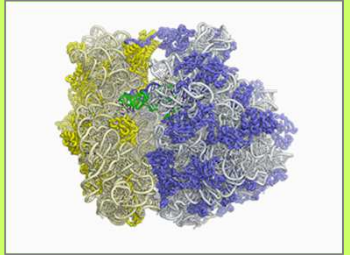
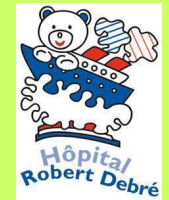
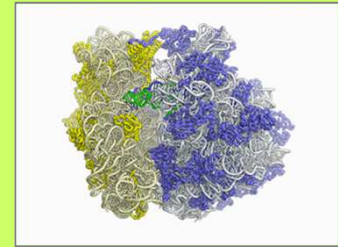




# Anémie de Blackfan-Diamond: actualités & DBAS-ICC 2023



**Thierry Leblanc**  
*thierry.leblanc@aphp.fr*  
**XXIII<sup>ème</sup> Journée de l'AFMF**  
**28-30 Octobre 2023 - Cabourg**



# Activités du CRMR 2023

- Actualisation du PNDS « Aplasies médullaires » avec une «Annexe» spécifique pour l'ABD: sur le site de l'HAS (mars 2023)
- ORPHANET: actualisation de la fiche ABD *(finalisée; en attente de la publication des guidelines pour mise en ligne)*
- Renouvellement du CRMR obtenu en 2023 *(liste des centres de compétence en attente de validation par le ministère)*
- MOOC filière MaRIH

# Etude ABD Adultes

**Aucune publication spécifique en dehors de l'étude sur les grossesses des femmes ABD**

**Auto-questionnaire (F & H)**

**Objectif: 100 pts**

**A l'idéal couplé à une inclusion dans OFABD/RIME**



## **Publications ABD en 2023**

# ABD: publications en 2023 (OCT 2022- OCT 2023)

## 19 articles référencés sur PubMed

**Physiopathologie** : 3 (*RPS26, RPS7*)

**Modèles cellulaires** : 3

**Aspects cliniques** : 7

- 3 corrélations GENO/PHENO
- 2 études cliniques
  - prévalence obésité en Chine (en chinois)
  - Modalités de greffe (Bu)
- 2 cas cliniques

**Aspects biologiques** : 1  
(*intérêt du WES*)

**Aspects thérapeutiques** : 1

- **Aucun essai clinique**
- **1 nouvel agent potentiel**

**Revue & éditoriaux** : 5  
*Dont une revue sur les modèles animaux*

# Revue sur les modèles animaux



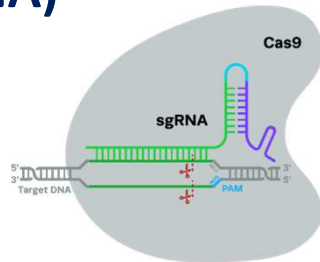
Gene (RP)	Defect in patients	Alteration	Mechanism	Age (mut. induced)	Characteristics		Reference	
					Anemia	Other systems	Author	Year
<i>Rps19</i> (eS19)	Yes	Del. exons 1-4	+/-	Constitutive	No	Growth	Matsson <i>et al.</i> <sup>49</sup>	2004
		Rps19R62W	+/- (DN)	Fetal ( <i>Prion-Cre</i> )	Yes	Growth	Devlin <i>et al.</i> <sup>51</sup>	2010
		shRNA	<i>M2-rtTA</i>	>4 weeks (DOX)	Yes	Growth	Jaako <i>et al.</i> <sup>48</sup>	2011
		<i>Dsk3</i>	+/ <i>Dsk3</i>	Constitutive	Yes	Dark skin	McGowan <i>et al.</i> <sup>72</sup>	2011
		Arg67del	-/-	Constitutive	No	Growth, behavior	Kubik-Zahorodna <i>et al.</i> <sup>50</sup>	2016
		na	Xenograft	na	Yes	na	Flygare <i>et al.</i> <sup>52</sup>	2008
<i>Rpl11</i> (uL5)	Yes	Del. exons 3-4	+/ <i>loxP</i>	5-8 weeks ( <i>Tg.UbC-CreERT2</i> )	Yes	GI	Morgado-Palacin <i>et al.</i> <sup>54</sup>	2015
<i>Rpl5</i> (uL18)	Yes	shRNA	<i>ColA1/rtTA</i>	5-6 weeks (TRE)	Yes	na	Kazerounian <i>et al.</i> <sup>57</sup>	2019
		Intron 1	<i>Skax23m1 Jusl+</i>	Constitutive	Yes	Bone, heart	Yu <i>et al.</i> <sup>58</sup>	2021
		Del. exons 1-8	+/ <i>loxP</i>	Embryonic ( <i>pGK-gb2 Loxp/FRT</i> )	No	Soft tissue sarcoma	Kazerounian <i>et al.</i> <sup>56</sup>	2016
<i>Rps24</i> (eS24)	Yes	Del. exons 2-3	+/ <i>loxP</i>	Embryonic ( <i>pGK-gb2 Loxp/FRT</i> )	No	Soft tissue sarcoma	Kazerounian <i>et al.</i> <sup>56</sup>	2016
<i>Rps14</i> (uS11)	Yes	Del. <i>Cd74</i> to <i>Nid67</i>	+/ <i>loxP</i>	Embryonic ( <i>Lmo2-Cre</i> )	Yes	na	Barlow <i>et al.</i> <sup>66</sup>	2010
<i>Rps7</i> (eS7)	Yes	<i>Rps7<sup>Mtu</sup></i> , <i>Rps7<sup>Zma</sup></i>	+/-	Constitutive	No	Growth, eye, CNS	Watkins-Chow <i>et al.</i> <sup>59</sup>	2013
<i>Rps20</i> (uS10)	Yes	<i>Dsk4</i>	+/ <i>Dsk4</i>	Constitutive	No	Dark skin	McGowan <i>et al.</i> <sup>61</sup>	2008
<i>GATA1</i>	Yes	Del. exons 2-6	<i>loxP</i>	8-10 weeks ( <i>Mx1-Cre</i> )	No	na	Gutiérrez <i>et al.</i> <sup>65</sup>	2008
				8-10 weeks ( <i>Tx-Cre</i> )	Yes	na		
<i>Flvcr</i>	na	Del. exon 3	<i>loxP/loxP</i>	PND 7,9,11 ( <i>Mx1-Cre</i> )	Yes	Bone (limb), heart	Keel <i>et al.</i> <sup>69</sup>	2008
<i>Rps6</i> (eS6)	na	Del. exons 3-5	+/ <i>loxP</i>	PND 5-7 ( <i>Mx1-Cre</i> )	Yes	eADA	Keel <i>et al.</i> <sup>73</sup>	2012
				7-9 weeks ( <i>Mx1-Cre</i> )	Yes	eADA, dark skin	McGowan <i>et al.</i> <sup>72</sup>	2011
				Fetal ( <i>Prix/Msx2-Cre</i> )	Yes	Bone (limb)	Tiu <i>et al.</i> <sup>30</sup>	2021
<i>Rpl24</i> (eL24)	na	Intron 1	+/ <i>Bst</i>	Constitutive	No	Belly spot and tail kinks	Oliver <i>et al.</i> <sup>74</sup>	2004
<i>Rpl27a</i> (eL27)	na	<i>IVS4-15A &gt; G</i>	+/-	Constitutive	No	Sooty foot ataxia	Terzian <i>et al.</i> <sup>75</sup>	2011

