



-31^{ème} Symposium scientifique

- Séminaire des adultes (3 j)

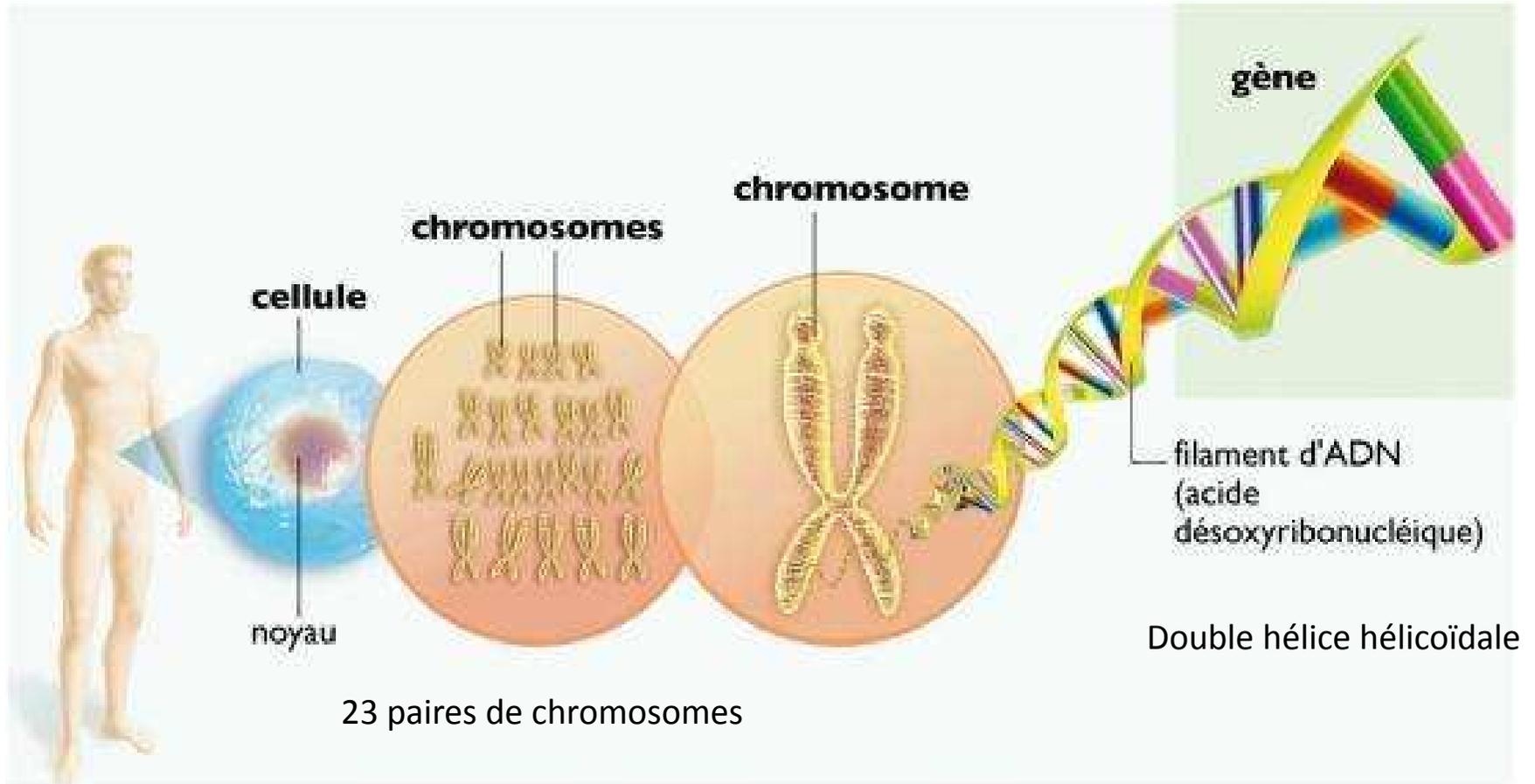
- Sommet international des associations FA

