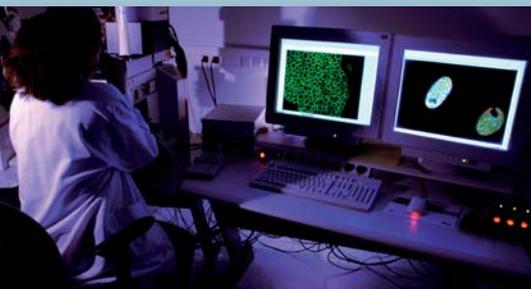


Des traitements
de thérapie génique
pour les maladies rares



Créé en 1990 et financé par l'**AFM-Téléthon**, le laboratoire Généthon, pionnier du déchiffrement du génome humain et de la découverte des gènes responsables des maladies génétiques, est maintenant dédié à la conception, au développement et à la production de **médicaments de thérapie génique pour les maladies rares**.

A Généthon, plus de 230 chercheurs, pharmaciens, médecins, ingénieurs spécialistes de la bioproduction et techniciens allient leurs compétences afin **de mettre à la disposition des patients atteints de maladies rares ces traitements innovants. Des traitements qui permettent également de tracer de nouvelles voies thérapeutiques pour les maladies fréquentes.**

En 2012, Généthon a reçu le prix GALIEN France de la Recherche Pharmaceutique, pour ses traitements innovants en thérapie génique.

En 2013, Généthon a obtenu le statut d'établissement pharmaceutique accordé par l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament (ANSM) pour son centre de production, Généthon BioProd.

Les projets thérapeutiques

A l'origine d'une maladie génétique, il y a un gène défectueux qui empêche la production normale d'une protéine indispensable au bon fonctionnement de la cellule. La thérapie génique consiste à introduire un gène normal dans la cellule malade afin de lui permettre de fabriquer la protéine manquante ou déficiente. Le gène-médicament est amené dans les cellules au moyen de transporteurs appelés «vecteurs» qui sont le plus souvent des composants inoffensifs de virus reconstitués en laboratoire.

Généthon mène plusieurs essais cliniques de thérapie génique en France et à l'étranger, ainsi qu'un ensemble de projets à divers stades de développement préclinique.

Ces projets développés en interne ou dans le cadre de partenariats, portent sur des pathologies neuromusculaires, du système immunitaire, oculaires, du foie et du système nerveux central.

LES ESSAIS CLINIQUES EN COURS

Essai clinique international de phase I/II pour le syndrome de Wiskott-Aldrich

Le syndrome de Wiskott-Aldrich est un déficit immunitaire. Le pronostic vital est très réservé pour les enfants qui en sont atteints. La thérapie génique qui a déjà permis de traiter d'autres déficits immunitaires héréditaires représente donc un espoir majeur pour les jeunes malades. L'essai clinique en cours est issu des travaux menés à Généthon par l'équipe du Dr Anne Galy (unité mixte Généthon-Inserm).

Cet essai, dont Généthon est le promoteur en Europe, est mené :

- En France, à l'hôpital Necker-Enfants malades, Paris ;
- En Grande-Bretagne, au Great Ormond Street Hospital, Londres ;
- Aux Etats-Unis, au Children's Hospital, Boston.

Essai clinique multicentrique international de phase I/II pour la granulomatose septique chronique

La granulomatose septique chronique est une maladie héréditaire due à l'altération de l'activité des phagocytes, les rendant incapables de détruire les micro-organismes (bactéries, champignons,...) pénétrant dans l'organisme. Cette pathologie se caractérise par la survenue, dès les premières années de la vie, d'infections sévères, récurrentes et profondes, résistantes aux traitements, et d'une hyper inflammation causant la formation de granulomes et amenant à des complications tissulaires.

Cet essai, dont Généthon est le promoteur, est mené parallèlement :

- En France, à l'hôpital Necker-Enfants malades, Paris ;
- En Grande-Bretagne, au Great Ormond Street Hospital, Londres ;
- En Allemagne, à l'hôpital Universitaire, Francfort ;
- En Suisse, au University Children's Hospital, Zurich.