Liu & al  
Haematologica 2023

# Targeting of Calbindin 1 rescues erythropoiesis in a human model of Diamond Blackfan anemia

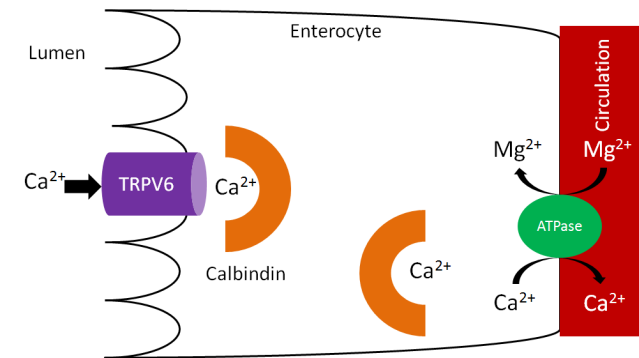


Genome wide CRISPR screening  
(bibliothèque de sgRNA)



Calbindin (CALB1)

(même famille que la calmoduline)



Confirmation : loss of CALB1 rescues human erythropoiesis in an in vitro model of DBA

## **Nouvelles approches thérapeutiques en cours?**



# Etudes & essais cliniques

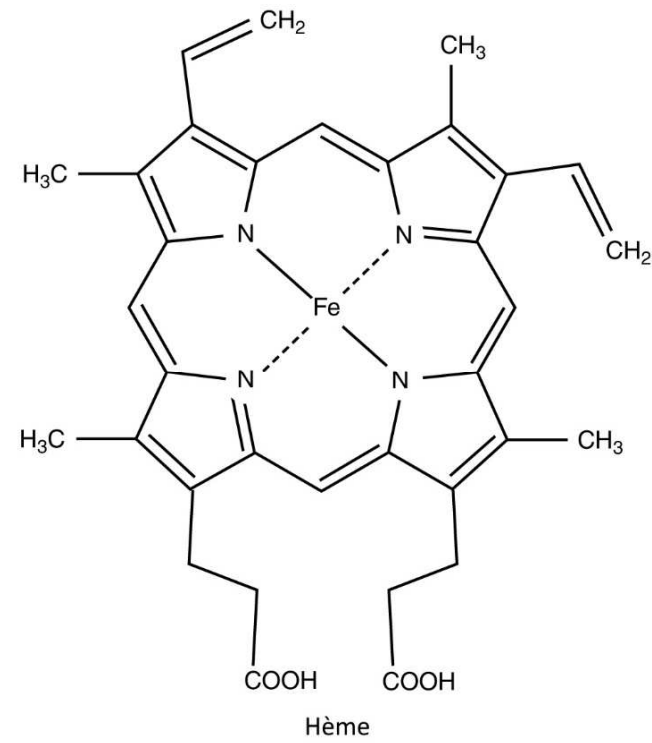
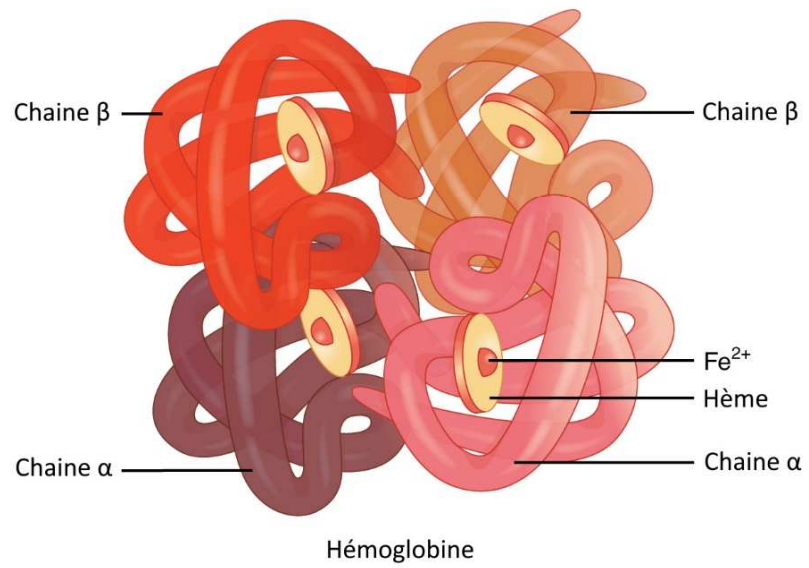
## 59 études enregistrées sur le site:

