

COMMUNIQUÉ DE PRESSE

28 juin 2022

L'Institut *Imagine* va coordonner un projet subventionné par Horizon Europe sur les approches d'édition du génome pour traiter la drépanocytose.

L'institut hospitalo-universitaire *Imagine* (Inserm, AP-HP, Université Paris Cité), également labellisé Institut Carnot, va coordonner un projet financé par Horizon Europe, le programme cadre de financement de la recherche et de l'innovation de l'Union européenne pour la période 2021-2027. Le projet "EDITSCD", porté par Annarita Miccio, directrice de laboratoire à l'Institut *Imagine*, a été sélectionné dans l'appel " Outils et technologies pour une société saine (2021) : thérapies avancées de nouvelle génération pour traiter les maladies très répandues et à forte morbidité dont les besoins médicaux ne sont pas satisfaits". Ce projet, qui implique huit partenaires universitaires et industriels*, vise à évaluer l'efficacité et la sécurité des approches d'édition du génome pour la drépanocytose. Il bénéficiera d'un financement de la Commission européenne de 6 001 250 euros et d'un cofinancement de 917 485 euros du Secrétariat d'État suisse à l'éducation, à la recherche et à l'innovation.

(*) Institut *Imagine* (France), Annarita Miccio ; Ospedale San Raffaele SRL (Italy), Giuliana Ferrari ; Universitaetsklinikum Freiburg (Germany), Claudio Mussolino, Toni Cathomen ; Bar Ilan University (Israel), Ayal Hendel; Inserm (France), Mario Amendola ; Eidgenössische Technische Hochschule Zuerich (Switzerland) Jacob Corn, Astrazeneca AB (Sweden), Marcello Maresca ; Eatris Eric (Netherlands), Anton Ussi

Approches innovantes de thérapie génique pour la drépanocytose

La drépanocytose est la maladie génétique la plus courante, avec 350 000 nouveaux cas diagnostiqués chaque année dans le monde. Elle se traduit par une anémie sévère, des crises extrêmement douloureuses, un risque accru d'infections et une perte progressive des fonctions de certains organes. La drépanocytose affecte l'hémoglobine, le principal composant des globules rouges, qui transporte l'oxygène dans le sang, et est causée par une mutation du gène de la β -globine, codant l'un des constituants clés de l'hémoglobine. Les seuls traitements curatifs à ce jour sont la transplantation de cellules souches sanguines (hématopoïétiques) provenant de la moelle osseuse d'un donneur sain (une approche limitée par le manque de donneurs compatibles, soit moins de 30% des cas seulement), et, toujours à titre expérimental, le transfert de gènes par lentivirus. Les autres traitements disponibles réduisent les symptômes et la douleur mais ne ciblent pas la cause de la maladie.

L'équipe d'Annarita Miccio et les membres du consortium portant le projet développent des méthodologies de pointe en matière de thérapie génique pour les troubles hématologiques, utilisant des techniques d'édition du génome. Le projet bénéficiera de cette expertise, avec des approches innovantes fondées sur les ciseaux moléculaires CRISPR-Cas9, utilisées spécifiquement pour la drépanocytose, avec deux objectifs : réactiver l'expression de l'hémoglobine fœtale, naturellement produite avant la naissance, afin de compenser le déficit en hémoglobine adulte fonctionnelle, ou bien corriger directement la mutation causant la drépanocytose.

Collaborer pour évaluer l'efficacité et la sécurité de ces approches

Les données cliniques et de recherche suggèrent que les cellules souches hématopoïétiques de la drépanocytose, cibles de la thérapie génique, sont caractérisées par une charge mutationnelle élevée, un stress oxydatif et l'expression de gènes inflammatoires.

