

# Insertion expérimentale ciblée d'un gène basée sur la technique CRISPR pour l'hémophilie B

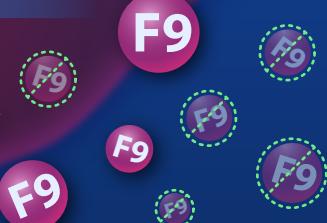
## Pour les professionnels de santé

L'insertion ciblée d'un gène basée sur la technique CRISPR pour l'hémophilie B est expérimentale, et son efficacité et sa sécurité d'emploi n'ont été évaluées par aucune autorité réglementaire

L'hémophilie B est une maladie génétique causée par une **mutation** dans le **gène du facteur IX (F9)**<sup>1,2</sup>

Les personnes atteintes d'hémophilie B ne produisent pas suffisamment de **facteur IX de coagulation fonctionnel**<sup>2</sup>

Gène du facteur IX (F9)



**L'insertion du gène vise à restaurer de façon permanente la capacité de l'organisme à produire le facteur IX de manière indépendante sans qu'un traitement de routine de substitution du facteur soit nécessaire<sup>3</sup>**

### Qu'est-ce que l'insertion de gène ?

L'insertion d'un gène est un type de modification génétique lors de laquelle un gène thérapeutique peut être ajouté avec précision à des sections spécifiques de l'ADN pour restaurer la capacité de l'organisme à fonctionner comme il le devrait<sup>3</sup>

Foie

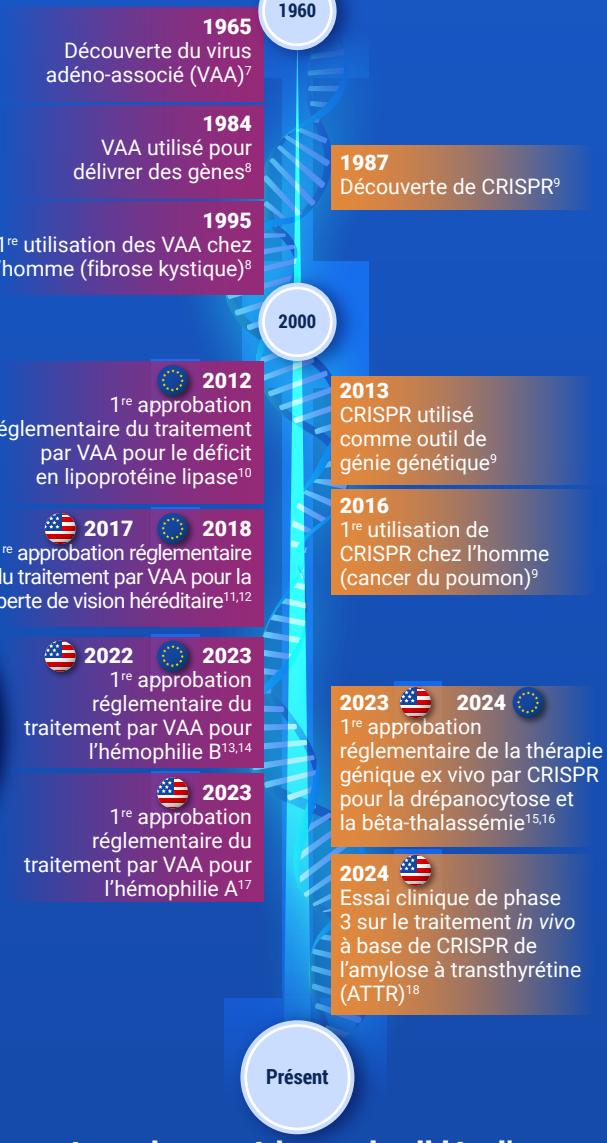
L'insertion ciblée d'un gène *in vivo* basée sur la technique CRISPR est un type de modification génétique en cours d'étude pour l'hémophilie B. En ajoutant un **gène F9 thérapeutique**, l'organisme peut fabriquer lui-même le **facteur IX de coagulation fonctionnel**<sup>1,3-5</sup>