La plupart: études sur les registres (dont RIME), les modalités de greffe, ou de chélation (pas d'étude spécifique pour les pts ABD)

## Etudes cliniques évaluant un traitement hors greffe:

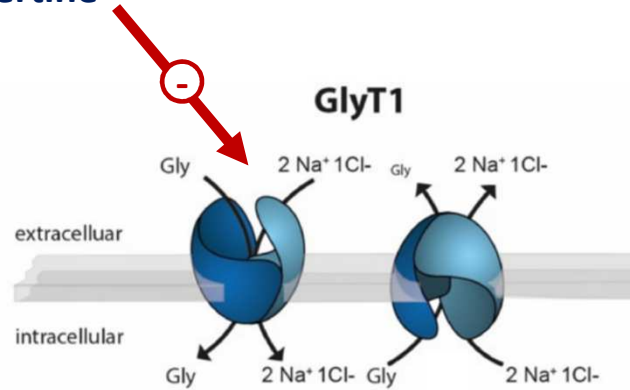
- Leucine: 1 étude en cours (Russie)
- Anciennes études toujours sur le site mais arrêtées et non concluantes (*sotatercept, eltrombopag, trifluoperazine, lenalidomide, rituximab*)...
- Une vraie nouvelle étude thérapeutique: bitopertin
- Pas d'étude ouverte de thérapie génique

# Hème

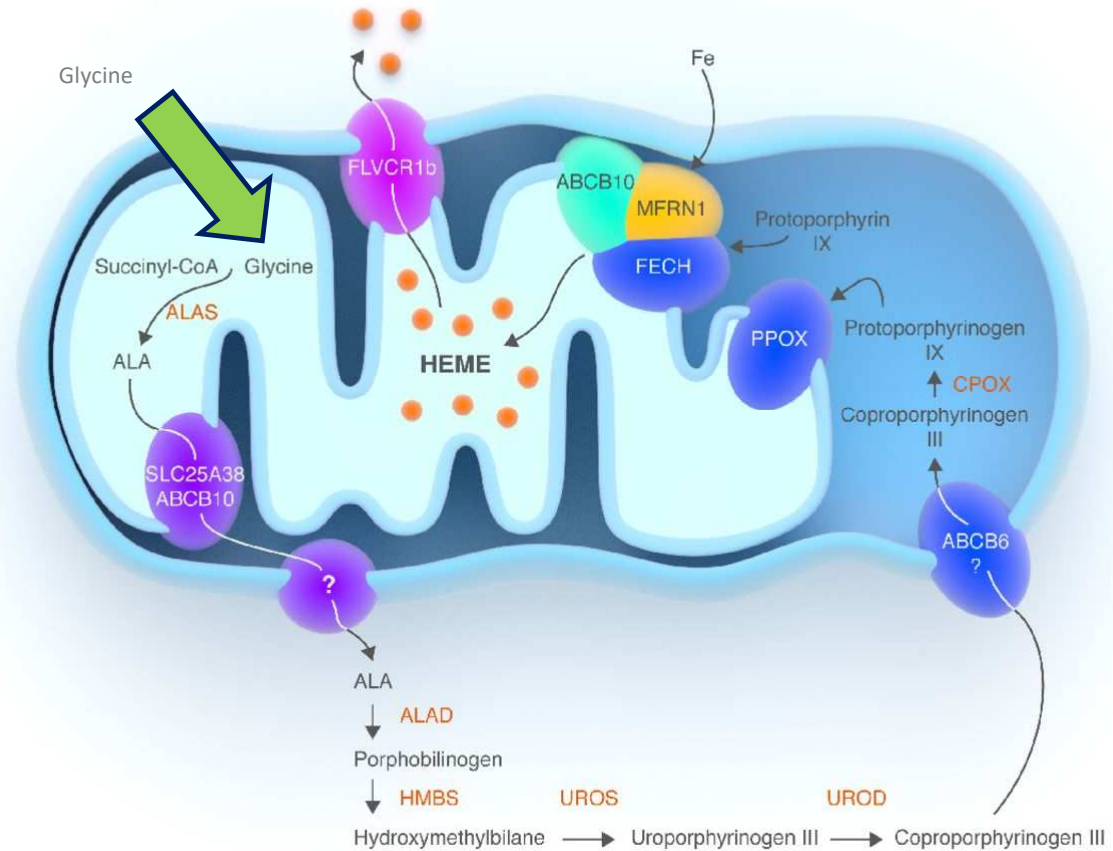


# Synthèse de l'hème

bitopertine



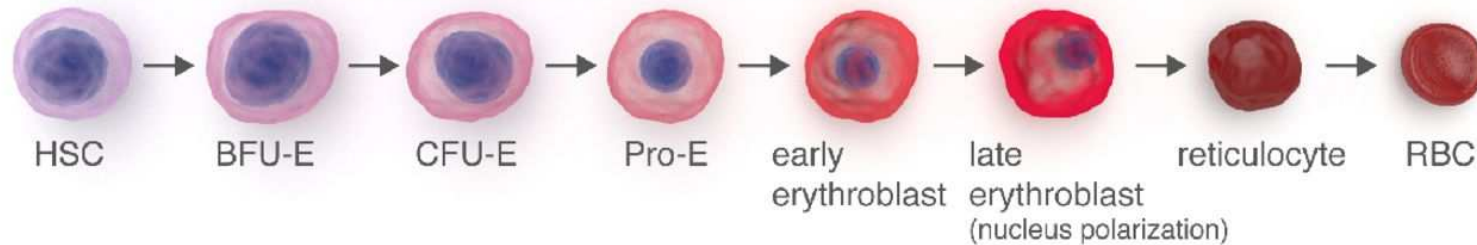
Transporteur de la Glycine qui est nécessaire à la 1<sup>ère</sup> étape de la synthèse de l'hème



