



# EuroDBA Symposium 2017, Freiburg

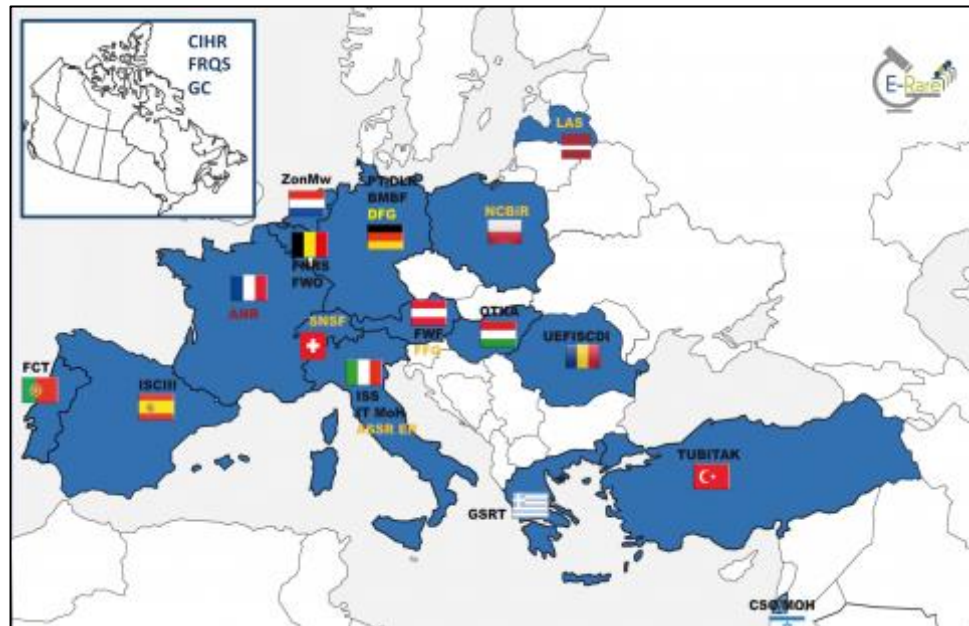
Association Francophone de la Maladie de Blackfan-Diamond

**AFMBD**

Marcel Hibert

# Contexte

## Appel à projets européen E-Rare



### Objectifs

- Soutien à la recherche et au traitement des maladies rares en Europe
- E-rare 1 et E-rare 2, 2012-2015 = succès → financement E-rare 3, 2015-2019

# Contexte

## Appel à projets européen E-Rare

### Soumission E-rare 2, 2012: Projet EuroDBA

- Alyson MacInnes (Utrecht)
- Marcin Wlodarski (Freiburg)
- Lydie Da Costa (Paris)

<http://www.erare.eu/financed-projects/eurodba>

Projet retenu et financé avec une centaine d'autres

### Principes:

- Mise en réseau des scientifiques et cliniciens
- Partenariat avec patients

# Contexte

## Projet européen EuroDBA

Démarrage du projet : 2012

Symposium première phase : Freiburg 2013

- Congrès scientifique
- Réunion satellite des associations de familles

Evaluation première phase : classé 1<sup>er</sup>, renouvelé 2015-2019

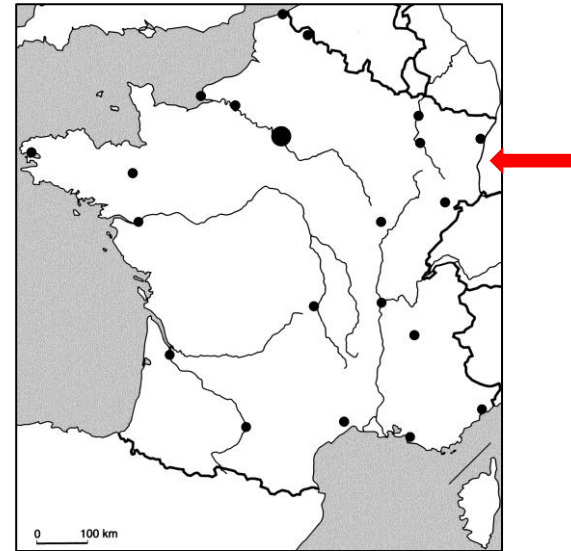
- Alyson MacInnes (Utrecht),
- Marcin Wlodarski (Freiburg)
- Lydie Da Costa (Paris)
- Pierre-Emmanuel Gleizes (Toulouse)
- Katarzyna Albrecht (Varsovie)
- Sule Anal (Ankara)
- Hannah Tamry (Petach, Israel)

<https://www.eurodba.eu/>

# Symposium EuroDBA Freiburg 2017

Comité d'organisation :

