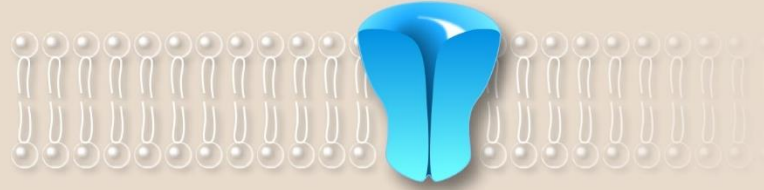


Mutations de CFTR et Thérapie protéique

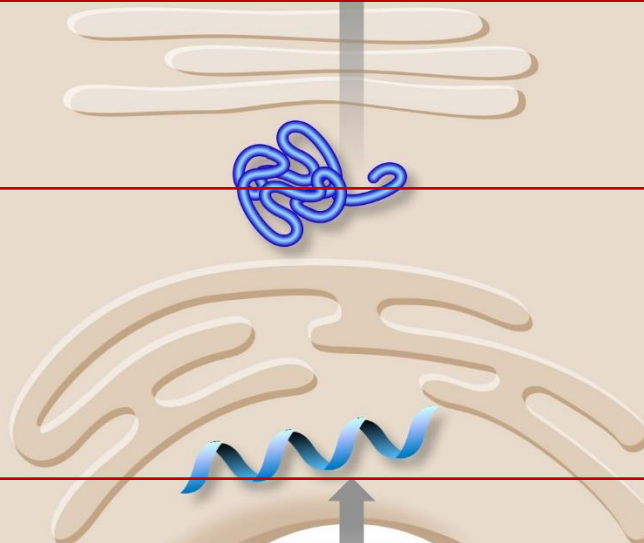
Défaut de fonction
(G551D, ...)



Potentiateur

Ivacaftor, QBW251,
GLPG1837, PTI-808...

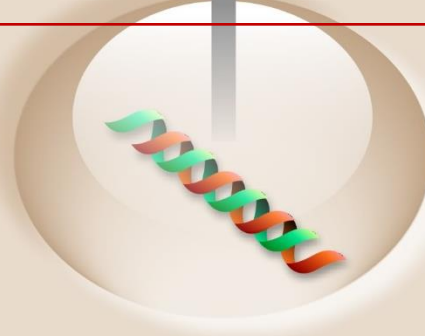
Défaut de maturation
(F508del)



Correcteur

Lumacaftor, Tezacaftor + VX770
Tezacaftor+VX-445, VX-659
PTI-428, PTI-801
GLPG2222, FDL-169)

Défaut de synthèse
Mutations non sens,
délétion...



Translecture
ELX-02

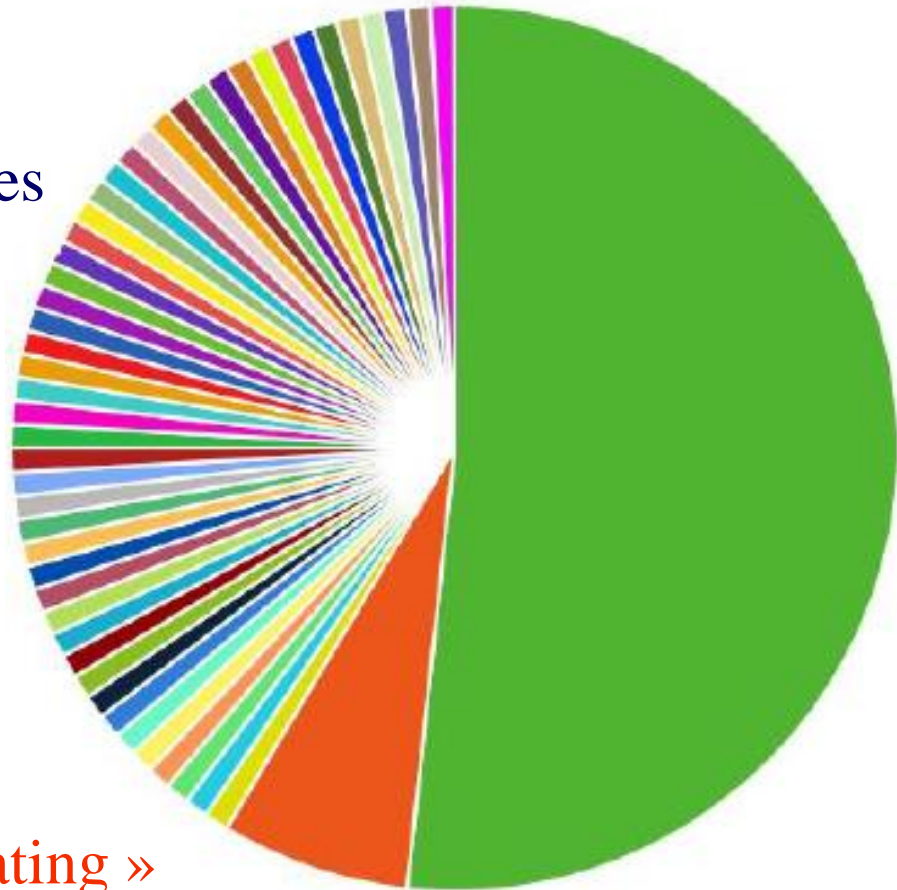
Edition d'ARN
QR-010

Thérapie génique

Plus de 2000 mutations

F508del hétérozygotes,
Mutations rares (<0,2%)
Dispersion géographique
Patients non inclus
dans les essais thérapeutiques

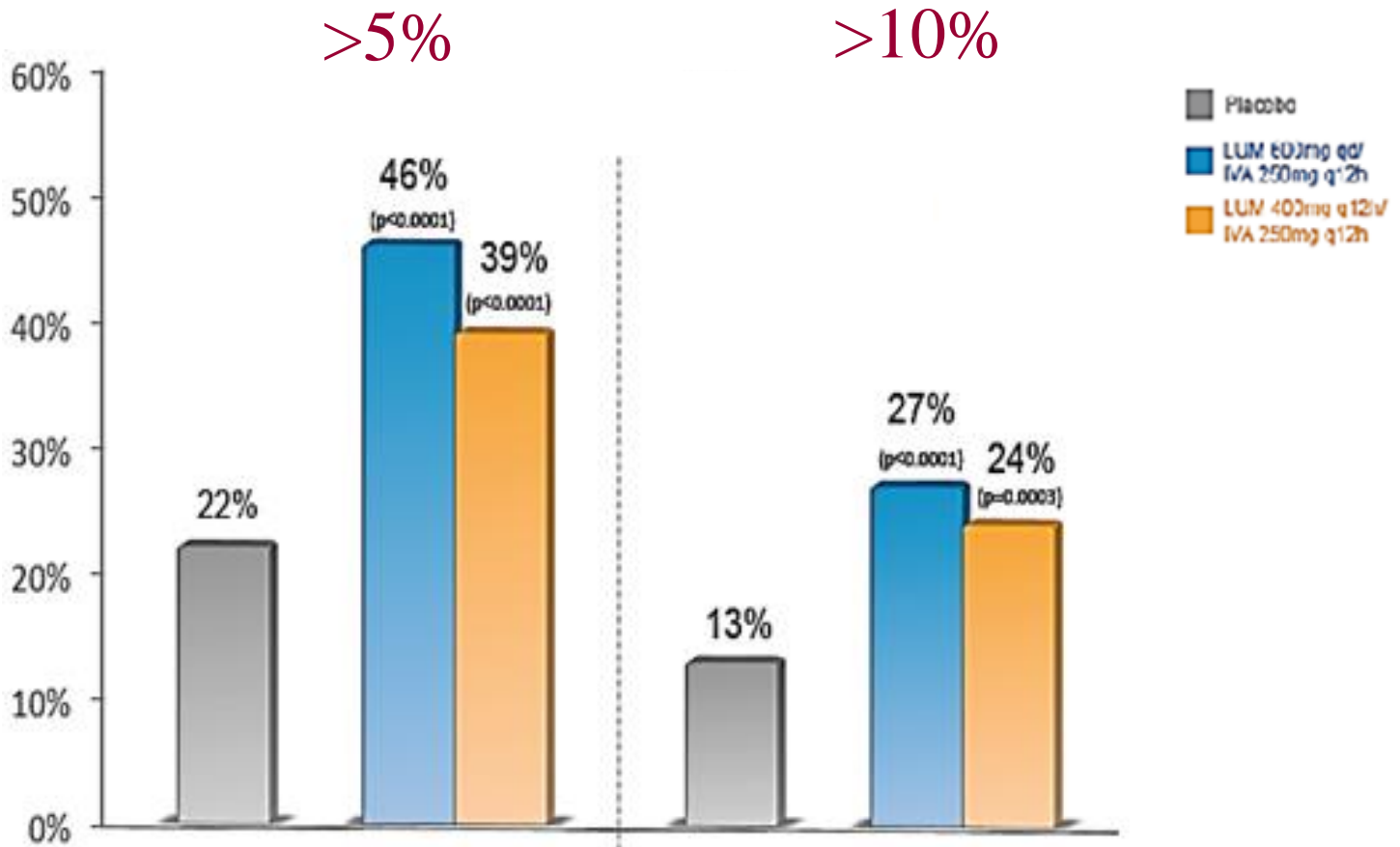
F508del homozygotes
Orkambi[®], Symdeko[®]



