

Guérir les hémoglobinopathies congénitales par thérapie génique

Hémoglobinopathies sévères ?

Béta

- Thalassémie majeure (M de Cooley)
- Thalassémie intermédiaire
- Syndromes drépanocytaires majeurs
- Certaines hémoglobines instables

Alpha

- *Hydrops foetalis*
- (hémoglobinose H)

composites

β -thal majeure : options thérapeutiques

- *Palliatif* : transfusions @ chélation martiale
- *Curatif* :
 - greffe de moelle osseuse allogénique
 - thérapie génique
 - autres :
 - Luspatercept[®] : diminuer l'érythropoïèse inefficace

Thérapie génique & hémoglobinopathies

- Historique : premier succès publié en 2010 (équipe franco-américaine)



NIH Public Access

Author Manuscript

Nature. Author manuscript; available in PMC 2012 May 18.

Published in final edited form as:

Nature. 2010 September 16; 467(7313): 318–322. doi:10.1038/nature09328.

Transfusion independence and *HMGA2* activation after gene therapy of human β -thalassaemia

Marina Cavazzana-Calvo^{1,2,*}, Emmanuel Payen^{3,4,5,*}, Olivier Negre^{3,4,5,6}, Gary Wang⁷, Kathleen Hehir⁸, Floriane Fusil^{3,4,5}, Julian Down⁸, Maria Denaro⁸, Troy Brady⁷, Karen Westerman^{8,9}, Resy Cavallesco⁹, Beatrix Gillet-Legrand⁶, Laure Caccavelli^{1,2}, Riccardo Sgarra¹⁰, Leila Maouche-Chrétien^{3,4}, Françoise Bernaudin¹¹, Robert Girot¹², Ronald Dorazio⁸, Geert-Jan Mulder⁸, Axel Polack⁸, Arthur Bank¹³, Jean Soulier⁵, Jérôme Larghero⁵, Nabil Kabbara⁵, Bruno Dalle⁵, Bernard Gourmel⁵, Gérard Socie⁵, Stany Chrétien^{3,4,9}, Nathalie Cartier¹⁴, Patrick Aubourg¹⁴, Alain Fischer^{1,2}, Kenneth Cornetta¹⁵, Frédéric Galacteros¹⁶, Yves Beuzard^{3,4,5}, Eliane Gluckman⁵, Frederick Bushman⁷, Salima Hacein-Bey-Abina^{1,2,*}, and Philippe Leboulch^{3,4,9,*}

¹Clinical Investigation Center in Biotherapy, Groupe Hospitalier Universitaire Ouest, Inserm/ Assistance Publique–Hôpitaux de Paris, Paris 75015, France.

Large diffusion médiatique...



comments on this story

Published online 15 September 2010 | Nature | doi:10.1038/news.2010.470

News

Gene-therapy hope for β -thalassaemia patients

A defective haemoglobin gene has been successfully replaced with a healthy copy.

Joseph Milton

Gene therapy for a form of β -thalassaemia, a genetic disorder whose sufferers require frequent blood transfusions because they cannot properly produce red blood cells, seems to have been successful in a patient who, three years after treatment, no longer requires transfusions¹. Doubts remain, however, over whether a set of lucky circumstances is behind the success.



The genetic disorder β -thalassaemia demands blood transfusions. *Andrey Prokhorov*

Stories by subject

- Biotechnology
- Cell and molecular biology
- Health and medicine
- Genetics
- Physiology and development

Stories by keywords

- Beta-thalassaemia
- gene therapy
- haemoglobin
- genetic disease

This article elsewhere

Blogs linking to this article

- Add to Digg
- Add to Facebook
- Add to Newsvine
- Add to Del.icio.us



COMMUNIQUÉ DE PRESSE

Premier succès d'un essai clinique en thérapie génique pour la β -thalassémie

Un jeune adulte atteint d'une maladie génétique grave du sang, la β -thalassémie, a été traité avec succès grâce à un protocole de thérapie génique utilisant un nouveau



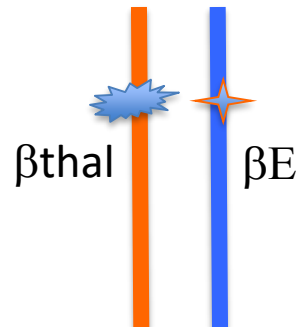
Génétique

Bêta-thalassémie : une première de thérapie génique à confirmer

Pour la première fois, un homme atteint d'une maladie de l'hémoglobine, la bêta-thalassémie, a été traité avec efficacité par thérapie génique. Mais des incertitudes demeurent.

