

# Généthon

## Des traitements de thérapies innovantes

### Dossier de Presse

**Contacts presse :**

AFM-Téléthon - Stéphanie Bardon / Géraldine Broudin / Gaëlle Monfort  
Tél : 01 69 47 29 01/ 06 45 15 95 87 - [presse@afm.genethon.fr](mailto:presse@afm.genethon.fr)

Membre de :

# Généthon, acteur majeur de la thérapie génique pour les maladies rares

---

Créé en 1990 par l'AFM-Téléthon, Généthon a pour mission de mettre à la disposition des malades des traitements innovants de thérapie génique. Après avoir joué un rôle pionnier dans le décryptage du génome humain (publication des premières cartes du génome humain entre 1992 et 1996), Généthon est aujourd'hui un des principaux centres internationaux de recherche et développement préclinique et clinique de la thérapie génique pour les maladies rares.

## Généthon, un laboratoire unique

Généthon a relevé des défis majeurs depuis sa création. Il a réussi à se reconvertir à chaque étape successive sur le chemin du médicament : de la recherche la plus fondamentale en génétique humaine à la production de médicaments pour les essais cliniques aujourd'hui. Pionnier du déchiffrement du génome humain et de la découverte des gènes responsables des maladies génétiques, il se dédie aujourd'hui à **la conception, au développement et à la production de médicaments de thérapie génique pour les maladies rares**. Un tour de force que lui envierait bien des entreprises de biotechnologies. Il est surtout allé là où les laboratoires pharmaceutiques n'investissent pas : les thérapies innovantes (la thérapie génique) et les maladies rares qui concernent des populations trop restreintes pour les industriels. Créé par une association de malades et parents de malades, financé à 80 % par les dons du Téléthon, Généthon est un laboratoire à but non lucratif dont le seul objectif est la mise à disposition de traitements pour les malades. Il a été récompensé en 2012 par le Prix Galien France (catégorie « Médicaments destinés aux maladies rares – les thérapies cellulaires et les thérapies géniques »).

## Généthon, le défi de la thérapie génique

Aujourd'hui, à Généthon, plus de 230 experts (chercheurs, pharmaciens, médecins, ingénieurs spécialistes de la bioproduction et techniciens) allient leurs compétences afin de **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 », qui 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 type de vecteur.
- Dans la dystrophie musculaire de Duchenne, la mise en place d'une approche dite de « saut d'exon », consistant 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 permis l'obtention de données précliniques d'efficacité prometteuses.
- La mise au point d'une thérapie génique *ex vivo* pour le syndrome de Wiskott Aldrich avec un vecteur de type lentivirus ciblant les cellules souches hématopoïétiques pour restaurer la protéine WAS déficiente. Ce produit thérapeutique est aujourd'hui en cours d'évaluation clinique dans une étude internationale multicentrique.

Généthon mène actuellement deux essais cliniques internationaux de thérapie génique, ainsi que plusieurs projets en phase préclinique ou au stade de la recherche. Ces projets développés en interne ou dans le cadre de partenariats avec des équipes externes, portent sur des pathologies neuromusculaires, du système immunitaire, oculaires et sur d'autres pathologies rares.

*2 essais cliniques internationaux en cours :*

- **Granulomatose Septique Chronique** (déficit immunitaire). Un essai clinique multicentrique international promu par Généthon a démarré en Grande-Bretagne début 2013. 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.
- **Syndrome de Wiskott-Aldrich** (déficit immunitaire). Généthon a réalisé les essais pré-cliniques et coordonne un essai clinique international se déroulant en France, en Grande Bretagne, ainsi qu'aux Etats Unis. Le traitement est basé sur le transfert de gène ex vivo utilisant un vecteur lentiviral introduit dans les cellules souches hématopoïétiques du patient.

*Exemples d'essais à venir :*

- **Neuropathie Optique Héréditaire 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 et la société Gensight devrait démarrer fin 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 2014.
- **Anémie de Fanconi**. Généthon participe à la préparation du premier essai européen sur l'anémie de Fanconi qui a pour objectif de corriger l'anomalie génétique dans les cellules souches hématopoïétiques des patients.