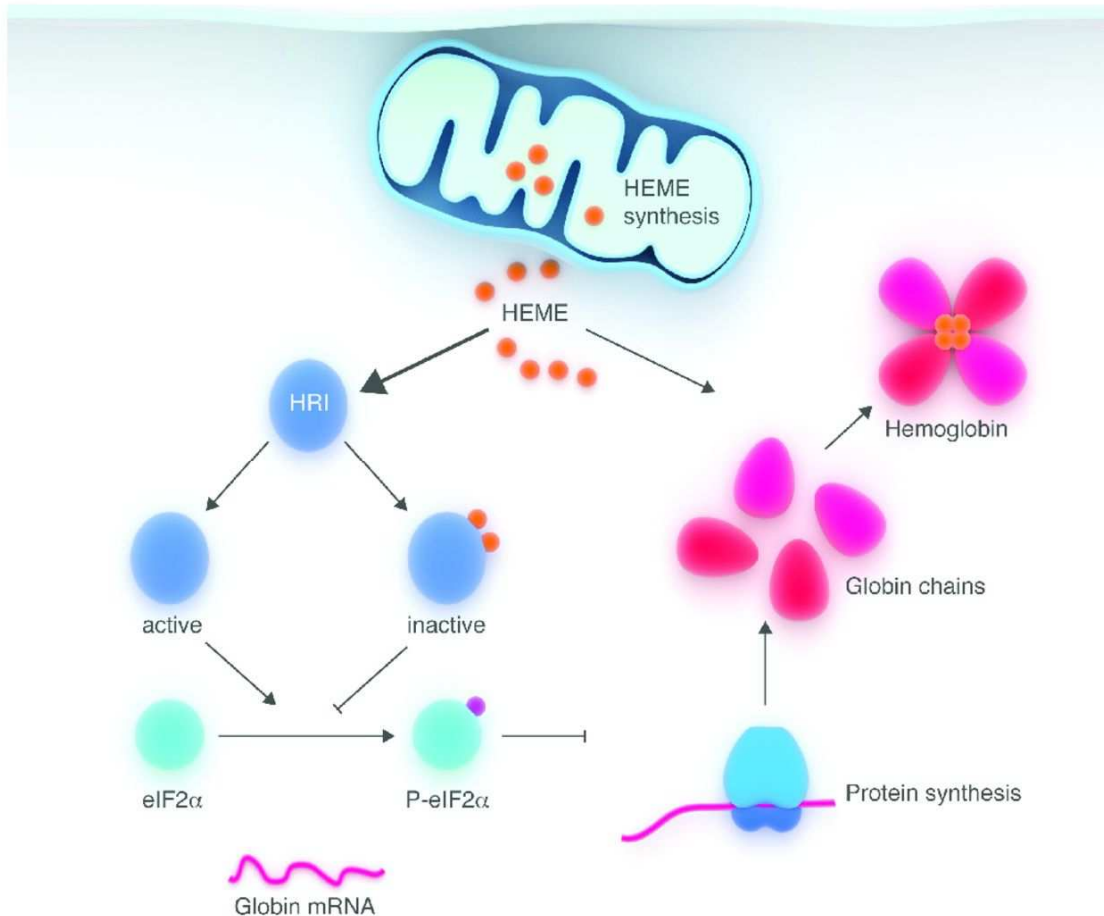
Chiabrando & al, Haematologica 2014

AFMBD 2023 TL

# Hème & érythropoïèse

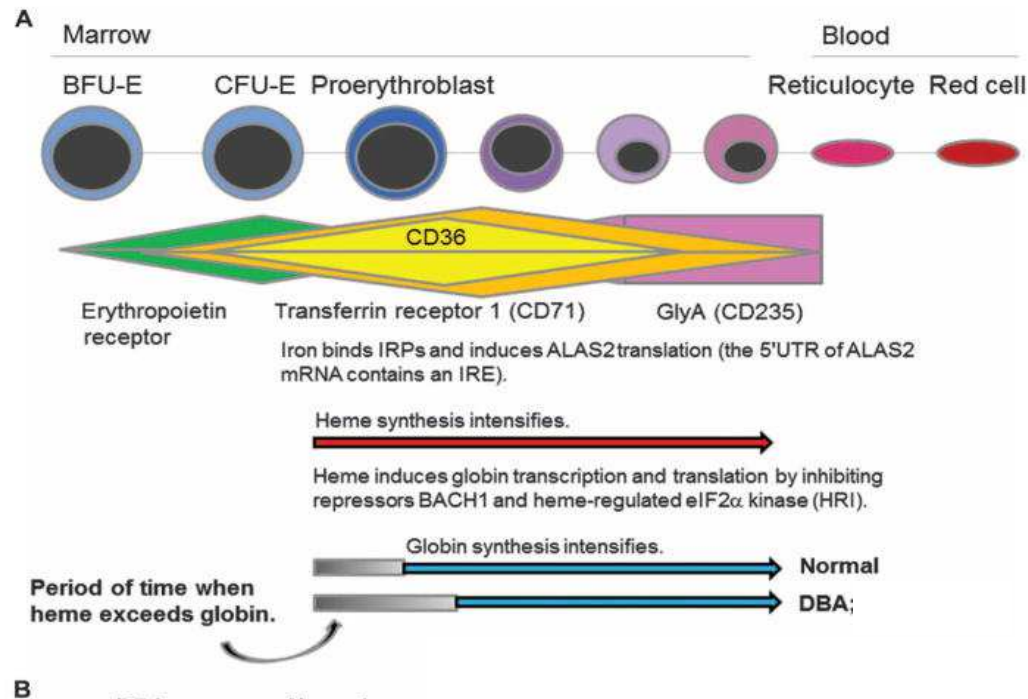


# Hème & synthèse des gènes globine



L'hème induit la transcription des gènes globine en inhibant des FDT répresseurs, BACH1 et eIF2α kinase (HRI)