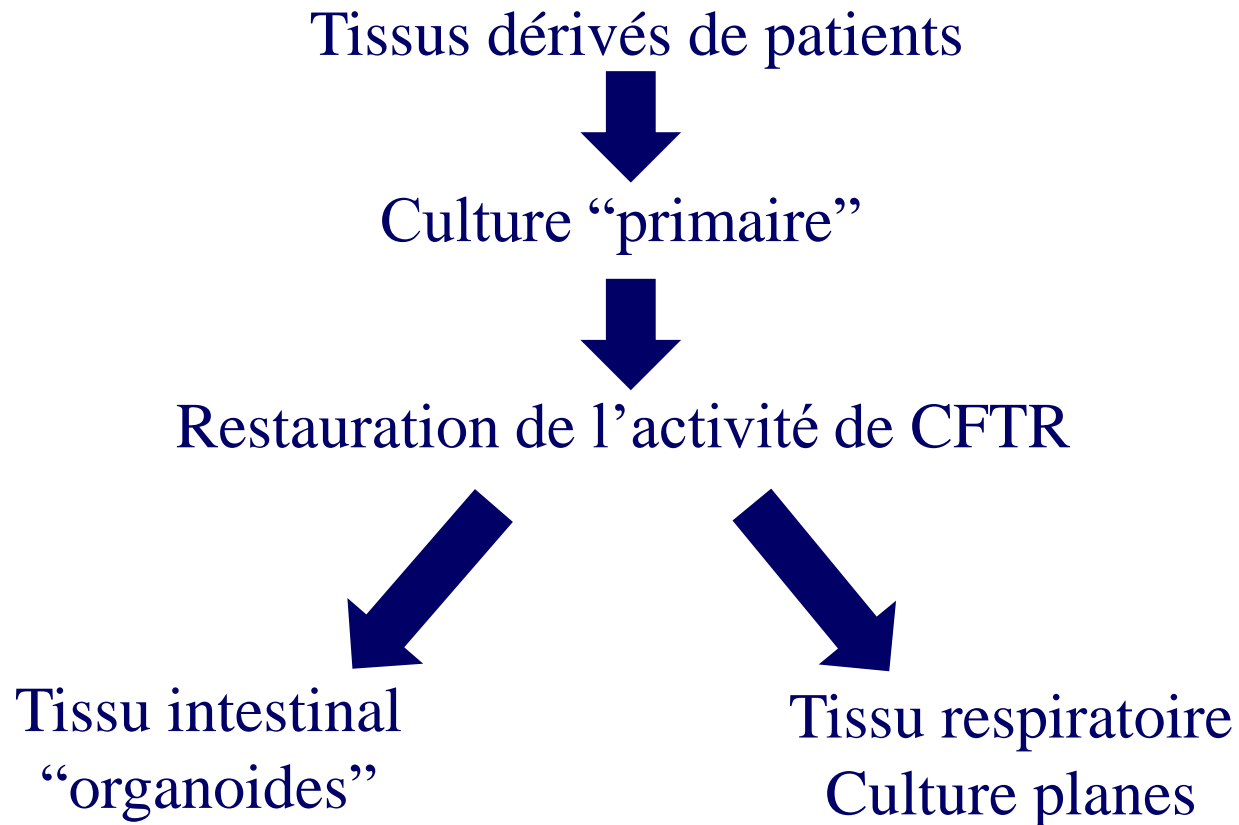
Mutations « gating »
Kalydeco[®]

Une efficacité variable pour un même génotype

Variation du VEMS à 6 mois
% de patients

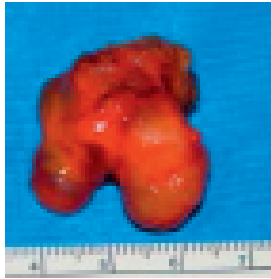


Peut on anticiper la réponse clinique?

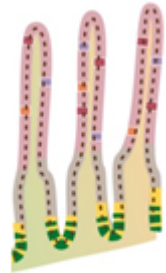


Organoides intestinaux

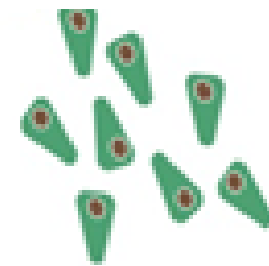
Biopsie rectale
(indolore, à l'aveugle)



Isolement
des cryptes intestinales



Isolement, expansion
des cellules souches pluripotentes



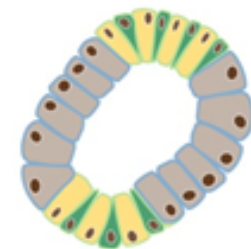
Division



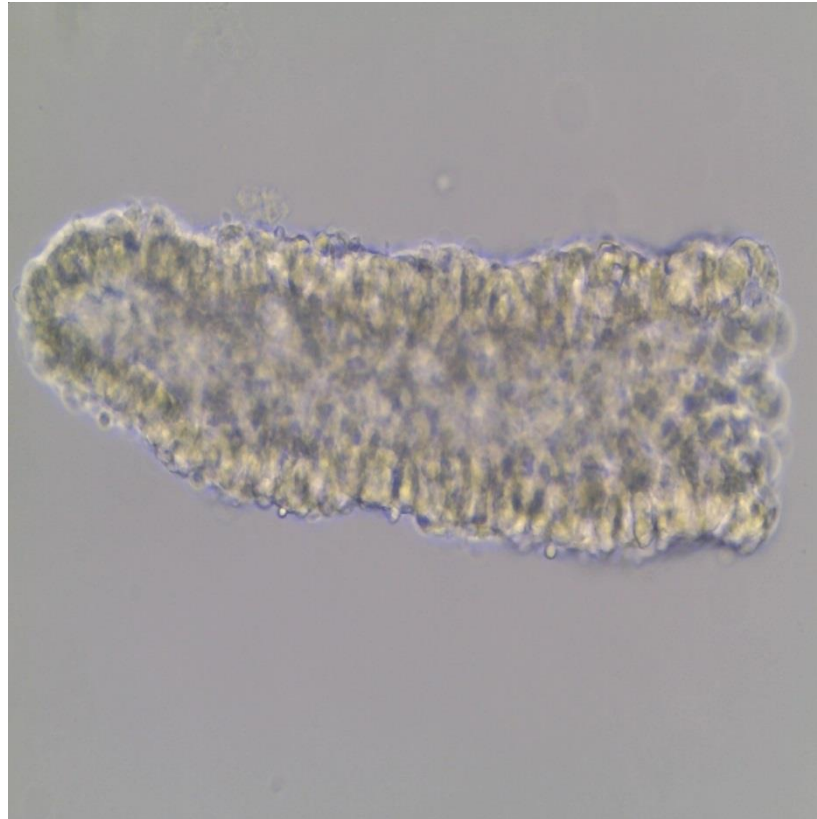
Différentiation
« mini-organe »



Culture en 3D
organoïde



J0



J2



J4

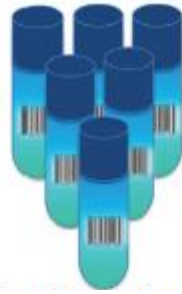


J7



J16

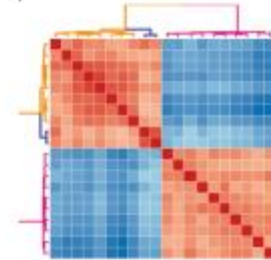
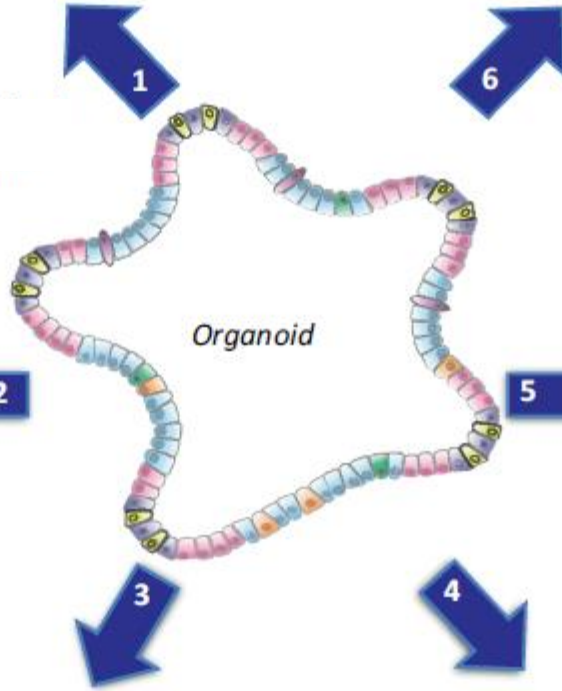




Biobanque



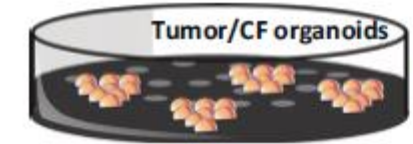
Edition de genome



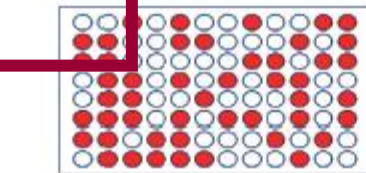
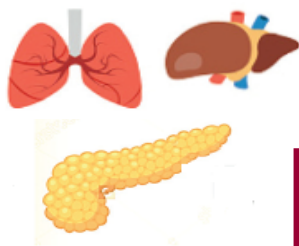
Transcriptome/proteome
Épigénome/métabolome