Le patient

- Beta thal majeure de type $\beta^{\text{thal}}/\beta^{\text{E}}$, adulte
- Forme sévère , transfusion-dépendante (mensuelle)
- Patient adulte français (A/ès..)
- Traité en 2007 (transfert gène β -globine vecteur lentiviral)
- Résultats publiés en 2010 (recul 33 mois)



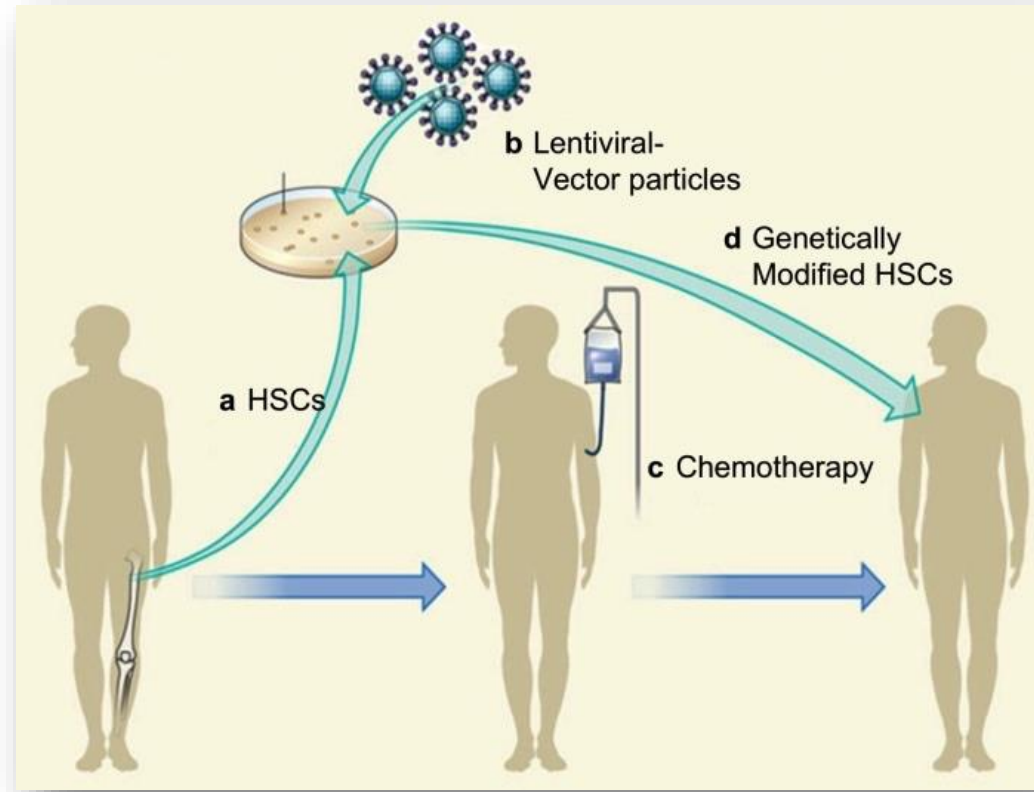
Hémoglobine E : mutation codon 26 (glutamate remplacée par lysine)
Hémoglobine anormale détectable en électrophorèse, mais produite en quantité réduite (mutation « thalassémiante »)
Gravité dépendant de la mutation beta thal en *trans* (*forme sévère =beta °*)

