

# compte-rendu FARF

Samedi 22 octobre 2022

# MERCI



# Plan

---

- Session Fertilité
- Session Neuro-Inflammation
- Session Cancer – dépistages, nouvelles perspectives thérapeutiques
- Session Insuffisance Médullaire – nouvelles perspectives thérapeutiques
- Session Thérapie génique
- Session Basic Sciences

# 1. Session Fertilité

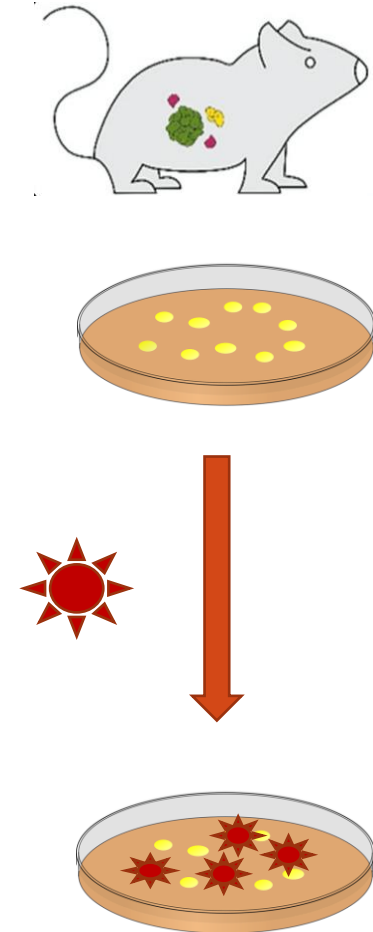
---

- Généralités
  - Lien entre FA / infertilité : bien établi mais encore peu élucidé
  - Infertilité primaire: atteint environ 50% des femmes, et 100% des hommes
  - Infertilité secondaire :
    - lié aux effets gonadotoxiques des conditionnements myéloablatifs de greffe de moelle

# 1. Session Fertilité – gamètes in vitro

- Protocole de recherche d'une équipe danoise
- Création d'une lignée cellulaire issue de cellules précurseurs totipotentes de souris
- Induire la différenciation des cellules vers les précurseurs de gamètes
- Induire les délétions de FANCA et FANCM
- But : étudier la différenciation de ces nouvelles lignées de cellules vers des gamètes définitifs

➤ Actualisation : leur modèle est au point



# 1. Session Fertilité – rapport mexicain

- Revue de la littérature : **16 femmes**
- **Age** médian au diagnostic : 19 ans (10-60 ans)
- 13 ont évolué vers **l'insuffisance médullaire** (âge 18,7 ans)
  - 9 avant grossesse,
  - 1 après transplantation de moelle
  - 3 pendant le premier trimestre de grossesse
- 7 /16 : **besoins transfusionnels pendant la grossesse**
- NFS améliorée chez 16/16 après l'accouchement
- **Age médian** à la première grossesse: **24 ans** (19-32ans)
  - 29 grossesses
  - 22 enfants vivants
- **FANC-A** identifiée chez 12/16
- **Conclusion:**
  - Sous groupe du génotype **FANC-A**
  - Phénotype atténuée,
  - Manifestations hématologiques apparaissant plus tardivement dans la vie, et sans doute exacerbées par la grossesse.

# 1. Session Fertilité – préservation de la fertilité

---

- Femme et Homme
- Facteurs primaires
  - Réserve ovarienne faible et période reproductive restreinte / haut risque d'azoospermie
  - Faible taux de l'hormone AMH
  - Apparition de la ménopause précoce : 25-40 ans
- Facteurs secondaires :
  - Transplantation de moelle
  - Traitement du cancer
    - gonadotoxiques : impactant négativement fertilité et niveaux hormonaux

# 1. Session Fertilité – préservation de la fertilité et méthodes précoces

---

- **Femme**
  - Congélation du tissu ovarien si greffe avant âge puberté
  - Congélation ovocytes : dès 16-21 ans, plusieurs cycles nécessaires
  - Don d'ovocytes
  - Évaluation du taux d'AMH + consultation endocrinologue
- **Homme :**
  - Cryopréservation du tissu testiculaire : expérimental
  - Congélation de sperme : adolescent et jeunes adultes - possible dès puberté
  - Évaluation du spermogramme : recueil possible avant azoospermie
- **Conclusion:**
  - Préservation de la fertilité devrait être proposé de façon précoce, voir très précoce,
  - Pas seulement aux patients qui vont subir un traitement gonadotoxique
  - Apport des surveillances endocrinologiques



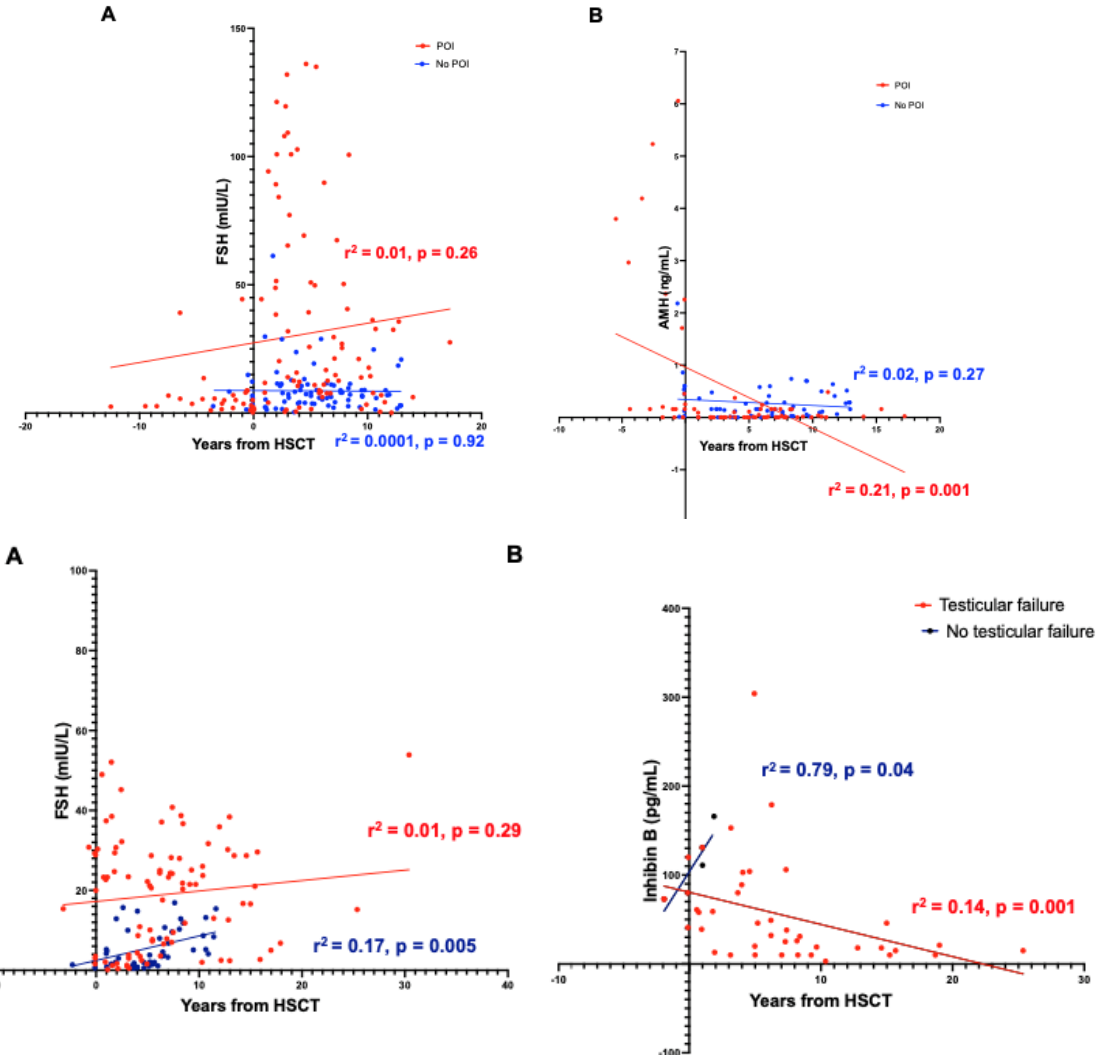
# 1. Session Fertilité – fonctions gonadiques après greffe de moelle