# Toxicité de l'hème en excès

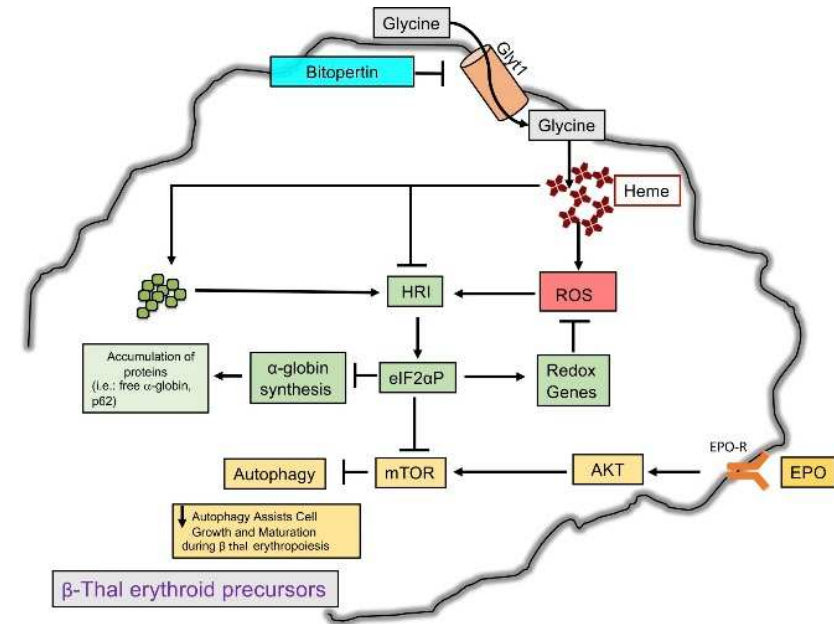
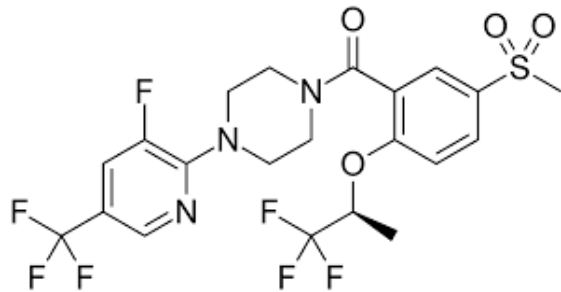


**ABD: excès d'hème relatif  $\Rightarrow$  excès de radicaux libres dans les CFU-E et les précurseurs érythroïdes précoces  $\Rightarrow$  mort cellulaire**

# Bitopertine et inhibition de la synthèse de l'hème

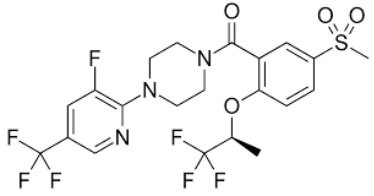
Hypothèse: ralentir la synthèse de l'hème aurait un effet bénéfique pour l'érythropoïèse des pts ABD

**Bitopertine:** inhibiteur de GlyT1: transporteur nécessaire à l'entrée de la glycine dans la mitochondrie

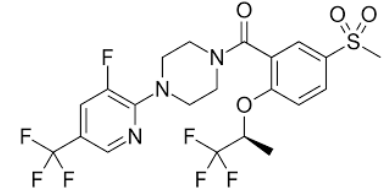


Etudes *in vitro* (cellules médullaires de pts ABD *RPS19*, *RPS26*, *RPL5*, *RPL11*): positives

NB: activité également dans un modèle murin de thalassémie (*Matte & al, JCI Insight 2019*)



# Bitopertine: repositionnement



## Bitopertine:

- Active par voie orale; 1 prise/jour
- Médicament développé dans la schizophrénie (*BugarSKI-Kirola & al*)
- Données sur > 4000 pts traités ( $\Rightarrow$  1 an): pas de toxicité significative rapportée en dehors d'une anémie modérée non progressive (chute RT dès J15; baisse Hb avec plateau à 4 mois)





# Essai clinique avec la biopertine

Sur le point de débiter aux USA (NCT05828108)

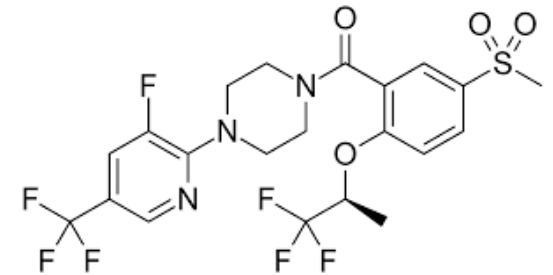
Eligibilité: Patients ABD

Adultes

Non-répondeurs aux corticoïdes:

- patients transfusés
- patients non transfusés mais avec Hb < 9 g/dL

Patients intolérants aux corticoïdes





# 16<sup>th</sup> DBAS-ICC

**Atlanta, 14-16 Octobre 2023**

**Pré-meeting: 14: Workshop sur cancer & ABD**

**Meeting International Colaboration Conference: 15 & 16**

## PRE-MEETING AGENDA

### 11 AM INTRODUCTION

**Dawn Baumgardner**, Diamond Blackfan Anemia Foundation, West Seneca, NY

**Adrianna Vlachos**, Feinstein Institutes for Medical Research, Manhasset, NY

*10 minute talks per speaker:*

**Cancer and MDS from the DBAR of North America**

**Adrianna Vlachos**, Feinstein Institutes for Medical Research, Manhasset, NY, USA

**Cancer in DBA patients: data from the French registry**

**Thierry Leblanc**, Hôpital Robert-Debré, Paris, France

**Cancer data in German DBA patients – focus on patient journeys**

**Alexander Puzik**, University of Freiberg, Freiberg, Germany

**Cancer in the UK DBA registry**

**Deena Iskander**, Imperial College, London, England

**Osteogenic sarcoma in Diamond Blackfan anemia: literature review and implications of genomic analysis**

**Paola Quarello**, University of Torino, Turin, Italy

**Survival and Cancer Data from the Greek Registry**

**Polyxeni Delaporta**, University of Athens, Athens, Greece

**Malignancies in the Czech DBA Registry**

**Dagmar Pospíšilová**, Palacky University Olomouc, Czech Republic

## 1:15 PM RESUME PRE-MEETING

### **Malignancies in DBAS: What is the chance?**

**Marije Bartels**, University Medical College Utrecht, Utrecht, Netherlands

### **Unusual complication in a patient with DBA**

**Yigal Dror**, The Hospital for Sick Children, Toronto, Canada

### **Germline predisposition to MDS across the age spectrum**

**Lucy Godley**, The University of Chicago, Chicago, IL, USA

### **TP53 gene variants: discerning between Li-Fraumeni syndrome, constitutional mosaicism, and clonal hematopoiesis**

**Johnson Liu**, Mount Sinai School of Medicine, New York, NY, USA

### **Screening Guidelines for Colorectal Cancer in Other High-Risk Population Groups and Screening in DBA Patients from a Gastroenterologist's Perspective**

