

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



Thierry Leblanc

XXIII[ème] 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

Revues & éditoriaux : 5
Dont une revue sur les modèles animaux

PubMed.gov PubMed.gov PubMed.gov PubMed.gov PubMed.gov

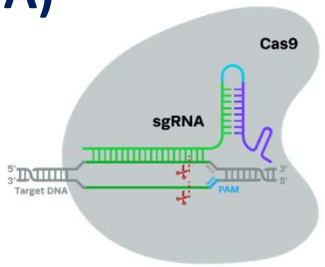
Revue sur les modèles animaux

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

Liu & al
Haematologica 2023

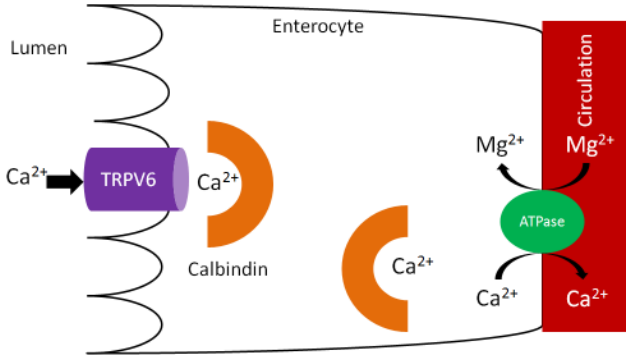
Targeting of Calbindin 1 rescues erythropoiesis in a human model of Diamond Blackfan anemia

Genome wide CRISPR screening (librairie de sgRNA)



Calbindin (CALB1)

(même famille que la calmoduline)



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

Wang & al, Blood cells, Molecules and Diseases, 2023

NIH U.S. National Library of Medicine

ClinicalTrials.gov

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:

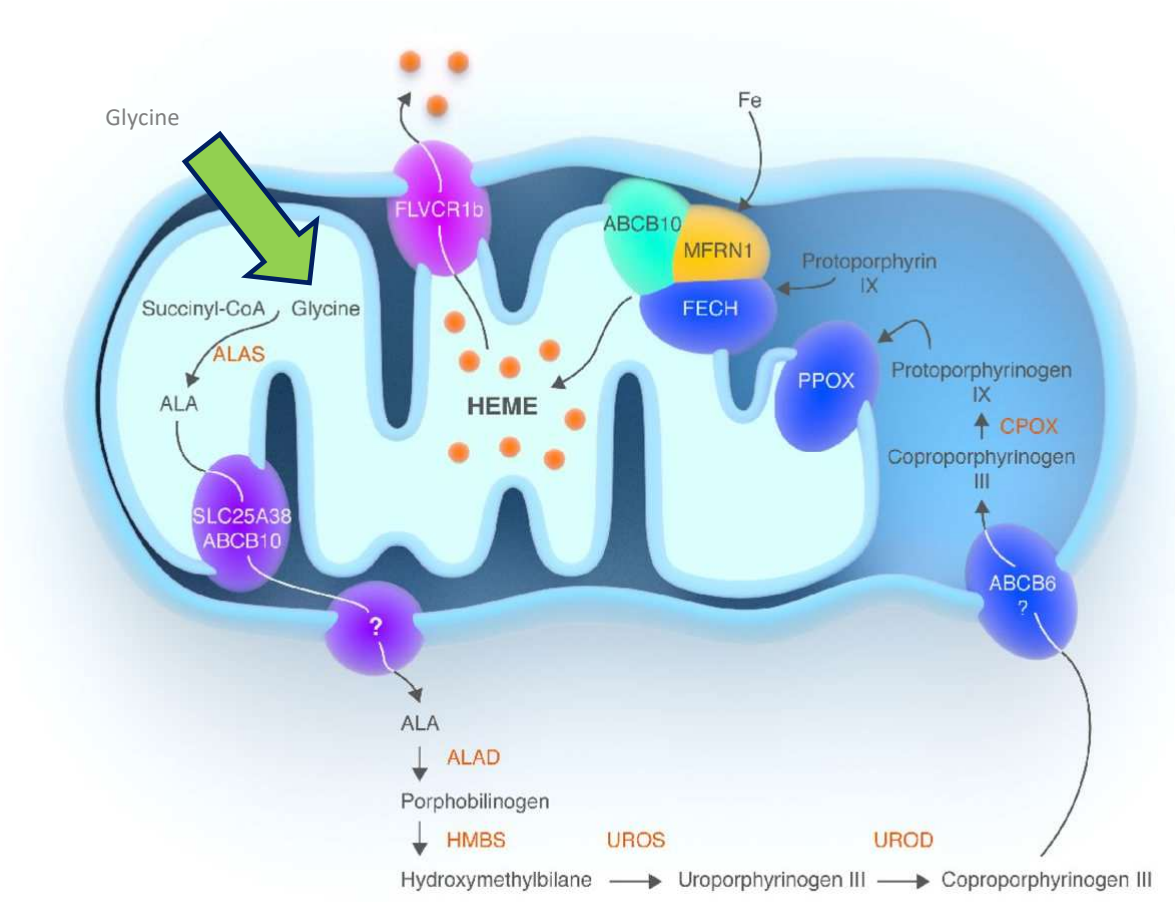
- **Leucine: 1 étude en cours (Russie)**
- **Anciennes études toujours sur le site mais arrêtées et non concluantes** *(sotatercept, eltrombopag, trifluoperazine, lenalidomide, rituximab)…*
- **Une vraie nouvelle étude thérapeutique: bitopertin**
- **Pas d'étude ouverte de thérapie génique**