---

- Étude menée de 1990 à 2020
- Objectif : évaluation de l'insuffisance ovarienne et testiculaire chez les patients FA en post greffe de moelle
  - Pré-puberté : AMH indétectable
  - Post puberté : FSH>20mUI/L, AMH indétectable, pas de ménarches
  - Post puberté garçon : FSH>20mUI/L, LH >10mUI/L

# 1. Session Fertilité – fonctions gonadiques après greffe de moelle

- 57 femmes - 41 hommes
  - Insuffisance ovarienne
    - 5,3% pré greffe - âge 10,5 ans
    - 27% post greffe – âge 13,6 ans
  - Insuffisance testiculaire
    - 7,3% pré greffe – âge 17,6 ans
    - 40,5% post greffe – âge 15,5 ans
- Conclusion :
- Taux AMH : suivi de la fonction ovarienne chez la femme



## 2. Session Neuroinflammation

---

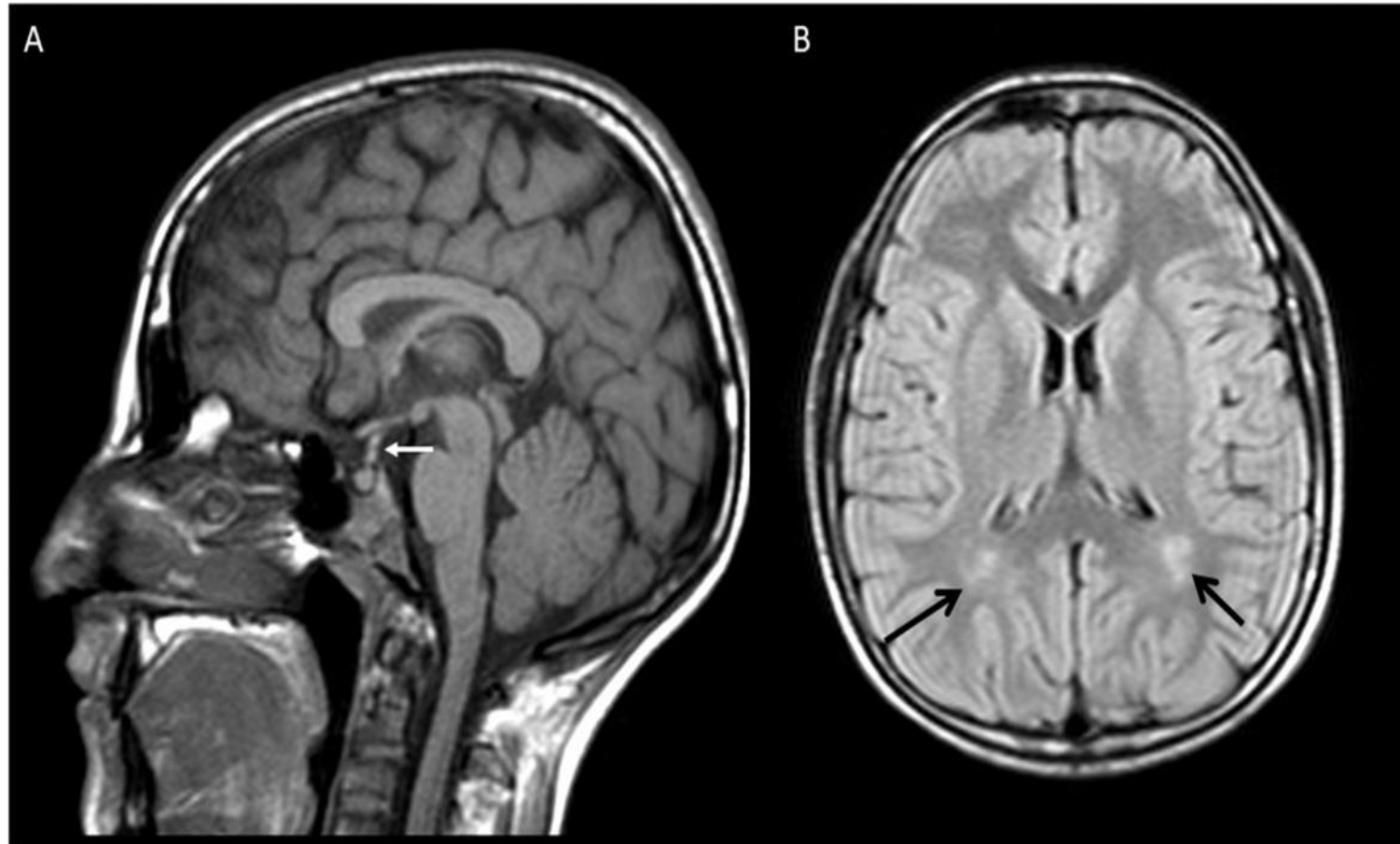
- Fanconi Associated Neurological Syndrome (FANS)
- Description clinique récente, sur de très petits effectifs de patients
- Manifestations cliniques d'apparition brutales
  - Aucun antécédent neurologique particulier
  - Perte brutal d'une fonction neurologique : motrice, sensitive, nerfs oculaires ou nerfs centraux
  - Ophtalmologique : Ischémie rétine , fuites vasculaires rétinienne
- Manifestations cliniques chroniques :
  - Progression lente, et irréversible