**Colin Noel**, University of the Free State, Republic of South Africa

### **Cancer Surveillance in DBA Versus Other BMF Disorders**

**Tim Olson**, Children's Hospital of Philadelphia, Philadelphia, PA, USA

### **Clonal evolution in Shwachman Diamond Syndrome: implications for surveillance**

**Akiko Shimamura**, Boston Children's Hospital, Boston, MA, USA

## 3-4 PM DISCUSSION

### **Can we define a Cancer Surveillance Strategy?**

AFMBD 2023 TL





# ABD & Cancer: publication du registre US (1)

N = 608

DBAR UPIN	Cancer diagnosis	Sex	Age at diagnosis, y	DBA status at cancer diagnosis	Outcome	Gene
0009-200	Adenocarcinoma of the colon	M	43	Unknown	Alive	Not tested
0300-104	Adenocarcinoma of the colon	F	34	TD	Died	RPS19
0438-200	Adenocarcinoma of the colon	F	49	SD	Alive	Negative
0143-200	Osteogenic sarcoma	M	22	TD, A, rhGH	Died, sepsis	Not tested
0354-200	Osteogenic sarcoma	F	13	TD, A	Died, metastatic disease	Not tested
0185-200	Soft tissue sarcoma	M	30	TD	Died, metastatic disease	Not tested
0438-200	Breast cancer	F	43	SD	Alive	Negative
0458-200	Breast cancer	F	34	Remission	Alive	RPS19
0416-102	Uterine cancer	F	64	Never treated	Died, metastatic disease	RPS19
0534-200	Cervical cancer	F	27	TD	Alive	RPS19
0109-101	Testicular cancer	M	62	Remission	Alive	RPL35a
0024-200	Choroid meningioma of lung	F	21	TD	Alive	RPS19
0245-002	SCC oral	F	69	TD, Steroids	Died	RPL11
0245-102	SCC vaginal	F	45	Tx with chemotherapy only	Alive	RPL11
0025-102	Melanoma	F	50	On no treatment	Alive	RPL5
0365-200	Non-Hodgkin lymphoma	M	41	TD	Alive	RPL5
0364-101	AML	M	45	On no treatment	Died, sepsis	Negative
0387-200	AML	M	44	SD	Died, chemotherapy/BMT, PD	Not tested
0100-200	MDS	M	17	TD	Died, sepsis	Not tested
0308-200	MDS	M	2	SD	Alive	Not tested
0364-101	MDS	M	45	On no treatment	Died (progressed to AML)	Negative
0438-200	MDS	F	51	TD, on azathioprine	Alive	Negative
0200-200*	Osteogenic sarcoma	M	4	TD, s/p BMT, rhGH	Died, metastatic disease	Not tested
0260-200*	Rectal cancer	F	28	s/p BMT	Alive	Not tested
0277-101*	Basal cell cancer	M	30	SD	Alive	Not tested

# ABD & Cancer: publication du registre US (2)

Cancer type	No. of observed cancers*	O/E Ratio	95% CI
<b>Events with significant O/E ratios</b>			
All cancers	18*	5.4	3.2-8.6
Colon (adenocarcinoma)	3	→ 36.2	7.5-105.8
Bones (osteogenic)	2	→ 32.6	4.0-117.7
Female genital†	3	12.0	2.5-35.1
AML‡	2	27.9	3.4-100.9
MDS‡	4	287.0	77.2-734.7
<b>Events with nonsignificant O/E ratios</b>			
Oral cavity	1	15.9	0.4-88.3
Soft tissue sarcoma	1	9.8	0.3-54.8
Lung	1	8.3	0.2-46.4
Testis	1	8.3	0.2-46.1
Non-Hodgkin lymphoma	1	5.7	0.1-31.7
Melanoma	1	4.5	0.1-25.3
Breast	2	4.1	0.5-14.9