### En d'autres termes...

Les gènes représentent le manuel d'instructions de l'organisme en quelque sorte. Parfois, des « fautes de frappe » dans le manuel (mutations) font qu'il manque à l'organisme l'une des instructions dont il a besoin pour produire une substance fonctionnelle, comme le facteur IX par exemple chez les patients atteints d'hémophilie B. L'objectif de la modification génétique est de corriger soigneusement ces fautes de frappe ou d'insérer les instructions correctes dans le manuel, afin que l'organisme puisse fonctionner comme il le devrait, et que le facteur IX puisse être produit<sup>6</sup>

### Avancées technologiques menant à l'insertion ciblée d'un gène *in vivo* basée sur la technique CRISPR pour les études expérimentales sur l'hémophilie B



### Insertion expérimentale ciblée d'un gène *in vivo* basée sur la technique CRISPR pour l'hémophilie B



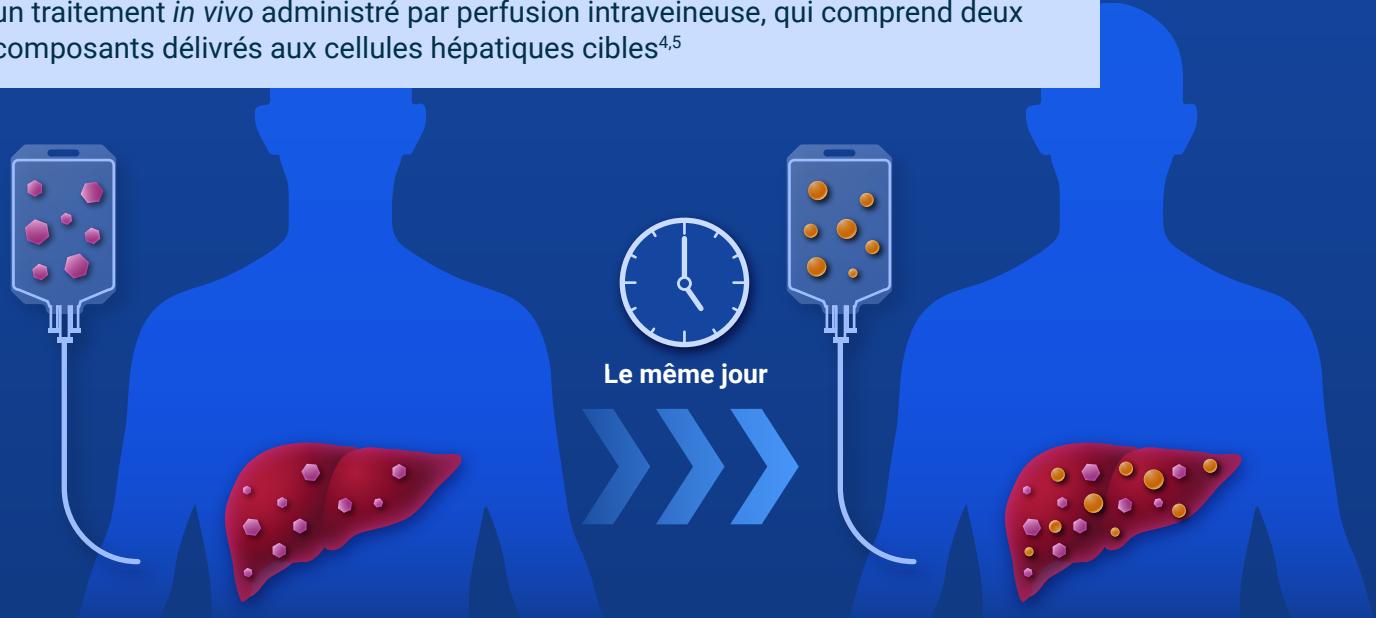
### Plus de détails

CRISPR est un outil polyvalent. L'insertion ciblée d'un gène basée sur la technique CRISPR pour l'hémophilie B est une thérapie expérimentale *in vivo*, ce qui signifie que l'insertion du gène a lieu au sein des cellules hépatiques à l'intérieur de l'organisme. Avec les thérapies géniques ex vivo, les cellules des patients sont retirées et modifiées à l'extérieur en laboratoire avant d'être réintroduites dans l'organisme<sup>4,5,19,20</sup>

