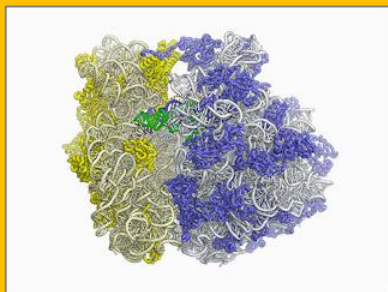
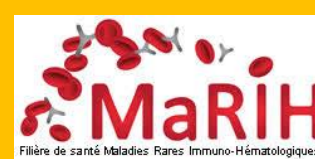
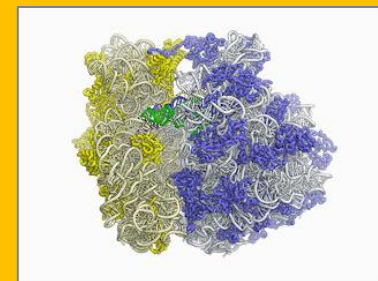


Anémie de Blackfan-Diamond & Thérapie génique



Thierry Leblanc
XXIV^{ème} Journée de l'AFMBD
26-28 Octobre 2024 - Poitiers



Thérapie génique dans le SABD

Points favorables

Bonne évolution hématologique de rares patients révertants

Etapes pré-cliniques positives

ABD: pas d'urgence vitale: on peut attendre:

- Le bon moment
- Que « ça prenne »

Même une RP sera bénéfique

Points moins favorables

Approche encore expérimentale

- Restreinte pour l'instant à *RPS19*
- Encore à un stade très précoce

Un conditionnement sera nécessaire:

- ☞ **Risque toxique, \pm augmentation du risque de cancer**

Ne supprimera pas *a priori* (?) le risque d'évolution vers une leucémie



Thérapie génique pour le SABD

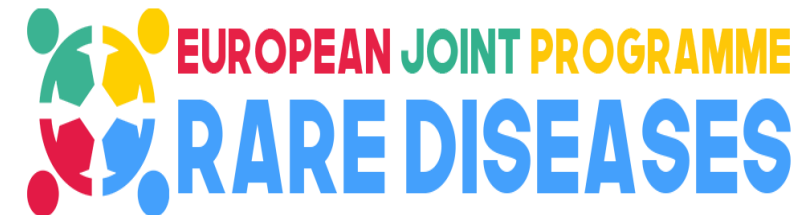


Consortium EU sous l'égide de Juan A. Buren & Susana Navaro (Madrid)

(JAB a traité les premiers patients atteints d'anémie de Fanconi par thérapie génique; gène FANCA)