*Vlachos & I, Blood 2012*  
*Vlachos & I, Blood 2018*

# **ABD & Cancer: données du registre Français**

**Pour mémoire: 427 pts dont 256 adultes**

**« Data cleaning » pour le meeting d'Atlanta**

# Cancers survenus à l'âge pédiatrique

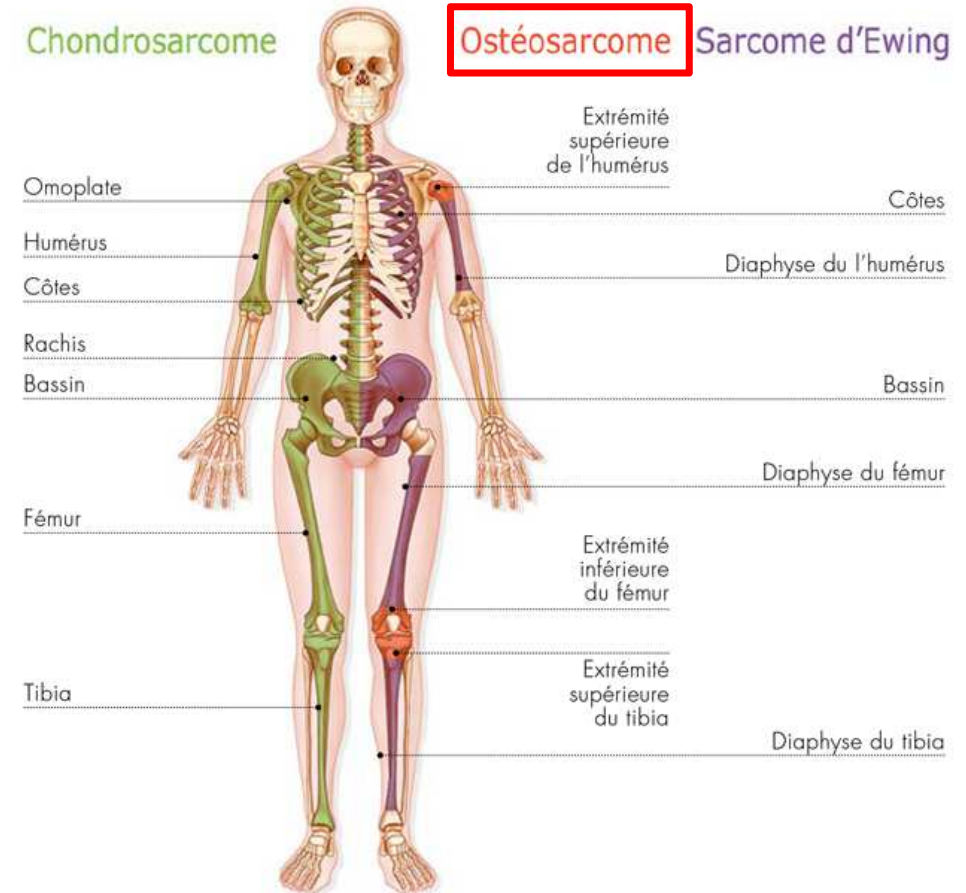
👉 3 patients ayant présenté un ostéosarcome

LES OS LES PLUS FRÉQUEMMENT TOUCHÉS PAR TYPE DE SARCOMES

Chondrosarcome

**Ostéosarcome**

Sarcome d'Ewing





# **Cancers chez les patients adultes (1)**

**Tumeurs solides: N = 23**

**Cancer observés par ordre de fréquence:**

- Colorectal**
- Cancers cutanés**
- Cancer du sein**
- Cancers gynécologiques**

**Cancers chez les patients adultes (2)**  
**Hémopathies malignes: N = 11**

**Lymphoïdes : Lymphome de Hodgkin, LNH, LLC**

**Myéloïdes : SMD, LAM**

# ABD & Cancer

## Take home messages from Atlanta

### Population à risque

Corrélation génotype/phénotype?

Incidence variable selon le type de cancer: sont clairement ↗ :

- OS, colorectal et a priori sein
- Hémopathies myéloïdes (& lymphoïdes?)

### Oncogénèse distincte?

Prise en charge spécifique: profils différents & risque d'hématotoxicité

Etudes nécessaires:

- Épidémiologiques
- Dédiées pour chaque type de cancer

# ABD & cancer: prévention et suivi (1)

## Age pédiatrique

A priori seul l'ostéosarcome a une fréquence significativement élevé par rapport à la population générale

### En pratique:

- Pas de consensus sur un suivi par imagerie spécifique
- Education sur la prise en charge des douleurs osseuses

### Mesures générales préventives autres à débiter à l'âge pédiatrique

- Hygiène de vie...
- Protection cutanée
- Vaccination contre les HPV (GARDASIL<sup>®</sup>)

# ABD & cancer: prévention et suivi (2)

## Age adulte

### Recommandations selon l'état actuel des connaissances

Cancer	Prévention	Surveillance
Colorectal	Mesures	Education: niveau Hb, VGM & bilan martial <b>Colonoscopie tous les 5 ans à partir de 20 ans</b> (plus tôt en cas de greffe?) Hemocult 1/an



# ABD & cancer: prévention et suivi (3)

## Age adulte

Cancer	Prevention	Surveillance
Sein		Dépistage dès 30 ans?
Peau	Education Photoprotection	Examen dermatologique: 1/an? A adapter selon phototype & mode de vie
Gynecologicque	Vaccination contre les HPV	Examen gynécologique: 1/an avec frottis

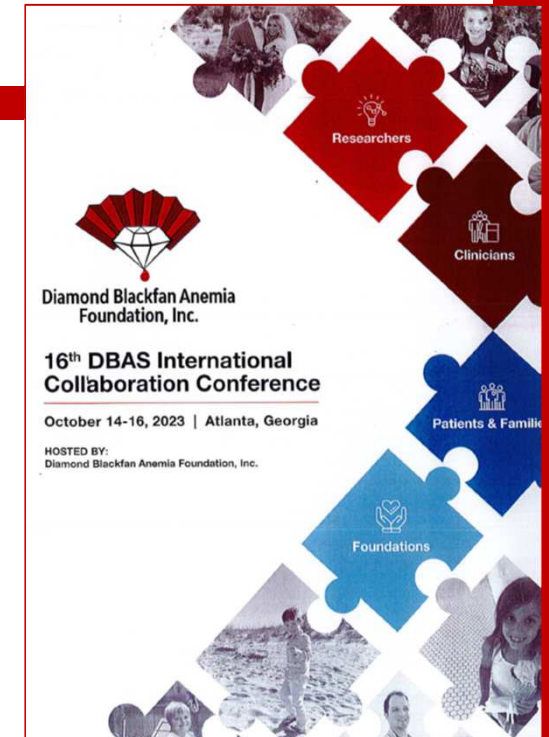
# ABD & cancer: prévention et suivi (4)

## Age adulte

Hémopathies malignes	Prévention	Surveillance
Myéloïdes		<p>NFS-RET/3 mois quel que soit le statut hématologique</p> <p>☞ s'inquiéter de toute modification significative dont une montée des réticulocytes</p> <p>Suivi médullaire systématique? Suivi NGS Myéloïde?</p>
Lymphoïdes		<p>Investiguer toute pathologie ganglionnaire Cf. suivi NFS et Ig</p>