## 2. Session Neuroinflammation

---

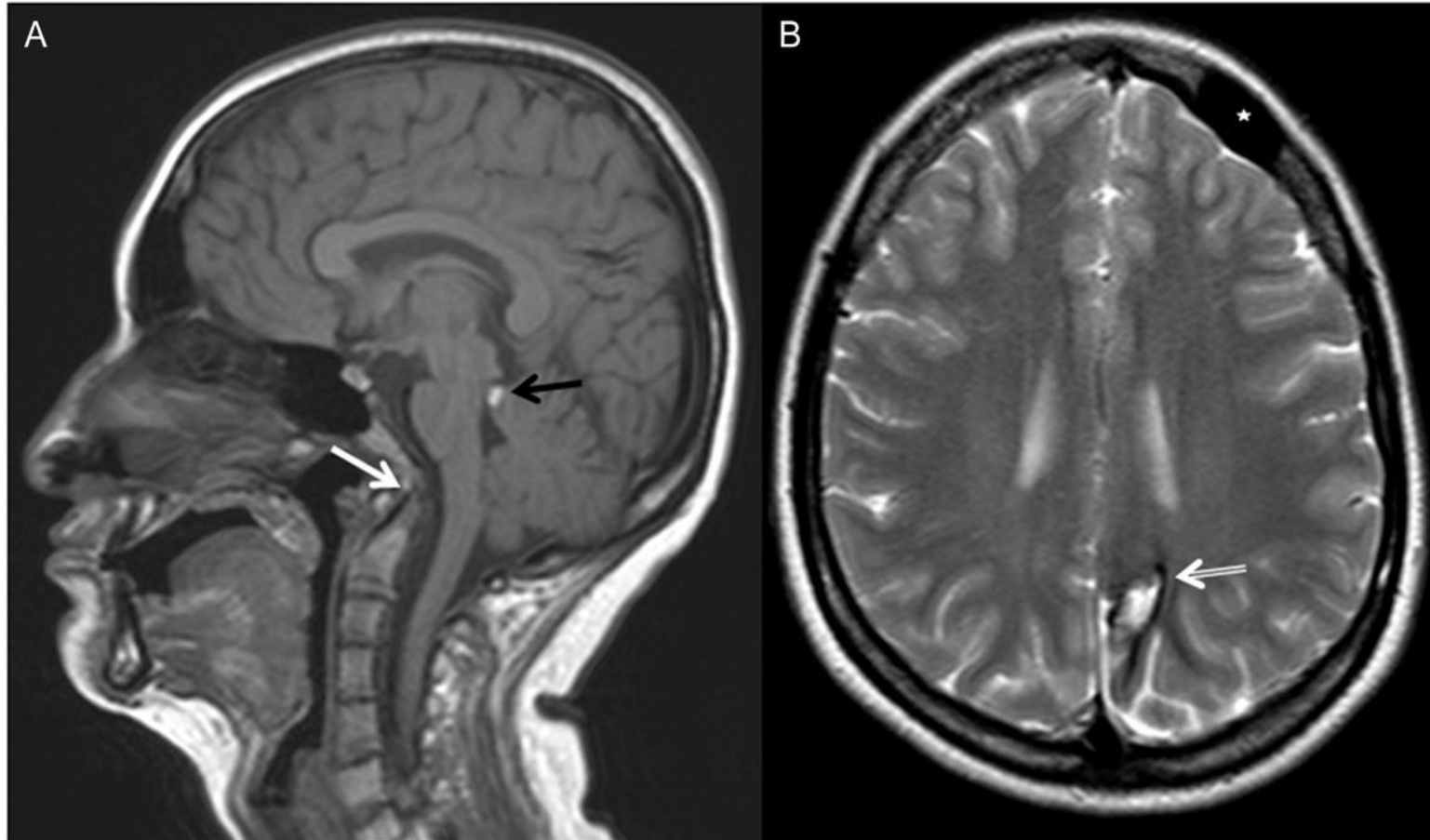
- **Manifestations radiologiques en IRM :**
  - Lésions de la substance blanche
  - Lésions oedémateuses,
  - Lésions additionnelles : multiples lésions de la substance blanche, hyperintenses, avec prise de contraste
  - Rares occurrences : implication tronc cérébral et cervelet
- **Anatomopathologie :**
  - Petites hémorragies locales, conduisant aux calcifications
  - Occlusion des petits vaisseaux cérébraux, épaissement des parois vasculaires , inflammation
  - Déméthylation des aires comprises dans les zones inflammatoires
- **Hypothèse : atteinte vasculaire des petits vaisseaux centraux cérébraux**

## 2. Session Neuroinflammation



Central nervous system lesions in Fanconi anemia: Experience from a research center for Fanconi anemia patients, [Tekin Aksu](#), PBC, september 2019

## 2. Session Neuroinflammation



Central nervous system lesions in Fanconi anemia: Experience from a research center for Fanconi anemia patients, [Tekin Aksu](#), PBC, september 2019

## 2. Session Neuroinflammation

---

- **Traitements** : Peu d'options : due aux manques de cause identifiées pour cette pathologie
- En phase **aiguë** :
  - Corticoïde à visée anti oedémateuse : efficaces pour réduire l'œdème
- En phase **chronique** :
  - Thérapies immunosuppressives ou immunomodulatives :
    - Corticoïdes hautes doses, Rituximab, Cyclosporine A,
  - Autres : MMF, Tocilizumab, Etanercept, Igiv.
- Aucun de ces traitements n'a montré de bénéfices sur l'amélioration des manifestations neurologiques
- Exception des traitements locaux **ophtalmologiques** :
  - Un nombre restreint de patients ont présenté une amélioration de la rétine après laser,
  - But : traitement local des fuites des vaisseaux rétinien

## 2. Session Neuroinflammation

---

- Etude extensive en cours portant sur les patients atteints de FANS
- Objectifs :
  - Description phénotypique clair
  - Analyse extensive du système immunitaire : sang et LCR
  - Recherche de pathogène pouvant être à l'origine d'un trigger du système immunitaire



## 2. Session Neuroinflammation

---

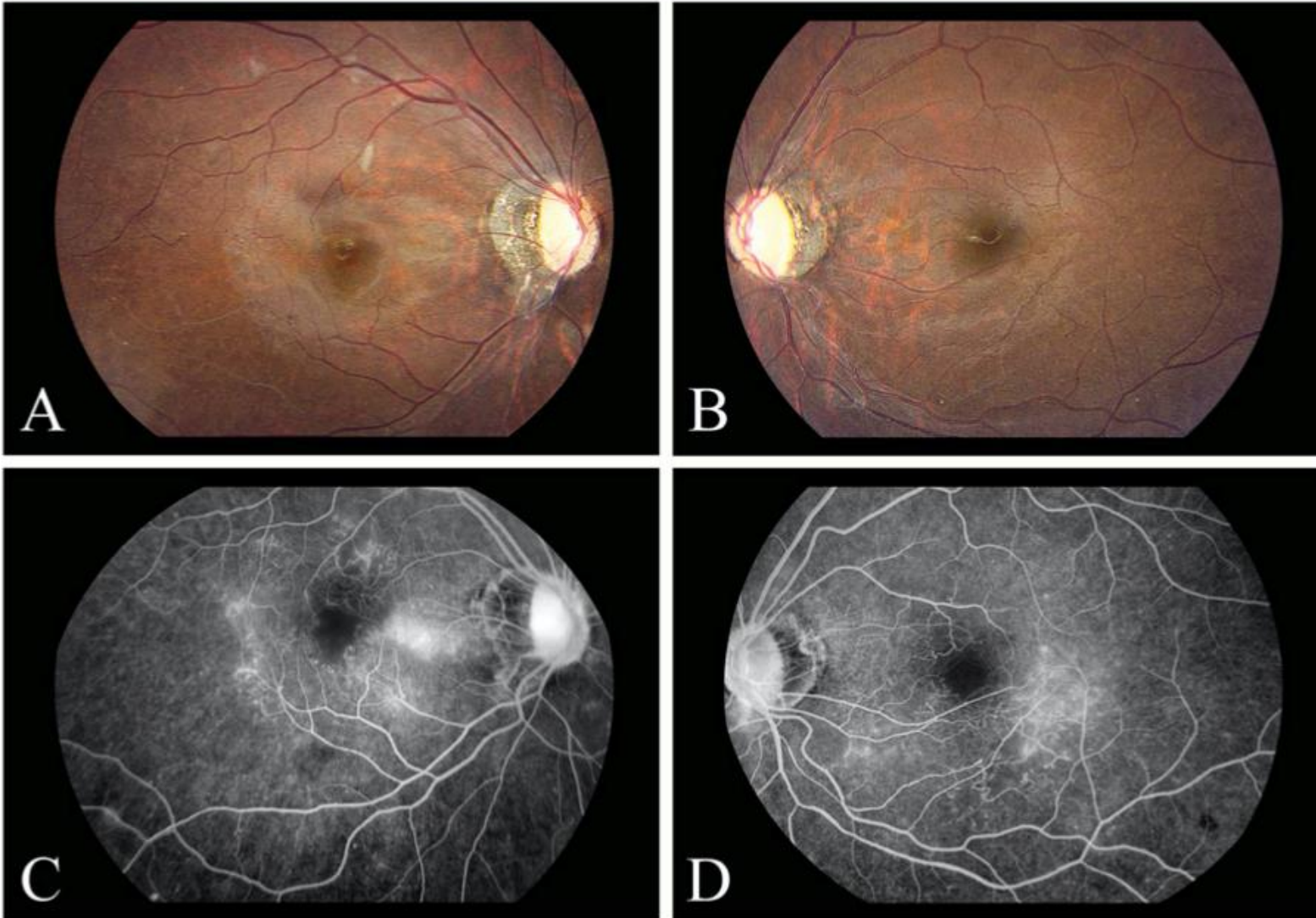
- 6 patients ont été explorés
  - En phase chronique du FANS
  - Sang, LCR, biopsie cérébrale : PCR, NGS, RNAseq, IRM, angiogramme
- Résultats
  - Aucune identification de pathogènes viraux
  - Vasculopathie : 6/6 patients
    - Vaisseaux tortueux, épaissement des parois des vaisseaux
    - Hypothèse : up-régulation de 2 gènes ICAM et VCAM1
    - Hypothèse thérapeutique : place des anti VEGF?