"Pour ce projet, nous avons réuni une équipe multidisciplinaire composée de huit partenaires issus de sept pays. Grâce à leurs expertises, nous souhaitons mieux comprendre les mécanismes moléculaires et cellulaires qui sous-tendent les dysfonctionnements des cellules souches hématopoïétiques dans la drépanocytose. Nous voulons également évaluer l'impact des approches d'édition du génome établies et nouvelles sur les propriétés des cellules souches hématopoïétiques et sur l'intégrité de leur génome. Nous espérons que cette étude posera les bases d'une stratégie de thérapie génique améliorée pour traiter la drépanocytose et fournira des outils et des protocoles de bonnes pratiques pour les thérapies fondées sur l'édition du génome. S'adressant in fine aux patients, il est important pour nous d'établir au sein du projet un dialogue autour de ces nouvelles thérapies avec les communautés de patients. Pour cela, le réseau de référence européen sur les maladies hématologiques rares (ERN-EuroBloodNet) accompagnera notre consortium dans des actions orientées vers les patients, et soutiendra les activités de diffusion de ces stratégies innovantes », explique Annarita Miccio, coordinatrice du projet.

Répondre aux besoins européens en matière de santé et d'innovation

Ce projet est financé par Horizon Europe, le programme cadre de recherche et d'innovation de l'Union européenne, qui vise à accroître la visibilité de la recherche et de l'innovation européennes de pointe et à attirer et mobiliser des talents. Les projets soutenus devront contribuer à une Europe plus innovante, résiliente, compétitive et saine.

"L'Institut Imagine, avec ses partenaires, est fier de son implication dans cet ambitieux programme d'excellence européen. Élargir les collaborations au niveau européen est l'une de nos priorités. Horizon Europe rassemble les acteurs clés de l'innovation technologique et thérapeutique, issus des secteurs de l'industrie, de la recherche académique et de la santé, pour accélérer le développement scientifique, trouver des traitements, et finalement contribuer à une meilleure santé. Mobilisés à travers des projets multidisciplinaires et multi-partenaires, ces acteurs démontrent l'importance des collaborations entre les secteurs public et privé pour contribuer collectivement, à l'échelle européenne, au développement de traitements innovants pour des maladies qui représentent des véritables enjeux de santé publique", conclut le Pr Stanislas Lyonnet, directeur de l'Institut Imagine.

► À propos de l'Institut Imagine

Sur le campus de l'hôpital Necker-Enfants malades AP-HP, *Imagine* est le premier centre de recherche, de soins et d'enseignement sur les maladies génétiques. Avec pour mission de les comprendre et les guérir, l'Institut, labellisé IHU et Institut Carnot, rassemble 1 000 des meilleurs médecins, chercheurs et personnels de santé dans une architecture créatrice de synergies conçue par Bernard Valéro et Jean Nouvel. 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 quelque 7 000 maladies génétiques recensées touchent 30 millions de patients en Europe, et près de 3 millions en France, où l'on compte chaque année 30 000 nouveaux cas. Près de 50% des enfants reçus en consultation repartent sans diagnostic génétique et 85% 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/fr

► À propos de l'AP-HP

Premier centre hospitalier et universitaire (CHU) d'Europe, l'AP-HP et ses 39 hôpitaux sont organisés en six groupements hospitalo-universitaires (AP-HP. Centre - Université de Paris ; AP-HP. Sorbonne Université ; AP-HP. Nord - Université de Paris ; AP-HP. Université Paris Saclay ; AP-HP. Hôpitaux Universitaires Henri Mondor et AP-HP. Hôpitaux Universitaires Paris Seine-Saint-Denis) et s'articulent autour de cinq universités franciliennes. Etroitement liée aux grands organismes de recherche, l'AP-HP compte quatre instituts hospitalo-universitaires d'envergure mondiale (ICM, ICAN, IMAGINE, FOReSIGHT) et le plus grand entrepôt de données de santé (EDS) français. Acteur majeur de la recherche appliquée et de l'innovation en santé, l'AP-HP détient un portefeuille de 650 brevets actifs, ses cliniciens chercheurs signent chaque année plus de 10000 publications scientifiques et plus de 4000 projets de recherche sont aujourd'hui en cours de développement, tous promoteurs confondus. L'AP-HP a obtenu en 2020 le label Institut Carnot, qui récompense la qualité de la recherche partenariale : le Carnot@AP-HP propose aux acteurs industriels des solutions en recherche appliquée et clinique dans le domaine de la santé. L'AP-HP a également créé en 2015 la Fondation de l'AP-HP pour la Recherche afin de soutenir la recherche biomédicale et en santé menée dans l'ensemble de ses hôpitaux.

