

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

Pour la communauté de l'hémophilie B

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** du **gène du facteur 9 (F9)**^{1,2}

Les personnes atteintes d'hémophilie B ne produisent pas suffisamment de **facteur 9 de coagulation fonctionnel**²

Gène du facteur 9 (F9)



L'insertion du gène vise à apprendre à l'organisme comment produire le facteur de coagulation à long terme, sans qu'un traitement de routine de substitution du facteur soit nécessaire³

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 devrait³

Foie

L'insertion ciblée d'un gène basée sur la technique CRISPR est un type de modification génétique en cours d'étude pour l'hémophilie B. En ajoutant un **gène du facteur 9 thérapeutique**, l'organisme peut fabriquer lui-même le **facteur 9 de coagulation fonctionnel**³⁻⁵



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 9 par exemple chez les personnes atteintes 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 9 puisse être produit⁶

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

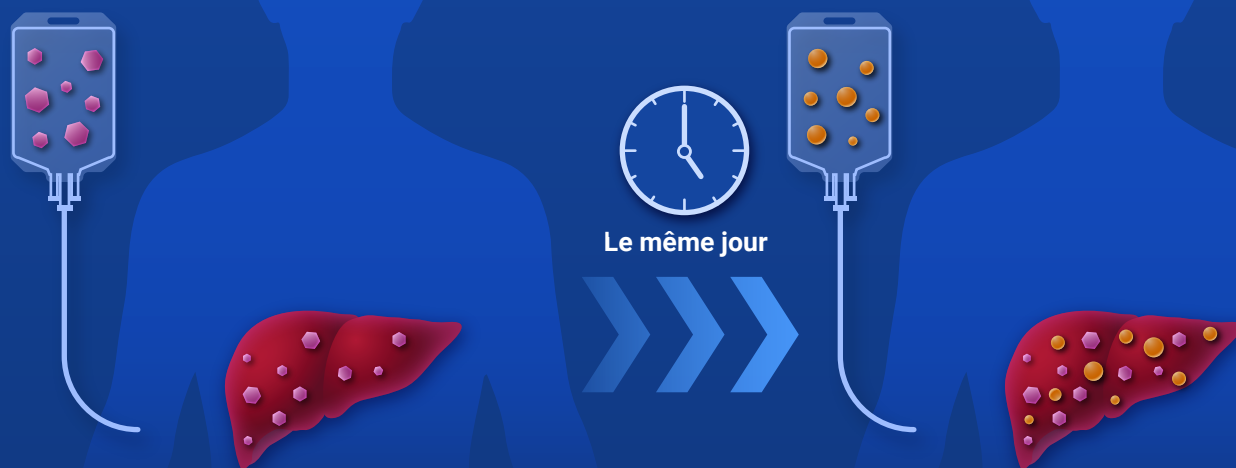


Insertion expérimentale ciblée d'un gène basée sur la technique CRISPR pour l'hémophilie B

L'insertion expérimentale ciblée d'un gène basée sur la technique CRISPR est un processus en deux étapes :^{4,5}

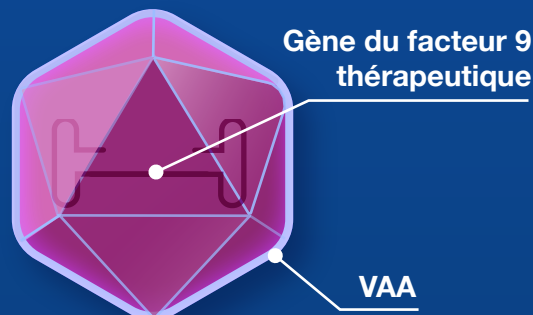
Étape 1 : Administration du **gène du facteur 9 thérapeutique** et de **CRISPR**

Le traitement est administré par perfusion IV et comprend deux composants qui sont délivrés aux cellules hépatiques cibles^{4,5}