## 2. Session Neuroinflammation

---

- **Manifestations ophtalmologiques**
  - Concerne environ 50% des patients
- Atteintes de toutes les structures ophtalmologiques :
  - rétine, nerf optique, murs orbitaux, etc
- **Conséquences sur les fonctions visuelles :**
  - Conséquence sans impact ou modérée : glaucome, cataracte
  - Conséquence importante : ischémie rétine, neuropathie optique, vascularite rétinienne
  - Traitement efficace possible : laser

## 2. Session Neuroinflammation



Fanconi Anemia presenting as bilateral diffuse retinal occlusive vasculopathy  
Retinal cases, report 2016

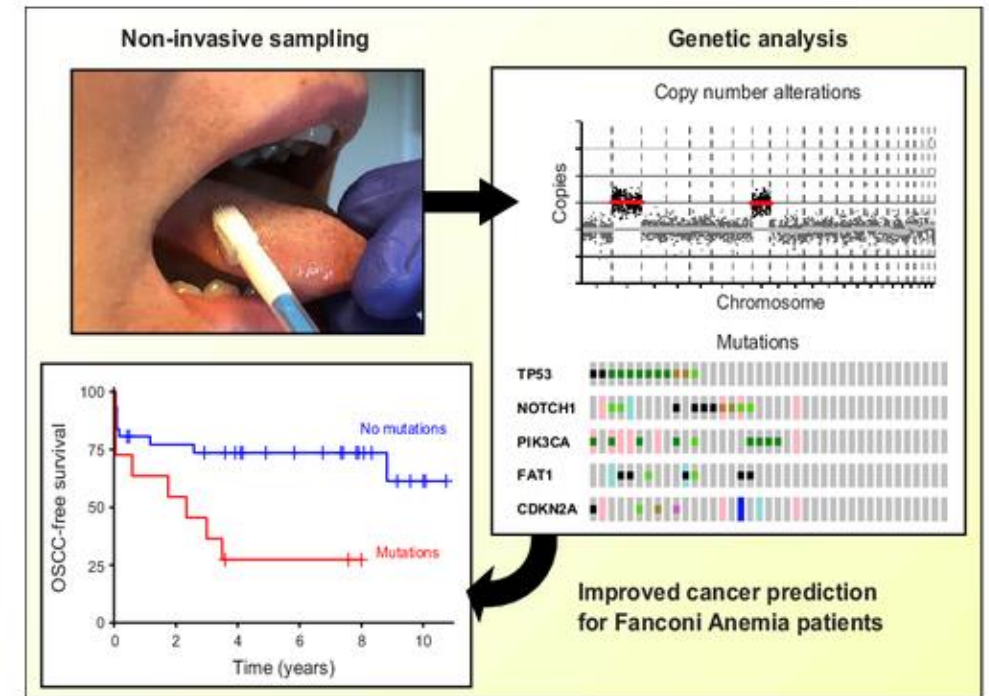
# 3. Session cancer

---

- Introduction
  - x700 risque de carcinome squameux
  - Développement plus précoce / population générale
  - Tolérance inférieure aux traitements standards,
    - notamment la chimiothérapie reposant sur les sels de platine
- Nouvelles thérapies sont indispensables

# 3. Session cancer

- Objectifs :
- évaluation d'un outil génétique non invasif pour la détection des cellules cancéreuse ou pré cancéreuse
- Résultats :
  - 41 patients / 29 contrôles sains
  - Identification d'anomalies génétiques chez 31/41
    - Sensitivité 84%
    - Spécificité 90%



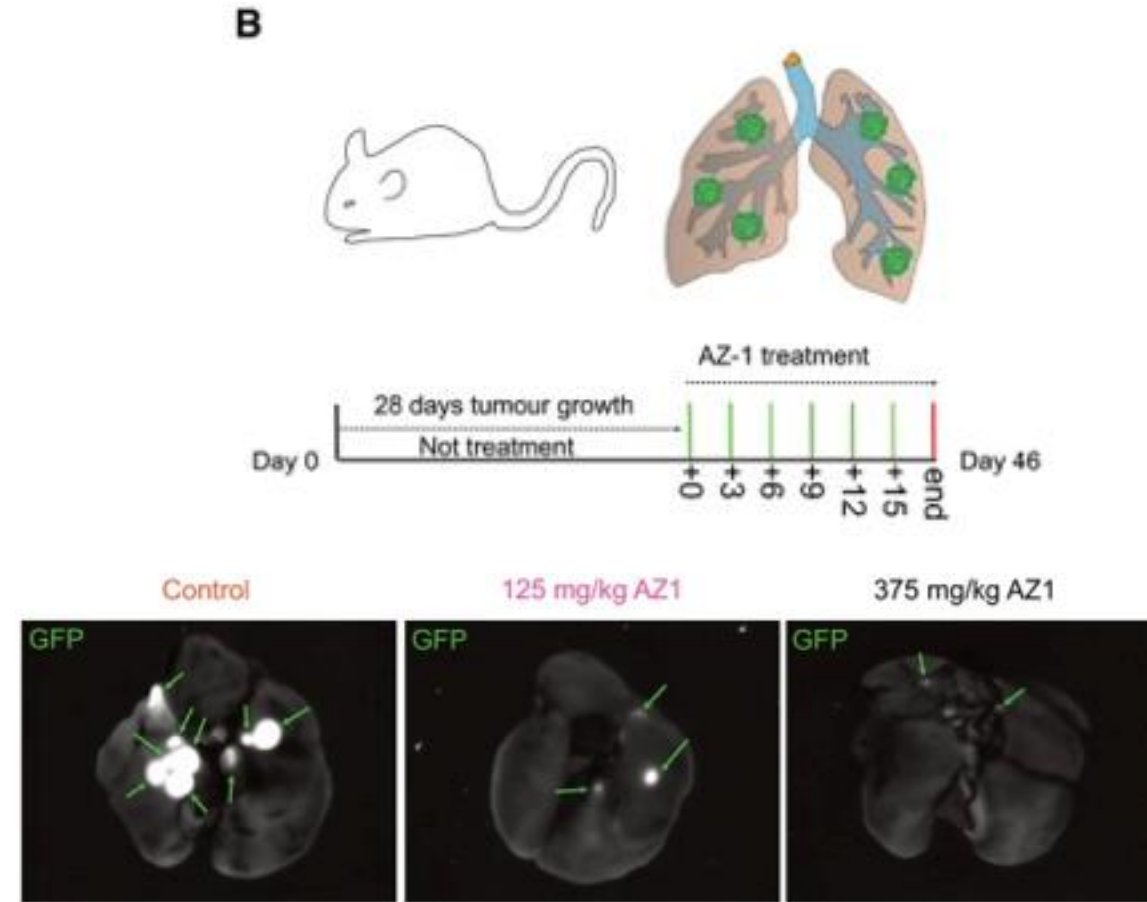
# 3. Session cancer – localisation ano-génital