D'autres projets sont au stade du développement préclinique : maladie de Crigler Najjar (maladie génétique rare du foie), amyotrophie spinale infantile (maladie neuromusculaire), déficit immunitaire combiné sévère RS SCID, maladie de Huntington...

### **Des réseaux collaboratifs avec des centres d'excellence et les meilleures équipes internationales pour aller plus vite vers les traitements**

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 gène *in vivo*, Nantes), 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 plateformes 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. Son objectif est également de permettre le partage d'expérience entre porteurs de projets et d'accélérer le développement préclinique et clinique de ces projets afin de raccourcir le délai de mise à disposition de ces traitements pour les patients.
- **Programme ADNA (Avancées Diagnostiques pour de Nouvelles Approches thérapeutiques)**. Soutenu par OSEO, 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 2 projets de développement de médicaments pour des pathologies neuromusculaires et 2 projets technologiques (bioproduction et biomarqueurs).

### **Généthon est membre de l'Institut des Biothérapies des Maladies Rares**

L'Institut des Biothérapies des Maladies Rares rassemble quatre laboratoires créés et financés par l'AFM-Téléthon dont l'objectif est d'accélérer la mise à disposition de traitements innovants pour les malades. Cet Institut unique au monde fédère 650 chercheurs, spécialistes de R&D, experts du développement clinique, issus de quatre laboratoires :

- **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.**

#### **Chiffres-clés**

#### **L'Institut de Biothérapies, c'est une force de frappe unique :**

- > Impulsée par une association de malades
- > 60,5 millions d'euros financés aux deux-tiers par l'AFM-Téléthon
- > 650 chercheurs, techniciens, médecins, ingénieurs, de la conception et de l'évaluation des produits de biothérapie, de la bioproduction, du développement clinique ou des affaires réglementaires, les fonctions supports...
- > Près de 25 000 m<sup>2</sup> de laboratoires à Paris, Evry et Nantes

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

# Généthon Bioprod, une capacité de production de médicaments de thérapie génique unique au monde

---

Pour répondre aux besoins croissants de médicaments de thérapie génique de grade clinique pour les essais chez l'homme (i.e. aux normes des Bonnes Pratiques de Fabrication, BPF), Généthon a créé Généthon Bioprod. **Unique au monde, ce centre est dédié à la production de vecteurs de thérapie génique, en quantité et qualité suffisantes pour les essais cliniques pour les maladies rares.** Généthon Bioprod accélère ainsi le développement des premiers traitements de thérapie génique et leur mise à disposition des malades.

Pour définir les besoins au niveau des locaux et de l'équipement, puis construire ce centre spécialisé de haute technologie - Généthon Bioprod -, Généthon a bénéficié de son expérience acquise précédemment. En effet, dès 2006, **Généthon a été le premier laboratoire non pharmaceutique à recevoir de l'ANSM l'autorisation de produire des lots destinés aux essais cliniques, au sein de son premier** Établissement de Thérapie Génique et Cellulaire (ETGC) de 1 500 m<sup>2</sup> ; au sein de ce bâtiment Généthon a déjà produit des lots de vecteurs pour des essais cliniques, notamment l'essai de thérapie génique concernant le syndrome de Wiskott-Aldrich. Toutefois, au bout de quelques années les capacités de l'ETGC se sont révélées insuffisantes pour répondre aux besoins rapidement croissants des projets et des chercheurs.

## Une capacité de production jamais atteinte

Avec près de 5 000 m<sup>2</sup> dédiés à la bioproduction et au contrôle de produits de thérapie génique, Généthon Bioprod réunit tous les équipements et toutes les expertises pour la fabrication très spécifique des produits de thérapie génique. Ceux-ci résultent de l'association entre un gène, principe actif du produit, et un transporteur ou « vecteur » permettant au gène de pénétrer les cellules cibles de la personne malade afin de restaurer leur bon fonctionnement. Lors des premiers essais cliniques, quelques dizaines de patients testent le traitement afin de s'assurer de sa tolérance et de mesurer son efficacité. Pour cette étape, la quantité de vecteurs à produire est sans commune mesure avec celle nécessaire aux tests « précliniques » (chez l'animal). **Pour soigner un homme, il faut 3 500 fois plus de vecteurs que pour soigner une souris !** Généthon Bioprod a été construit pour accomplir ce saut non seulement quantitatif mais aussi qualitatif, puisque le centre répond aux normes BPF (Bonnes Pratiques de Fabrication) permettant l'administration des produits à l'Homme.

