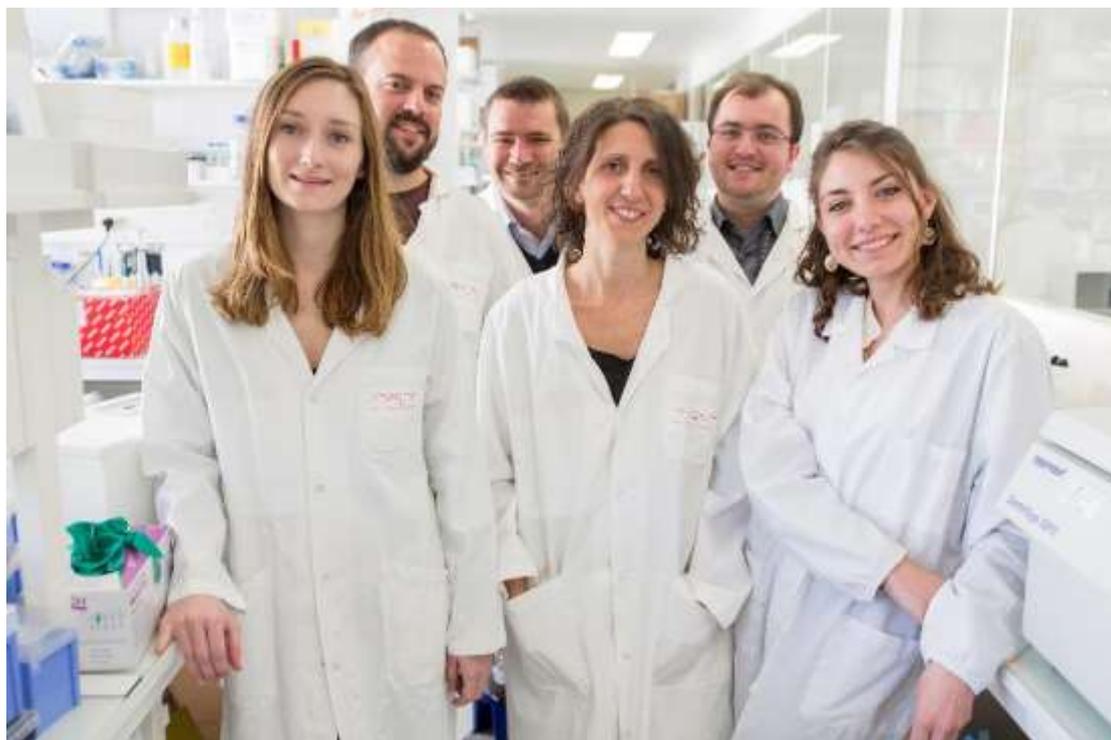


Communiqué de presse  
Paris, 25 avril 2018

## Découverte d'une thérapie d'avenir pour les hémoglobinopathies : L'hémoglobine foetale réactivée par CRISPR-Cas9

Grâce à la technique d'édition génomique CRISPR-Cas9, des chercheurs de l'Inserm, de l'hôpital Necker-Enfants malades-AP-HP, et de l'Université Paris Descartes au sein de l'Institut *Imagine* ont réussi à réactiver un gène qui pourrait améliorer l'aspect des globules rouges des malades atteints d'hémoglobinopathies telles que la drépanocytose et la bêta-thalassémie. Les équipes d'Annarita Miccio, chercheuse Inserm, du Pr. Marina Cavazzana AP-HP et Isabelle André-Schmutz, chercheuse Inserm font état de cette nouvelle piste de recherche et de traitement des  $\beta$ -hémoglobinopathies dans la revue *Blood*.



Equipe d'Annarita Miccio, (au centre), dans leur laboratoire *Imagine*  
photo : Institut *Imagine*/Huguette&Prosper

**Des millions de personnes sont touchées par les formes sévères de ces maladies dans le monde.** Elles se caractérisent par une altération de l'expression du gène codant pour la globine- $\beta$  : l'un des composants essentiels de l'hémoglobine. Ces altérations peuvent mener à un défaut d'expression de la globine- $\beta$ , comme dans le cas des  $\beta$ -thalassémies, ou par une agrégation de l'hémoglobine en fibrilles conduisant à la déformation des globules rouges, dans le cas de la drépanocytose.

**Le laboratoire d'Annarita Miccio, chercheuse Inserm, s'est tout particulièrement intéressé aux mécanismes de réactivation de l'hémoglobine foetale.** Cette

hémoglobine a la particularité de comporter, en lieu et place de la globine- $\beta$ , une autre globine, appelée globine- $\gamma$ , qui n'est exprimée qu'au cours du développement fœtal.

La plupart des patients souffrant de  $\beta$ -hémoglobinopathies disposent d'une forme non altérée du gène codant pour cette protéine. **Sa réactivation chez les patients thalassémiques et drépanocytaires permettrait de remplacer la globine- $\beta$  mutée par la globine- $\gamma$ . Ce changement conduirait à une amélioration sensible de l'état des globules rouges observée pour ces maladies et donc des symptômes associés** (douleurs liées aux crises vaso-occlusives dans la drépanocytose ou correction de l'anémie dans les deux maladies).