---

- Carcinome squameux : comprennent aussi les cancer **vulvaires, cervicaux, vaginaux et anaux**
- Cas sont rares, et peu rapportés : 17 cas en tout
  - Cas rapportés anciens, et peu informatifs
- **Traitement** de ces cancers :
  - Difficile
  - Diagnostic souvent tardif
  - Chirurgie non réalisable car trop délétère
- Lien possible SCC et HPV?
- L'objectif de cette présentation est d'établir un registre des patients FA atteints
  - Etablir les histoire cliniques,
  - Retracer les traitements et l'évolution de suivi,
  - Avoir accès au matériel tumoral, nouvelles analyse et création de modèle PDX

# 3. Session cancer – nouvelles cibles thérapeutiques

- Identification récente d'un facteur de transcription  $\Delta$ Np63
  - Régulateur des cellules épithéliales
  - Essentiel pour la survie des cellules squameuses carcinomateuses
  - Contribue à la **résistance** à la chimiothérapie
- Identification d'un régulateur de ce facteur de transcription : **USP28** (deubiquitylase)
  - La réduction/suppression de l'activité de USP28 induit la suppression de la croissance et la survie des cellules squameuses carcinomateuses
  - USP28 : inhibition : est une stratégie prometteuse pour le traitement des SCC
  - En association avec d'autres molécules connues anti-cancer : Inhibiteurs de BRAF, PI3K ou EGFR



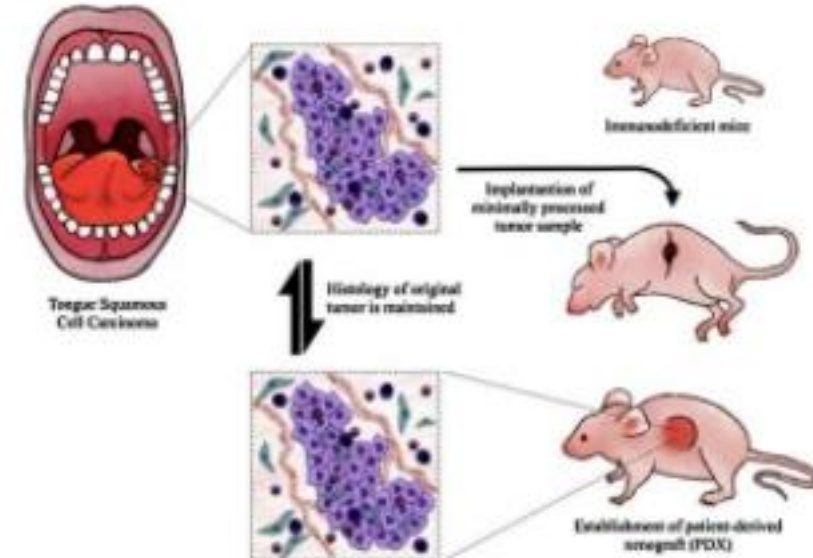
Markus Diefenbacher  
Maintaining protein stability of  $\Delta$ Np63 via USP28  
is required by squamous cancer cells

[EMBO Mol Med.](#) 2020



# 3. Session cancer – nouvelles cibles thérapeutiques

- Tumeurs squameuses de la tête et du cou :
  - Traitement stade précoce : chirurgie/ radiothérapie
  - Traitement stade avancé : chimio-radiothérapie (sels de platine)
  - Alternatif : anti EGF mais efficacité limitée, récurrences locales/métastatiques
- Urgence : nouvelles cibles thérapeutiques



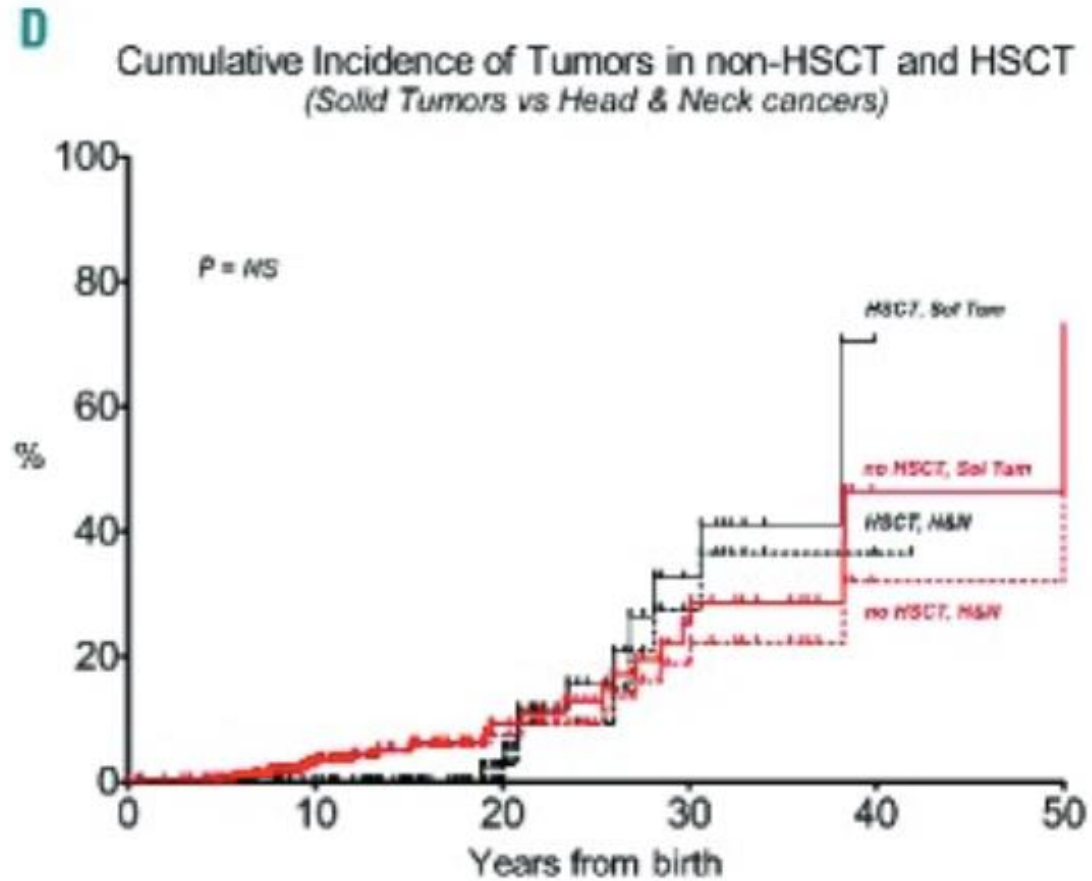
- Étude californienne : PDX HNSCC
- Évaluation de la réponse tumorale : Gefitinib, afatinib, cetuximab, dacomitinib
  - Cetuximab et Dacomitinib : régression quasi complète régression de la taille de la tumeur, dose-dépendante