Interaction hôte-microorganisme

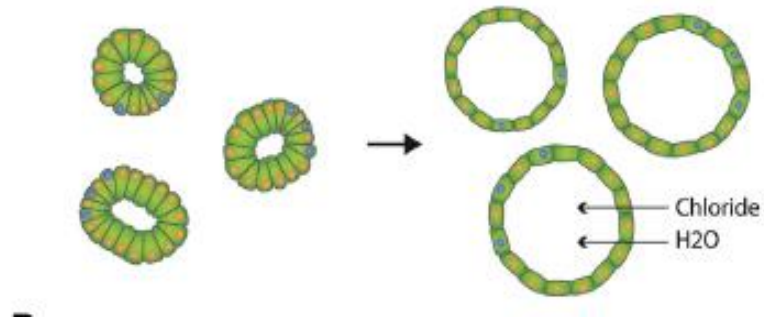


Organes dérivés

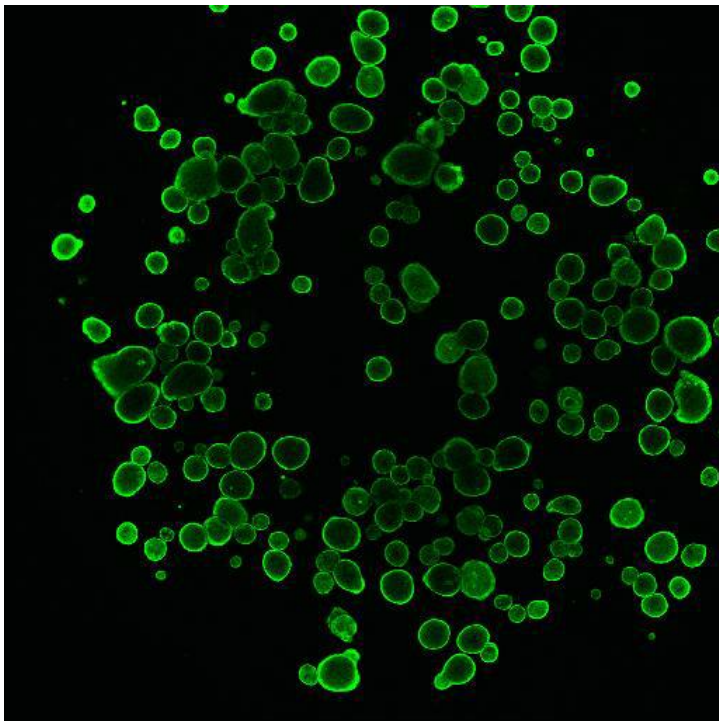


Tests pharmacologiques

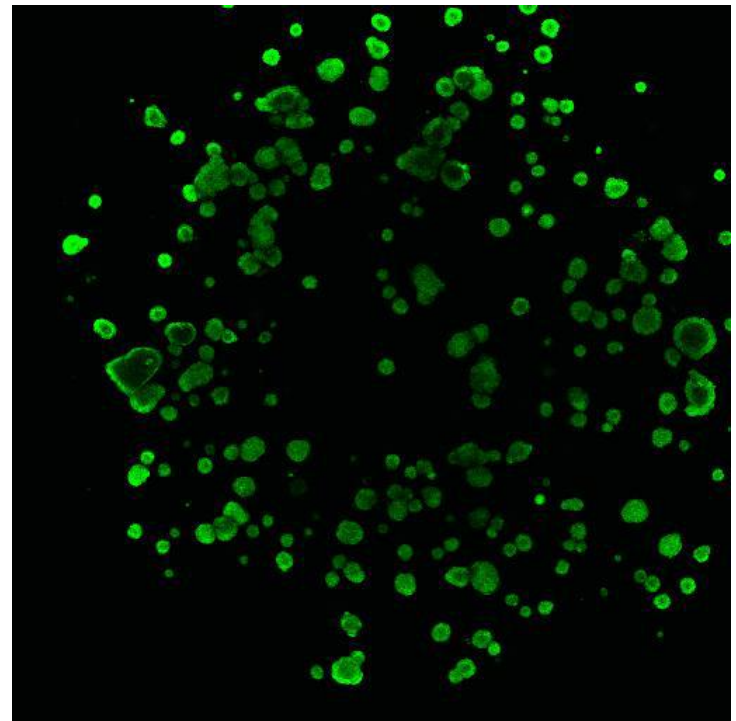
Modification du volume de organoïde intestinal et activité de CFTR



Sujet sain

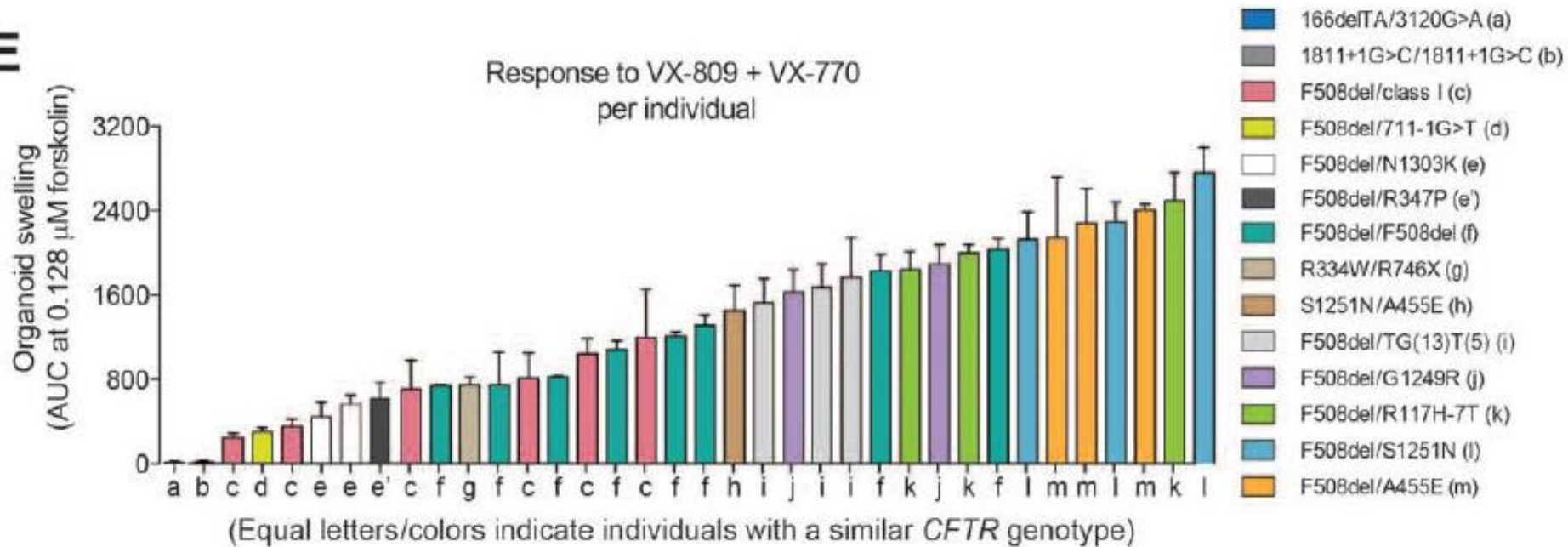


Sujet homozygote F508del

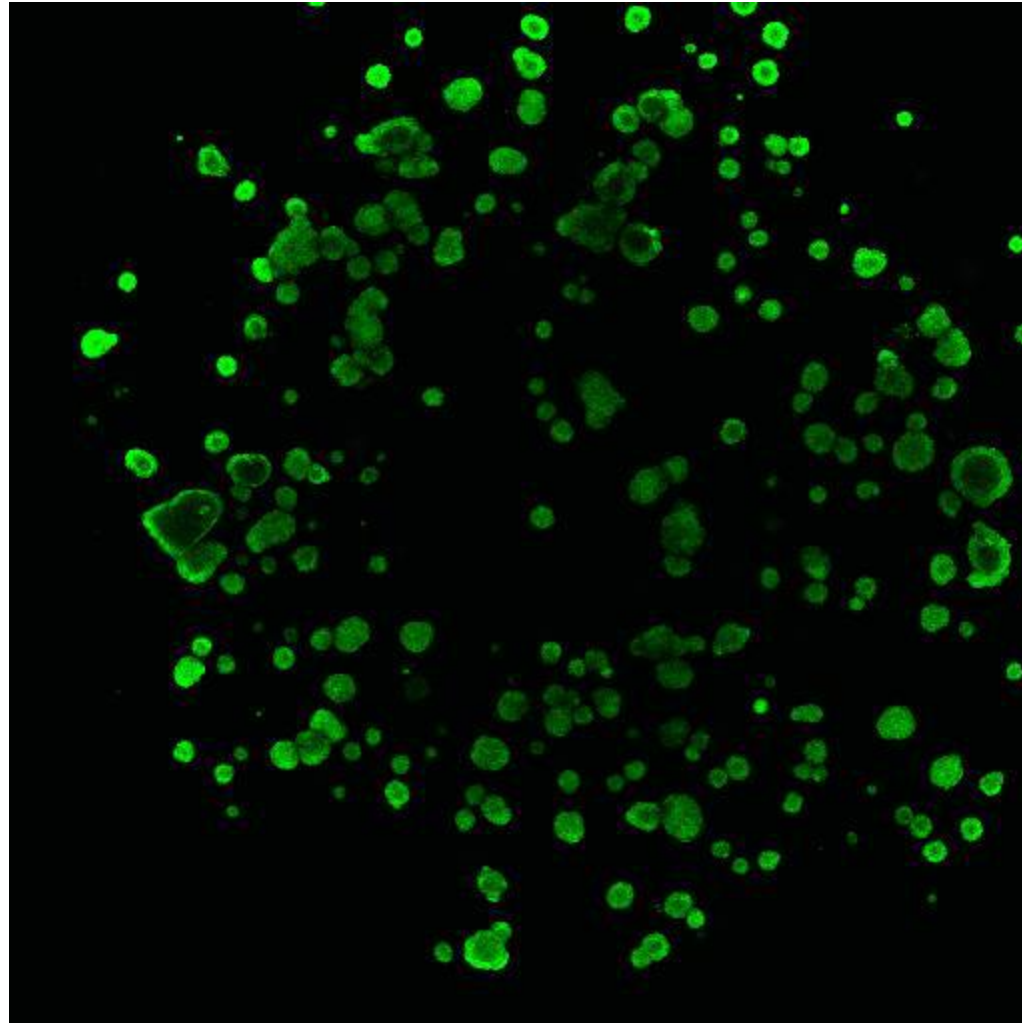


Relation au niveau d'activité de CFTR (mutation dépendant)

