu'en transformant, dans la version pathologique du gène *HTT*, un ou plusieurs triplets CAG en CAA, on pourrait empêcher l'apparition de la maladie ou du moins stopper son évolution, d'autant plus que l'amplification est très lente à ses débuts [1, 2]. Ce sont les premières étapes d'une telle thérapie qui sont démontrées par un beau travail récemment publié [5] et qui fait l'objet de cette chronique.

### Édition du génome sur des cellules en culture

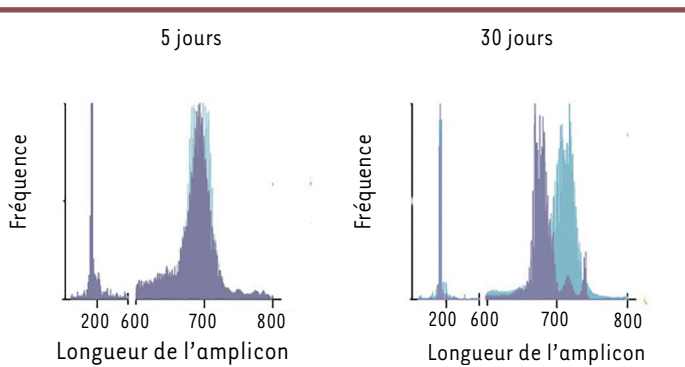
Pour ces travaux, les auteurs ont utilisé les techniques d'édition de l'ADN qui permettent de changer un nucléotide en un autre en un point précis du génome par un système CRISPR-Cas9 modifié pour éviter toute



Biologiste, généticien,  
Président d'Aprogène  
(association pour la promotion  
de la génomique),  
Marseille, France.  
[brjordan@orange.fr](mailto:brjordan@orange.fr)

coupe double brin [6]. Le système comporte un ARN guide (*sgRNA*) ciblant le point à éditer, une nucléase Cas modifiée afin de ne couper qu'un brin de l'ADN cible, et une désaminase capable de transformer une cytosine C en thymine T. La cible est le brin complémentaire du poly (CAG) dans l'ADN afin de transformer un triplet complémentaire CTG en TTG, et donc un CAG en CAA. Les éléments du système sont introduits dans les cellules par transfection de plasmides. Pour commencer, une lignée humaine comportant un gène *HTT* normal (17 répétitions CAG) est utilisée pour tester différentes désaminases, la meilleure [7] qui donne une efficacité d'édition d'environ 50 % étant choisie pour toute la suite.

L'édition est ensuite pratiquée sur différentes lignées de fibroblastes provenant de malades et contenant un allèle normal long de 15 à 20 CAG et un allèle pathogène allant de 50 à 180 triplets CAG. La transformation d'un CAG en CAA est obtenue dans 50 à 80 % des cas, que ce soit dans l'allèle normal ou le variant pathogène. Mais ces lignées stables ne reproduisent pas le phénomène d'amplification somatique des répétitions CAG. Il faut pour cela utiliser des cultures primaires de fibroblastes de patients, qui ont une durée de vie limitée (environ 30 passages avant la sénescence), mais présentent au long de la culture une amplification très nette (environ 6 CAG en plus après 30 jours de culture). Si les fibroblastes sont édités en début de culture, on constate qu'après 30 jours, la région CAG n'est pas allongée, mais au contraire réduite d'environ 5 CAG (Figure 1). L'allèle normal, lui, n'est ni amplifié ni réduit. Ce résultat est très important : il montre que, dans un modèle *in vitro* qui reproduit le phénomène pathogène, il est



**Figure 1. Évolution après 5 jours et 30 jours de culture de la région (CAG)*n* dans des fibroblastes primaires d'un patient HD sans (bleu) ou avec (gris) édition transformant au moins un CAG en CAA.** On voit qu'après trente jours de culture la taille de l'allèle normal (« sauvage »), à gauche dans chaque graphique, ne bouge pas, tandis que celle de l'allèle amplifié s'allonge (en bleu) dans les cellules non traitées et se raccourcit (en gris) dans les cellules éditées (extrait partiel et modifié de la figure 2 de [5], licence Creative Commons).

possible d'éditer un CAG en CAA et que cela stoppe l'expansion de la région ciblée – donc potentiellement l'expression de la maladie. Reste bien sûr à voir ce qu'il en est *in vivo*.