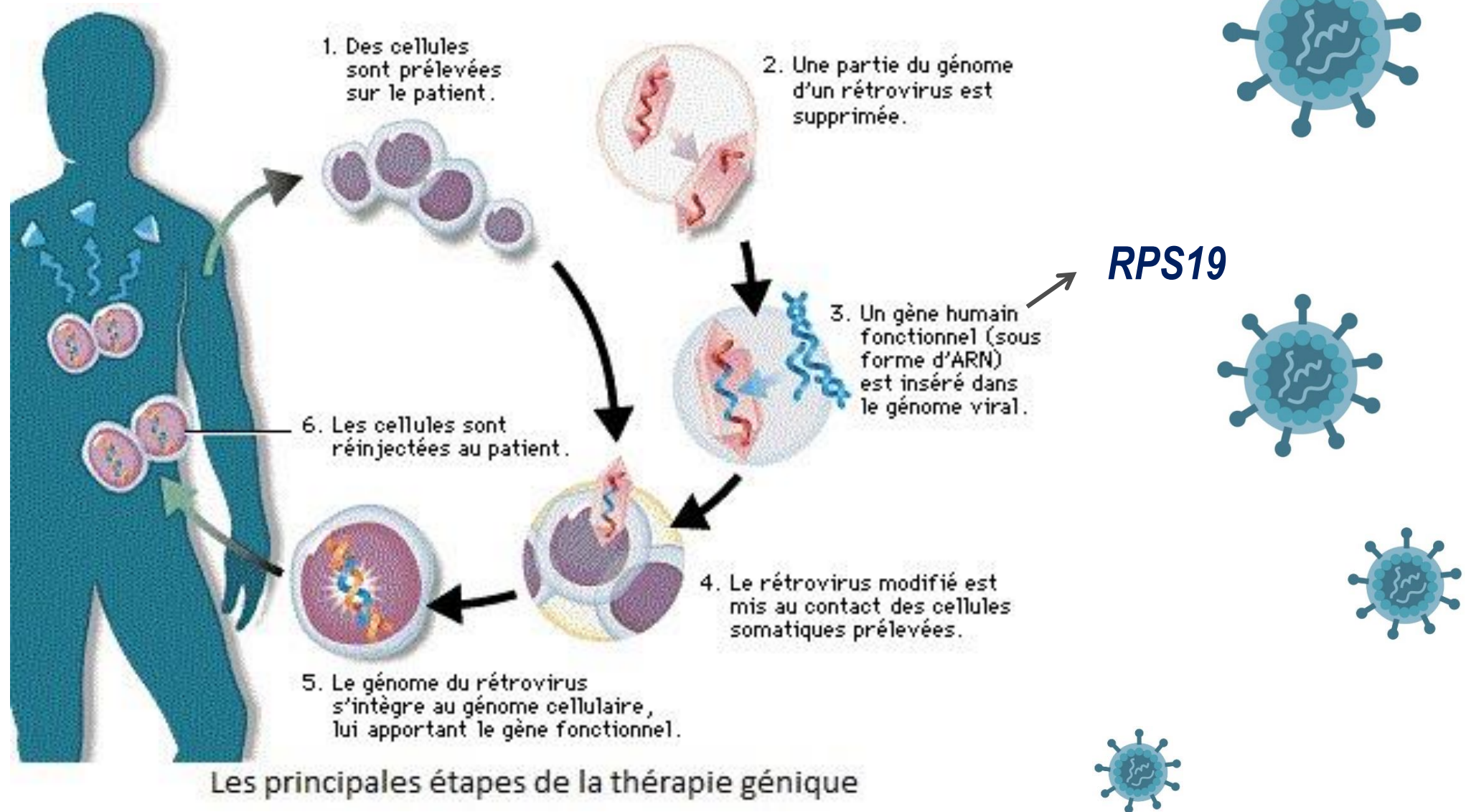


Financement EU obtenu: DBA Gene cure:



Objectif: étapes pré-cliniques avant un 1^{er} essai clinique

Thérapie génique



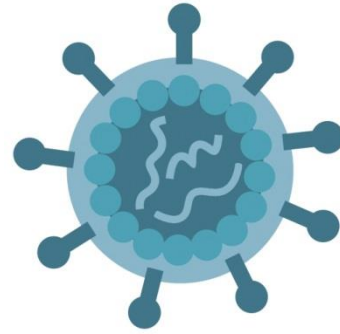
Lentivirus

Virus enveloppés, à ARN
(famille des *Retroviridae*)