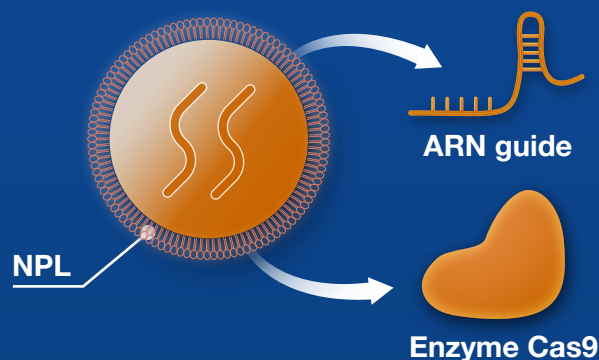
Tout d'abord, le **gène du facteur 9 thérapeutique** est délivré aux cellules hépatiques pour fournir les instructions nécessaires à la fabrication du **facteur 9 de coagulation**^{4,5,8,19}

Ensuite, **CRISPR** est administré. CRISPR est un outil précis qui permet l'insertion ciblée d'un gène à un emplacement spécifique au sein de l'ADN^{4,5,9}



Le **gène du facteur 9 thérapeutique** est délivré aux cellules hépatiques cibles à l'aide d'un vecteur viral appelé **virus adéno-associé (VAA)**, qui est naturellement efficace pour délivrer l'ADN^{4,5,8,20,21}

Les VAA ont été modifiés en supprimant et en remplaçant leur matériel génétique d'origine par le **gène du facteur 9 thérapeutique**^{8,19,21}



La technologie **CRISPR** comporte deux parties qui fonctionnent ensemble pour l'insertion du gène : un brin **d'ARN guide** et une **enzyme Cas9**^{3,9,22}

Des transporteurs spécialement conçus, appelés **nanoparticules lipidiques (NPL)**, sont des molécules à base de graisse qui permettent de transporter la technologie CRISPR à un emplacement précis dans le foie²³

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 **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^{4,5,24,25}

L'insertion expérimentale ciblée d'un gène basée sur la technique CRISPR est un processus en deux étapes :^{4,5}

Étape 2 : Insertion ciblée du gène du facteur 9 thérapeutique

Une fois à l'intérieur des cellules hépatiques, **CRISPR** est conçu pour créer une ouverture dans l'ADN à un endroit précis où le **gène du facteur 9 thérapeutique** peut être inséré^{4,5,25}

Tout d'abord, le brin d'**ARN guide** dirige précisément l'**enzyme Cas9** vers un emplacement correspondant au sein de la séquence d'ADN^{4,5,25,26}

Cas9

ARN guide

Gène du facteur 9 thérapeutique

Ensuite, l'**enzyme Cas9** crée une petite ouverture^{4,5,25}



Plus de détails

L'**ARN guide** dirige précisément l'**enzyme Cas9** 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 inséré²⁵

...à l'endroit où le **gène du facteur 9 thérapeutique** est inséré^{4,5,25,27}



L'ajout du gène F9 thérapeutique est conçu pour aider l'organisme à fabriquer le **facteur 9 fonctionnel** en utilisant les instructions du gène thérapeutique³⁻⁵

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 cliniques²⁶



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^{4,5,26}



...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 nouveau²⁴



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 de se développer^{4,5}



...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^{4,5}



...comporte l'espoir d'être utilisée en pédiatrie^{4,5}



...vise à représenter un traitement à vie pour l'hémophilie B après l'administration d'une dose unique, sans qu'un traitement de routine de substitution du facteur soit nécessaire^{4,5,24,26}