# 3. Session cancer – registre italien

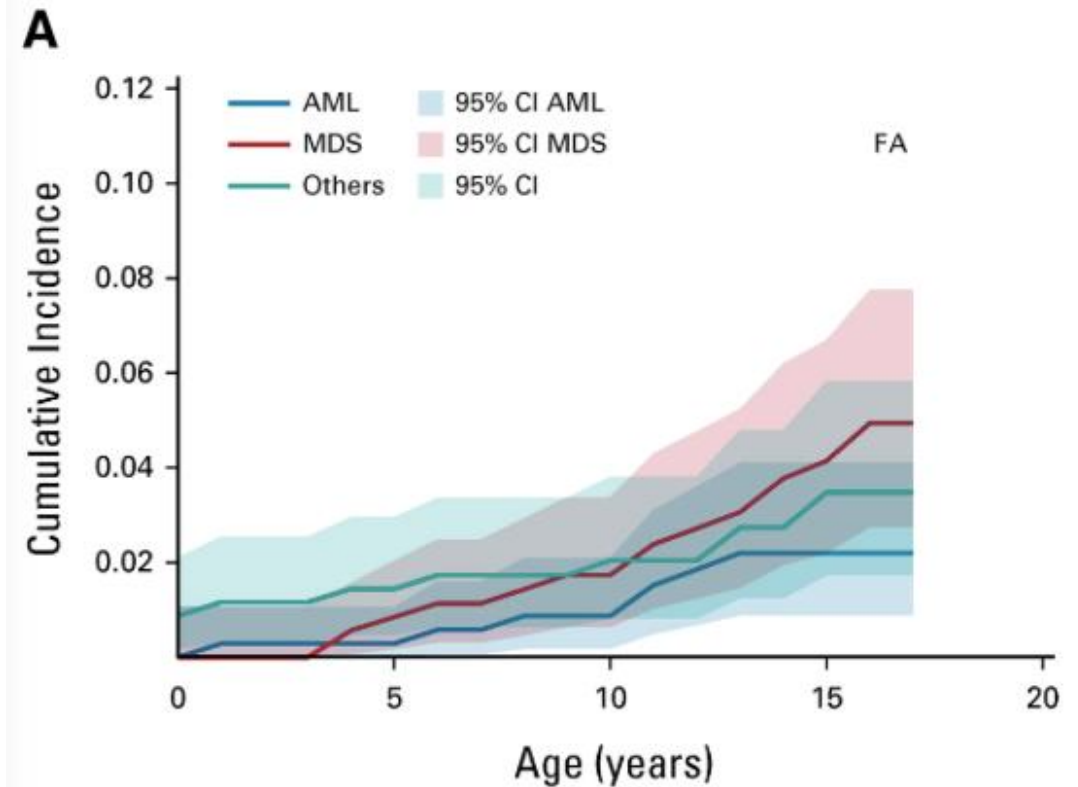
- Évaluation de 193 patients entre 1982 et 2021
- Age médian au diagnostic : 7,0 ans (0-35.7ans)
- **130 patients greffés**
- Indication de greffe : BMF (73,8%) ou évolution clonale (10,8%)
- **63 patients : pas de greffe**
  - 35 pas de traitements
  - 28 au moins un parmi : transfusion, facteurs de croissance, androgènes, corticoïdes
- **Patients greffés**
  - Mortalité : **39,2%** soit 51/130 patients
  - 68,6 soit 35/51 TRM
  - 25,4% soit 13/51 cancer
  - **Chez 20 patients : 21 cancers secondaires**
  - 15 tumeurs solides, 10 HNSCC, 3 LAM
  - Incidence cumulée de cancer **9%**
- **Patients : non greffés**
  - Mortalité : 27% : 17/63
  - BMF chez 6/17
  - **Cancer 4/17**
  - Incidence cumulée de cancer **8%**

### 3. Session cancer – registre italien



# 3. Session cancer – registre allemand

- 421 patients entre 1973 et 2021
- Données liées avec le registre des cancers pédiatriques allemand
- 33 patients pédiatriques : cancer
- 39 x risque de cancer avant 18 ans, rapporté à la population générale en Allemagne
- Cancer : hématologique :
  - MDS 15/33
  - LAM 7/33
  - Lymhome 2/33
  - ALL 1/33
- Cumulative risque avant 18 ans : **10,6%**
- Age médian au diagnostic du cancer 11,1 ans



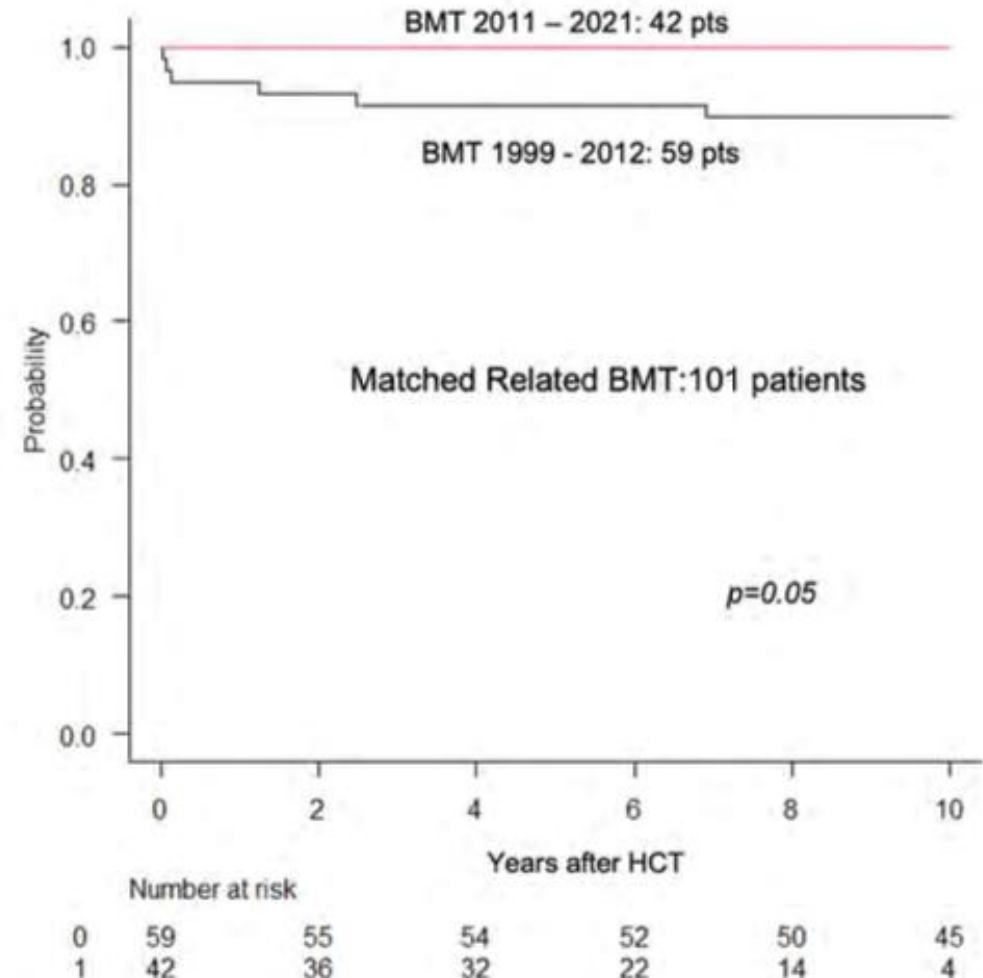
# 3. Session cancer – Quercetin chimioprévention