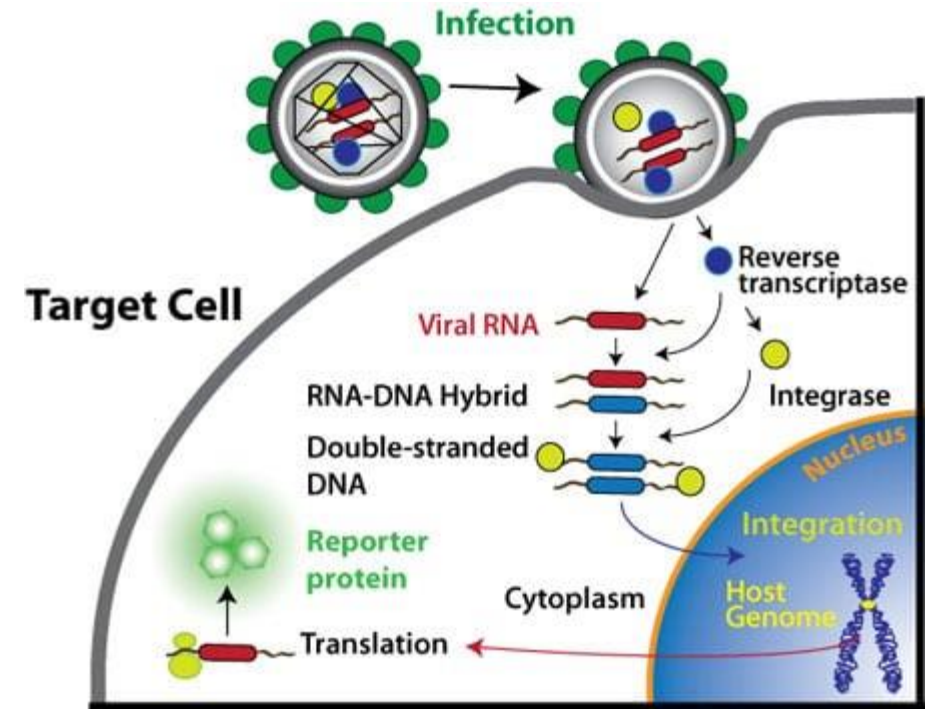
80 à 100 nm

S'intègrent à l'ADN de la cellule grâce à:

- un reverse transcriptase
- une intégrase



Sites d'intégration
Mutagénèse insertionnelle



👉 1^{ères} étapes: pré-cliniques: construire & valider le vecteur



DBA Gene cure



Etapes pré-cliniques : construction des vecteurs
: validation sur modèles cellulaires et animaux

Point limitant: prélèvements médullaires de patients

Travail du laboratoire de Juan BUEREN à Madrid





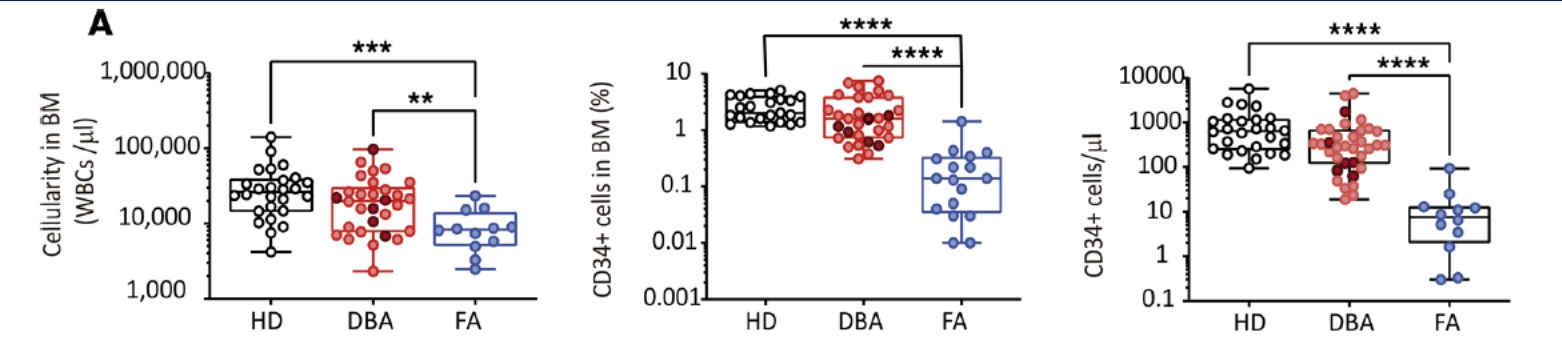
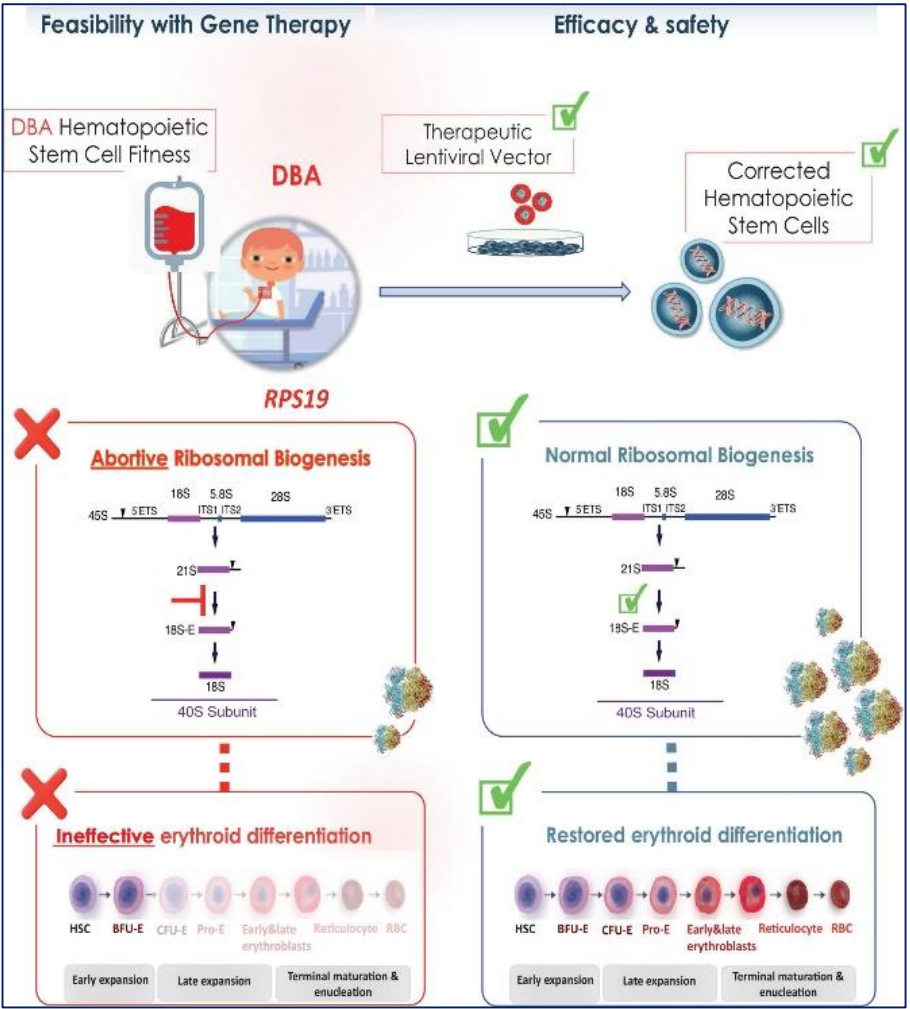
Lentivirus-mediated gene therapy corrects ribosomal biogenesis and shows promise for Diamond Blackfan anemia