L'objectif de Généthon Bioprod est de parvenir à produire **plus de vingt lots cliniques** par an qui pourront être fournis pour des essais en France mais aussi à l'étranger. Aucune routine dans cette activité car, derrière ces chiffres, se cache une très grande diversité de production. Chaque vecteur médicament est, en effet, spécifique d'une maladie. La myopathie de Duchenne, les dystrophies des ceintures, la rétinite pigmentaire ou les maladies du système immunitaire ne peuvent pas être soignées avec un seul et même produit. Le centre devra donc être en capacité d'élaborer et de produire une grande diversité de vecteurs-médicaments pour répondre aux besoins. De plus, la quantité de vecteurs-médicaments sera également très différente d'une maladie à l'autre. Au cours des essais cliniques le nombre de patients à tester varie de quelques-uns à plusieurs dizaines d'individus. Une production « sur-mesure » est à mettre en place pour chaque essai.

## Un financement original

La construction de Généthon BioProd a duré plus d'un an avec **un budget de 28,5 millions d'euros, financés à hauteur de 8 millions d'euros par le Conseil régional d'Ile de France, 7 millions d'euros par le Conseil Général de l'Essonne, 8 millions d'euros par Genopole® et 5,5 millions d'euros par l'AFM-Téléthon.**

Une fois le site pleinement opérationnel, l'AFM-Téléthon financera les équipes et le fonctionnement du laboratoire de production de vecteurs-médicaments pour un montant de 5 à 8 millions d'euros par an. **Ce financement récurrent sera assuré par l'AFM-Téléthon grâce aux dons du Téléthon.**

### EN BREF

- 5 000 m<sup>2</sup> dédiés à la bioproduction et au contrôle de produits de thérapie génique pour les essais cliniques dont 2 500 m<sup>2</sup> de laboratoires classés et confinés
- 4 suites de production BPF et 2 suites de répartition aseptique en isolateurs (Classe A)
- Production de plus de 20 lots cliniques par an à pleine capacité
- Conception du bâtiment suivant des objectifs H.Q.E (Haute Qualité Environnementale)
- Jusqu'à 1 000 litres de culture en bioréacteurs pour les produits de type AAV par lot
- Jusqu'à 100 litres de culture en bioréacteurs pour les produits de type lentivirus par lot
- 15 centrales de traitement d'air pour assurer un niveau de pureté du processus dans des conditions d'extrême stérilité ; l'air à l'intérieur des zones est de 100 000 à 500 000 fois plus propre que l'air ambiant
- 3 km de gaines circulaires
- 60 experts de la bioproduction, pharmaciens, ingénieurs et techniciens experts

## Les différentes étapes de production

Pour mettre au point des traitements de thérapie génique pour l'homme, il faut pouvoir produire des vecteurs en quantités très importantes. Cela relève d'un processus complexe et extrêmement sécurisé.

Pour produire des vecteurs, on utilise des « cellules usines », spécialement développées pour être capables, si on leur donne les bons éléments, de fabriquer des médicaments de thérapie génique.



Première étape : **on va cultiver les « cellules-usines » dans des bio-réacteurs** dont la contenance va, aujourd'hui, jusqu'à 200 litres et dans lesquelles les cellules se multiplient dans un liquide nutritif spécifique (« milieu de culture »).



Deuxième étape : Les cellules se multiplient dans un milieu de culture et plusieurs paramètres sont contrôlés au cours de cette étape. Il faut environ 2 semaines pour fabriquer suffisamment de cellules.