# DBAS-ICC

- **SESSION 1: Dyserythroïsis**
- **SESSION 2: Gene therapy & new models**
- **SESSION 3: Fire talks for poster presentation (1)**
- **SESSION 4: Cancer: from ribosomal proteins to DBA**
- **SESSION 5: Registries and cancer**
- **SESSION 6: Fire talks for poster presentation (2)**
- **SESSION 7: Emerging therapies and methodologies**





## **SESSION 3: Fire talks: registries and cancer**

***Matthew Gianfernate: genotype-phenotype associations in patients with DBA: the NCI cohort***

**N : 121 (84 familles)**

**Gène connu: 64%; étude pour les génotypes les plus fréquents (> 6 cas)**

**Age médian au diagnostic: 3 mois; 60% avec malformations**

***RPL*: retard intellectuel et manifestations intestinales plus fréquentes**

***RPS29*: moins anémiques**

**Survie à 40 ans: 86% et à 60 ans: 72%**

**Incidence cumulée de cancer à 60 ans: 54%**

# The landscape of Diamond-Blackfan Anemia in adult patients: data from the French Registry



Thierry **LEBLANC\***, Nicolas LECORNEC, Isabelle MARIE, Loïc GARCON, Flore SICRE DE FONTBRUNE & Lydie DA COSTA for the French DBA-group  
Hôpital Robert-Debré. Assistance Publique - Hôpitaux de Paris. Paris. France



## French DBA registry:

- Established in 1965 (Pr. Gil Tchernia)
- 2 clinical database: OFABD & RIME

N = 461	Adults	Children
Alive	250	172
Deceased	26	13

121 W; 132 M; Pts > 40 yrs: 80, > 60 yrs: 11

Identified mutation in adult pts: 66%

## Adult pts: therapeutic status at last FU:

- Transfusion support	: 98	(39%)
- Steroids	: 56	(22%)
- Off-therapy	: 62	(24%)
- Transplanted	: 12	(5%)
- Unknown	: 15	(6%)

## Main problems in adult pts:

<b>Iron overload</b>	lithiasis
Osteoporosis & fractures	<b>cancer</b>
Hypo- $\gamma$ -globulinemia (13/2 substituted)	pregnancies
Neutropenia & thrombocytopenia frequent <b>but NO BMF</b>	

## Iron overload:

### LIC available for 55 pts: at last FU:

- LIC < 3 mg	: 12
- LIC 3 to 6 mg	: 20
- LIC 6 to 9 mg	: 9
- LIC > 9 mg	: 4

Myocardic T2\*: normal: 44/49

**Cancer in adult DBA patients: 25 adult pts with 31 different cancers  
Md age at 1st cancer 38 yr (only 5 pts < 30 years); range: 21 to 85; 8 pts alive at last FU**

## Main causes of death :

**cancer: 17**, transplant-related mortality: 4 & hemochromatosis: 3

## Conclusion:

*In this adult population rate of identified gene is 67%*

*Iron overload is a major issue in DBA pts but may be controlled thanks to patient referral in reference Center and frequent use of association of chelators.*

*National inquiry including auto-questionnaire has been started in order to improve adult phenotype description and analysis*

*The next challenge in adult patients is to improve cancer screening and to provide adapted guidelines for treatment*



## **SESSION 6: Fire talks (2): emerging therapies**

*Calmoduline inhibitor trifluoperazine and novel derivatives as promising therapeutics for*

*DBA: 1 répondeur à la TFP dans un essai clinique*

*Nouveaux dérivés moins neurotoxiques*

*Targeting Nemo-like kinase with small molecules for treatment of DBA*

*Intérêt: repositionnement d'un composé: OTS167 (inhibiteur de MELK) actuellement en phase II pour LA & SMD*

*Actif in vitro (shRPS19)*

*Metabolic blood plasma analysis of RPS19-deficient mice suggests dietary supplementation of leucine in DBA should be complemented with isoleucine and valine*

*Supplémentation en LEU décroît ILE et VAL donc...*

# SESSION 7: emerging therapies

## 2 communications sur la biopertine:

- Données pré-cliniques
- Essai clinique

*Exosomal delivery of NLH inhibitors primes erythroid progenitors for leucine treatment of DBA*

👉 **synergie entre Leu et inhibiteurs de NLK (mi RNAs) sur l'activité de mTORC1**

*Wilkes & al, Nat Com 2020*

*Repurposing of Zak Alpha Kinase (MAP3K20) inhibitors for the treatment of DBA*

**Stade d'hypothèse.**

**Avantage: TKI commercialisés**

*Rodriguez-Ruiz, EMBO Mol mEd 2023*

*Detecting pre-rRNA processing defects in DBA by capillary electrophoresis*

# Conclusion

La prévention et les modalités de traitement des cancers vient s'ajouter au suivi et à la prise en charge des patients ABD

Recherche clinique: importance des registres et de la collaboration internationale

Pas de nouveau gène

👉 *piste actuelle: autres mécanismes d'inactivation des gènes RP?*

Recherche de nouvelles approches thérapeutiques toujours très active et on peut penser que la thérapie génique **ARRIVE!**



**Merci pour votre attention**

**thierry.leblanc@aphp.fr**

**MaRIH network: Reference centres for rare Immunological and hematological diseases**



**Patients associations**



**AMSAO**

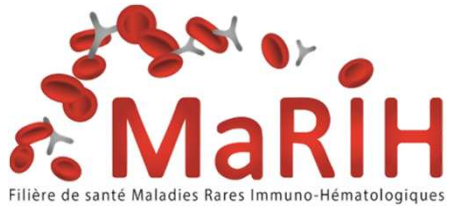


**Anémie de Blackfan-Diamond en France**

- Site pédiatrique: **Mony FAHD, Jean-Hugues DALLE & Thierry LEBLANC**
- Site adulte: **Flore SICRE de FONTBRUNE & Régis PEFFAULT DE LATOURL**
- Laboratoire (génétique & recherche): **Lydie DA COSTA**
- **OFABD: Isabelle MARIE**



Reconnue par le Ministère de la Santé



Filière de santé Maladies Rares Immuno-Hématologiques