Yari Giménez,^{1,2,3} Manuel Palacios,^{1,2,3} Rebeca Sánchez-Domínguez,^{1,2,3} Christiane Zorbas,⁴ Jorge Peral,^{1,2,3} Alexander Puzik,⁵ Laura Ugalde,^{1,2,3} Omaira Alberquilla,^{1,2,3} Mariela Villanueva,^{1,2,3} Paula Río,^{1,2,3} Eva Gálvez,⁶ Lydie Da Costa,^{7,8} Marion Strullu,⁹ Albert Catala,¹⁰ Anna Ruiz-Llobet,¹⁰ Jose Carlos Segovia,^{1,2,3} Julián Sevilla,⁶ Brigitte Strahm,⁵ Charlotte M. Niemeyer,⁵ Cristina Beléndez,^{2,11,12} Thierry Leblanc,⁹ Denis L.J. Lafontaine,⁴ Juan Bueren,^{1,2,3} and Susana Navarro^{1,2,3}

Table 1. Characteristics of patients with DBA in which BM CD34⁺ cells were transduced with *PGK.CoRPS19* and *EF1 α .CoRPS19* therapeutic LVs

Source	Code	Sex	Age (years)	Defective Gene or Mutation	Treatment
BM CD34 ⁺ cells	DBA-31	F	9	RPS19 exon2: c.3G>A	Corticosteroids and transfusions
	DBA-25	M	6	RPS19 (NM_001022) exon 4 c.280C>T; p.(Arg94*)	Regular transfusions
	DBA-36	M	8	RPS19 (NM_001022) exon 4 c.184C>T; p.(Arg62Trp)	Regular transfusions
	DBA-5	M	2	RPS19 Exon5:c.385_386del:p. R129fs (frameshift deletion)	Transfusions
	DBA-13	F	15	RPS19 exon 3 160/161 indT	Corticosteroids and transfusions
	DBA-37	F	6	exon 4 c.184C>T; p.(Arg62Trp)	No clinical response to steroids
CD34 ⁺ from thawed MNC fractions	DBA-47	M	13	RPS 19; mutation N.A.	Transfusions
	DBA-48	F	1	RPS 19; mutation N.A.	Transfusions
	DBA-49	F	0.9	RPS 19; mutation N.A.	Transfusions
	DBA-49	F	1	RPS 19; mutation N.A.	Transfusions

MNC, mononuclear cell.



