



## Généthon, lauréat du Prix Galien France Une reconnaissance exceptionnelle du travail accompli par ses équipes au service de l'innovation thérapeutique

**La 43<sup>ème</sup> édition du Prix Galien France a récompensé Généthon, le 4 octobre dernier, pour ses traitements innovants de thérapie génique contre les maladies rares. Une première pour un laboratoire créé et développé par une association de malades et de statut non lucratif !**

Ce prix constitue une reconnaissance exceptionnelle du travail accompli par les équipes de Généthon et par l'AFM-Téléthon au service de l'innovation thérapeutique de pointe. Il est également le fruit de la mobilisation exceptionnelle des donateurs et des partenaires du Téléthon pendant toutes ces années. Une bonne raison de consacrer un nouveau reportage au Généthon et de faire le point sur l'étendue de son expertise et ses avancées majeures pour le traitement des maladies rares...

### Un laboratoire unique au monde de par sa nature et son financement

Fondé en 1990 par l'AFM-Téléthon et financé à 90% par les dons du Téléthon, Généthon a pour seul objectif de mettre à la disposition des malades des traitements innovants de thérapie génique. De fait, depuis sa création, plusieurs défis majeurs ont déjà été relevés et ses équipes ont réussi à se reconverter à chaque nouvelle étape du processus de *drug discovery* : de la recherche la plus fondamentale en génétique humaine à la production de médicaments pour les essais cliniques aujourd'hui.

Après avoir joué un rôle pionnier dans le décryptage du génome humain (publication des premières cartes du génome humain entre 1992 et 1996) et activement contribué à la découverte des gènes responsables des maladies génétiques, Généthon se dédie aujourd'hui à la conception, au développement et à la production des médicaments de thérapie génique. Il est aujourd'hui l'un des principaux centres internationaux de R&D préclinique et clinique de la thérapie génique pour les maladies rares. Un tour de force que lui envierait bien des entreprises de biotechnologies !

### Une capacité d'innovation remarquable et de nombreux projets

Aujourd'hui, à Généthon, plus de 230 experts - chercheurs, pharmaciens,

médecins, ingénieurs spécialistes de la bioproduction et techniciens - allient leurs compétences pour mettre à la disposition des malades les traitements de thérapie génique. Trois avancées majeures témoignent de la capacité d'innovation de Généthon pour le traitement des maladies rares d'origine génétique :

→ Pour une forme de dystrophie musculaire (la myopathie des ceintures de type 2C) liée à un déficit de la protéine  $\gamma$ -sarcoglycane, le développement et l'évaluation clinique d'un produit thérapeutique génique basé sur un vecteur de type « AAV » a constitué le premier essai clinique de phase I de ce type mené à son terme et a permis d'évaluer la sécurité d'utilisation de ce vecteur.

→ Dans la dystrophie musculaire de Duchenne, le Laboratoire a mis en place une approche dite de « saut d'exon », qui consiste à intervenir sur l'ARN messager des patients de façon à restaurer la production d'une protéine (la dystrophine) dans une forme plus courte mais fonctionnelle. Cette approche a généré l'obtention de données pré-cliniques d'efficacité prometteuses.

→ Une thérapie génique *ex vivo* utilisant un vecteur de type lentivirus a pu être développée pour le syndrome de Wiskott Aldrich. Ciblant les cellules souches hématopoïétiques, ce produit thérapeutique vise à restaurer la protéine WAS déficiente. Il est aujourd'hui en cours d'évaluation clinique dans une étude internationale multicentrique.

Généthon mène ainsi actuellement deux projets de thérapie génique en phase d'essai clinique, quatre en phase pré-clinique et plusieurs autres au stade recherche. Ces programmes développés en interne ou dans le cadre de partenariats, portent sur des pathologies neuromusculaires, du système immunitaire, oculaires et sur d'autres pathologies rares.

Citons pour exemples, parmi les maladies faisant l'objet de projets cliniques en cours de développement :

- Granulomatose Septique Chronique (déficit immunitaire) : un essai clinique multicentrique international promu par



© Christophe Hargoues/AFM

Généthon devrait démarrer d'ici fin 2012. En France, en Angleterre, en Suisse et en Allemagne, les équipes cliniques prêtes à inclure les patients recevront le médicament de thérapie génique produit à Généthon.

- Neuropathie Optique Héritaire de Leber (maladie génétique rare de la vue, due à une anomalie d'un gène mitochondrial avec perte brutale de la vision centrale) : un essai de thérapie génique mené avec l'Institut de la Vision devrait démarrer en 2013.