Troisième étape : c'est le top départ. **On donne aux cellules le signal pour fabriquer des bio-médicaments.** Pour ce faire, on leur fournit un programme sous forme de morceau d'ADN ou de virus-architecte en fonction du procédé choisi, qui leur donne toutes les informations nécessaires pour construire le bio-médicament. Il faut compter entre trois et six jours pour cette phase.



Quatrième étape. **Il faut maintenant récupérer et purifier les bio-médicaments : c'est la purification.** Cela se passe dans une colonne de chromatographie, qui retient les bio-médicaments et laisse passer les déchets cellulaires. Puis on verse un liquide pour décrocher ces molécules médicaments. A la sortie, on récupère 4 litres de produit pour 200 litres de production. Une fois concentrés, ces 4 litres se résument à 200 ml, que l'on va diviser en ampoules de 2 ml. L'opération prend au total environ 3 jours.



Cinquième étape : **ces ampoules sont contrôlées par le département contrôle qualité,** qui aura également, dès réception et à chaque étape de la fabrication, contrôlé très strictement et de manière permanente chaque composant. C'est ce bio-médicament, répondant aux exigences réglementaires, qui sera administré aux malades dans le cadre d'essais cliniques.

# Généthon, une aventure exceptionnelle

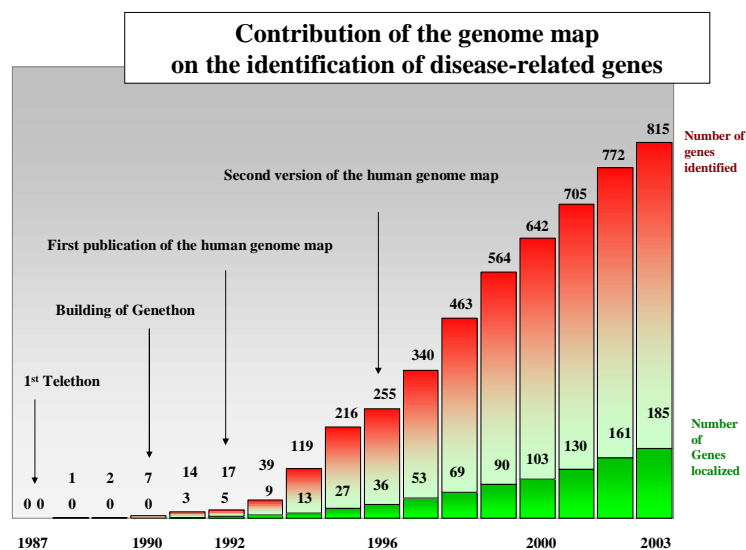
## Dates clés et faits marquants

Créé en 1990 par l'AFM-Téléthon et financé à 80 % par les dons du Téléthon, Généthon est un laboratoire unique au monde de par sa nature et son financement :

- **Un laboratoire créé par une association de malades et financé par la générosité publique à travers l'élan populaire annuel du Téléthon français** : l'exemple unique d'un laboratoire ayant relevé des défis majeurs grâce à un financement aussi fragile.
- **Un laboratoire qui réussit à se reconvertir à chaque étape successive sur le chemin du médicament** : de la recherche la plus fondamentale en génétique humaine (les cartes) à la production de médicaments pour les essais cliniques aujourd'hui.
- Et aujourd'hui, il devient **le premier établissement pharmaceutique à but non lucratif**.

### Des défis relevés avec succès !

- **Une première mondiale : les premières cartes du génome humain, 5 ans avant les prévisions américaines plus avancées**. Ces cartes sont le point de départ du séquençage de la totalité du génome humain qui s'est achevé en 2003. Jean Weissenbach est resté le scientifique le plus cité en biologie moléculaire et génétique pendant 10 ans, entre 1994 et 2004, avec plus de 21.000 citations dans les publications scientifiques, se référant principalement à la carte génétique de Généthon. Les 5 264 marqueurs microsatellites de cette carte, étiquetés « AFM » en hommage à l'association, ont été incorporés dans les nombreuses cartes qui ont suivi.
- **L'accélération de la découverte des gènes responsables de plusieurs centaines de maladies génétiques héréditaires** : maladies neuromusculaires, formes autosomiques dominantes des paraplégies spastiques, génodermatoses, sclérose en plaques, psoriasis, épilepsies, schizophrénie, maladie maniaco-dépressive, glaucome juvénile, cardiomyopathies hypertrophiques familiales, syndrome d'Aicardi-Gouttières, syndrome branchio-oto-rénal...