---

- Effets de la Quercetin :
  - Réduit le stress oxydatif,
  - Réduit la prolifération cellulaire dans les lignées de carcinome squameux SCC par apoptose
- L'objectif de l'étude
  - montrer la réduction de l'instabilité génomique post greffe chez les patients,
  - et de limiter / retarder l'apparition des SCC
- Traitement : 2 fois par jour / 2 ans
  - 36 patients - 35 post greffe,
  - Traités par Quercetin pour une médiane de 12 mois
  - **14 patients** étaient incluables pour l'analyse de mi parcours
  - instabilité : 3,4MN/1000 cells : stable pour 14 patients
  - 7/14 ont répondu avec une diminution du MN de 3,8 à 2,6.
  - L'analyse intermédiaire :
    - Bonne tolérance Quercetin en post greffe
    - Diminution de l'instabilité génomique intra buccale, et améliore l'intégrité cutanée

# 4. Session Insuffisance médullaire - cohorte brésilienne

- 216 patients
- Âge médian : 9 ans(3-32ans)
- 101 patients : donneur génoidentique
- Régime préparatoire :
  - Endoxan/ SAL
  - CsA/ Méthotrexate
- 6 patients : rejets primaires
- 8 patients décédés
- OS 10 ans : 94%
- Depuis 2010 : tous sont vivants



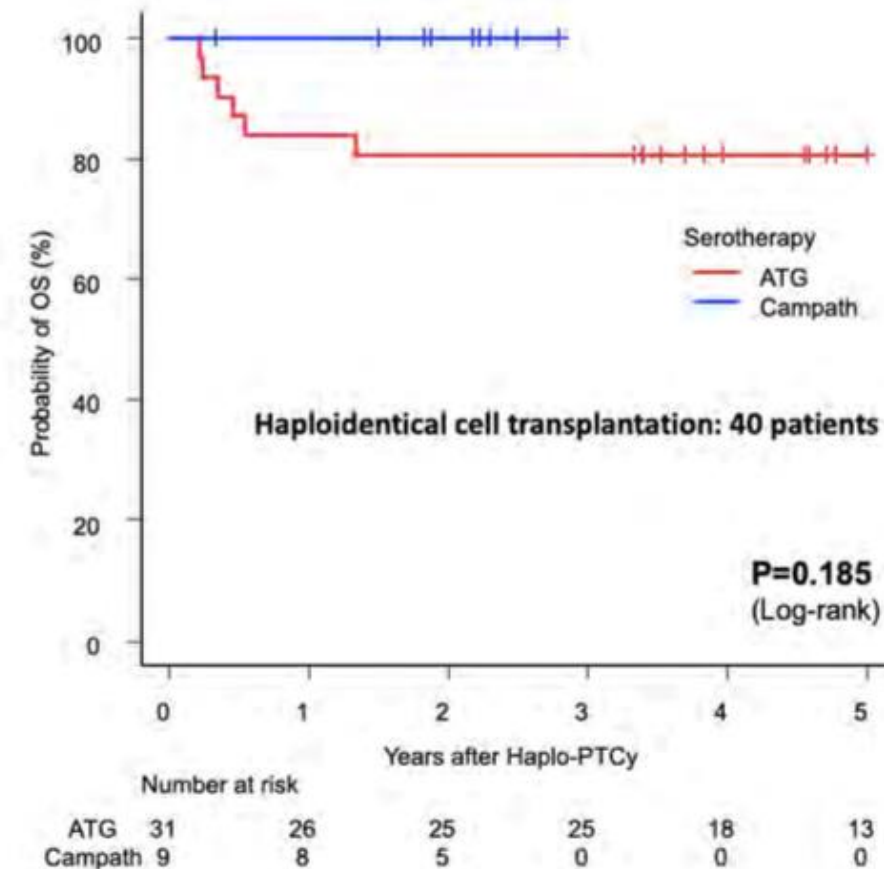
# 4. Session Insuffisance médullaire - cohorte brésilienne

---

- 75 patients : donneur non apparenté
- 68 HLA 10/10 et 7 HLA 9/10
- Régime préparatoire :
  - Endoxan/ Fludarabine / SAL
  - CsA/ Méthotrexate
  - Pas d'irradiation pré greffe
- 2 patients : rejets primaires
- 15 patients décédés d'infections (60% des cas)
- OS 5 ans : 79%

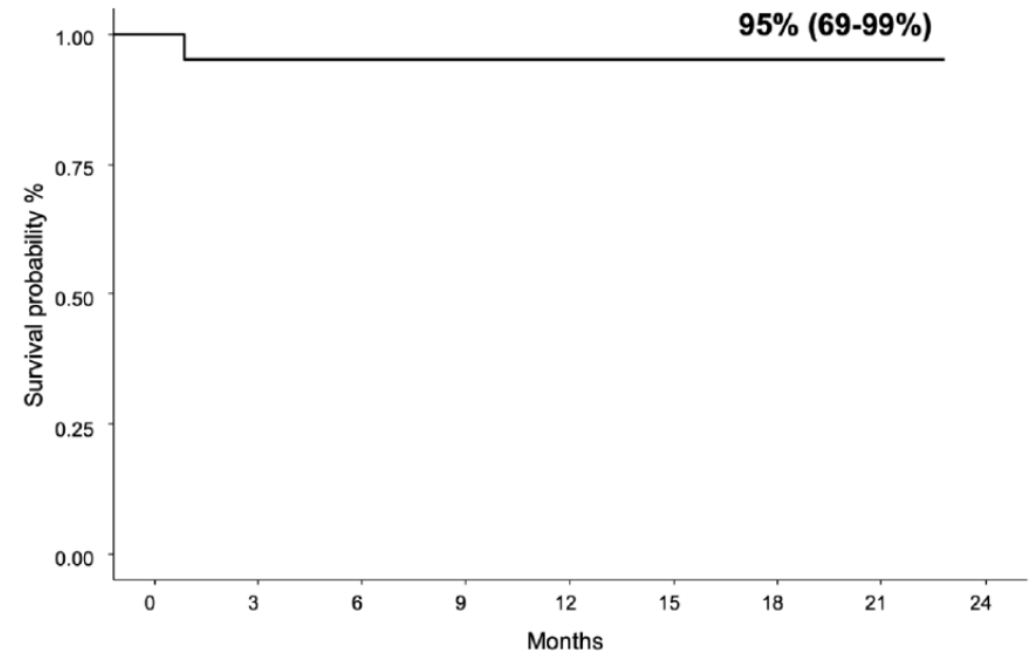
# 4. Session Insuffisance médullaire - cohorte brésilienne