-Groupe Européen FA (European Umbrella group for FA)

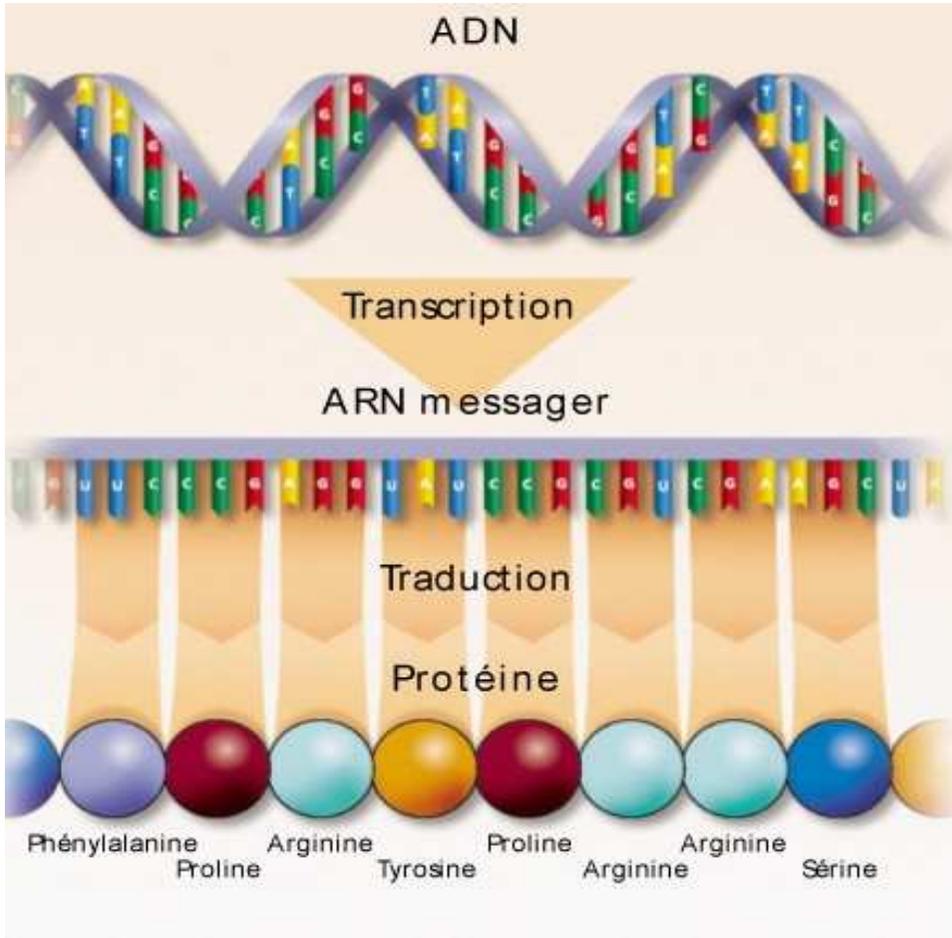


1) L'ADN, le Génome , c'est quoi ?

Le génome = l'ensemble de l'information génétique d'un individu nécessaire à son développement et à son fonctionnement



1) L'ADN, le Génome , c'est quoi ?



ADN = 4 bases différentes = 4 lettres



3 millions de paires de bases



MOT

Gène = enchainement de lettres

30 000 gènes



Protéine



De l'ADN aux gènes FANCONI

GENES	Alias	Fréquence patient %
FANCA		64
FANCB		2
FANCC		12
FANCE		1
FANCF		2
FANCG	XRCC9	8
FANCL		0,4
FANCM		0,1
FANCT	UBE2T	0,1
FANCP	SLX4	0,5
FANCD2		4
FANCI		1