Gène beta globine
Chromosome 11

La procédure de thérapie génique

Essai LG001

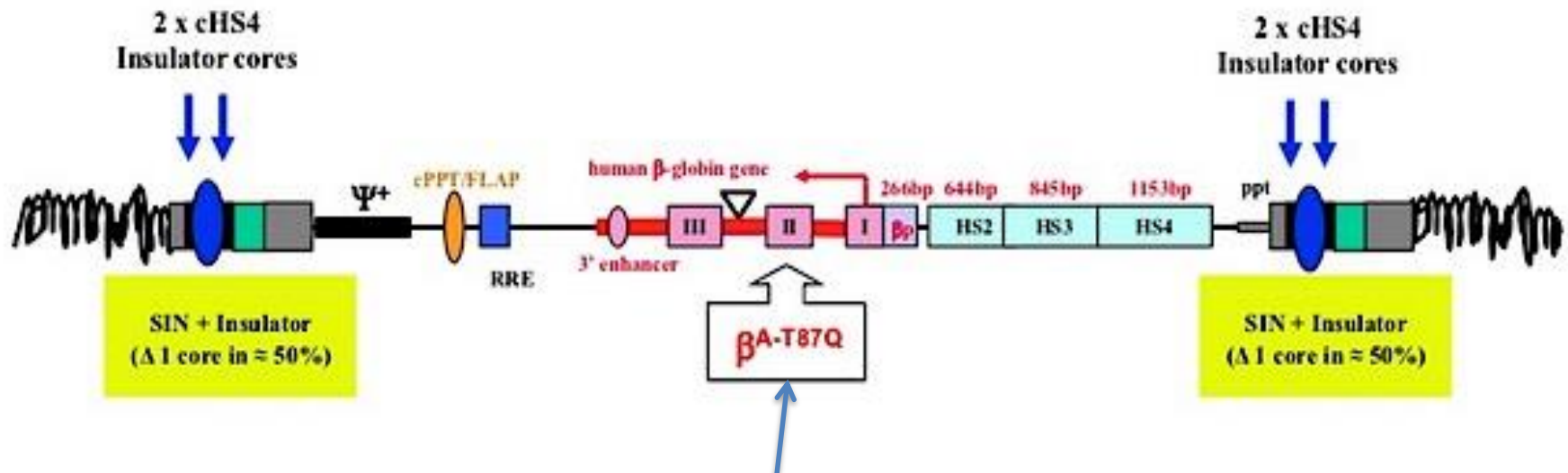
- Prélèvement de moelle
- Traitement de cellules CD34+ par le vecteur lentiviral
- Cellules de moelle génétiquement modifiées
- conditionnement myéloablatif (busulfan)
- réinjection



Le vecteur lentiviral

Virus lentiviral contenant le gène β -globine

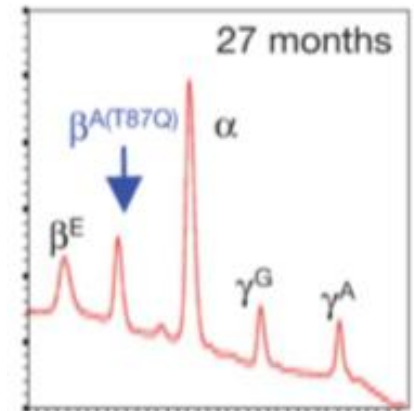
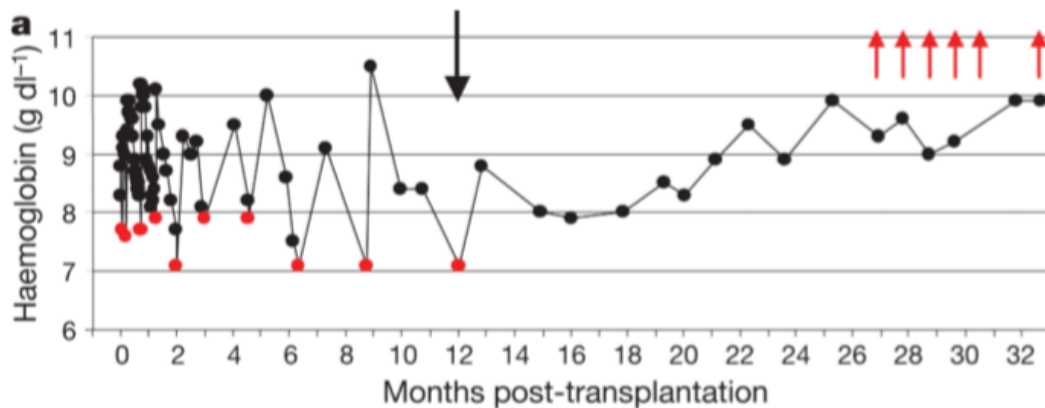
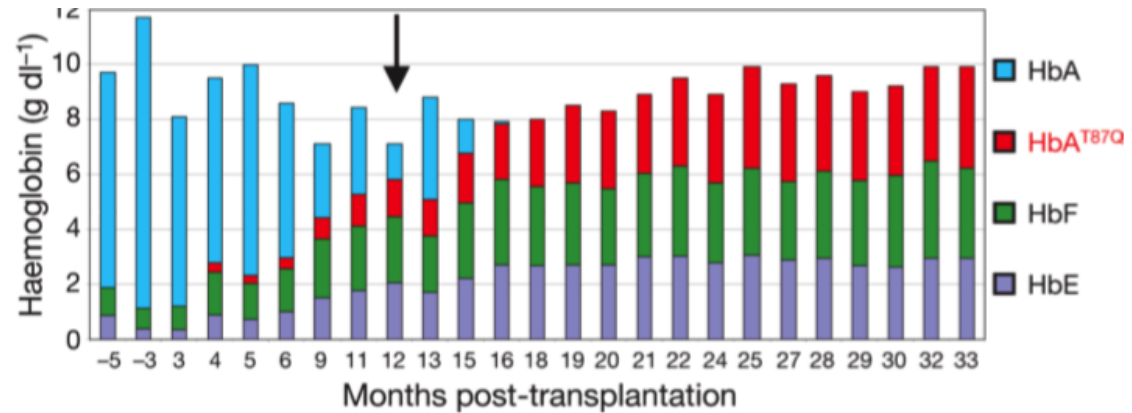
HPV569