- Myopathie de Duchenne : Généthon a joué un rôle pionnier pour démontrer l'intérêt de la stratégie de saut d'exon pour la myopathie de Duchenne. Aujourd'hui Généthon pilote, avec l'Institut de Myologie, une étude préclinique de grande envergure impliquant également le pôle Atlantic Gene Therapies. L'essai clinique est programmé pour fin 2013 début 2014. Bien d'autres projets sont par ailleurs au stade du développement pré-clinique : maladie de Crigler Najjar (maladie génétique rare du foie), amyotrophie spinale infantile (maladie neuromusculaire), déficit immunitaire combine sévère RS SCID...

### Des réseaux collaboratifs avec des centres d'excellence et les meilleures équipes internationales

Généthon a créé des réseaux de compétences avec les meilleurs spécialistes pour accélérer la recherche et le développement de traitements de thérapie génique :

#### → Le réseau pour les déficits immunitaires :

Parmi les premiers essais cliniques internationaux pour le traitement par thérapie génique de maladies rares, les études portant sur le syndrome de Wiskott-Aldrich et la Granulomatose Chronique ont permis de fédérer autour de Généthon des compétences et expertises mondiales malgré des contraintes réglementaires parfois différentes. Les équipes de Généthon, de l'hôpital Necker-Enfants Malades à Paris, du Great Ormond Street Hospital à Londres, du Children's Hospital à Boston, de l'Hôpital Universitaire et de l'Institut Georg-Speyer-Haus à Francfort, et de l'Hôpital Pédiatrique de Zurich, travaillent en étroite collaboration pour évaluer l'efficacité de ces thérapies innovantes.

#### → Le réseau «Thérapie Génique de l'œil» :

Co-piloté par Généthon, le Pr José Alain SAHEL de l'Institut de la Vision et le Dr Fabienne ROLLING de l'unité Inserm UMR-S 649 (« vecteurs viraux et transfert de gènes *in vivo* », Nantes), le réseau « Thérapie Génique de l'œil » rassemble les spécialistes choisis parmi les meilleurs

en France et en Suisse. Son objectif est de mettre au service des projets les plus prometteurs, les ressources, les compétences et les plates-formes technologiques de Généthon : savoir-faire en matière d'expérimentation cellulaire et animale, préparation des dossiers réglementaires de demande d'essai clinique, conception de produit thérapeutique et production selon les normes pharmaceutiques. Le réseau entend également permettre le partage d'expérience entre porteurs de projets et accélérer le développement pré-clinique et clinique de ces travaux afin de raccourcir le délai de mise à disposition des traitements pour les patients.

### - Programme ADNA (Avancées Diagnostiques pour de Nouvelles Approches thérapeutiques) :

Soutenu par OSEO, le programme ADNA, coordonné par l'Institut Merieux, vise au développement de la médecine personnalisée dans le domaine des maladies infectieuses, des cancers et des maladies génétiques, en mettant à la disposition des acteurs de santé des outils novateurs dans le domaine du bio-diagnostic et des nouvelles thérapies. Généthon y mène deux projets de développement de médicaments pour des pathologies neuromusculaires et deux projets technologiques (bioproduction et biomarqueurs).

Concluons en précisant que Généthon est également membre de l'Institut des Biothérapies des Maladies Rares dont l'objectif est d'accélérer la mise à disposition de traitements innovants pour les malades. Cet Institut unique au monde dispose de près de 25 000 m<sup>2</sup> de laboratoires à Paris, Evry, Nantes, et fédère quelque 650 chercheurs, spécialistes R&D, experts du développement clinique, issus de quatre laboratoires créés et financés par l'AFM-Téléthon :

- Généthon, spécialiste de la thérapie génique pour les maladies rares ;
- I-Stem, spécialiste des cellules souches et de la thérapie cellulaire des maladies monogéniques ;
- l'Institut de Myologie, spécialiste de la recherche et du traitement des maladies du muscle ;
- Atlantic Gene Therapies, le pôle nantais de thérapie génique pour les maladies rares.

En unissant ces quatre centres de recherche leaders internationaux des biothérapies, l'Institut des Biothérapies regroupe toutes les compétences et savoir-faire de pointe, de la recherche de concepts fondamentaux à leur application en clinique chez l'Homme. Il participe aujourd'hui à 19 essais thérapeutiques en cours ou en développement : des essais de thérapie génique, thérapie cellulaire, pharmacogénétique ou pharmacologie classique...

**Pour en savoir plus :**  
[www.genethon.fr](http://www.genethon.fr)  
[www.institut-biotherapies.fr](http://www.institut-biotherapies.fr)



© Christophe Hargoues/AFM