GENES	Alias	Fréquence patient %
FANCD1	BRAC2	2
FANCI	BRIP1	2
FANCN	PALB2	0,7
FANCO	RAD51C	0,1
FANCR	RAD51	rare
FANCS	BRCA1	0,1
FANCU	XRCC2	0,1
FANCV	REV7/MAD2L2	1 patient
FANCW	RFWD3	1 patient
FANCD3	ERCC4	0,1

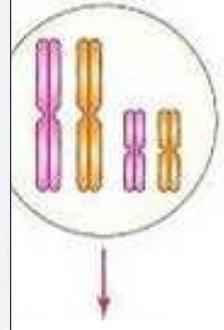
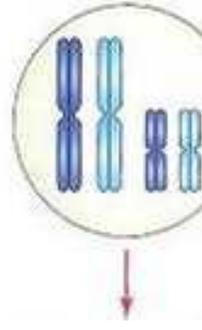
Niraj et al., 2019



Comment se transmet l'ADN: la reproduction

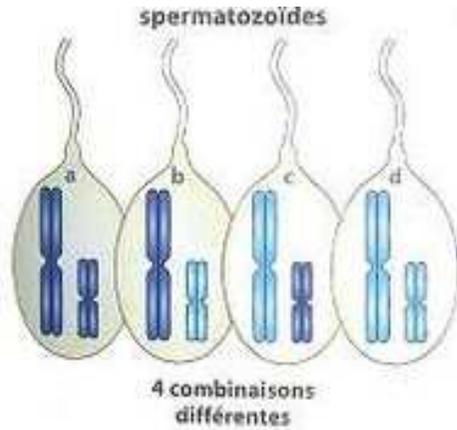
Chaque personne a
23 paires de chromosomes

$n = 4$

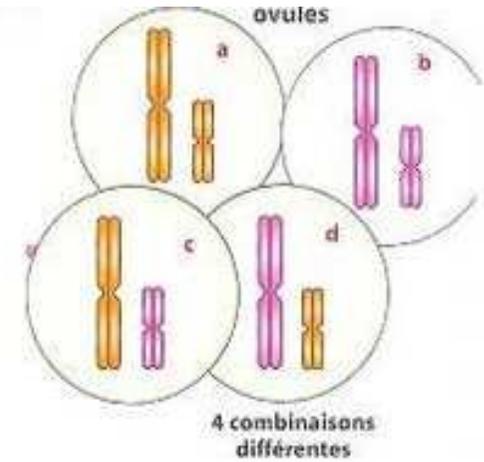


! La cellule sexuelle :