Gène beta globine humain porteur d'une mutation non pathogène (permet de différencier l'Hb A produite (beta A T87Q*))

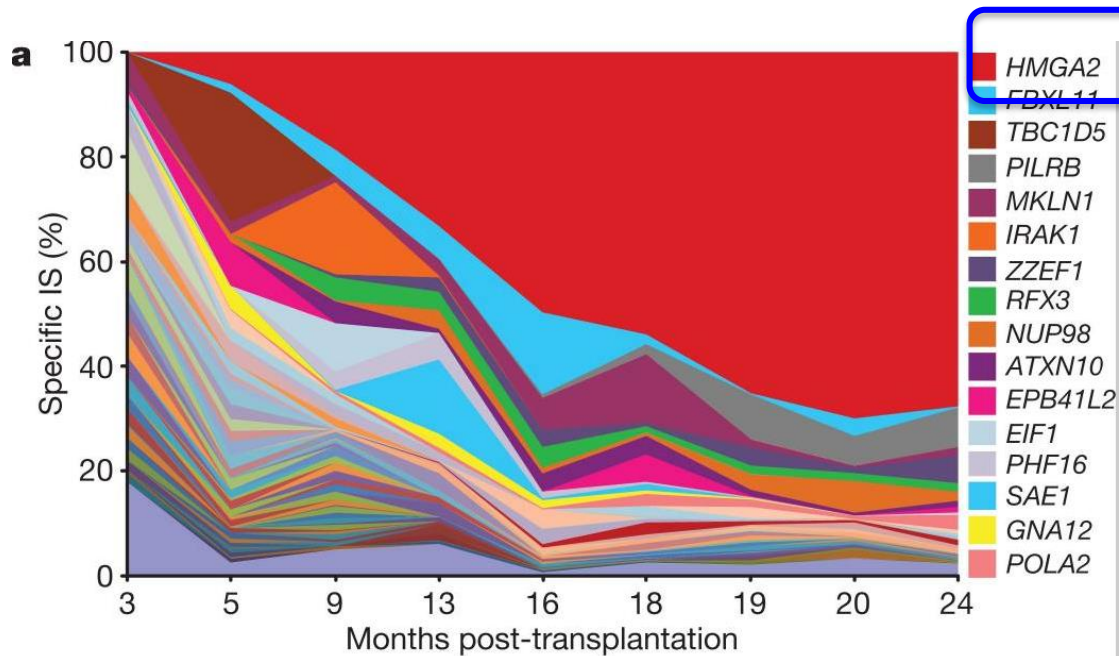
Résultat 1^{er} cas de thérapie génique 2010

