

Guide destiné aux familles pour mieux comprendre l'approche par la thérapie génique pour la MPS IIIA proposée par Lysogene

La thérapie génique proposée par Lysogene est une nouvelle forme de thérapie, expérimentale, qui cible la cause de la mucopolysaccharidose de type IIIA (MPS IIIA), aussi connue sous le nom de syndrome de Sanfilippo de type A.

Dans la MPS IIIA, le gène codant pour l'enzyme, appelé N-sulfoglucosamine sulfohydrolase (SGSH), est déficient et les enfants souffrant de cette maladie ne peuvent décomposer une substance se trouvant dans le corps appelée héparane sulfate.

L'accumulation du héparane sulfate affecte les fonctions normales du corps, en particulier celles du cerveau.



QU'EST-CE QUE LA THÉRAPIE GÉNIQUE ?

La thérapie génique est une technique expérimentale qui utilise des gènes pour traiter ou prévenir une maladie. Dans le cas de la MPS IIIA, le gène SGSH défectueux est compensé par l'apport d'une copie fonctionnelle du gène. L'objectif de cette compensation est que l'organisme puisse produire suffisamment d'enzyme pour ralentir ou stopper la progression de la maladie.

Un virus inactivé est utilisé comme vecteur pour apporter des copies saines du gène dans les cellules du corps. Les propres gènes de ce virus, normalement responsables de l'infection virale, sont supprimés et remplacés par le gène SGSH, ce virus est donc rendu inoffensif. De façon naturelle, différents virus sont plus ou moins aptes à pénétrer dans différentes cellules du corps. Le virus AAVrh10, utilisé par Lysogene, a été choisi pour la thérapie génique de la MPS IIIA parce qu'il se propage particulièrement bien dans le cerveau. Des études ont démontré que les cellules traitées avec cette approche de thérapie génique sont capables de produire l'enzyme manquante et de la sécréter pour d'autres cellules¹.

COMMENT EST-ELLE APPLIQUÉE ?

La meilleure façon d'administrer cette thérapie génique, afin de limiter les effets néfastes de la MPS IIIA sur le cerveau, est de l'administrer directement dans cet organe². Cela est dû au fait que notre cerveau est protégé par ce que l'on appelle la « barrière hémato-encéphalique ». Cette dernière empêche les substances indésirables dans le sang de pénétrer dans le cerveau. Si l'enzyme était produite ailleurs dans le corps ou administrée directement dans le sang, cette barrière empêcherait que l'enzyme pénètre dans le cerveau. Pour cette raison, l'administration de la thérapie génique est pratiquée par un chirurgien, sous anesthésie générale et ainsi, permet d'initier la production de l'enzyme et de limiter les atteintes neurologiques de la maladie dans le cerveau.

EST-CE QUE LA THÉRAPIE GÉNIQUE, ADMINISTRÉE DIRECTEMENT DANS LE CERVEAU, A ÉTÉ DÉJÀ TESTÉE DANS LA MPS IIIA ?

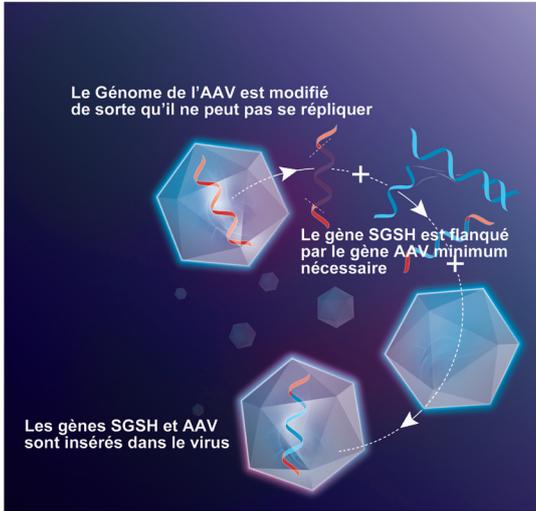
Lysogene a réalisé un essai clinique de phase I/II³ avec quatre enfants atteints de MPS IIIA, dont les résultats ont été rapportés par le professeur Marc Tardieu dans « Journal of Human Gene Therapy »⁴. Jusqu'à présent, les enfants ont été suivis pendant quatre ans après le traitement. Aucun risque important n'a été associé à l'injection ou à la présence durable de la thérapie génique. Des traitements similaires ont été également utilisés dans d'autres maladies sur un petit nombre d'enfants sans problème. La thérapie génique, délivrée directement dans le cerveau, a également été étudiée dans des maladies plus répandues, telles que les tumeurs cérébrales, la maladie d'Alzheimer, la maladie de Parkinson ou la maladie de Huntington⁵.