E

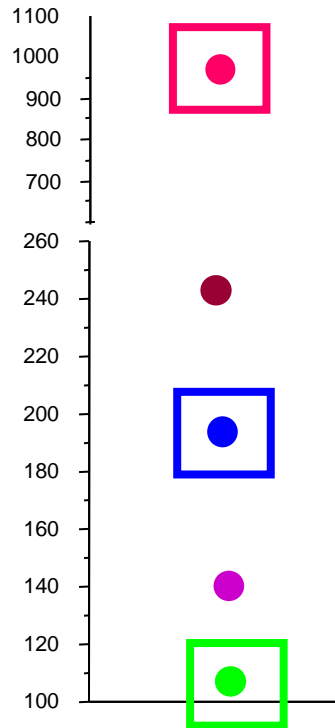


Après correction (VX-809)

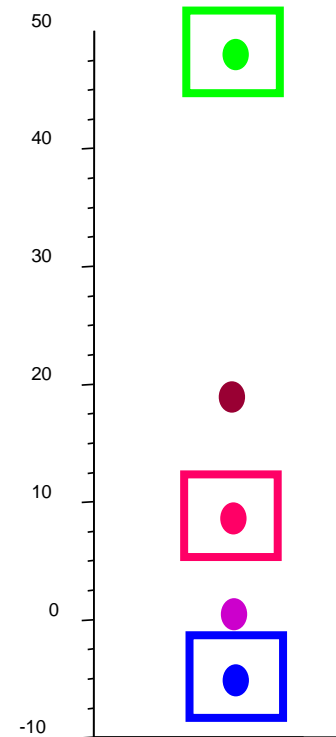


Réponse de organoide après correction et réponse clinique?

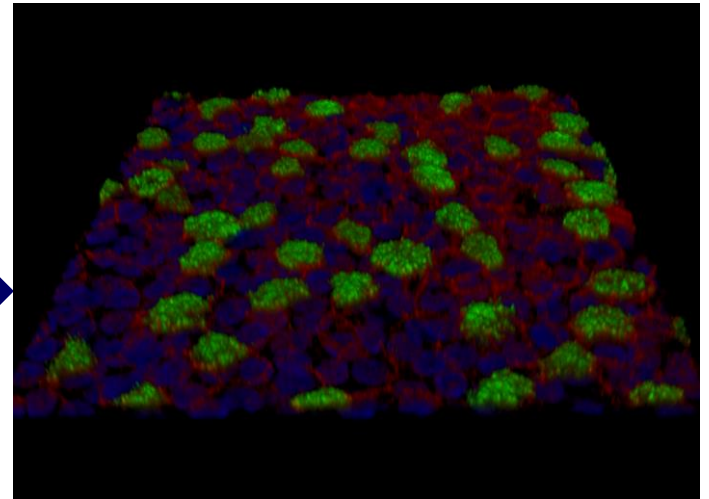
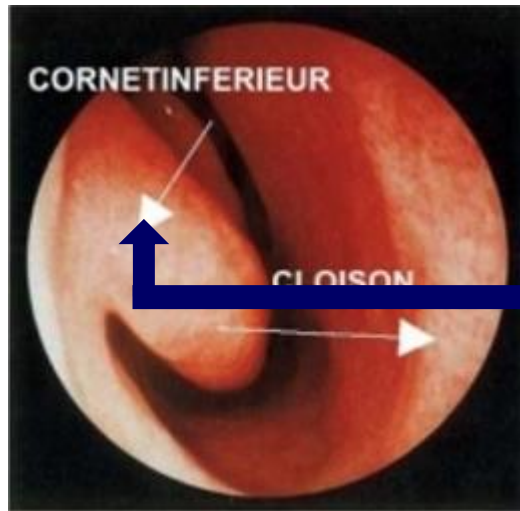
Variation du volume des organoïdes
Après incubation des organoïdes 24 heures
avec Lumacaftor/ivacaftor (% contrôle)



Variation du VEMS à 6 mois
de traitement par Orkambi



Cultures épithéliales respiratoires à partir de frottis nasal



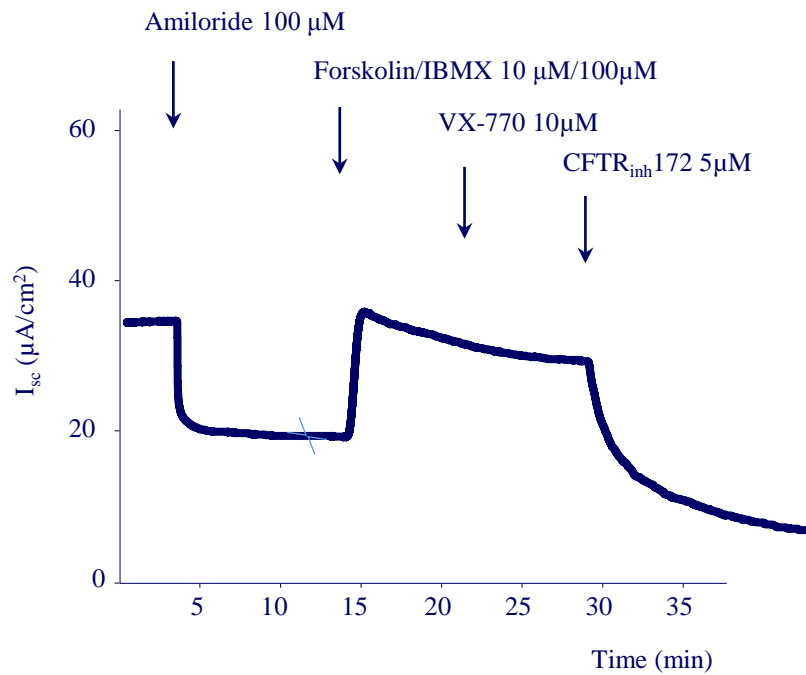
Simple, peu douloureux après anesthésie locale

Répétable

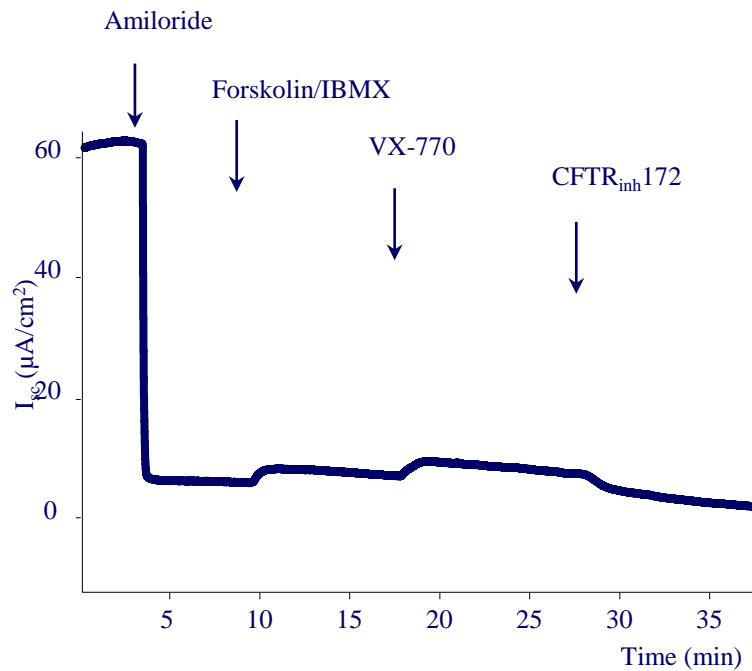
Envoi au laboratoire référent (48 heures)

Conservation en biobanque

Fonction de CFTR (transport du Cl^- et du Na^+)