<http://www.aphp.fr>

► À propos d'Université Paris Cité

Université Paris Cité est une université de recherche intensive pluridisciplinaire au cœur de la capitale, qui se hisse au meilleur niveau international grâce à sa recherche, à la diversité de ses parcours de formation, à son soutien à l'innovation, et à sa participation active à la construction de l'espace européen de la recherche et de la formation. Université Paris Cité est composée de trois Facultés (Santé, Sciences et Sociétés et Humanités), d'un établissement-composante, l'Institut de physique du globe de Paris et d'un organisme de recherche partenaire, l'Institut Pasteur. Université Paris Cité compte 63 000 étudiants, 7 500 enseignants-chercheurs et chercheurs, 2700 personnels administratifs et techniques, 21 écoles doctorales et 119 unités de recherche.

www.u-paris.fr

► À propos de Bar-Ilan University

Bar-Ilan University, founded in 1955, is one of Israel's leading institutions of higher education, with nine faculties that are active partners in the country's national science and technology initiatives. The university's milestone achievements in the sciences and humanities and all fields of human endeavor have made an indelible imprint on the landscape of the State of Israel.

A microcosm of Israeli society, Bar-Ilan has a diverse student body of close to 19,000. Serving as a bridge between Israel's diverse sectors, Bar-Ilan University, with its multicultural campus environment, provides a singular forum for free thought and open discussion.

► À propos d'EATRIS

EATRIS, the European Research Infrastructure for Translational Medicine, is one of the leading permanent European infrastructures for translational sciences. The infrastructure provides access to excellent academic expertise and facilities across Europe to accelerate early medicine development and advance promising medical research for the benefit of patients. EATRIS is active in the preclinical and very early clinical phases of the development of medicines, diagnostics and vaccines. Central to its mission is to support the development of innovative next generation therapies including cell and gene therapy products. This is achieved by facilitating the development of safer and more efficient next generation tools, protocols and approaches to gene therapy which is the goal of the EDITSCD project. EATRIS is a non-profit organisation based in Amsterdam, NL, supported by 14 European countries and representing 127 leading academic and non-profit biomedical research institutions. EATRIS collaborates with a wide range of users and stakeholders, including academia, SMEs and large pharma/biotech, as well as patient organisations and research funding organisations. www.eatris.eu

► À propos d'ETH Zurich – Where the future begins

Freedom and individual responsibility, entrepreneurial spirit and open-mindedness: ETH Zurich stands on a bedrock of true Swiss values. Our university for science and technology dates back to the year 1855, when the founders of modern-day Switzerland created it as a centre of innovation and knowledge. At ETH Zurich, students discover an ideal environment for independent thinking, researchers a climate which inspires top performance. Situated in the heart of Europe, yet forging connections all over the

world, ETH Zurich is pioneering effective solutions to the global challenges of today and tomorrow.

► **À propos du Medical Center – University of Freiburg**

With roughly 14,000 employees, the Medical Center – University of Freiburg is among the largest university medical centers in Germany. Around 1,700 doctors and more than 3,900 nurses provide care to more than 90,000 inpatients and around 820,000 outpatients per year. The Medical Center – University of Freiburg engages in research, teaching, and healthcare as its core responsibilities, always with the goal of offering its patients treatment informed by the latest scientific findings – today and in the future. www.uniklinik-freiburg.de

► **À propos d’Ospedale San Raffaele SRL**

IRCCS Ospedale San Raffaele is a university and research hospital established in 1971, capable of offering specialised care for the most complex medical conditions. In 1972, the hospital was officially recognised as a research hospital (Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico, IRCCS), and in 2012 it became part of Gruppo San Donato. With over 60 clinical units and 100 research laboratories, IRCCS Ospedale San Raffaele combines both clinical and scientific activities through a translational approach whereby discoveries made in the laboratory inform clinical practice and research is driven by clinical needs.

Contacts

Agence PRPA, Diane Rabuat – diane.rabuat@prpa.fr – 06 24 15 72 55

Institut *Imagine*, Gautier Cariou – gautier.cariou@institutimagine.org – 01 42 75 47 22

Marie de Bazelaire, Directrice de la Communication