Actuellement, Lysogene envisage de réaliser un nouvel essai clinique, avec une nouvelle génération de produit. Plus de détails seront disponibles en temps voulu.

COMMENT LA THÉRAPIE GÉNÉRIQUE FONCTIONNE-T-ELLE POUR TRAITER LA MPS IIIA ?

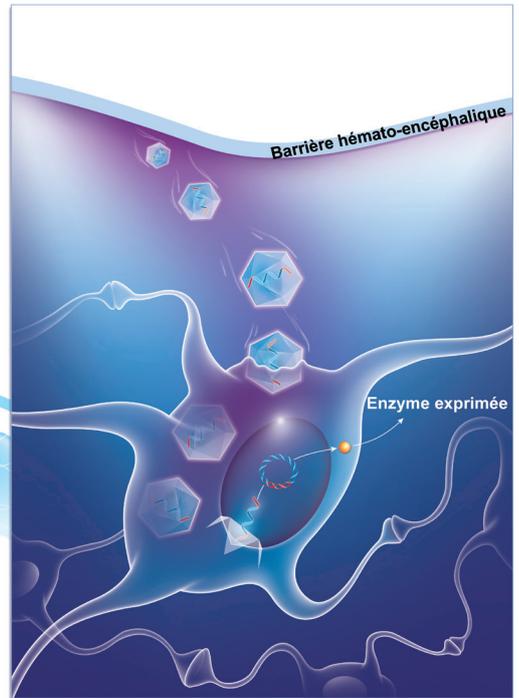
La thérapie générique est administrée à l'enfant.

2



1 Le gène SGSH normal est inséré dans le virus « inactivé » AAVrh.10.

1



3 Le vecteur pénètre dans les cellules cérébrales et délivre le gène fonctionnel.

4 La thérapie se propage à d'autres cellules du cerveau permettant la production et la sécrétion de l'enzyme.

4

QUAND PEUT-ON S'ATTENDRE À VOIR DES CHANGEMENTS POSSIBLES APRÈS L'ADMINISTRATION DE LA THÉRAPIE GÉNÉRIQUE ?

L'objectif de la thérapie générique est de stopper la progression de la maladie chez l'enfant recevant le traitement. Les enfants seront surveillés de très près par des examens, environ tous les six mois, ce qui nous permettra d'évaluer l'évolution de la maladie et du système nerveux grâce notamment à des tests neurocognitifs et à l'imagerie cérébrale.

EST-CE QUE LA THÉRAPIE GÉNÉRIQUE DOIT ÊTRE RÉPÉTÉE ?

La thérapie générique est conçue pour être réalisée en une seule et unique administration. Grâce aux expériences précliniques existantes, nous savons que, lorsqu'une enzyme est présente dans le cerveau, les cellules du cerveau se mettent à fonctionner normalement, c'est-à-dire à décomposer l'héparane sulfate. Cet effet a une très longue durée, de plus de huit ans⁶, mais nous ne savons pas encore s'il dure « pendant toute la vie ».

Ce document a été développé par Lysogene et est fourni en tant que ressource d'information uniquement, et ne doit pas être utilisé ou invoqué pour des fins de diagnostic ou de traitement. Cette information ne doit pas être utilisée comme un substitut pour une consultation médicale ou des conseils professionnels.

[1] Winner IK, Beard H, Hassiotis S et al. A pre-clinical study evaluating AAVrh10-based gene therapy for Sanfilippo syndrome. *Hum Gene Ther* 2016.

[2] Rosenberg JB, Sondhi D, Rubin DG et al. Comparative Efficacy and Safety of Multiple Routes of Direct CNS Administration of Adeno-Associated Virus Gene Transfer Vector Serotype rh.10 Expressing the Human Arylsulfatase A cDNA to Nonhuman Primates. *Hum Gene Ther Clin Dev* 2014;25:164-177.

[3] Pour plus d'information générale sur les études cliniques, voir [ClinicalTrials.gov](https://www.clinicaltrials.gov) - clinical trial phases (<https://www.nlm.nih.gov/services/ctphases.html>).

[4] Tardieu M, Zerah M, Husson B, et al. *Human Gene Therapy*. 2014 Jun;25(6):506-16.

[5] Hocquemiller M, Giersch L, et al. AAV based gene therapy for CNS diseases. *Hum Gene Ther*. 2016 Jun 7.

[6] Hadaczek P, Eberling JL, Pivirotto P et al. Eight years of clinical improvement in MPTP-lesioned primates after gene therapy with AAV2-hAADC. *Mol Ther* 2010;18:1458-1461.