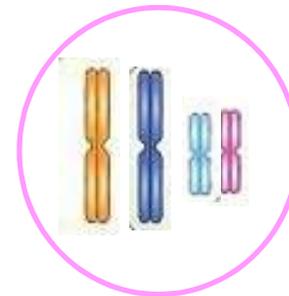
$n = 2$



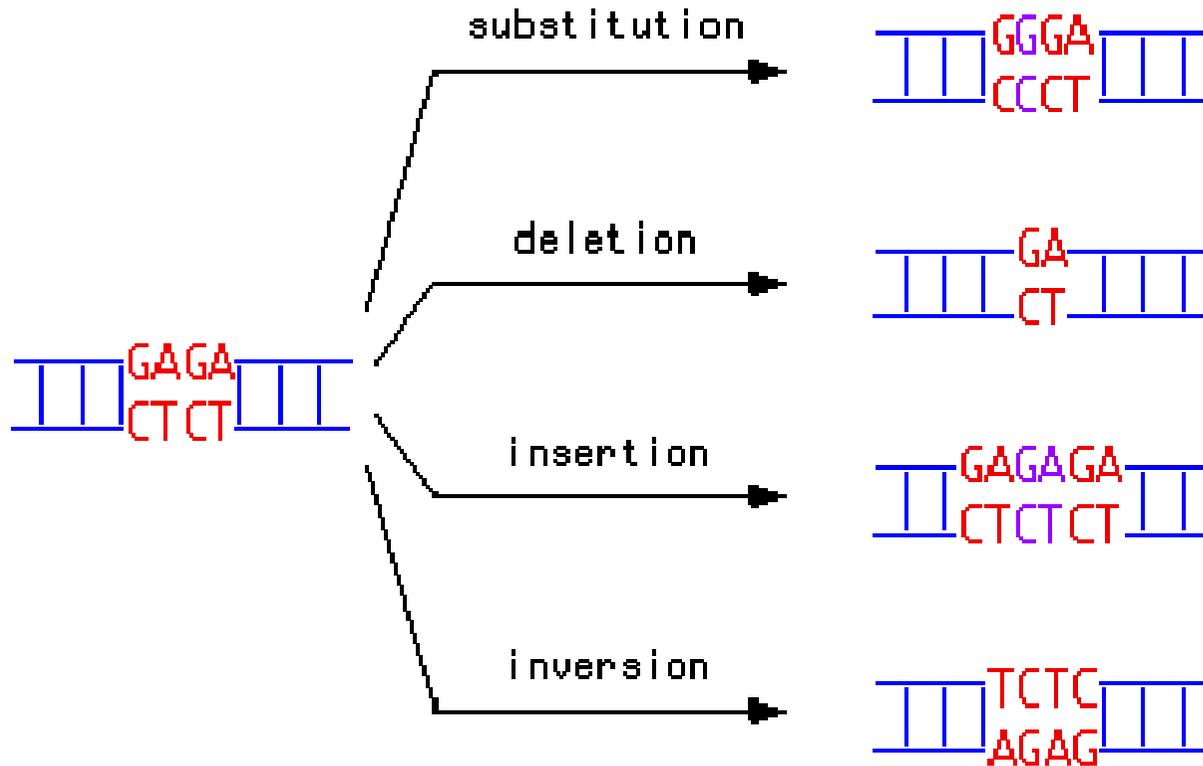
Reproduction



$n = 4$



Autres source de variabilité génétique = les mutations





Mutation

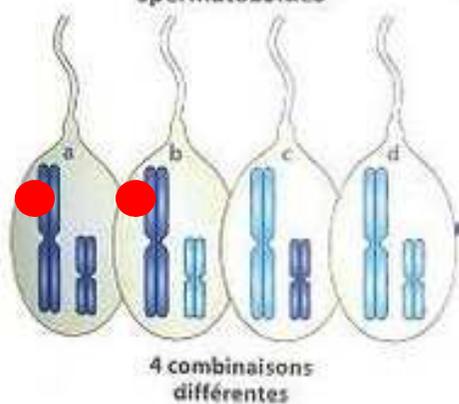
n = 4



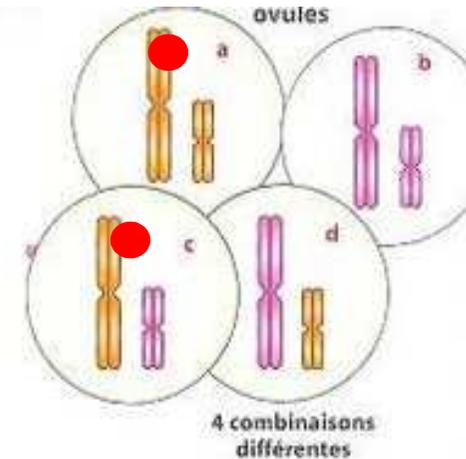
spermatozoïdes

ovules

n = 2



Reproduction



Regroupe sous le même nom, la présence de mutations au sein d'un des 22 gènes Fanconi.

n = 4



Patient Fanconi



Que font ces protéines FANC ?