Les résultats montrent que certaines séquences génétiques responsables du blocage de l'expression de la globine- $\gamma$  peuvent être modifiées, notamment une séquence d'ADN qui freine la production de globine  $\gamma$  après la phase de développement fœtal. Sa suppression, à l'aide des « ciseaux génétiques » CRISPR/Cas9, **réactive la synthèse de globine- $\gamma$  à des taux suffisants pour être envisagés à l'avenir en protocole thérapeutique.** Cette étude améliore également l'état des connaissances sur le mécanisme de régulation de l'expression des globines  $\gamma$  à  $\beta$  au cours de notre développement.

Elle contribue également au **développement de protocoles thérapeutiques curatifs pour ces maladies dont la majorité des traitements actuels demeurent symptomatiques et très lourds** pour les patients.

#### En chiffres :

**La bêta-thalassémie et la drépanocytose affecteraient à elles seules près de 100 millions de personnes porteuses saines ou malades dans le monde.** 60 000 nouveaux cas de  $\beta$ -thalassémie et 300 000 de drépanocytose sont diagnostiqués chaque année à l'échelle mondiale.

Outre la forte mortalité observée, les formes moins sévères affectent considérablement la qualité de vie de ces patients et leur prise en charge représente un coût très important pour les systèmes de santé.

Dans les pays en développement, où ces maladies ont l'incidence la plus élevée, les  $\beta$ -hémoglobinopathies représentent un enjeu de santé publique majeur.

#### Bêta-thalassémie :

- 90 millions de personnes concernées dans le monde, environ 288 000 malades
- 60 000 nouveaux cas diagnostiqués chaque année.

Vichinsky EP: Changing patterns of thalassemia worldwide. Ann N Y Acad Sci 2005 et "Gene Therapy in Patients with Transfusion-Dependent  $\beta$ -Thalassemia"

Alexis A. Thompson, et al. <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1705342>

#### Drépanocytose :

- 43 millions de personnes dans le monde porteuses de l'allèle S moyennement affectées. Global Burden of Disease Study 2013, Collaborators (22 August 2015), The Lancet.

- **4,4 millions de patients homozygotes dans le monde, donc très malades.** GBD 2015 Disease and Injury Incidence and Prevalence, Collaborators. (8 October 2016), The Lancet.
- 300 000 nouveau-nés diagnostiqués drépanocytaires dans le monde chaque année.
- 114 000 morts dans le monde en 2015. GBD 2015 Mortality and Causes of Death, Collaborators. (October 8, 2016), The Lancet.

[Induction of fetal hemoglobin synthesis by CRISPR/Cas9-mediated editing of the human  \$\beta\$ -globin locus.](#)

Chiara Antoniani, Vasco Meneghini, Annalisa Lattanzi, Tristan Felix, Oriana Romano, Elisa Magrin, Leslie Weber, Giulia Pavani, Sara El Hoss, Ryo Kurita, Yukio Nakamura, Thomas J. Cradick, Ante S. Lundberg, Matthew Porteus, Mario Amendola, Wassim El Nemer, Marina Cavazzana, Fulvio Mavilio and Annarita Miccio

**A propos de l'Institut *Imagine* :**

Figurant parmi les premiers pôles européens de recherche, de soins et d'enseignement sur les maladies génétiques, l'Institut Imagine sur le campus de l'Hôpital Necker-Enfants malades AP-HP, a pour mission de les comprendre et les guérir. L'Institut rassemble 900 des meilleurs médecins, chercheurs et personnels de santé dans une architecture créatrice de synergies. C'est ce continuum inédit d'expertises, associé à la proximité des patients, qui permet à Imagine de faire des découvertes au bénéfice des malades.

Les quelques 9000 maladies génétiques recensées touchent 35 millions de patients en Europe, et près de 3 millions en France, où l'on compte chaque année 30 000 nouveaux cas. Près de 60 % des enfants reçus en consultation repartent sans diagnostic génétique et 90 % des maladies génétiques n'ont pas encore de traitement curatif. Face à cette problématique majeure de santé publique, le défi est double : diagnostiquer et guérir. [www.institutimagine.org](http://www.institutimagine.org)

**À propos de l'AP-HP :** L'AP-HP est un centre hospitalier universitaire, acteur majeur de la recherche clinique en France et en Europe mondialement reconnu. Ses 39 hôpitaux accueillent chaque année 10 millions de personnes malades : en consultation, en urgence, lors d'hospitalisations programmées ou en hospitalisation à domicile. Elle assure un service public de santé pour tous, 24h/24, et c'est pour elle à la fois un devoir et une fierté. L'AP-HP est le premier employeur d'Île-de-France : 95 000 personnes – médecins, chercheurs, paramédicaux, personnels administratifs et ouvriers – y travaillent.

<http://www.aphp.fr>

Sur le laboratoire d'Annarita Miccio à l'Institut *Imagine*, sur le campus de l'Hôpital Necker-Enfants malades AP-HP, Inserm, Université Paris Descartes : <http://institutimagine.org/fr/la-recherche/25-laboratoires-de-recherche/154-chromatin-and-gene-regulation-during-development.html>

**Contacts presse :**

Béatrice Parinello-Froment, [beatriceparinello@bpfconseil.com](mailto:beatriceparinello@bpfconseil.com), 06 63 72 16 06

Pauline Rodrigue-Moriconi, [pauline.rodrigue@institutimagine.org](mailto:pauline.rodrigue@institutimagine.org), 06 77 23 71 19