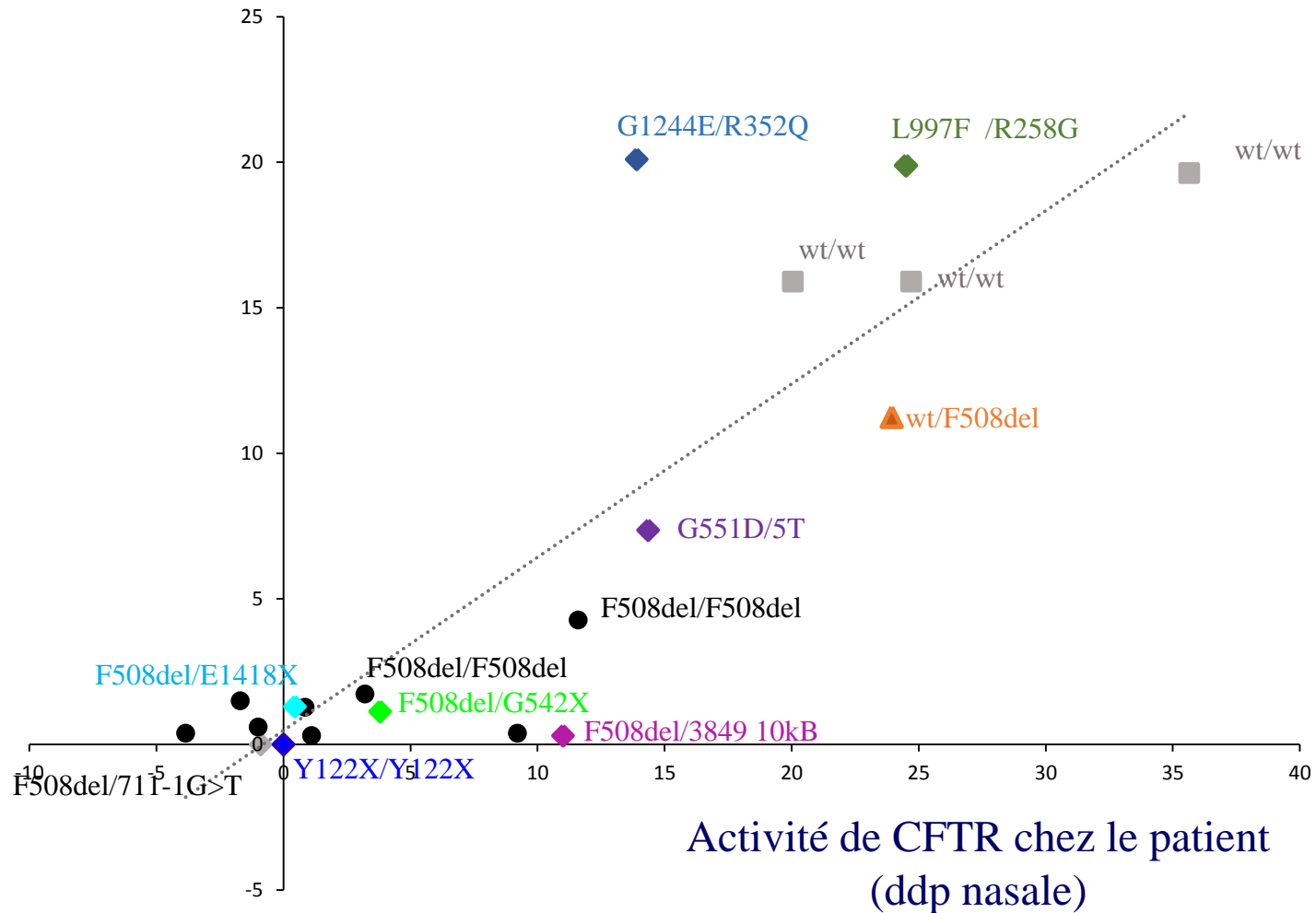
Sujet sain



F508del/F508del

Différentie les niveaux d'activité de CFTR (selon les mutations) et reflète les mesures "in vivo" (directement chez le patient)

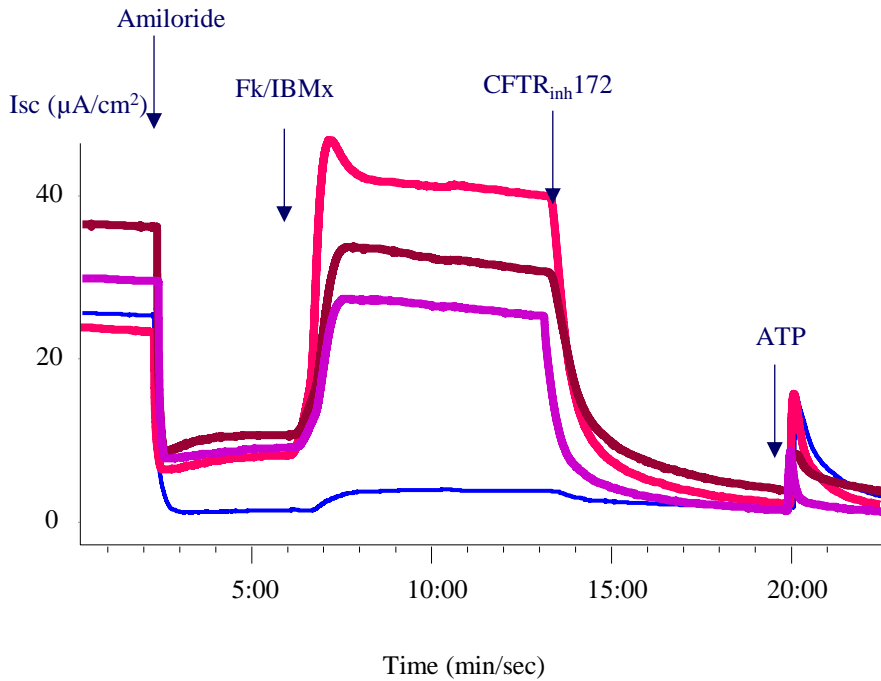
Activite de CFTR dans les cultures cellulaires



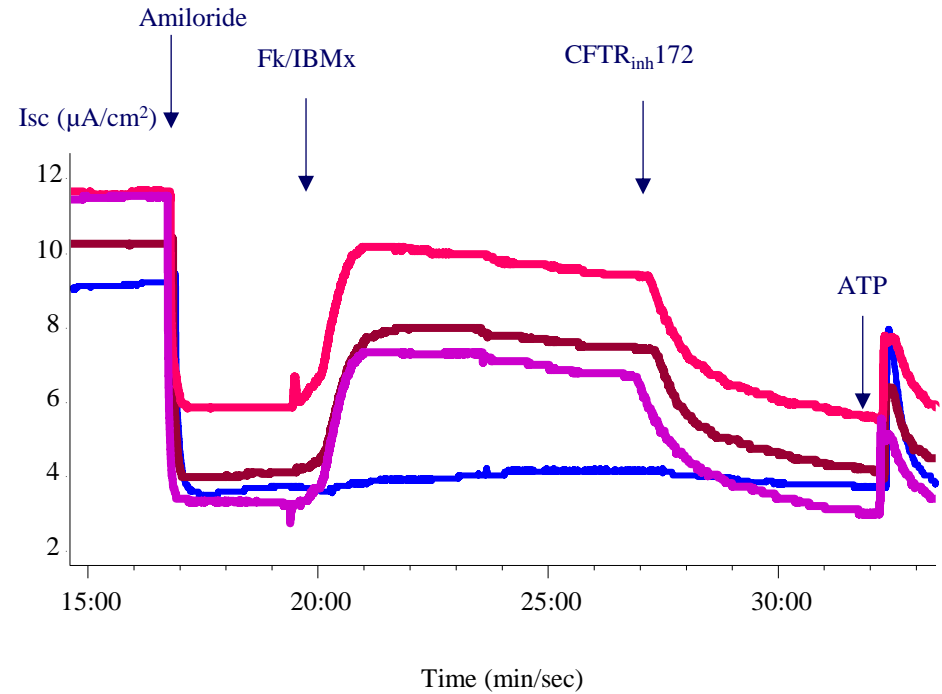
(1) Etude Préclinique (nouvelles molécules)