# L'insertion expérimentale ciblée d'un gène basée sur la technique CRISPR est un processus en deux étapes :<sup>4,5</sup>

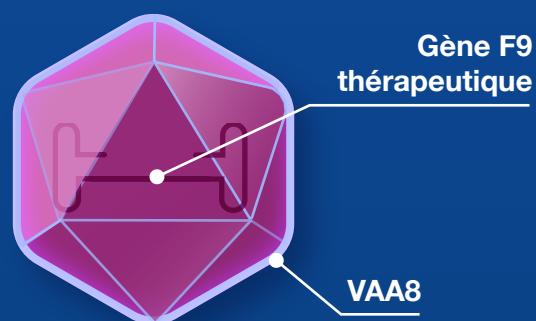
## Étape 1 : Administration du gène F9 thérapeutique et de CRISPR

L'insertion ciblée d'un gène basée sur la technique CRISPR pour l'hémophilie B est un traitement *in vivo* administré par perfusion intraveineuse, qui comprend deux composants délivrés aux cellules hépatiques cibles<sup>4,5</sup>



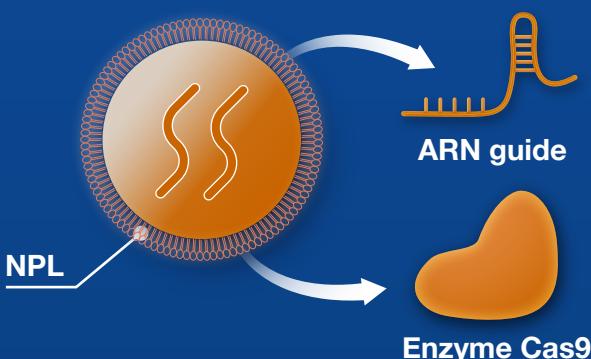
Tout d'abord, le **gène F9 thérapeutique** expérimental est délivré aux cellules hépatiques pour fournir les instructions nécessaires à la fabrication du **facteur IX de coagulation**<sup>4,5,8,22</sup>

Ensuite, une **nanoparticule lipidique (NPL)** délivre **CRISPR**, un outil précis conçu pour permettre l'insertion ciblée du gène à un emplacement spécifique dans l'ADN<sup>4,5,9,25</sup>



Le **gène F9 thérapeutique** est délivré aux cellules hépatiques cibles en tant que transgène à l'aide d'un vecteur viral appelé **VAA de sérotype 8 (VAA8)**<sup>4,5,8,21,23</sup>

Les **VAA** ont été modifiés en supprimant et en remplaçant leur matériel génétique d'origine par le **gène F9 thérapeutique**<sup>8,22,23</sup>



La technologie **CRISPR** comporte deux parties qui fonctionnent ensemble pour l'insertion du gène : un brin d'**ARN guide** et une **enzyme Cas9**<sup>3,9,26</sup>

Les **NPL** spécialement conçues sont des vecteurs d'administration qui intègrent la technologie CRISPR et sont incorporés de manière préférentielle par les cellules hépatiques<sup>24</sup>



### Plus de détails

Un **transgène** est une séquence d'ADN ou une combinaison de séquences qui peuvent produire une protéine fonctionnelle<sup>24</sup>

- Dans l'insertion ciblée de gènes basée sur CRISPR, le transgène, qui consiste uniquement en un gène F9 et ne comporte pas de promoteur, est intégré dans le génome du patient.