NIH U.S. National Library of Medicine ClinicalTrials.gov

NIH U.S. National Library of Medicine ClinicalTrials.gov

NIH U.S. National Library of Medicine ClinicalTrials.gov

Synthèse de l'hème



GlyT1: ransporteur de la Glycine qui est nécessaire à la 1ère étape de la synthèse de l'hème

Bitopertine: inhibiteur de Gly T1

Chiabrando & al, Haematologica 2014

Toxicité de l'hème en excès

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

Yang & al, 2016

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'entré 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 (⇨ 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 débuter 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 corticöides

16th 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

for patients...for families...for research
DIAMOND BLACKFAN ANEMIA FOUNDATION, INC.

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?

for patients...for families...for research
DIAMOND BLACKFAN ANEMIA FOUNDATION, INC.

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

Vlachos & l, Blood 2012

ABD & Cancer: publication du registre US (2)

Cancer type	No. of observed cancers*	O/E Ratio	95% CI
Events with significant O/E ratios			
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
Events with nonsignificant O/E ratios			
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 & l, Blood 2012
Vlachos & l, 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**

Age au diagnostic: 9 à 14 ans

Tous mutés *RPS19*

Cancers chez les patients adultes (1)
Tumeurs solides: N = 23

Colorectal / cholangiocarcinome		**: 6 / 2**
Cancer du sein		**: 4**
Cancers cutanés		**: 5**
- Baso-cellulaires	*: 3*	
- Melanoma (non metastatique)	*: 1*	
- Lésion pré-maligne (melanome)	*: 1*	
Cancers gynecologiques		**: 3**
- col, carcinome épidermoïde	*: 1 (HPV16+)*	
- uterus NOS	*: 1*	
- Lésion vulvaire intra-épithéliale	*: 1*	

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

Lymphoides	**: Lymphome de Hodgkin**	**: 3**
	: NHL	**: 2[(1)]**
	: CLL	**: 1[(2)]**
Myeloides	**: SMD**	**: 2**
	: LAM	**: 2**
	: LA indifférenciée: 1	

1: même pt

2: non sévère / non traitée

ABD & Cancer
Take home messages from Atlanta

Population à risque

Corrélation génotype/phénotype?

- ***RPS19*** **: risque maximal?**
- ***RPS26*** **: pas de risque ⇗ ?**

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

Risque pourrait être plus marqué chez les patients mutés *RPS19*

<u>En pratique</u>:

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

Mesures générales préventives autres à débuter à l'âge pédiatrique

- **Hygiène de vie…**
- **Protection cutanée**
- **Vaccination contre les HPV (GARDASIL©)**

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** **Colonoscopie tous les 5 ans à partir de 20 ans (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		**NFS-RET/3 mois quel que soit le statut hématologique** ☞ **s'inquiéter de toute modification significative dont une montée des réticulocytes** **Suivi médullaire systématique?** **Suivi NGS Myéloïde?**
Lymphoïdes		**Investiguer toute pathologie ganglionnaire** **Cf. suivi NFS et Ig**

DBAS-ICC

- SESSION 1: Dyserythroïesis
- 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)
- SESSION7: Emerging therapies and methodologies



SESSION 3: Fire talks: registries and cancer

Mattew 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%

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

Main causes of death :

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

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:

Iron overload
Osteoporosis & fractures
Hypo-γ–globulinemia (13/2 substituted)

lithiasis
cancer
pregnancies

Neutropenia & thrombocytopenia frequent but NO BMF

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

1) Solid tumors : N = 19

- Colorectal /cholangiocarcinoma : 6 / 2
- Breast : 4
- Skin : 5
  NB: melanoma: 2 / baso cellular carcinoma: 3)
- Gynecologic : 2
  Subtypes: cervix epidermoid carcinoma HPV16+ / vulvar intra-epithelial lesion (pre-malignant)

2) Hematological malignancies: N = 11

- Myeloid malignancies : 5
  Subtypes: MDS (abnormal & complex karyotype): 2, AML: 2, undifferentiated AL: 1
- Lymphoid malignancies : 6
  Subtypes: HL: 3, NHL: 2, CLL: 1

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 dietetary supplementation of leucne in DBA should be complemented with isoleucine and valine

Supplémentation en LEU décroit 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 electophoresis

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

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***

Patients associations

Reconnue par le Ministère de la Santé

MaRIH
Filière de santé Maladies Rares Immuno-Hématologiques