Mutation d'épissage

Homozygote



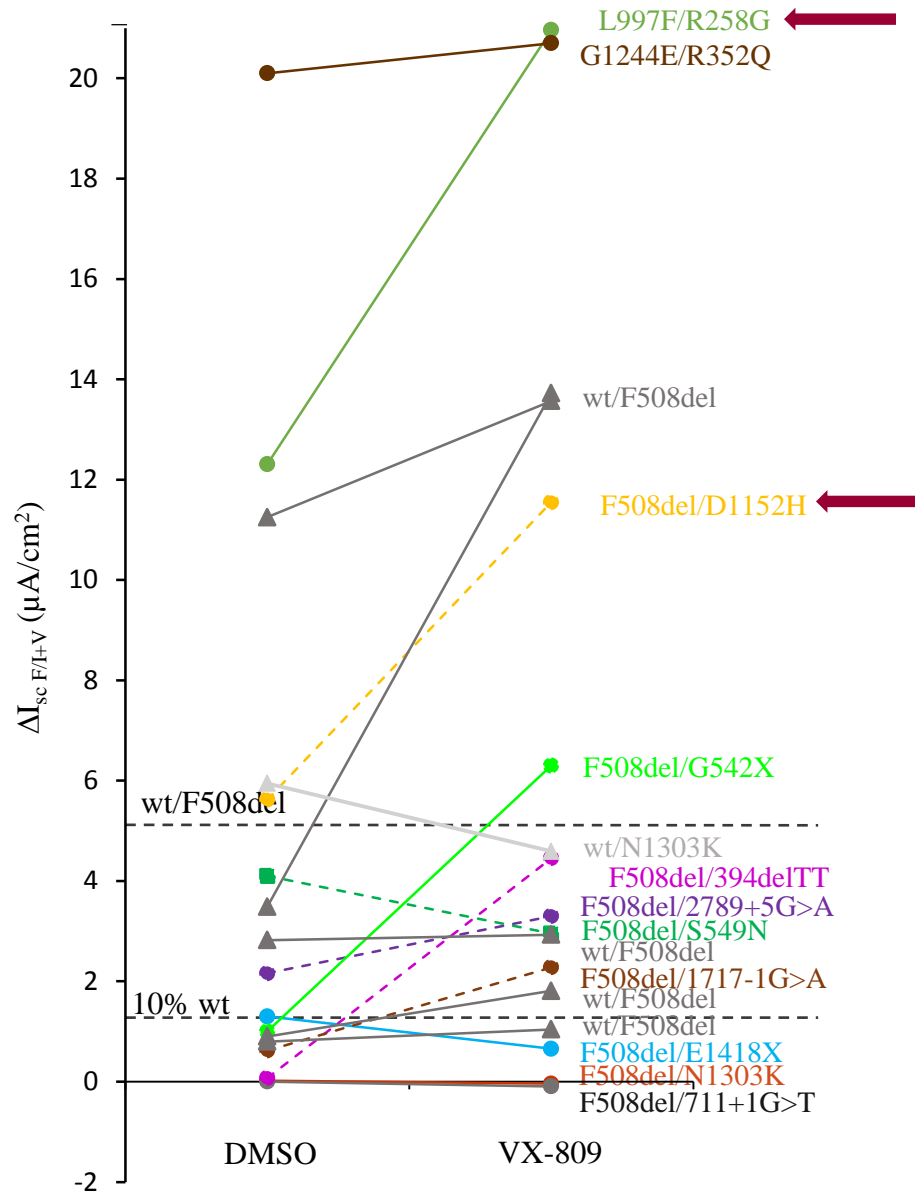
Hétérozygote>T/W1282X



- Scramble oligonucleotide
- Antisense ASO X
- Antisense ASO Y
- Antisense ASO Z

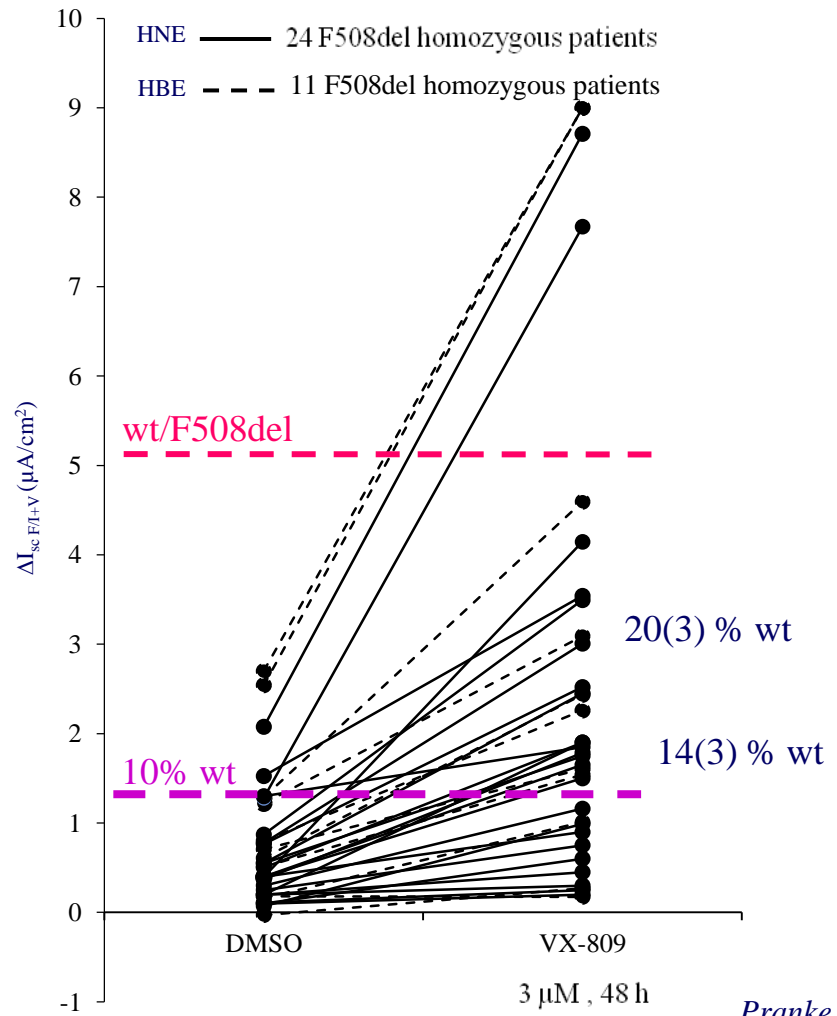
(2) Nouvelles indications de molécules déjà connues

Activite de CFTR dans les cultures cellulaires



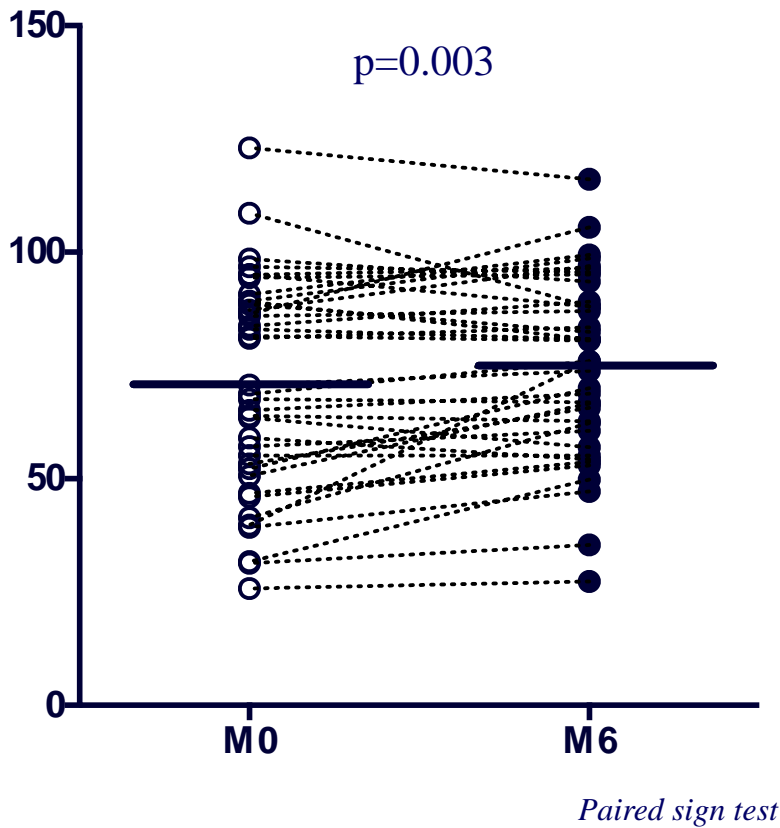
(3) Relier la variabilité individuelle à la variabilité de la réponse clinique