- La plus importante collection d'ADN et de cellules d'Europe pour les maladies génétiques



humaines : 236 000 échantillons, provenant de 73 000 individus et concernant 413 maladies.

- Une Genetic Valley à la française, Genopole® : la réussite scientifique de Généthon et son essaimage sur Evry avec la création des centres nationaux de séquençage et de génotypage est à l'origine de la création de Genopole®.
- 3000 lots de vecteurs de thérapie génique fournis à des équipes de recherche françaises ou internationales par le réseau international (GVPN) entre 1998 et 2002. Les vecteurs fournis (lentivirus, adénovirus, AAV, plasmides) ont permis de travailler sur plus de 80 maladies génétiques et acquises. Le savoir-faire dans la production de vecteurs pour les travaux pré-cliniques s'est répandu dans les laboratoires.
- L'ouverture de nouvelles voies pour la chirurgie du gène (saut d'exon par AAV-U7).
- Le 1<sup>er</sup> laboratoire non pharmaceutique à recevoir l'autorisation, délivrée par l'ANSM, de produire et de contrôler de lots de vecteurs de thérapie génique destinés aux essais cliniques.
- Le lancement en 2006 d'un 1<sup>er</sup> essai de thérapie génique pour une dystrophie musculaire des ceintures, la gamma-sarcoglycanopathie (publication des résultats le 11 janvier 2012 dans la revue Brain).
- Le lancement en 2010 d'un 1<sup>er</sup> essai international multicentrique (Paris, Londres, Boston) pour un déficit immunitaire, le syndrome de Wiskott-Aldrich.
- Fin 2010 : inauguration du bâtiment Généthon Bioprod.
- **La nouvelle réglementation du 22 mars 2011** permet à Généthon (statut associatif) de solliciter le statut d'établissement pharmaceutique pour son nouveau centre de production : Généthon Bioprod.
- 4 octobre 2012 : Généthon reçoit le Prix Galien France 2012 pour ses traitements innovants de thérapie génique.
- 2013 : installation des équipes à Généthon Bioprod, le plus important centre au monde de production de médicaments de thérapie génique pour les essais cliniques de phase I/II.
- **Juin 2013 : Généthon obtient le statut d'Etablissement Pharmaceutique pour Généthon BioProd.**

Plus d'informations sur [www.genethon.fr](http://www.genethon.fr)

# Maladies rares et thérapie génique

---

## Les maladies rares

Environ 6000 maladies rares ont été décrites. Plus de 80% de ces maladies sont d'origine génétique. Elles ont en commun leur faible prévalence : moins d'un individu sur 2000 en est atteint. D'après les projections actuelles, 4 à 6% des individus seraient atteints de maladies rares ce qui représente 3 millions de malades en France et 30 millions en Europe. Les maladies rares sont des maladies graves, chroniques, évolutives et mettent fréquemment en jeu le pronostic vital des malades. La moitié de ces maladies ont un début précoce (souvent avant l'âge de 2 ans) et durent toute la vie, d'autres apparaissent plus tardivement (50% des maladies rares apparaissent à l'âge adulte) mais affecteront les malades tout au long de leur vie. Les traitements disponibles ne sont encore que palliatifs, permettant uniquement d'en ralentir la progression et d'améliorer les conditions de vie des malades.