Reste aussi à s'assurer qu'il n'y a pas trop d'édition hors cible. On connaît en effet une bonne douzaine de gènes comportant une région répétée CAG : leur examen montre (comme attendu) qu'ils ont aussi subi une édition CAG vers CAA : c'est normal puisque l'ARN guide défini pour le gène *HTT* est aussi complémentaire dans leur cas. Un examen détaillé semble indiquer que cela n'obère pas leur fonction (n'oublions pas que les triplets CAG et CAA sont synonymes). Les auteurs ont aussi effectué une étude détaillée des *mismatches* possibles et en tirent des conclusions plutôt rassurantes sur l'absence de modifications dommageables dans le génome des cellules éditées ; il est clair que cela restera un point essentiel avant tout passage aux applications thérapeutiques

### Édition du génome de souris

La suite logique de ce travail suppose le passage à un modèle animal pour tenter l'édition *in vivo*. Pour cela les auteurs ont choisi une lignée de souris (appelée *Htt.Q111*) contenant un gène *HTT* humain dans sa version pathogène (comprenant environ 110 répétitions), qui montre une expansion de la région CAG dans le striatum [8]. Ce serait le modèle idéal si cette souris présentait certains aspects de la maladie, mais ce n'est malheureusement pas le cas. Il existe d'autres modèles « souris » [9], dont certains semblent présenter des symptômes intéressants [10, 11], sans doute n'étaient-ils pas disponibles ? Cette fois les éléments du système d'édition sont transportés par un virus adéno-associé, de sérotype AAV9, qui a l'avantage de présenter un tropisme pour les neurones du cortex cérébral (dont fait partie le striatum). Une dose élevée ( $3,8 \cdot 10^{10}$  génomes viraux) est

injectée dans le cerveau de souriceaux nouveau-nés, ce qui entraîne une édition (CAG vers CAA) au niveau du striatum dans 20 à 30 % des cas. On a donc bien réussi à obtenir une édition dans la région poly (CAG) du gène *HTT* humain, reste à déterminer si cela bloque son expansion. L'analyse de la taille de la région amplifiée, selon le même principe que pour les lignées cellulaires, montre que c'est bien le cas, même si l'effet est ici plus modeste (Figure 2) – n'oublions pas que l'efficacité d'édition est nettement plus faible que dans les lignées cellulaires.

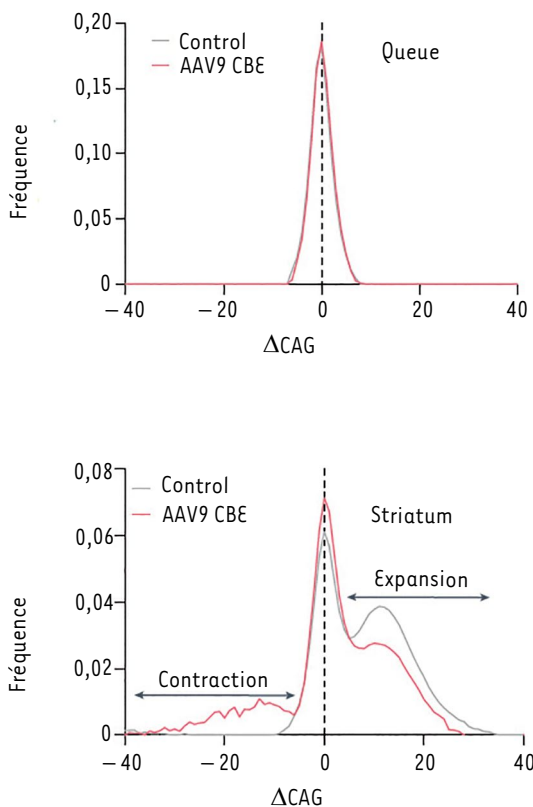
Ces expériences *in vivo* montrent donc très nettement qu'il est possible de modifier la région poly (CAG) en éditant un (ou plusieurs) triplet CAG en CAA, et que ceci bloque ou ralentit considérablement l'expansion de ces triplets. Comme cette expansion est très lente durant les premières décennies de la maladie [1,2] on peut espérer qu'une telle intervention, si elle pouvait être pratiquée chez l'homme, constituerait un fantastique progrès thérapeutique pour cette maladie cruelle qui a si longtemps résisté à toutes nos investigations.

### Bis repetita placent

Nous n'avons évoqué jusqu'ici que la maladie de Huntington. En fait, les auteurs montrent que leur approche est applicable à d'autres maladies impliquant des zones de triplets répétés, et en font la démonstration pour l'ataxie de Friedreich, une affection neurodégénérative impliquant une région poly (GAA) qui s'allonge de trente à soixante répétitions pour ensuite provoque l'apparition des symptômes neurologiques. Ils montrent là aussi qu'ils peuvent effectuer une édition (GAA vers GAG) dans cette région, et que, dans un modèle de souris, cette édition réduit très significativement l'amplification de l'allèle pathogène. La question des effets *off-target* est ici plus délicate en raison de l'abondance des régions poly (GAA), notamment dans les très fréquentes séquences répétées Alu. Il n'en reste pas moins que ce travail montre la naissance d'une « technologie de plate-forme » applicable à bien d'autres maladies et que l'importance de cet article dépasse largement le cadre de la maladie de Huntington ou de l'ataxie de Friedreich.