1. National Bleeding Disorder Foundation. Hemophilia B. <https://www.hemophilia.org/bleeding-disorders-a-z/types/hemophilia-b>. Accessed March 11, 2024.
2. National Organization for Rare Disorders. Hemophilia B. <https://rarediseases.org/rare-diseases/hemophilia-b/>. Accessed March 11, 2024.
3. American Society of Gene and Cell Therapy. Gene Editing. <https://patienteducation.asgct.org/gene-therapy-101/gene-editing>. Accessed March 11, 2024.
4. Regeneron. Data on file.
5. 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.
6. American Society of Gene and Cell Therapy. Hemophilia. <https://patienteducation.asgct.org/disease-treatments/hemophilia>. Accessed April 11, 2024.
7. Hastie E et al. *Hum Gene Ther*. 2015;26:257-265.
8. Wang D et al. *Nat Rev Drug Discov*. 2019;18(5):258-378.
9. 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.intelliact.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. Viral vector overview. [https://asgct.org/global/documents/patient-ed-infographics/sept-launch-website-material/viral_vector_overview-\(7\).aspx?_ga=2.48894181.291594531.1716920733-636341200.1705006481&_gl=1*1hm1908*_ga*NjM2MzQxMjAwLjE3MDUwMDY0ODE.*_ga_6FB6X4L6XF*MTcxNjkyMDczMy4yNS4wLjE3MTY5MjA3MzMuNjAuMC4w*_ga_Q37QKR6TCJ*MTcxNjkyMDczMy4yNS4wLjE3MTY5MjA3MzMuNjAuMC4wLjA](https://asgct.org/global/documents/patient-ed-infographics/sept-launch-website-material/viral_vector_overview-(7).aspx?_ga=2.48894181.291594531.1716920733-636341200.1705006481&_gl=1*1hm1908*_ga*NjM2MzQxMjAwLjE3MDUwMDY0ODE.*_ga_6FB6X4L6XF*MTcxNjkyMDczMy4yNS4wLjE3MTY5MjA3MzMuNjAuMC4w*_ga_Q37QKR6TCJ*MTcxNjkyMDczMy4yNS4wLjE3MTY5MjA3MzMuNjAuMC4wLjA). Accessed March 13, 2024.
20. American Society of Gene & Cell Therapy. What is gene therapy? https://asgct.org/global/documents/patient-ed-infographics/what-is-gene-therapy.aspx?_gl=1*mfgd0r*_ga*NjM2MzQxMjAwLjE3MDUwMDY0ODE.*_ga_Q37QKR6TCJ*MTcxNjkyMDczMy4yNS4wLjE3MTY5MjA4NTUuMC4wLjA.*_ga_6FB6X4L6XF*MTcxNjkyMDczMy4yNS4wLjE3MTY5MjA4NTUuNjAuMC4w*_ga=2.48290405.291594531.1716920733-636341200.1705006481. Accessed March 13, 2024.
21. Mietzsch M, Agbandje-McKenna M. *Ann Rev Virol*. 2017;4(1):iii-v.
22. Uddin F, et al. *Front Oncol*. 2020;10:1387.
23. Kazemian P, et al. *Mol Pharmaceutics*. 2022;19(6):1669-1686.
24. American Society of Gene and Cell Therapy. Vectors 101. <https://patienteducation.asgct.org/gene-therapy-101/vectors-101>. Accessed March 13, 2024.
25. Asmamaw M, Zawdie B. *Biologics: Targets and Therapy*. 2021;15:353-361.
26. American Society of Gene and Cell Therapy. How does gene editing work? [https://asgct.org/global/documents/patient-ed-infographics/gene-editing-infographic-\(1\).aspx?_gl=1*whqa23*_ga*NjM2MzQxMjAwLjE3MDUwMDY0ODE.*_ga_Q37QKR6TCJ*MTcxNjkyMDczMy4yNS4wLjE3MTY5MjA3MzMuNjAuMC4wLjA.*_ga_6FB6X4L6XF*MTcxNjkyMDczMy4yNS4wLjE3MTY5MjA3MzMuNjAuMC4w*_ga=2.54655592.291594531.1716920733-636341200.1705006481](https://asgct.org/global/documents/patient-ed-infographics/gene-editing-infographic-(1).aspx?_gl=1*whqa23*_ga*NjM2MzQxMjAwLjE3MDUwMDY0ODE.*_ga_Q37QKR6TCJ*MTcxNjkyMDczMy4yNS4wLjE3MTY5MjA3MzMuNjAuMC4wLjA.*_ga_6FB6X4L6XF*MTcxNjkyMDczMy4yNS4wLjE3MTY5MjA3MzMuNjAuMC4w*_ga=2.54655592.291594531.1716920733-636341200.1705006481). Accessed March 13, 2024.
27. American Society of Gene and Cell Therapy. Gene Therapy Approaches. <https://patienteducation.asgct.org/gene-therapy-101/gene-therapy-approaches>. Accessed March 11, 2024.