1/ Succès : transfusion-indépendance



Résultat 1^{er} cas de thérapie génique 2010

2/ Inquiétudes ...activation de HMGA2



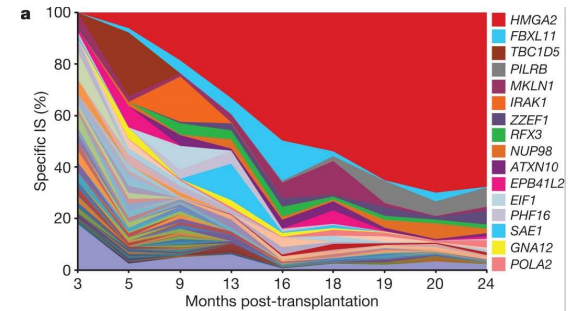
Site d'intégration du lentivirus
avec dominance d'un clone
HMGA2 (high mobility group AT-hook 2)
granulocytes-monocytes et érythroblastes

Mauvais souvenirs...

« les bébés bulles »

- 2000 les Etats-Unis suspendent les essais de thérapie génique.
- la même année, **Alain Fischer et Marina Cavazanna-Calvo** (Université Paris-Descartes et Inserm) utilisent un rétrovirus pour traiter avec succès les cellules de moelle osseuse d'enfants atteints d'un déficit immunitaire combiné sévère lié à l'X (DICS-X) l'un d'eux est **atteint d'une leucémie** causée par l'insertion du gène thérapeutique près d'un gène impliqué dans les cancers...
- Parmi les 20 enfants traités en France et en Angleterre, 5 développeront une leucémie. Un seul patient décèdera de complications de sa leucémie

évolution



- *NB:* HMGA2 (forme tronquée) est activé dans certaines tumeurs bénignes (lipomes..) - leucémogène si ARN complet

Chez le patient :

- ARN HMGA2 : augmentation de l'expression x10 000 ap 16 mois puis stabilisée
- Hyperexpression limitée aux érythroblastes (pas granulocytes-monocytes)
- mais site d'intégration différent des tumeurs connues
- Nombreuse analyses et suivi à long terme rassurants...

9 ans plus tard ...

Essais cliniques en cours

 U.S. National Library of Medicine

ClinicalTrials.gov

- Essais cliniques estampillés « thérapie génique » :
n=24 dont 13 actifs et/ou recrutants
- Majorité aux USA
- mais aussi: France, Italie, (Chine)...
- 2 grandes compagnies américaines
et 1 université italienne

Essais en France

« Bluebirdbio »

- **Beta thalassémie transfusion-dépendante (TDT)**

- **Etude phase 3**

- **Northstar-2 HGB-207** : Évaluation de l'innocuité et de l'efficacité de la thérapie génique LentiGlobin chez les patients atteints de **TDT** et de génotypes **non- β^0 / β^0**
- **Northstar-3 HGB-212** : Évaluation de l'innocuité et de l'efficacité de la thérapie génique LentiGlobin chez des patients atteints de **TDT** et d'un génotype **β^0 / β^0**

- Etudes phase 1/2

- **Northstar HGB-204 (terminé)**: Évaluation de l'innocuité et de l'efficacité de la thérapie génique LentiGlobin chez les patients atteints de **TDT**
- **HGB-205** : évaluation de l'innocuité et de l'efficacité de la thérapie génique LentiGlobin chez les patients atteints de **TDT** ou de **SDM sévère**

- Suivi long terme

- **LTF -303**

Essais en France

Bluebirdbio

- **Drépanocytose homozygote sévère :**
 - LentiGlobin : études phase 1/2:
 - **HGB-206**:évaluation de l'innocuité et de l'efficacité de la thérapie génique LentiGlobin chez les patients atteints de **SDM sévère**
 - **HGB-205** :
 - Suivi à long terme
 - **LTF-303**

Résultats essais phase 1/2

The NEW ENGLAND JOURNAL *of* MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