Essai de Phase I/II pour la Neuropathie Optique Héréditaire de Leber

La Neuropathie Optique Héréditaire de Leber est une maladie génétique rare de la vue, due à une anomalie d'un gène mitochondrial, qui entraîne une perte de la vision centrale brutale, asymétrique, généralement entre 15 et 30 ans. Il n'existe aucun traitement efficace actuellement pour cette maladie. Ce projet est issu des travaux originaux du Dr Marisol Corral-Debrinski et du Pr José-Alain Sahel (Institut de la Vision, Paris). Il a été mené jusqu'au stade préclinique dans le cadre d'une collaboration avec Généthon, et la société Gensight en assure le développement clinique en partenariat avec Généthon et l'Institut de la Vision.

L'étude clinique est en cours.



LES ESSAIS EN PRÉPARATION

Essai de Phase I/II pour la dystrophie musculaire de Duchenne

Généthon a joué un rôle pionnier pour démontrer l'intérêt de la stratégie de saut d'exon pour la dystrophie musculaire de Duchenne. Cette dystrophie musculaire est la plus grave des maladies en rapport avec un déficit de la dystrophine, protéine qui permet aux muscles de résister à l'effort : sans elle, les fibres musculaires dégénèrent. Elle frappe chaque année en France 150 à 200 nouveaux jeunes garçons. Aujourd'hui, Généthon pilote, avec l'Institut de Myologie (Paris) et le pôle Atlantic Gene Therapies de Nantes, une étude préclinique de grande envergure. Son résultat sera déterminant pour l'essai chez l'Homme.

Essai de Phase I/II pour l'anémie de Fanconi

L'anémie de Fanconi est une maladie génétique rare affectant les cellules souches du sang et qui conduit à une insuffisance médullaire, des anomalies congénitales et une prédisposition au cancer. Ce projet est réalisé en collaboration avec l'équipe de J.Bueren (CIEMAT, Madrid), et celle du Pr Juan Sevilla (Hopital Jesus del Nino, Madrid), dans le cadre du consortium européen Eurofanconlen.



Innover pour Guérir

Généthon mène également des travaux devant déboucher sur des essais cliniques dans les années à venir, notamment :

- Pour des maladies neuromusculaires :

En complément du projet de thérapie par saut d'exon, Généthon développe un traitement pour *la myopathie de Duchenne*, par transfert du gène de la microdystrophine, en collaboration avec l'Institut de Myologie (Paris) et le Royal Holloway University (Londres).

En collaboration avec les équipes américaines de l'University of Washington à Seattle et de Harvard Medical School à Boston, Généthon a démontré l'efficacité d'une thérapie génique dans un modèle canin de *la myopathie myotubulaire*. Le traitement a permis de corriger les symptômes de la pathologie et de prolonger la survie des animaux traités. Sur la base de ces résultats, Généthon collabore avec Audentes Therapeutics, société de biotechnologies spécialisée dans le développement de traitements dans les maladies rares du muscle, pour mettre en place un essai clinique. Cette maladie génétique rare et sévère de la musculature squelettique affecte les garçons qui manifestent dès la naissance une hypotonie et une faiblesse musculaire généralisées.

En collaboration avec l'Institut de Myologie (Paris), Généthon mène un projet de développement sur *l'amyotrophie spinale infantile sévère*, maladie génétique rare, qui se caractérise par une perte des neurones moteurs de la moelle épinière conduisant à l'atrophie des muscles des membres et du tronc. Elle touche indifféremment filles ou garçons, dès la naissance.

Enfin, plusieurs travaux de recherche sont menés portant sur *les myopathies des ceintures et les calpainopathies*.

- Pour des pathologies du foie et d'autres maladies métaboliques : *le syndrome de Crigler-Najjar* est une maladie causée par la déficience d'une enzyme du foie qui empêche l'élimination de la bilirubine, substance neurotoxique. Un produit est en cours de développement, et cette approche pourra être appliquée à d'autres maladies du foie.

- Pour des déficits immunitaires et pathologies du sang

- Pour des maladies du Système Nerveux Central : En collaboration avec l'AP-HP et le CEA, Généthon participe à la mise au point d'un traitement de thérapie génique pour *la maladie de Huntington*, maladie neurodégénérative héréditaire caractérisée par des mouvements involontaires choréiques, des troubles comportementaux, des troubles psychiatriques et une démence.