### Plus de détails

Les **NPL** sont utilisées pour emballer l'ARNg et l'ARNm afin de coder pour l'enzyme Cas9, car elles constituent la méthode de préférence pour délivrer l'ARN au foie<sup>8,25</sup>

# L'insertion expérimentale ciblée d'un gène basée sur la technique CRISPR est un processus en deux étapes :<sup>4,5</sup>

## Étape 2 : Insertion ciblée du gène F9 thérapeutique

Une fois à l'intérieur des cellules hépatiques cibles, CRISPR est conçu pour cibler précisément un emplacement spécifique au sein de l'ADN afin de permettre l'insertion ciblée du gène F9 thérapeutique<sup>4,5,20</sup>

Tout d'abord, l'ARN guide dirige l'enzyme Cas9 précisément vers un emplacement correspondant au sein de l'ADN<sup>4,5,20,27</sup>

Cas9

Emplacement précis

ARN guide

Gène de l'albumine

Gène F9 thérapeutique

Ensuite, l'enzyme Cas9 crée un site d'insertion...<sup>4,5,20</sup>



### Plus de détails

Le gène de l'albumine est choisi comme site d'insertion car il possède l'un des promoteurs spécifiques au foie les plus actifs<sup>4,5,28</sup>

...à l'endroit où le gène F9 thérapeutique est inséré<sup>4,5,20,29</sup>



### Plus de détails

L'ARN guide dirige l'enzyme Cas9 précisément vers un emplacement correspondant au sein de la séquence d'ADN. Ce n'est qu'à ce moment-là que l'enzyme Cas9 créera une petite ouverture pour que le nouveau gène puisse être inséré<sup>20</sup>



### Plus de détails

L'insertion expérimentale ciblée du gène basée sur la technique CRISPR génère une protéine de facteur IX identique à la protéine du facteur IX humain fonctionnelle d'origine naturelle<sup>4,5</sup>

L'insertion du gène F9 thérapeutique est conçue pour permettre à l'organisme de fabriquer le facteur IX fonctionnel en utilisant les instructions du gène thérapeutique<sup>3-5</sup>

# Ce que vous devez savoir

L'insertion ciblée d'un gène basée sur la technique CRISPR pour l'hémophilie B est expérimentale, et son efficacité et sa sécurité d'emploi n'ont été évaluées par aucune autorité réglementaire

## L'insertion expérimentale ciblée d'un gène basée sur la technique CRISPR pour l'hémophilie B...



**... s'appuie sur des bases solides** de recherche génétique qui continue d'évoluer et qui est actuellement évaluée dans le cadre d'études précliniques et d'essais cliniques<sup>27</sup>



**...ne peut actuellement être administrée qu'une seule fois.** Aujourd'hui, les vecteurs viraux utilisés comme traitement ne peuvent être introduits dans l'organisme qu'une seule fois car la réponse immunitaire de l'organisme peut les empêcher d'être délivrés à nouveau<sup>19</sup>



**...cible les cellules hépatiques** (cellules non reproductrices), de sorte que le gène thérapeutique et ses effets ne sont pas destinés à être transmis à la descendance<sup>4</sup>



**...comporte l'espoir d'être utilisée en pédiatrie**<sup>4,5</sup>



**...vise à représenter un traitement à vie** pour l'hémophilie B après l'administration d'une dose unique, sans, on l'espère, qu'un traitement de routine de substitution du facteur soit nécessaire<sup>4,5,19,29</sup>



### Plus de détails

*Si le traitement n'est pas efficace, les patients peuvent discuter avec leurs professionnels de santé de la possibilité de reprendre en toute sécurité leur traitement de routine antérieur ou d'autres options thérapeutiques qui n'utilisent pas de VAA<sup>4,5,27</sup>*



### Plus de détails

*L'insertion ciblée d'un gène basée sur la technique CRISPR peut être adaptée à un usage pédiatrique car la recherche translationnelle suggère que le traitement est durable même lorsque le foie continue à se développer<sup>4,5</sup>*