Voie de signalisation FA

Protéine FANCA

Protéine FANCD2

Protéine FANCC

Protéine FANCI

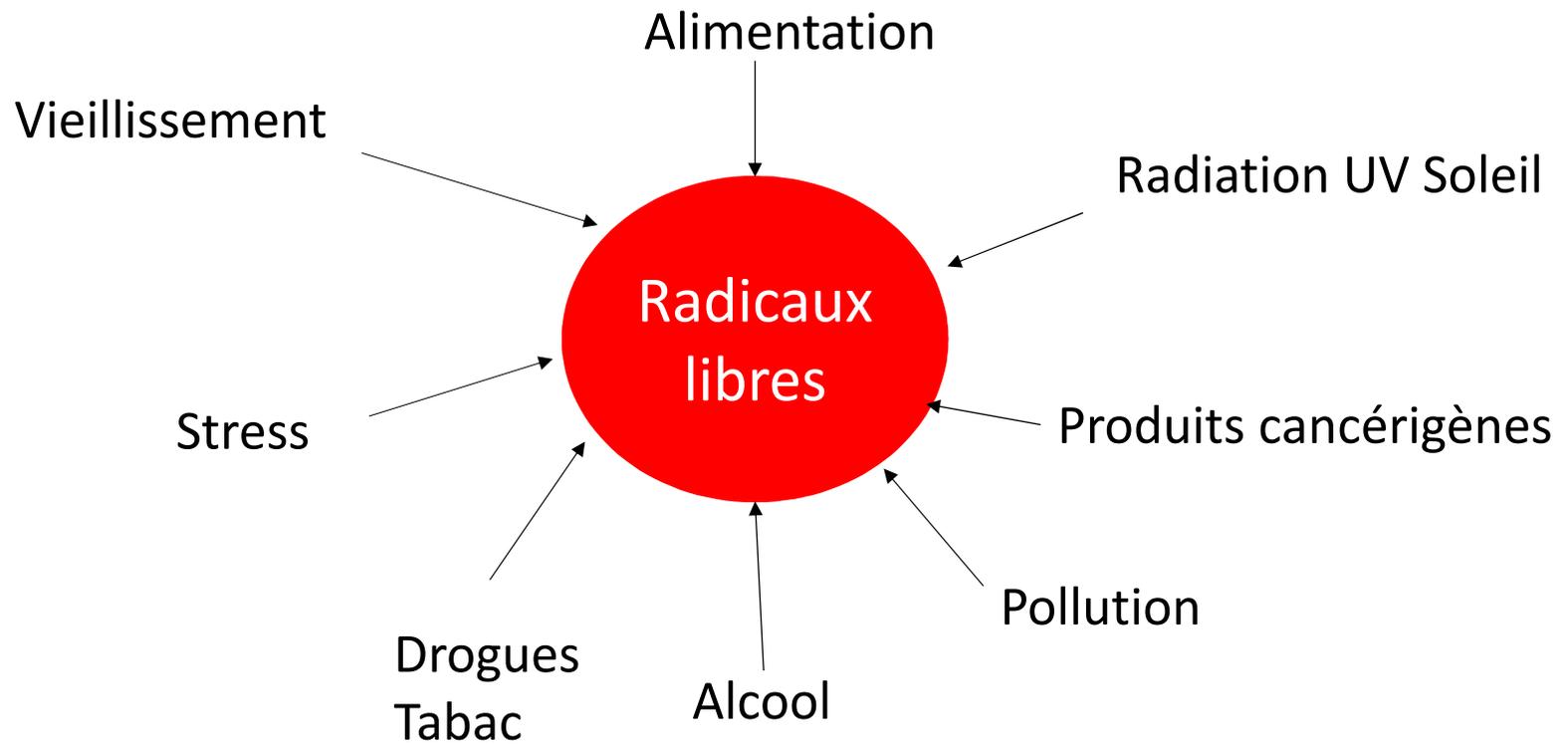
Cellules FA : Hypersensibles
- aux agents cassants de l'ADN
-Oxygène
-Aldéhydes

Chimiothérapie :
toxique pour les cellules FA





Stress oxydatif = agression des constituants de la cellule.