APRIL 19, 2018

VOL. 378 NO. 16

Gene Therapy in Patients with Transfusion-Dependent β -Thalassemia

A.A. Thompson, M.C. Walters, J. Kwiatkowski, J.E.J. Rasko, J.-A. Ribeil, S. Hongeng, E. Magrin, G.J. Schiller, E. Payen, M. Semeraro, D. Moshous, F. Lefrere, H. Puy, P. Bourget, A. Magnani, L. Caccavelli, J.-S. Diana, F. Suarez, F. Monpoux, V. Brousse, C. Poirot, C. Brouzes, J.-F. Meritet, C. Pondarré, Y. Beuzard, S. Chrétien, T. Lefebvre, D.T. Teachey, U. Anurathapan, P.J. Ho, C. von Kalle, M. Kletzel, E. Vichinsky, S. Soni, G. Veres, O. Negre, R.W. Ross, D. Davidson, A. Petrusich, L. Sandler, M. Asmal, O. Hermine, M. De Montalembert, S. Hacein-Bey-Abina, S. Blanche, P. Leboulch, and M. Cavazzana

22 patients

Notable advances 2018

This past year included numerous research studies that broke the mold and elucidated new biology and drug targets. Here are some of the exciting papers from 2018 that moved biomedicine forward.

NATURE MEDICINE | VOL 24 | DECEMBER 2018 | 1780-1787 | www.nature.com/naturemedicine

GENE THERAPY

Gene therapy for beta thalassemia

N. Engl. J. Med. **378**, 1479-1493 (2018).

In the most severe form of beta thalassemia, transfusion-dependent beta thalassemia, affected individuals are dependent on blood transfusion, which is challenging owing to limited donors and complications associated with transfusion. Gene therapy has previously been shown to hold promise in an individual with beta thalassemia.

A team of researchers from Chicago report the interim result from two phase 1/2 clinical studies in which patients' own CD34⁺ cells were isolated and transduced with a lentiviral vector to deliver the beta globin gene. The cells were then re injected into the patients.

In their study of 22 patients, the team found that this gene therapy approach reduced or eliminated the need for further transfusions, and there were no adverse events. *HS*