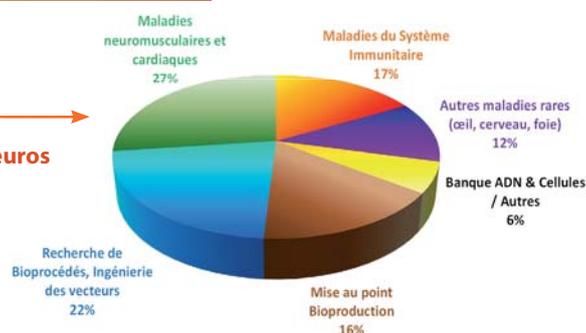
Avec **Généthon BioProd***, son centre de production, aboutissement de 20 années de recherche d'excellence,

Généthon dispose d'une capacité unique au monde pour la bioproduction de produits de thérapie génique pour les maladies rares.

*Construit avec le soutien du Conseil Régional d'Ile de France, du Conseil Général de l'Essonne et de Genopole.

CHIFFRES CLÉS

Budget global Généthon 2013 : 31,4 Millions d'euros



230 collaborateurs, spécialistes du développement de produit de biothérapie : chercheurs, ingénieurs, pharmaciens, médecins, spécialistes du développement clinique,...

- 10.000 m² de laboratoires ;
- 21 nouveaux brevets déposés depuis 2010 ;
- plus de 1.000 publications scientifiques depuis 1991 ;
- 5.000 m² dédiés à la bioproduction et au contrôle dont 2.500 m² de laboratoires classés et confinés ;
- 4 suites de production de vecteurs, soit une capacité de produire de plus de 20 lots cliniques par an, à pleine capacité.



Généthon, membre de l'Institut des Biothérapies des maladies rares, au cœur de partenariats nationaux et internationaux

Pour accélérer la recherche et faire émerger les médicaments de demain, Généthon mène une politique de collaborations internationales avec de nombreux laboratoires en Europe, aux Etats-Unis ou au Japon.

Généthon coordonne ou participe également à un certain nombre de réseaux nationaux ou internationaux, lui permettant d'assurer les plus hauts standards de développement préclinique et clinique pour chaque pathologie.



www.pgt-consortium.fr

Le Consortium Préindustriel des vecteurs de Thérapie Génique (PGT)

Ce consortium est financé par l'ANR dans le cadre du programme «Investissements d'Avenir». Réunissant quatre acteurs de premier plan dans le domaine de la thérapie génique et de la bioproduction en France : **Généthon** et **GenoSafe** localisés à Evry et d'autre part **Atlantic BIO GMP (ABG-EFS)** et le **CHU** de Nantes, il a pour ambition de jouer un rôle central au plan international pour la production des vecteurs de thérapie génique indispensables aux essais cliniques, de plus en plus nombreux dans ce domaine thérapeutique. Son objectif est double : accélérer le développement de modes de production de vecteurs aux normes pharmaceutiques et répondre à la demande croissante de vecteurs thérapeutiques indispensables aux essais cliniques pour les maladies rares qui se multiplient dans le monde.



www.net4cgd.eu

Le Consortium Net4CGD réseau pour les déficits immunitaires

Net4CGD est un projet européen qui s'inscrit dans le cadre du programme FP7 de la Commission Européenne. Net4CGD se concentre sur le développement clinique d'un nouveau médicament orphelin en thérapie génique qui peut rapidement devenir une nouvelle option thérapeutique pour les patients atteints de la forme liée à l'X de la granulomatose septique chronique (CGD). Le consortium Net4CGD se compose de 11 institutions européennes partenaires et il est coordonné par le Généthon.

Le réseau « Thérapie Génique de l'œil » (TGO)

Co-piloté par **Généthon**, le Pr José-Alain Sahel (**Institut de la Vision**) et le Dr Fabienne Rolling (**Inserm**), ce réseau permet d'accélérer le développement clinique des projets thérapeutiques pour les maladies oculaires rares en fournissant un accès de 1^{er} rang aux plateformes d'excellence. Il rassemble une trentaine des meilleurs spécialistes en France et en Suisse.



Programme ADNA (Avancées Diagnostiques pour de Nouvelles Approches thérapeutiques)

Soutenu par Bpifrance, le programme ADNA, coordonné par l'**Institut Mérieux**, entend contribuer 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. Au sein de ce programme, Généthon mène **des projets de développement de médicaments pour des pathologies neuromusculaires ainsi que des projets technologiques** (bioproduction et biomarqueurs).

GENETHON

1 bis, rue de l'Internationale
BP 60
91002 Evry cedex – France
Tél : 01 69 47 28 28
www.genethon.fr