01. National Bleeding Disorder Foundation. Hemophilia B. <https://www.hemophilia.org/bleeding-disorders-a-z/types/hemophilia-b>. Accessed March 11, 2024.
02. National Organization for Rare Disorders, Inc. Hemophilia B. <https://rarediseases.org/rare-diseases/hemophilia-b/>. Accessed March 11, 2024.
03. American Society of Gene & Cell Therapy. Gene editing. <https://patienteducation.asgct.org/gene-therapy-101/gene-editing>. Accessed March 11, 2024.
04. Data on file. Regeneron Pharmaceuticals, Inc.
05. Sabin L. Novel approaches for gene-based therapies: Targeted gene insertion of Factor 9 as a potential durable treatment for hemophilia B. Lecture presented at: American Society of Hematology; 2023; San Diego, CA.
06. American Society of Gene & Cell Therapy. Hemophilia. <https://patienteducation.asgct.org/disease-treatments/hemophilia>. Accessed April 11, 2024.
07. Hastie E, et al. *Hum Gene Ther.* 2015;26(5):257–265
08. Wang D, et al. *Nat Rev Drug Discov.* 2019;18(5):358–378.
09. Guo N, et al. *J Adv Res.* 2022;40:135–152.
10. Glybera. Summary of Product Characteristics. UniQure biopharma; 2012.
11. US Food and Drug Administration. FDA approves novel gene therapy to treat patients with a rare form of inherited vision loss. <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-novel-gene-therapy-treat-patients-rare-form-inherited-vision-loss>. Accessed March 13, 2024.
12. Luxterna. Summary of Product Characteristics. Novartis Europharm Limited; 2018.
13. National Bleeding Disorder Foundation. FDA approves first gene therapy to treat adults with hemophilia B. <https://www.hemophilia.org/news/first-hemophilia-b-gene-therapy-approved-by-fda>. Accessed March 13, 2024.
14. Hemgenix. Summary of Product Characteristics. CSL Behring GmbH; 2023.
15. US Food and Drug Administration. FDA approves first gene therapy for patients with sickle cell disease. <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-first-gene-therapies-treat-patients-sickle-cell-disease>. Accessed March 13, 2024.
16. Casgevy. Summary of Product Characteristics. Vertex Pharmaceuticals Limited; 2024.
17. US Food and Drug Administration. FDA approves first gene therapy for adults with severe hemophilia A. <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-first-gene-therapy-adults-severe-hemophilia>. Accessed March 13, 2024.
18. Intellia Therapeutics. Intellia Therapeutics announces first patient dosed in the phase 3 MAGNITUDE study of NTLA-2001 as a single-dose CRISPR-based treatment for transthyretin amyloidosis with cardiomyopathy. <https://ir.intelliatx.com/news-releases/news-release-details/intellia-therapeutics-announces-first-patient-dosed-phase-3>. Accessed March 20, 2024.
19. American Society of Gene & Cell Therapy. Vectors 101. <https://patienteducation.asgct.org/gene-therapy-101/vectors-101>. Accessed March 13, 2024.
20. Asmamaw M, Zawdie B. Mechanism and applications of CRISPR/Cas-9-mediated genome editing. *Biologics.* 2021;15:353–361.
21. American Society of Gene & Cell Therapy. What is gene therapy? Accessed March 13, 2024.
23. Mietzsch M, et al. *Ann Rev Virol.* 2017;4(1):iii-v.
24. World Federation of Hemophilia. WFH gene therapy registry: Basics of hemophilia, gene therapy, and long-term data collection. Accessed April 11, 2024. <https://www1.wfh.org/publications/files/pdf-2212.pdf>
25. Kazemian P, et al. *Mol Pharm.* 2022;19(6):1669–1686.
26. Uddin F, et al. *Front Oncol.* 2020;10:1387.
27. American Society of Gene & Cell Therapy. How does gene editing work? Accessed March 13, 2024. [https://patienteducation.asgct.org/gene-therapy-101/gene-therapy-approaches](https://asgct.org/global/documents/patient-ed-infographics/gene-editing-infographic-(1).aspx?_ga=2.247343236.1282143957.1713453269-636341200.1705006481&_gl=1*pj-c2tr*_ga*NjM2MzQxMjAwLjE3MDUwMDY0ODE.*_ga_Q37QKR6TCJ*MTcxMzQ1MzI3OS4xOC4xLjE3MTM0NTM2MTkuMC4wLjA.*_ga_6FB6X4L6XF*MTcxMzQ1Mzl4MC4xOC4wLjE3MTM0NTM2MTkuNjAuMC4w</a></li><li>28. Tang J, et al. <i>Biomed Rep.</i> 2017;6(6):627–632.</li><li>29. American Society of Gene & Cell Therapy. Gene therapy approaches. <a href=). Accessed March 11, 2024.