Il est donc urgent de développer des traitements innovants comme la thérapie génique. L'objectif est de traiter durablement les causes à l'origine de la pathologie plutôt que d'agir sur les symptômes. La thérapie génique représente pour les maladies rares longtemps considérées comme incurables, **une option thérapeutique majeure ou parfois l'alternative à un traitement très lourd.**

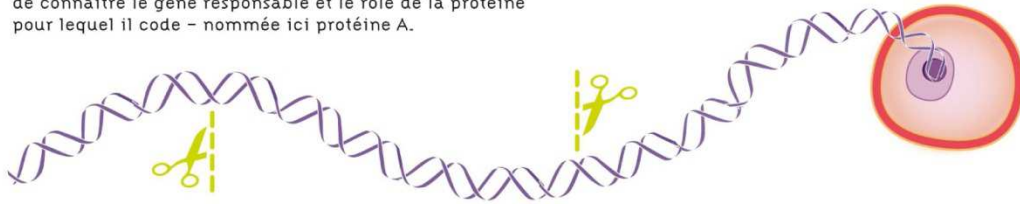
## La thérapie génique

La thérapie génique consiste à introduire un gène-sain (ou gène-médicament) dans l'organisme du malade afin de corriger l'anomalie génétique responsable de la maladie. Le transporteur du gène-médicament dans l'organisme est appelé vecteur. Ces vecteurs sont le plus souvent des fragments de virus dont on utilise les capacités naturelles à s'introduire dans les cellules et à y déposer leur ADN. Ces fragments sont dérivés de plusieurs type de virus (« adeno-associated virus », lentivirus...) et ne contiennent aucun des éléments responsables des propriétés pathogènes des virus, pour n'en conserver que les qualités de « transporteurs ».

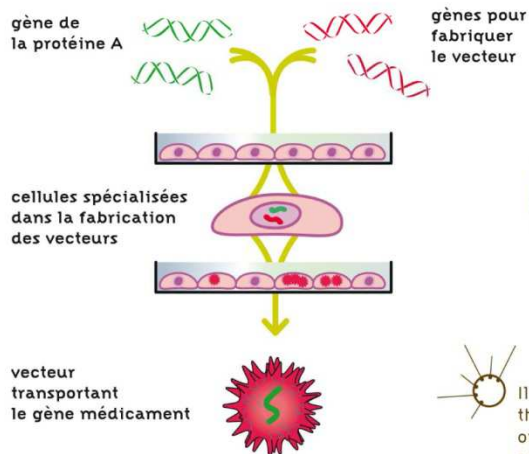
## Quel est le principe de la thérapie génique :

- 1 Pré-requis**  
Comprendre les mécanismes de la maladie à tous les niveaux : molécules, cellules, tissus, organes et organisme. Pour les maladies génétiques, cela implique de connaître le gène responsable et le rôle de la protéine pour lequel il code - nommée ici protéine A.

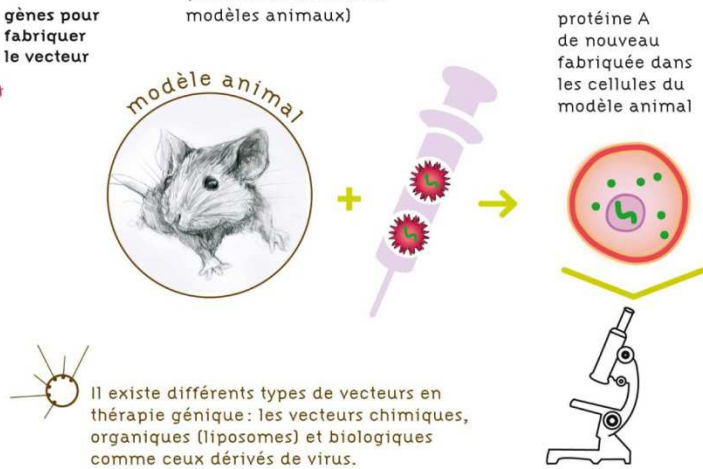
- 2 Isoler** une version du gène non muté de la protéine A à partir de l'ADN de personnes saines



- 3 Faire fabriquer** des transporteurs de ce gène, les vecteurs, par des cellules spécialisées



- 4 Tester** l'efficacité et l'innocuité des vecteurs sur des modèles de la maladie (cellules en culture ou modèles animaux)



## Action des vecteurs au niveau des cellules de l'organe injecté