<https://doi.org/10.1038/s41591-018-0284-3>

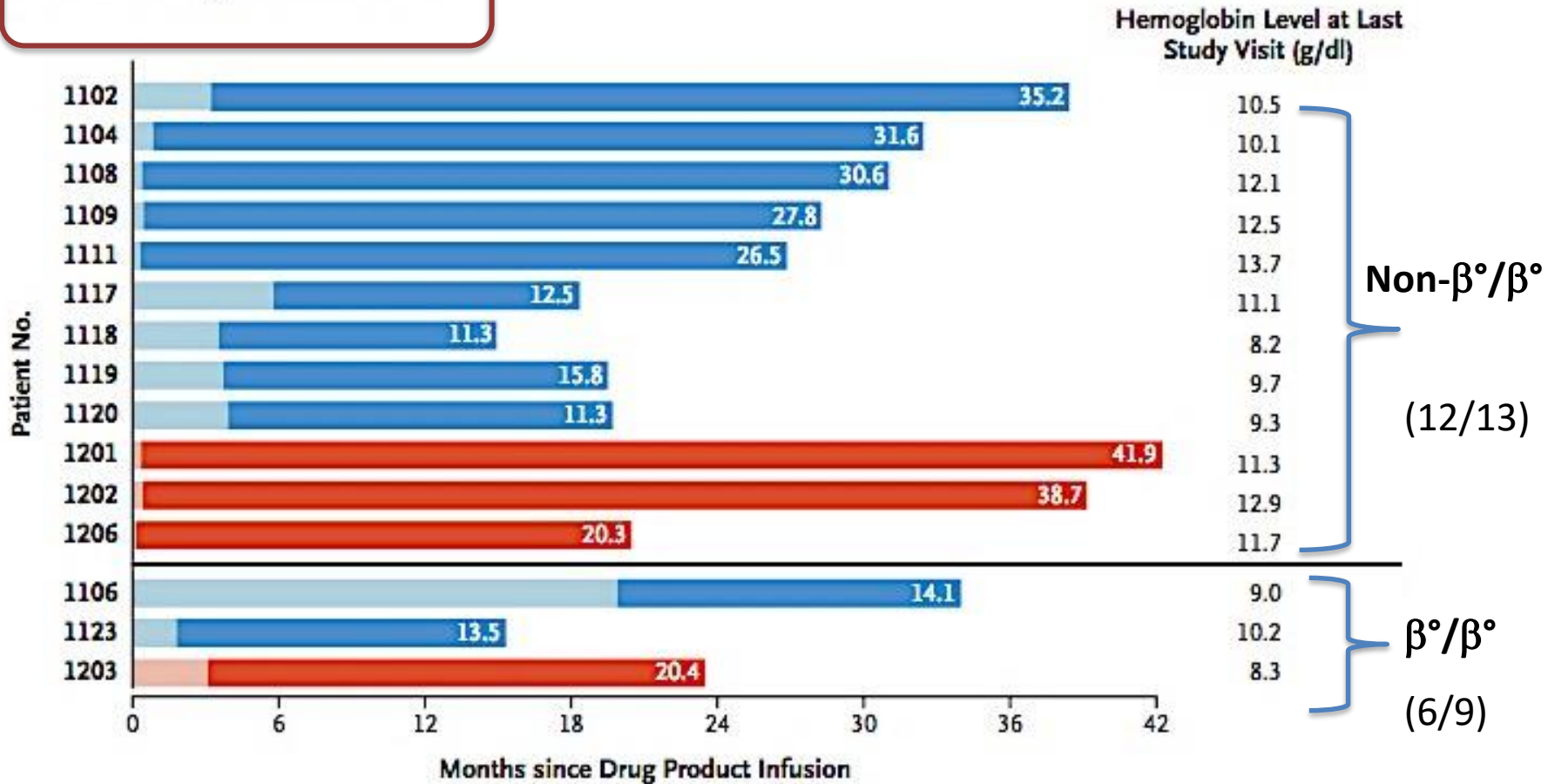
Essai phase 1/2

- 22 patients
- 12 à 35 ans
- Même protocole
 - Beta-thal transfusion dépendants
 - Vecteur ≠ LentiGlobin BB305 (code HbA^{T87Q})
 - Conditionnement myéloablatif Bulsufan

GENE THERAPY IN TRANSFUSION-DEPENDENT β -THALASSEMIA

1- Transfusion indépendance 15/22

A Patients Who Stopped Transfusions



HBG-204
HBG-205

Résultats 22 patients

2- diminution significative des besoins transfusionnels chez les autres...

Table 2. Summary of Outcomes in the 22 Study Patients.*

Patient No.	Genotype	Last Study Visit <i>mo after infusion</i>	HbA ^{T87Q} at Last Visit <i>g/dl</i>	Total Hemoglobin at Last Visit	Still Receiving Transfusions	Time since Last Transfusion† <i>mo</i>
1102	β^E/β^0	36	5.4	10.5	No	35.2
1103	β^0/β^0	24	8.7	9.8	Yes	NA
1104	β^E/β^0	30	4.8	10.1	No	31.6
1106	β^0/β^0	30	8.2	9.0	No	14.1
1107	β^0/β^0	30	4.1	8.6	Yes	NA
1108	β^0/β^+	24	9.6	12.1	No	30.6
1109	β^0/β^x	24	5.7	12.5	No	27.8
1110	β^0/β^0	24	4.3	8.8	Yes	NA
1111	β^E/β^0	24	8.0	13.7	No	26.5
1113	β^0/β^0	21	2.6	11.3	Yes	NA
1115	β^0/β^0	18	7.2	9.0	Yes	NA
1117	β^E/β^0	15	6.3	11.1	No	12.5
1118	β^E/β^0	12	3.4	8.2	No	11.3
1119	β^+/β^+	18	5.6	9.7	No	15.8
1120	β^E/β^0	18	3.6	9.3	No	15.8
1121	β^+/β^+	15	1.1	10.6	Yes	NA
1122	β^0/β^0	15	0.4	10.3	Yes	NA
1123	β^0/β^0	12	6.8	10.2	No	13.5
1201	β^E/β^0	36	8.2	11.3	No	41.9
1202	β^E/β^0	36	10.0	12.9	No	38.7
1203	β^+/β^+	21	6.6	8.3	No	20.4
1206	β^E/β^0	18	8.4	11.7	No	20.3

Poursuite
chélation ou
saignées chez les
transfusions
indépendants

* Listed are the values a median of 26 months (range, 15 to 42) after drug product infusion. NA denotes not applicable.

† The time since the last red-cell transfusion was calculated according to the data cutoff date, which might have been later than the last study visit.