Confirmation que la moelle des pts ABD n'est pas pauvre
 ➔ **La collection des CSH ne sera pas une restriction**

Construction de 2 vecteurs.
PGK.CoRPS10 LV:

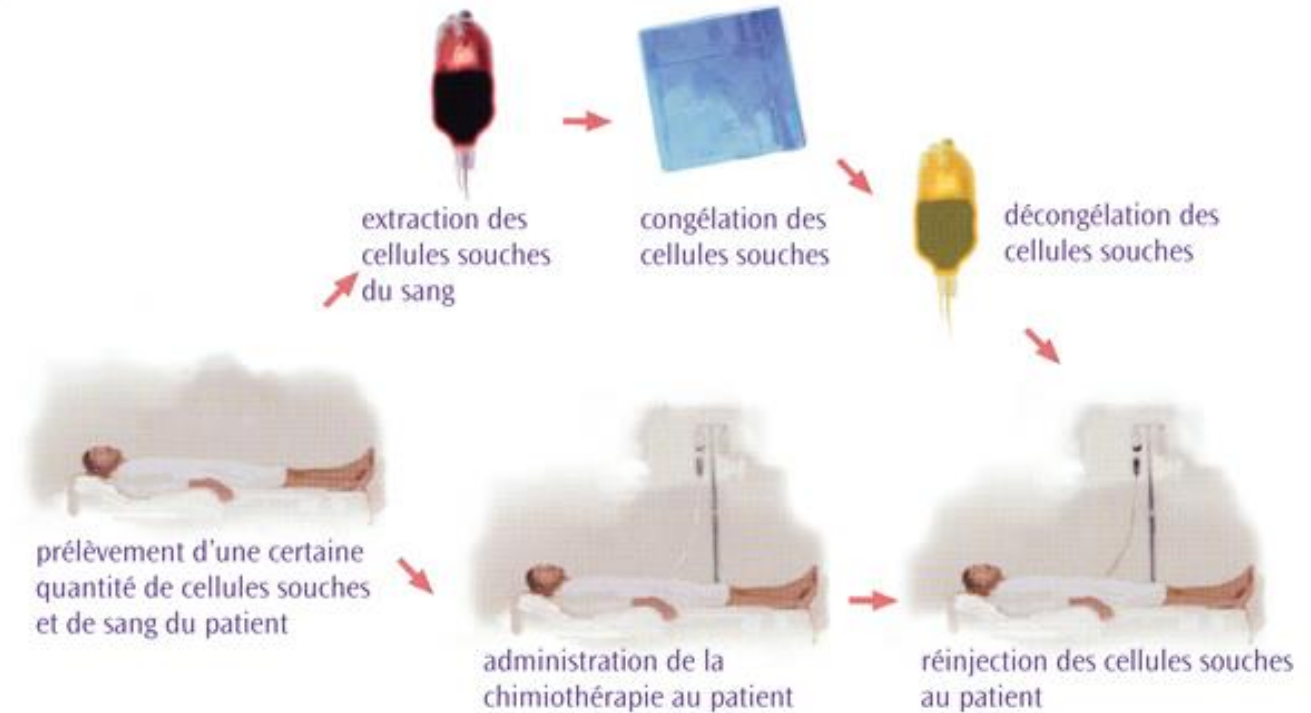
- est capable de restaurer la différenciation erythroïde
- a permis aux CD34 corrigées d'avoir des capacités de repopulation à long terme
- Normalise la biosynthèse ribosomale

Thérapie génique: quelles étapes pour le patient?

1. Sélection

2. Collection des CSH

3. Thérapie génique: autogreffe



Thérapie génique: principes (1)

Sélection des patients

Indication validée: dépendance transfusionnelle

Patient apte à recevoir la TG:

- Absence de co-morbidité
- Absence de surcharge en fer sévère

 Bilan pré-thérapeutique

SABD: quels seront les bons candidats?