La recherche :

31^{ème} symposium scientifique

4 j, 50 exposés, 62 posters, 200 scientifiques

Leviers d'action en amont

Aplasia médullaire

Cancers

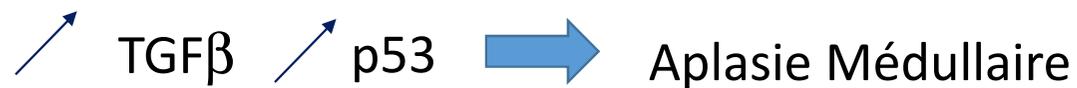
Greffe de moelle osseuse



Retarder l'apparition de l'aplasie médullaire

-équipe d'Alan D'Andrea (Harvard)

- Ont démontré que chez certains FA, l'aplasie médullaire résultait d'une hyperactivation de la voie de signalisation des TGF β



AVID 200 = Inhibiteur des TGF β ↗ Survie chez 12 des 18 échantillons cellulaires FA



Retarder l'apparition de l'aplasie médullaire : en agissant sur les aldéhydes

Environnement
(alcool, pollution,
Fumée de cigarettes)

Cancérogènes

Acétaldéhyde
Formaldéhyde

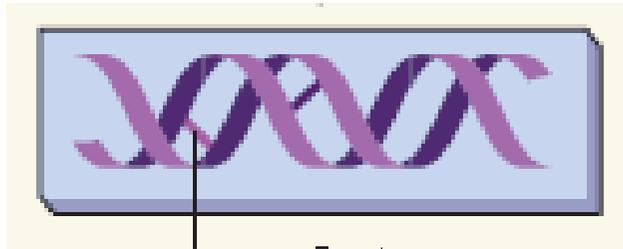
ALDH2

Métabolisé en acetate

Retinaldéhyde = précurseur de l'acide rétinoïque
Essentiel pour différents processus biologiques.

Métabolisme
cellulaire

Cause des dommages à l'ADN



Répare l'ADN

Voie de l'anémie
de Fanconi

Liaison réticulée inter-brin
ICL

Anomalies
du développement,
Syndrome alcoolisation fœtale

Aplasie

Cancer





FA et Aldéhydes

Mesurer les aldéhydes est difficile à cause de leur volatilité.

pas de test pour mesurer la charge aldéhydique intracellulaire dans le sang ou la moelle.

Mise au point d'un outil de détection chimique de mesure des aldéhydes intracellulaires dans les leucocytes humains

Circulants. (Dr J. Tsai , université de Stanford)

Le taux d'aldéhyde circulant pourra être utilisé :

- comme biomarqueur pour prédire l'état de susceptibilité de la moelle osseuse
- Pour mesurer la réponse d'activateurs du métabolisme des aldéhydes.



FA et Aldéhydes

Cancérogènes

Acétaldéhyde
Formaldéhyde

~~ALDH2~~ → Métabolisé en acétate

Existence d'une mutation ALDH2*2



Aplasie médullaire plus
rapide et leucémies plus
précoces.

Syndrome du rougissement asiatique

→ Travail sur des activateurs de l'ALDH2 (alda-1):
protège les cellules souches hématopoïétiques
des aldéhydes (souris et souris FA)

Se pose la question d'un essai clinique ?





Essais cliniques en cours: Metformin

Elissa Furutani, Boston Children's Hospital

Molécule utilisée pour diabète; bien tolérée, bon marché.

Encapsule les aldéhydes, a des effets anti-oxydants.

Augmente l'hématopoïèse chez les souris, diminue les risques de tumeurs.

Essai clinique : initialement 24 patients → 13 patients (6 fini, 7 en cours)

Recrutement de patients de Hollande





Essais cliniques en cours: Quercetin

Parinda A. Mehta, Cincinnati Children's Hospital

Flavonoïde naturellement présent dans oignons, pommes, **thé et vin rouge**.