VX-809 restaure l'activité de CFTR
à 20%(3.2) de la normale

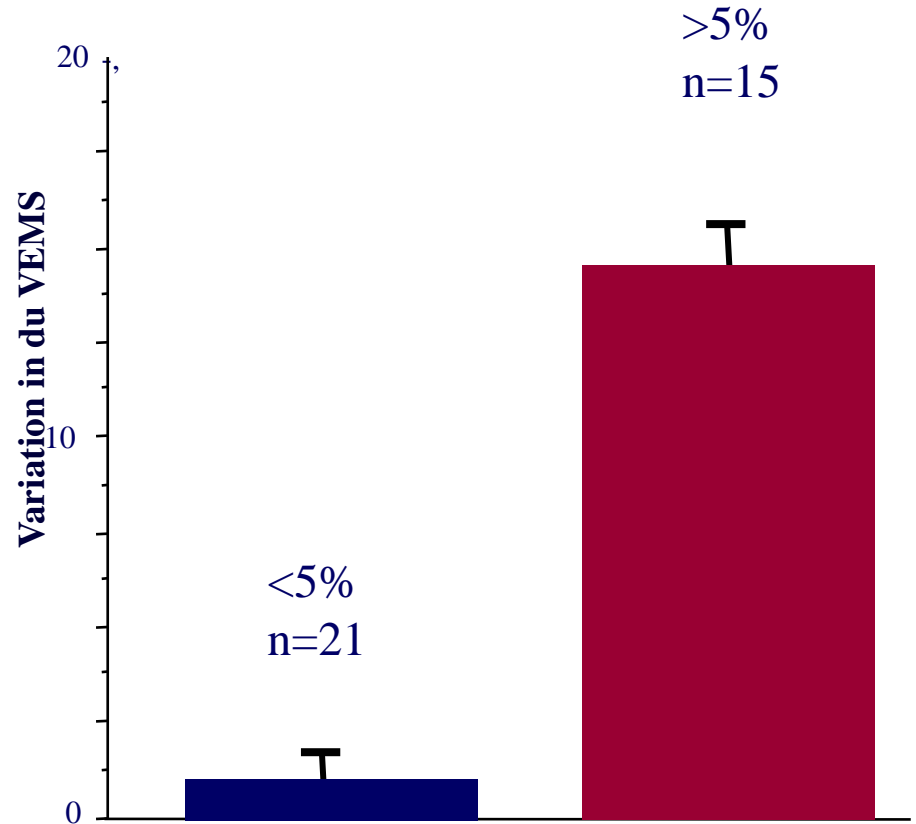


Etude pilote sur 42 patients traités par Orkambi®

Variation du VEMS à 6 mois

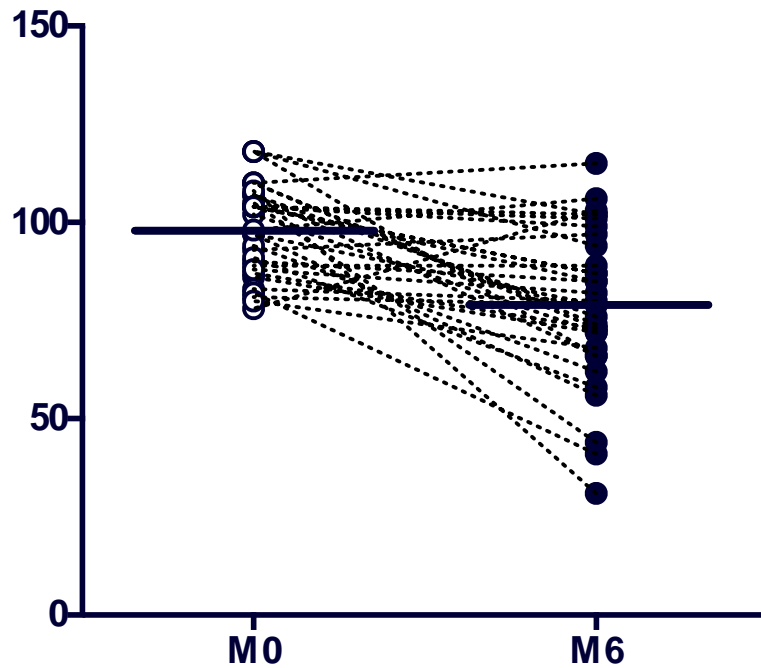


Proportion de patients

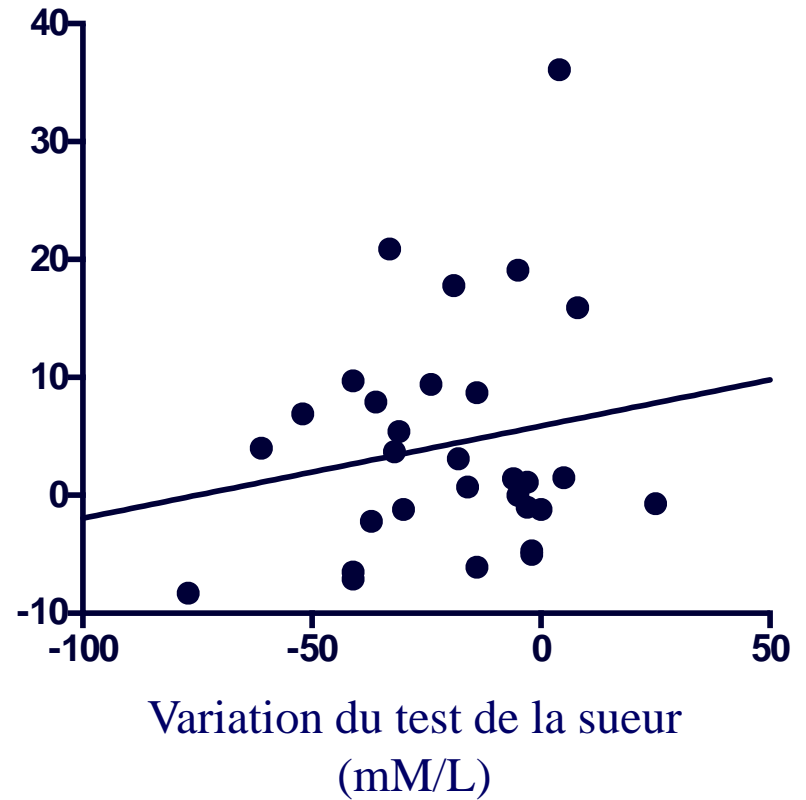


Pas de corrélation des variations du test de la sueur et du VEMS

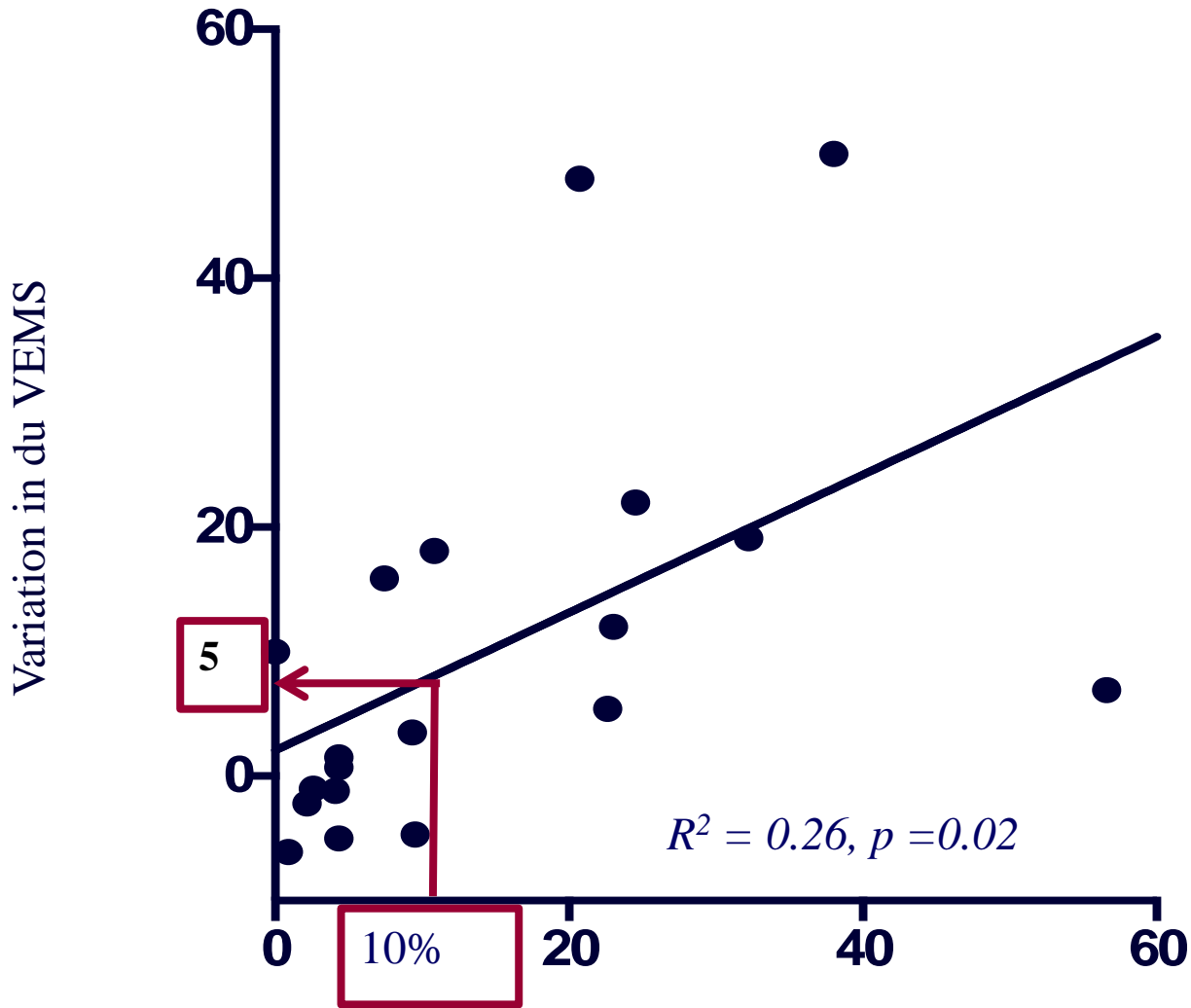
Variation du test de la sueur à 6 mois
(mM/L)



Variation du VEMS



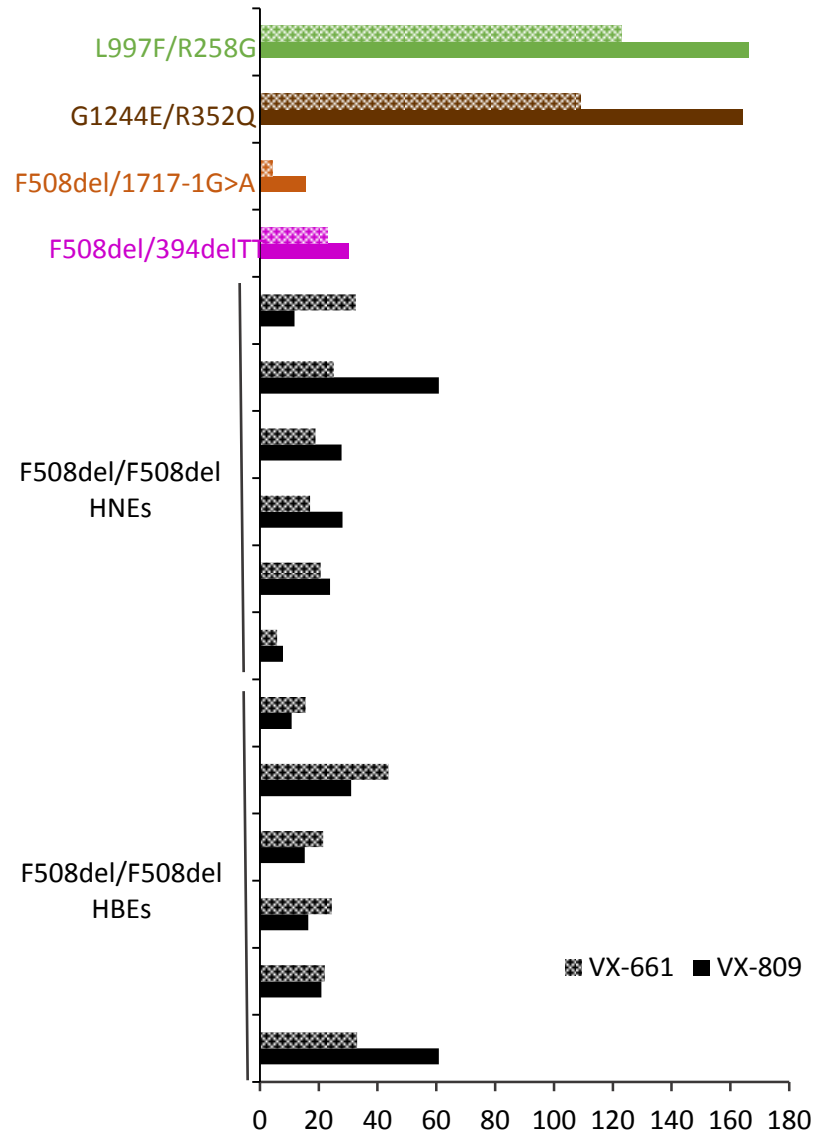
Corrélation de la correction de l'activité de CFTR in vitro Et de la variation du VEMS