- 40 patients : donneur haplo identique
- Régime préparatoire :
  - TBI / Fludarabine / SAL ou Campath
  - Endoxan/CsA/ MMF
  - Pas d'irradiation pré greffe
- 3 patients : rejets primaires
- 6 patients décédés d'infections (60% des cas)
- OS 3 ans : 85%



# 4. Session Insuffisance médullaire – greffe déplétée TCRa/b

- Evaluation de la faisabilité d'une greffe issu de PBSC sans immunosuppression post greffe
- Mesure de l'incidence de GVH post greffe
- 19 patients, âge médian 7 ans,
- Greffe pour insuffisance médullaire, MDS, ou LAM
- Greffon : PBSC déplété en cellules T TCRa/b
- Donneur non apparenté 17/19 patients
- Prise de greffe : 100% des cas, délai médian 9 jours (8-10j)
- 1 seul patient GVH aiguë, pas de GVH chronique
- 1 décès





# 5. Session Thérapie génique – FANCOLEN study

---

- 9 patients inclus
- Suivi à long terme de l'étude FANCOLEN I/II
- Pas de régime préparatoire
- Infusion de CD34+ mobilisées
- **CD34+ transduites avec construction lentiviral PGK.FANCA.Wpre**
- Apparition concomitante :
  - Résistance au pulse de MMC dans les progéniteurs de moelle
  - Réduction de l'instabilité chromosomique
- Conclusion : réalisation aux stades précoces
- Observation : augmentation progressive du taux de cellules corrigées 10-70%
- Pas d'apparition d'insuffisance médullaire
- Sauf chez 4 patients (taux faibles de cellules corrigées) - > greffe de moelle

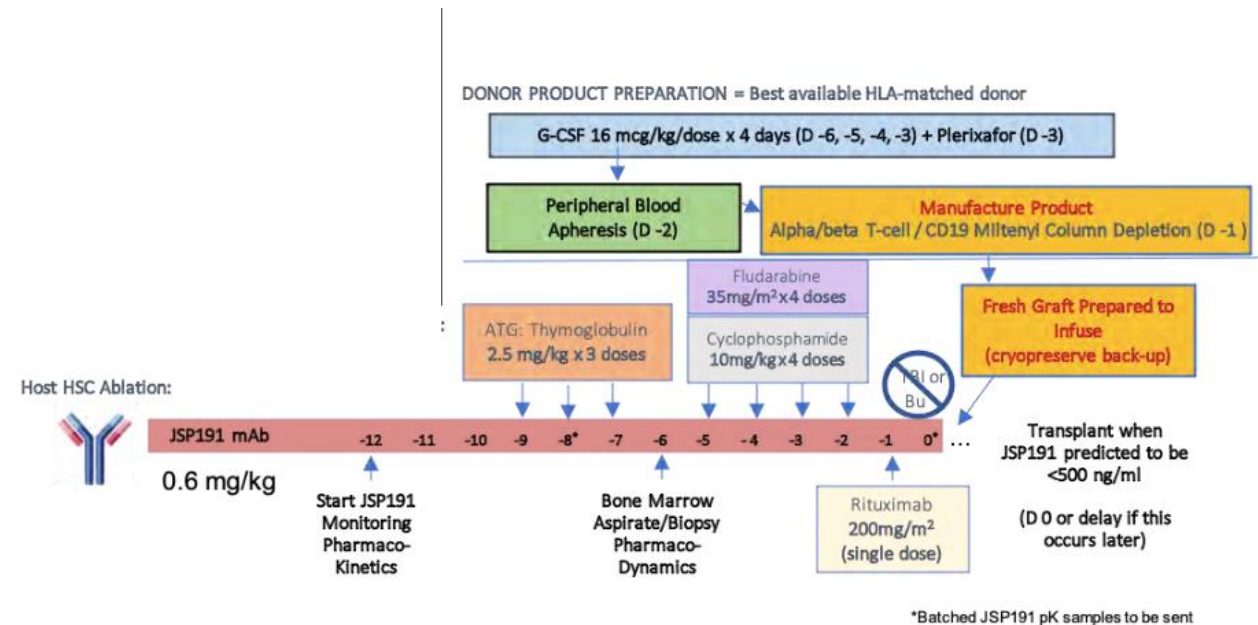
# 5. Session Thérapie génique – greffe T/B déplétée et conditionnement

- But :
  - Amélioration des conditionnements de greffe : arrêt de l'utilisation de TBI/busulfan
  - Amélioration de la reconstitution immunitaire post greffe, et absence d'immunosuppression post greffe

- Méthode :
  - Utilisation d'un anticorps anti-CD117 mAb JSP191
  - Dirigé contre les HSC hôtes
  - Greffon TCRαβ+ T-cell/CD19+ B-cell déplété

- Conditionnement
  - JSP191
  - SAL
  - Endoxan/FLU/RTX

- Résultats : 3 patients inclus



# 6. Basic Science – modèle murin

---

- Modèle murin :
- Inactivation bi-allélique d'un gène de la voie FANC ne permet pas de mimer complètement la maladie humaine
- Etude texane:
  - La présence de co-mutations de FANC est un événement fréquent chez les patients
  - Combinaison de deux gènes FANC : BRCA2/FANCD1 et RAD51c/FANCO
  - Résultat murin : réplique le phénotype humain incluant :
    - Insuffisance médullaire
    - Cancer
    - Hyper-sensibilité aux chimiothérapies
- Observation d'une synergie importante des co-mutations dans les modèles murins
- Modèle très polyvalent pour l'étude de Fanconi

# Merci pour votre attention

---

- HSC avec l'âge: produisent des aldéhydes : induisent des lésions de l'ADN, mais sont habituellement protégé de ces métabolites par 2 types de protection :
  - Des enzymes de détoxifications : ALDH2 et ADH5
  - Et la voie FANC de réparation des dommages de l'AND
- 
- Dans un modèle de souris KO Fancd2 et Aldh2 : chez des jeunes souris et non vieillissantes
  - Les HCS ont été récupérés et analyses par sc RNA seq
  - Les signatures transcriptomiques étaient similaires à celles d'HSC issues de souris vieillissantes, avec une dérive de l'hématopoïèse vers la lignée myéloïde

- 
- Par ailleurs, la réponse P53 est très activée dans les HSC de ces souris
  - À la différence d'un second modèle de souris, FAncd2 KO, aldh2 KO et p53 KO : montre une signature transcriptomique non biaisée vers les lignées myéloïdes.
  - Idem : transplantation d'HSC double KO : évolue vers la prédominance myéloïde, tandis que la transplantation d'HSC triple KO : hématopoïèse sans biais.
  - Ainsi : métabolisme induit des lésions AND endogènes, stimulant la réponse P53 dans les HSC, ce qui accélère le vieillissement, et pousse l'hématopoïèse vers la lignée myéloïde

- 
- FANCV/REV7 function dans le FA pathway, mais peu est connu sur son mécanisme précis
  - REV7 : bi allélic mutations entraine le phénotype connu FA, avec une évolution vers BMF, et une hypersensitivité aux agents pontants de l'ADN
  - REV7 est une protéine abondante, qui peut se lier à de nombreux partenaires
  - Notamment à la REV3 DNA polymérase protéine, ainsi que POLz
  - Récemment ce labo a découvert que REV7 se lie à CHAMP1, et ce faisant, active la réparation par recombinaison homologue.
  - CHAMP1 a comme role d'aligner les chromosomes durant la mitose, ainsi