Patients mutes *RPS19*

Patients dépendants des transfusions

Patients non candidats à une allogreffe:

- Absence de donneur dans la fratrie ou de DVM 10/10 dans les fichiers
- Adolescents (> 10 ans) & adultes

Patients sans surcharge en fer sévère (thalassémie: CHF < 100 $\mu\text{mol/g}$)



Thérapie génique: principes (2)

Collection des CSH

FANCOMOB

Critères d'inclusion:

FA / FANCA

Indication de greffe

Age: > 4 and < 18 yr

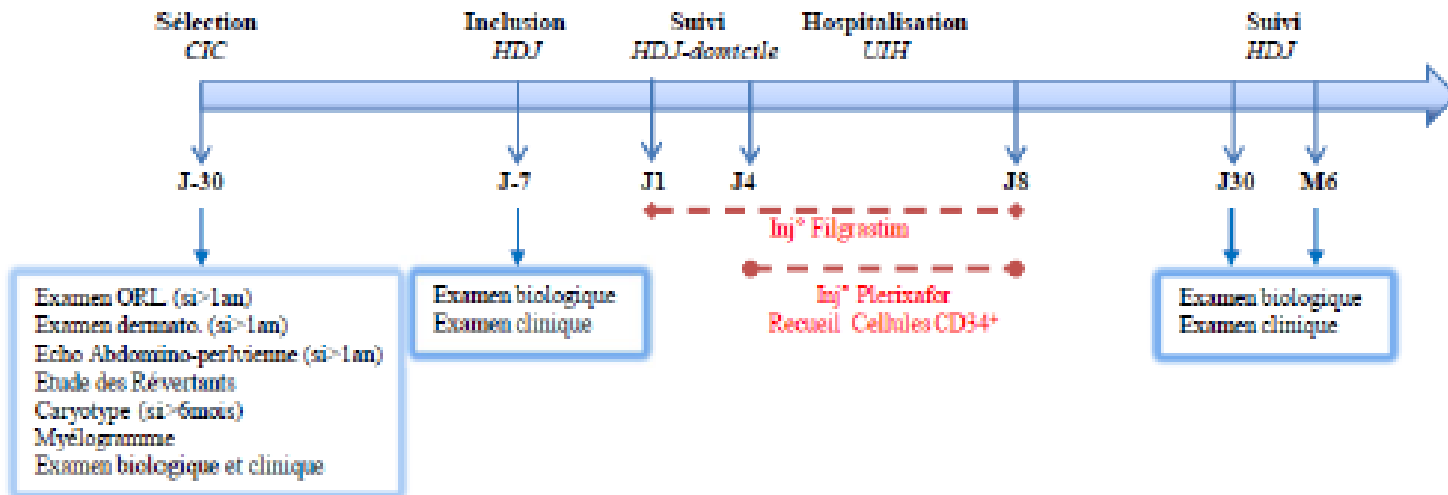
Présélection des patients

Visite d'inclusion

Protocole de mobilisation

Objectif: prélever un N minimal de CD34

Pose KTC?



G-CSF: 12 µg/kg x 2/d for 6-7 d
Plerixafor: 240 µg/kg/d for 2-3 d

± Greffon de secours

CIC : Centre d'Investigation Clinique (Necker, Bât. Imagerie)

HDJ : Hôpital De Jour de Biothérapie (Necker, Bât. Hamburger)

UIH : Unité d'Immunologie et Hématologie Pédiatrique (Necker, Bât. Hamburger)

Thérapie génique: principes (3)

Correction *in vitro* des CSH

MF: cellules fraîches ou décongelées (mais perte de cellules +++)

ABD: cellules décongelées



Thérapie génique: principes (4)

Conditionnement & greffe

Conditionnement: nécessaire à la prise de greffe

Moyens: radiothérapie, chimiothérapie, immunosuppresseurs

Exemples de TG dans d'autres maladies du globule rouge (thalassémies, drépanocytose):

☞ **nécessité d'un conditionnement myélo-ablatif (busulfan par ex)**



Et c'est pour quand?

Essais cliniques: 2025 dont l'essai EU (pts Espagnols seulement...)

Autorisation de mise sur le marché: en 2028/2030?