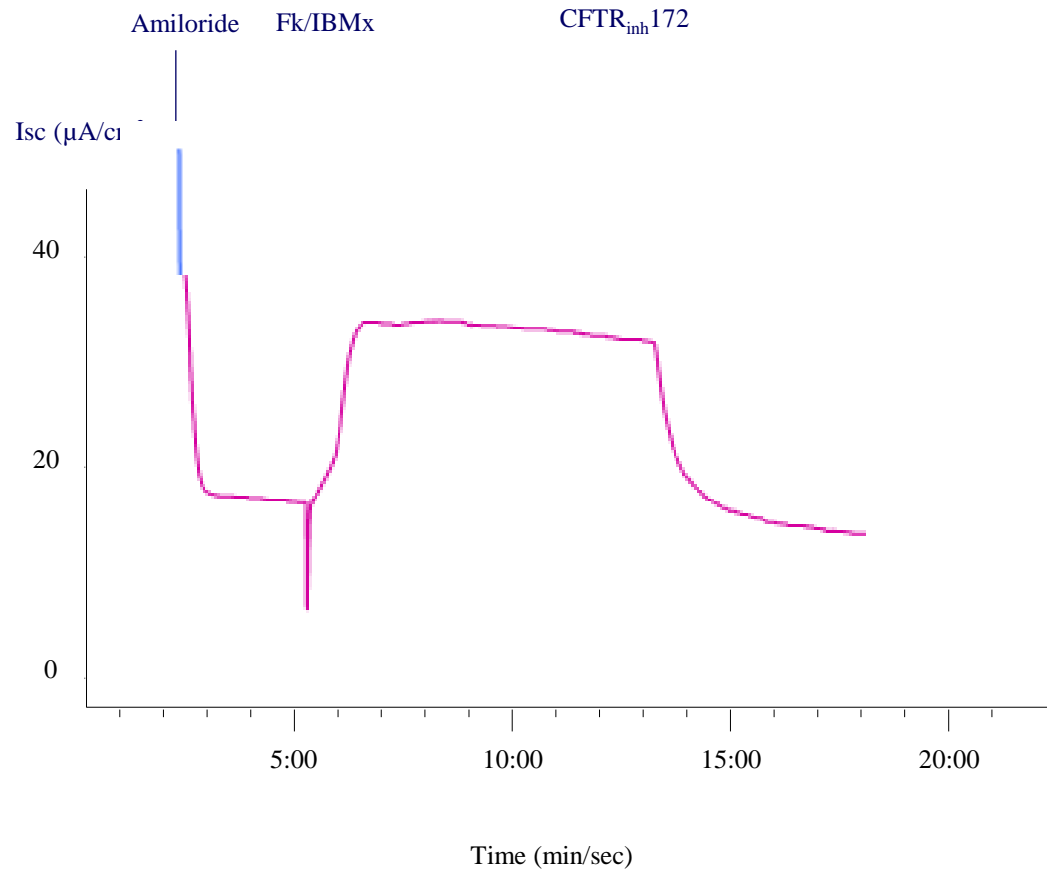
Correction de l'activité de CFTR in vitro
10% correction prédit une augmentation du VEMS de >5%

Valeur prédictive positive de 81%

(4) Individualiser le traitement? Cibler les inclusions dans les essais cliniques

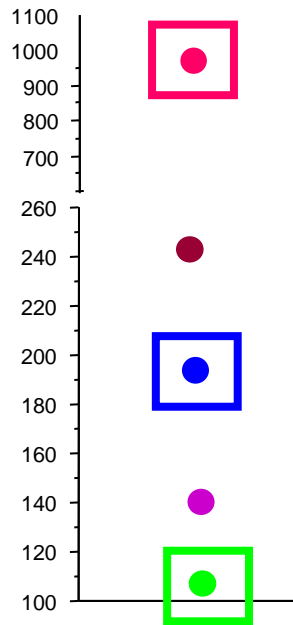


(4) Optimiser les traitements (ou combinaisons) chez les patients non répondeurs

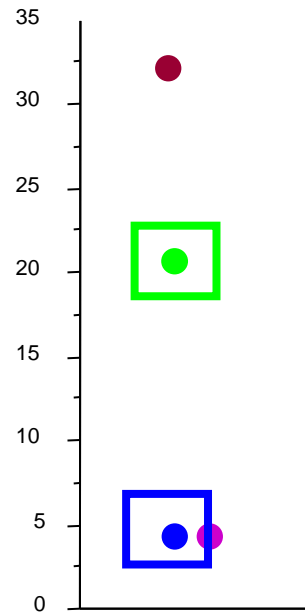


Pas de corrélation entre la réponse des organoïdes et des cellules nasales (4 premiers patients)

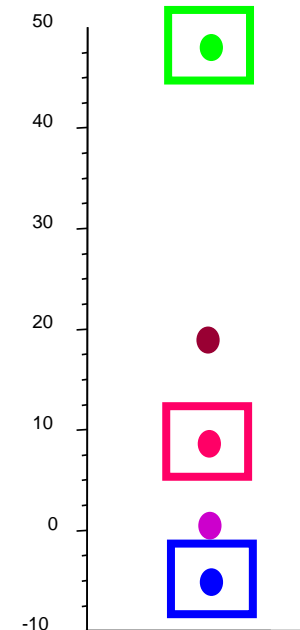
Correction de CFTR
dans les organoïdes
(% contrôle)



Correction de CFTR
dans les cellules respiratoires
(% contrôle)



Variation du VEMS
à 6 mois de traitement par
Orkambi



Tissus dérivés de patients

- Possible outil dans les essais thérapeutiques (preuve d'efficacité de la molécule)
- Matériel conservé en biobanque
- Leur utilisation dans le cadre de thérapies personnalisée nécessite une évaluation rigoureuse, tant pour les organoïdes intestinaux que les cellules nasales

PHRC national “predict-CF”

100 prochains patients homozygotes
F508 del traités par orkambi

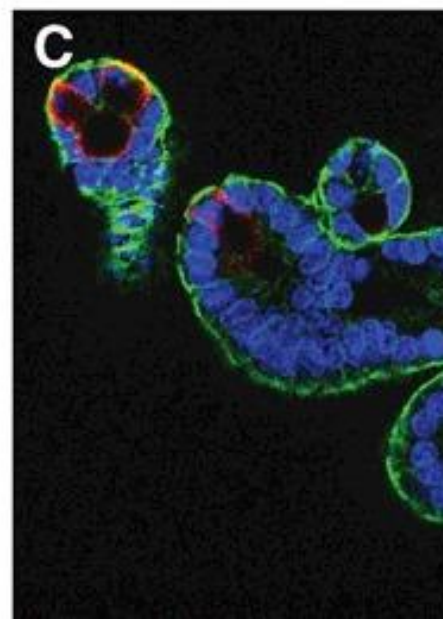
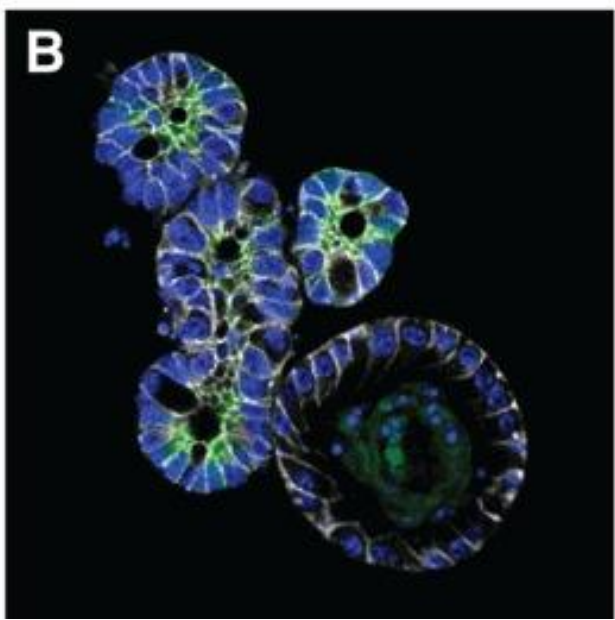
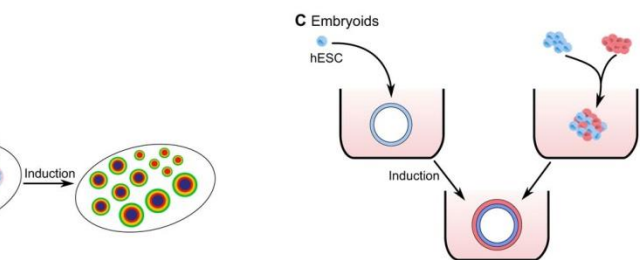
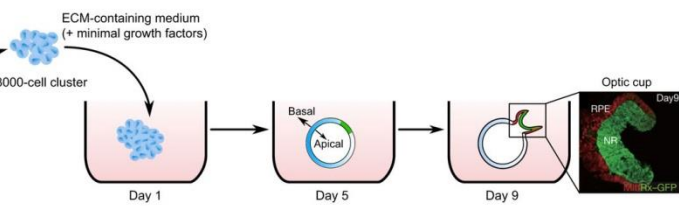


Suivi de cohorte
Prélevement de cellules nasales (et rectale
eventuellement)
Corrélation in vitro avec la réponse clinique
Test d'autres correcteurs
potentiellement efficaces



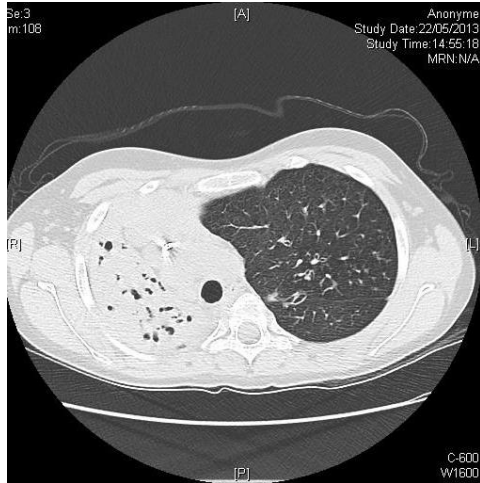
Biobanque



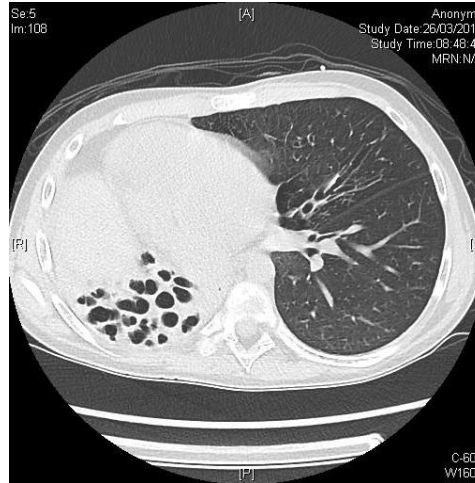
A

An amazing case report F508del/S549N

Before treatment



After 1 month of Ivacaftor



After 6 months of Ivacaftor