Bon marché

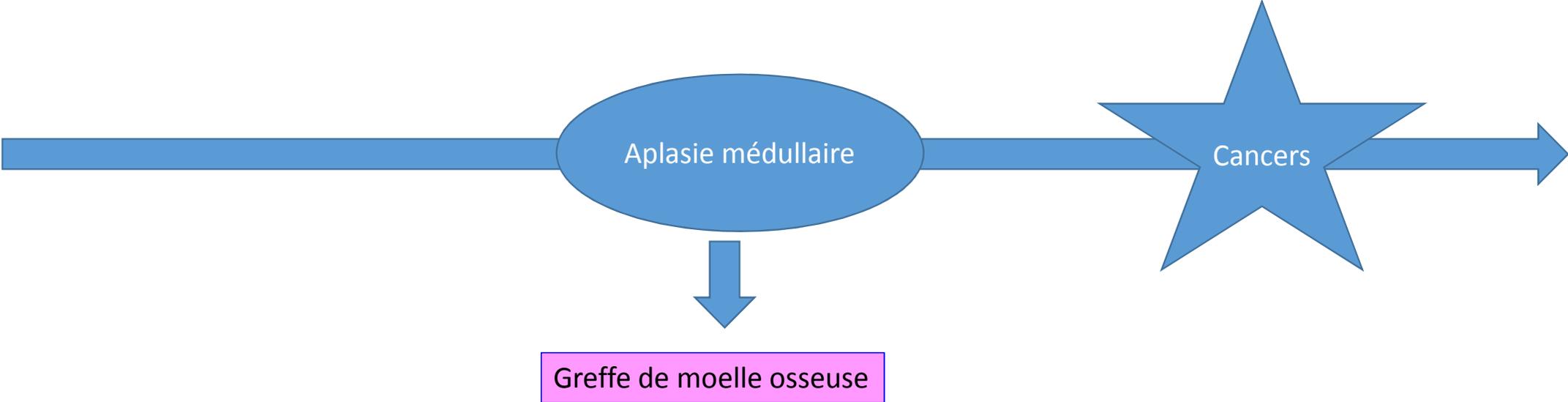
Essais Cliniques Phase 1 (2018) et phase 2 (2020)

Phase 1 : Très bien toléré gain de poids pour 6 patients sur 13 (4,1 à 6 kgs en 6 mois). Ils ont constaté une baisse durable dans

Phase II : effet Quercetin sur la prévention de HNSCC ; 55 adultes FA , changement sur le microbiome.



La recherche :



Greffe haplo-identique avec cyclophosphamide post transplant

Carmen Bonfim, Brésil

Pour les patients FA sans donneur apparenté ou sans donneur

Problématique des pays en voies de développement :

- disponibilité de donneur non caucasien faible
- Prix prohibitif de la technique de déplétion des cellules T (pour limiter rejet du greffon).

56 greffes haplo-identiques pour 53 patients.





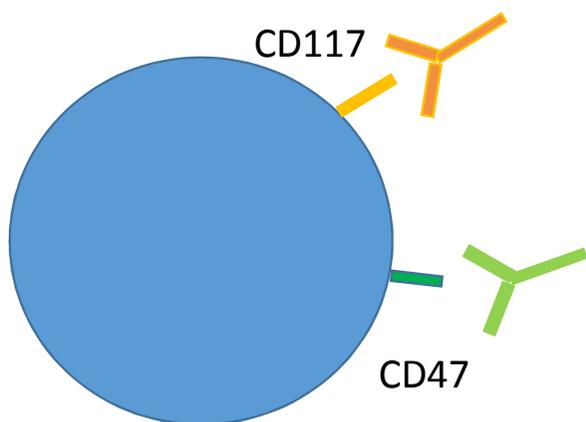
Nouvelle technique de conditionnement

Agnieszka Czechowicz, Stanford U

Objectif : éliminer les cellules du receveur sans dommage. En lieu et place de la chimio/radiothérapie