Résultats 22 patients

3- pas d'effet adverse notable

- Normalisation des marqueurs de dysérythropoïèse
- Pas d'évolution clonale (vecteur +efficace)
- Suivi à long terme (essai LTF-303)

Perspectives d'avenir

Autres approches thérapeutiques innovantes

- **Thérapie génique**

- Ciblant la réactivation de l'Hb F
- Ciblant les gènes alpha globine
(Gene editing : CRISP –Cas9)

- **Autres :**

- Activin receptor ligand trap (luspatercept)
- Inhibiteurs Janus kinase
- Nouveaux conditionnements

- Motta I, Scaramellini N, Cappellini MD. Investigational drugs in phase I and phase II clinical trials for thalassemia. *Expert Opin Investig Drugs* 2017;26:793-802.
- Dever DP, Bak RO, Reinisch A, et al. CRISPR/Cas9 β -globin gene targeting in human haematopoietic stem cells. *Nature* 2016;539:384-9.

Ciblant l'Hb F



HHS Public Access

Author manuscript

Science. Author manuscript; available in PMC 2018 November 27.

Published in final edited form as:

Science. 2018 July 20; 361(6399): 285–290. doi:10.1126/science.aao0932.

Domain-focused CRISPR screen identifies HRI as a fetal hemoglobin regulator in human erythroid cells

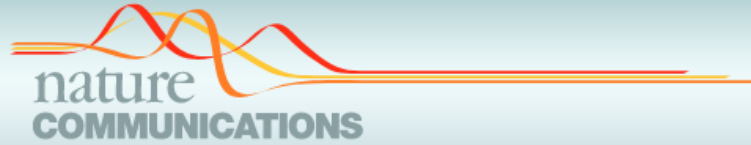
Jeremy D. Grevet^{#1,2}, Xianjiang Lan^{#1}, Nicole Hamagami¹, Christopher R. Edwards¹, Laavanya Sankaranarayanan¹, Xinjun Ji², Saurabh K. Bhardwaj¹, Carlyne J. Face¹, David F. Posocco¹, Osheiza Abdulmalik¹, Cheryl A. Keller³, Belinda Giardine³, Simone Sidoli⁴, Ben A. Garcia⁴, Stella T. Chou¹, Stephen A. Liebhaber², Ross C. Hardison³, Junwei Shi^{5,†}, and Gerd A. Blobel^{1,2,†}

¹Division of Hematology, The Children's Hospital of Philadelphia, Philadelphia, PA 19104, USA.

Augmentation de l'Hb F :
Amélioration thérapeutique

- Beta-thalassémie
- Syndromes drépanocytaires

Ciblant le gène alpha globine







ARTICLE

DOI: 10.1038/s41467-017-00479-7

OPEN

Editing an α -globin enhancer in primary human hematopoietic stem cells as a treatment for β -thalassemia

Sachith Mettananda ^{1,2}, Chris A. Fisher¹, Deborah Hay¹, Mohsin Badat¹, Lynn Quek¹, Kevin Clark³, Philip Hublitz³, Damien Downes¹, Jon Kerry¹, Matthew Gosden¹, Jelena Telenius¹, Jackie A. Sloane-Stanley¹, Paula Faustino^{4,5}, Andreia Coelho⁴, Jessica Doondee¹, Batchimeg Usukhbayar¹, Paul Sopp³, Jacqueline A. Sharpe¹, Jim R. Hughes ¹, Paresh Vyas ^{1,6}, Richard J. Gibbons¹ & Douglas R. Higgs ^{1,6}

- Diminution du déséquilibre beta/alpha responsable de l'érythropoïèse inefficace
- Utilisation de CRISPR/Cas9 (genome editing) sur cellules CD34+
- Délétion du MSC-R2 (alpha-globin enhancer) : entraine une alpha thal

conclusion

- La thérapie génique n'est plus un « rêve » dans le domaine des hémoglobinopathies
- Concerne les thalassémies ainsi que les syndromes drépanocytaires majeurs
- Elle est devenue une réalité avec des résultats positifs (transfusion-indépendance) pour plus de 15 patients
- Plusieurs essais en cours dans le monde incluant des patients actuellement
- En cours en France (plusieurs centres ouverts)