Conditions pour obtenir l'AMM:

- Résultats cliniques: RC ou au moins RP (IT)
- Acceptation par l'EMA du coût demandé par le laboratoire...



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH





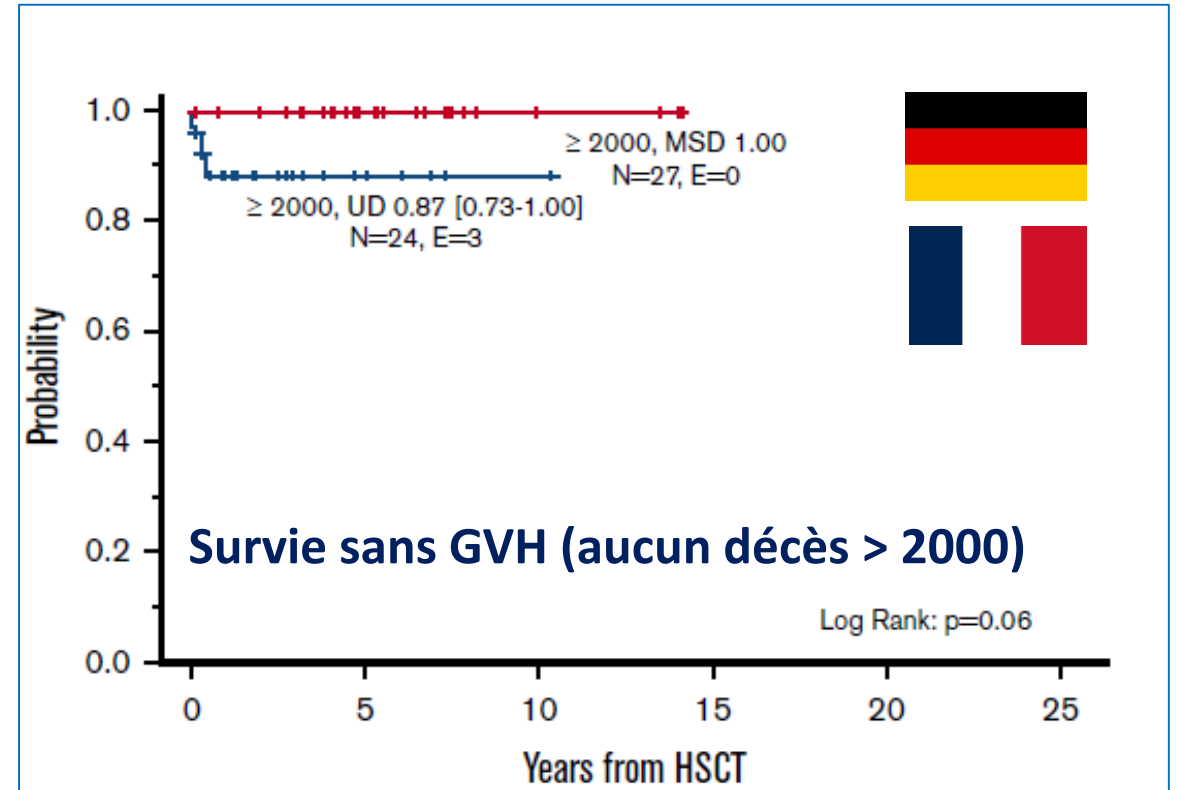
Faut-il attendre?

A prendre en compte:

Gène muté

Age

Résultats de l'allogreffe:



Strahm & al, Blood Adv 2020

Conclusion

La thérapie génique arrive!

Réel espoir pour les patients SABD transfusés et en particulier tous ceux qui ne sont pas candidats à une allogreffe

Question du coût reste une inquiétude dans le contexte actuel de majoration des prix demandés par les PHARMAS et les contraintes financières des systèmes de santé...



Merci pour votre attention



thierry.leblanc@aphp.fr



Remerciements: membres du CRMR

- RDB: Mony FAHD, Jean-Hugues DALLE & Thierry LEBLANC
- SLS: Flore SICRE de FONTBRUNE & Régis PEFFAULT DE LATOUR
- BCT: Laboratoire: Lydie Da COSTA
- Isabelle Marie, Isabelle BRINDEL & Amélie MAROUANE

Patients associations



Reconnue par le Ministère de la Santé