Protéine trouvée à la surface des cellules souches

Anticorps = anticorps de 2^{ème} Génération



Essai clinique sur 6 patients (1 seule dose) : pas de toxicité, bien toléré

Essai clinique FA prévu en 2020 : conditionnement



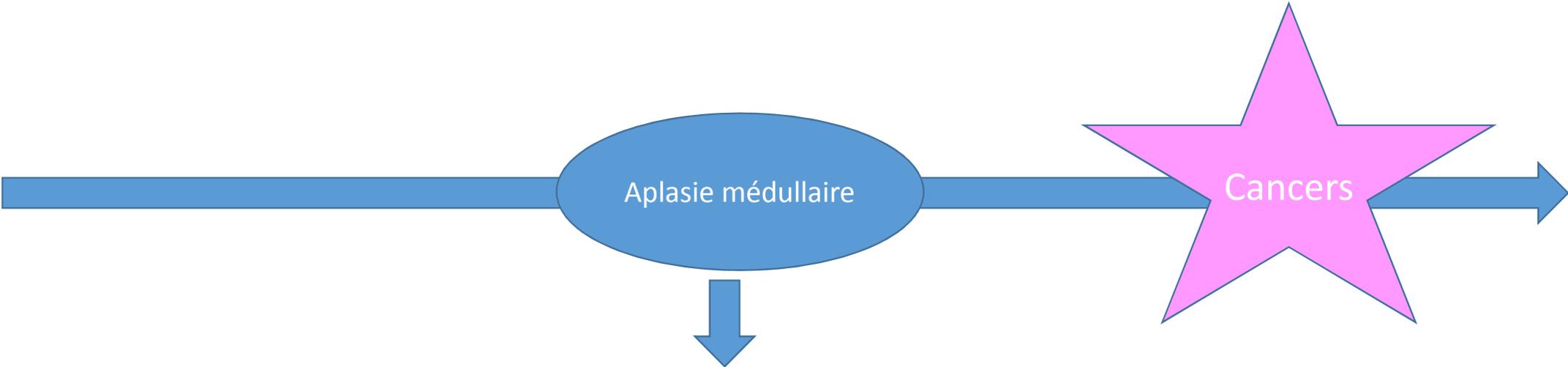


La Thérapie génique

- Topo du Dr Leblanc



La recherche :



Greffe de moelle osseuse





FA et Cancers squameux de la tête et du cou (HNSCC)

- Efficacité des brossettes orales comme outil de diagnostic (Topo Dr Eunike Velleuer)
- Projet d'amorçage du FARF ; Gagnant du FARF Tank 2018 Ms Lianne Vriend (Amsterdam)
Etudier l'hyperthermie comme traitement non invasif et local (42°C pdt 1h) contre les cancers chez les FA.
- Protonthérapie (Mathieu Sertorio, Cincinnati)
Par rapport aux Rayons X :se disperse moins, pénètre plus, moins d'effets secondaires toxiques.





Des Questions ?





- 14 pays dont 6 en Europe
- Présentation des Associations portées par des familles / cliniciens.
- Etablissement d'un groupe de Coordination au niveau mondial.
- Etablissement d'un registre clinique mondial des malades pour faciliter les recherches sur FA. (USA = 2020)





- International Support Grants 2018
- Australie : Etablissement d'une association
- Royaume Uni : Réflexion autour de la composition d'un réseau Fanconi européen



Séminaire des adultes

- Présence de 59 adultes
- Sessions sur la santé physique et mentale. Interventions de médecins
- Diner entre adultes.





UMBRELLA – Organisation Européenne FA

- Premiers échanges sur la création d'une organisation Européenne FA – UMBRELLA – avec pour objectifs :
 - Rassembler les associations de familles
 - Homogénéiser les relations avec les médecins
 - Coordonner les projets de recherches
 - Créer une base de données internationales des patients
- Financer par le FARF avec la première réunion officielle en avril 2020 (Pilotes UK & Pays-Bas)