### Limites et nouveaux espoirs...

Au moment de la conclusion, il est bon de modérer un peu notre enthousiasme pour ce très beau travail en rappelant toutes les étapes qui restent à franchir avant même d'envisager des applications médicales. Il faut impérativement un modèle animal (de préférence



**Figure 2. Édition *in vivo* : variation de la longueur de la région poly (CAG) sans (gris) ou avec édition (rouge) d'au moins un CAG en CAA dans la région.** En haut : dans la queue des souris (tissu témoin), aucune variation de la taille de la région n'est observée ; en bas, dans le striatum, la région est allongée de huit triplets en moyenne en l'absence d'édition (courbe en gris) ; chez les animaux ayant subi l'édition (AAV9 CBE, en rouge), la longueur moyenne est pratiquement inchangée car il y a une plus faible fréquence d'expansion et un nombre significatif de contractions (Extrait partiel et modifié de la Figure 3 de [5], licence Creative Commons).

murin) reproduisant la maladie humaine, par ailleurs le problème, qui reste sérieux, des effets hors cible devra être contourné grâce à des systèmes d'édition mieux ciblés sur le tissu visé et/ou agissant de manière transitoire. Ce sont là des étapes difficiles, mais indispensables ; néanmoins on dispose dès maintenant d'un puissant outil pour mieux comprendre ce type de maladie et, à terme, aboutir à des thérapies efficaces. Notons (dernière minute !) qu'un essai clinique non encore publié réalisé par l'entreprise UniQure<sup>1</sup>, sur une douzaine de patients, aurait permis un net ralentissement de l'évolution de la maladie après injection

d'un vecteur AAV portant la séquence d'un ARN antisens ciblant l'ARN messager de la Huntingtine [11]. Il s'agit donc d'une approche très différente visant à réduire la production de cette protéine. Ces résultats sont à confirmer, et supposent des injections intracrâniennes très précises réalisées sous IRM (Imagerie par résonance magnétique) au cours d'une opération durant une douzaine d'heures. Nous aurons sûrement l'occasion de revenir sur ce possible succès et sur sa signification. Quoi qu'il en soit, la découverte du gène impliqué dans cette maladie il y a plus de trente ans débouche enfin sur une réelle compréhension des mécanismes impliqués et sur des perspectives thérapeutiques. ♦

## SUMMARY

### Towards gene therapy for Huntington's disease

Building on recent discoveries on the pathogenic mechanism of Huntington's disease, the foundations of a gene therapy for this disease have been established : *in vitro* and *in vivo* base editing interrupting the CAG repeat region of the gene prevents the somatic amplification responsible for the pathology. Although much remains to be done, this opens the perspective of a gene therapy for this disease. ♦

## LIENS D'INTÉRÊT

L'auteur déclare n'avoir aucun lien d'intérêt concernant les données publiées dans cet article.

## RÉFÉRENCES

1. Jordan B. Maladie de Huntington : enfin un mécanisme ! *Med Sci (Paris)* 2025 ; 41 : 394-7.
2. Handsaker RE, Kashin S, Reed NM, et al. Long somatic DNA-repeat expansion drives neurodegeneration in Huntington's disease. *Cell* 2025 ; 188 : 623-39.
3. Lee JM, Correia K, Loupe J, et al. CAG repeat not polyglutamine length determines timing of Huntington's disease onset. *Cell* 2019 ; 178 : 887-900.
4. Wright GEB, Collins JA, Kay C, et al. Length of uninterrupted CAG, independent of polyglutamine size, results in increased somatic instability, hastening onset of Huntington disease. *Am J Hum Genet* 2019 ; 104 : 1116-26.
5. Matuszek Z, Arbab M, Kesavan M, et al. Base editing of trinucleotide repeats that cause Huntington's disease and Friedreich's ataxia reduces somatic repeat expansions in patient cells and in mice. *Nat Genet* 2025 ; 57 : 1437-51.
6. Rees HA, Liu DR. Base editing : precision chemistry on the genome and transcriptome of living cells. *Nat Rev Genet* 2018 ; 19 : 770-88.
7. Arbab M, Shen MW, Mok B, et al. Determinants of base editing outcomes from target library analysis and machine learning. *Cell* 2020 ; 182 : 463-80.
8. Lee, JM, Pinto, RM, St Gillis T, Claire JC, Wheeler VC. Quantification of age-dependent somatic CAG repeat instability in Hdh CAG knock-in mice reveals different expansion dynamics in striatum and liver. *PLoS One* 2011 ; 6 : e23647
9. Pouladi MA, Morton AJ, Hayden MR. Choosing an animal model for the study of Huntington's disease. *Nat Rev Neurosci* 2013 ; 14 : 708-21.
10. Menalled LB, Sison JD, Dragatsis I, Zeitlin S, Chesselet MF. Time course of early motor and neuropathological anomalies in a knock-in mouse model of Huntington's disease with 140 CAG repeats. *J Comp Neurol* 2003 ; 465 : 11-26.
11. Kaiser J. In a first, a gene therapy seems to slow Huntington disease. *Science*. 2025 ; 390 : 15.

## TIRÉS À PART

B. Jordan

<sup>1</sup> <https://www.uniquire.com/programs-pipeline/huntingtons-disease>