- Marcin Wlodarski (Freiburg)



5 Octobre : rencontre des associations de familles

6-7 Octobre : congrès médical et scientifique

DIAMOND BLACKFAN ANEMIA:  
NOVEL MECHANISMS AND THEIR IMPLICATIONS FOR THERAPIES

# Symposium EuroDBA Freiburg 2017

5 Octobre : rencontre des associations de familles

**16:00**      **Accueil (Martin Winter, DBA UK)**

**16:15**      **Présentation des associations en Europe et au-delà**

- Grande Bretagne (Martin Winter)
- Allemagne (Wilma Rzany)
- Tchéquie (Dr. Jan Valka et Ivana Kyselkova)
- Danemark (Hans Bruun Dabelsteen et Heidi Mia Kirkebye)
- Finlande (Jukka van Hertzen)
- Suède (Camilla et Patric Fors)
- Italie (Maria Elisabeth Villa)
- France (Marcel Hibert)
- Chine (Deng Tingting et Jia Xiaomei)
- Espagne (Martin Ruiz Pablo) – arrivée Vendredi
- Autriche (Boris et Mariane Marte) – arrivée Vendredi

**18:00**      **Discussion des objectifs, des projets communs, du réseau**



# Who are we ?

## Legal organisation

### Status :

Officially registered, non-profit association of french-speaking DBA patients and their families

Creation : 1996

### Missions :

- Welcome and support patients and their families in providing information, education, services, while enhancing the quality of life of French speaking affected families.
- Support fundamental and clinical research for a better understanding, therapeutic strategies and a cure for DBA



# Who are we ?

## Legal organisation

### Members :

- DBA patients, families and friends : 120 members , 50 families (2017)

### Scientific advisory board :

- Honorary president : Prof. Gil TCHERNIA
- Dr Thierry LEBLANC (Hôpital Robert Debré, Paris)
- Pr Jean-Claude CARREL (Hôpital Robert Debré, Paris)
- Pr Lydie DA COSTA (Hôpital Robert Debré, Paris)
- Pr Pierre-Emmanuel GLEIZES (Toulouse University)
- Dr Isabelle THURET (Hôpital de La Timone, Marseille)

### Steering committee :

- President : Fabienne NEUFERT
- Secretary : Jean-François d'HAUTHUILLE
- Treasurer : Régine KURZ
- Board members : 7 members
- Former presidents : Ahbla MULATO and Béatrix d'HAUTHUILLE





# Who are we ?

## Funding

Average global annual budget

30 000 €

### Funding

- Member fees and donations : 7 800 €
- Fund raising : 39 500 €



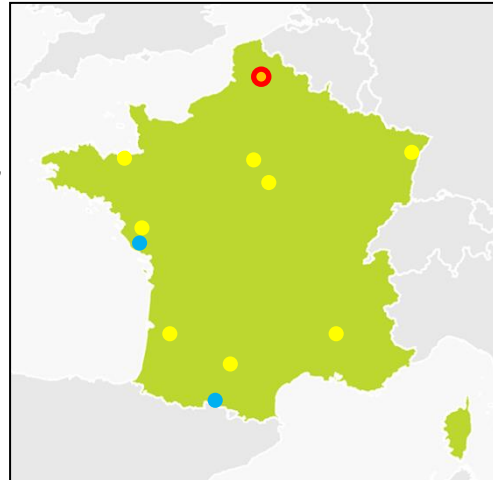
# What do we do?

## Patient and family support

- Web site for communication / information : <http://afmbd.org/>
- Annual meetings 1996-2017 (with patients, families, friends, scientists, clinicians) ●

- Welcome of new families
- General assembly
- Presentations by clinicians, scientists, social services
- Meeting with psychologists (DBA patients, family members)

Average cost : 15 000 €  
(80 persons)



Next meeting : ●  
Lille , October 21-23, 2017

- Documents for patients and families  
(Family guide; scientist presentations; minutes of general assemblies; scientific and administrative documents, etc.)
- Specific adolescent and adult DBA patient meetings (close sessions)
- Summer camps (sea and mountain) for young DBA patients ● - Average cost : 13 000 €



# What do we do?

## Research support

- No significant research funding
- Long term, close partnership with scientists and clinicians
  - Early partnership for the French DBA registry (Prof. Thierry Leblanc)
  - Partnership for clinical studies on DBA diagnosis, management, and treatment
  - Partnership for the identification of DBA genes (Prof. Lydie da Costa)
  - Partnership for studies on the role of ribosome in the pathophysiology of DBA (Prof. Pierre-Emmanuel Gleizes)



# What do we want?

## Our projects

- Consolidate what exists (association; databank)
- Improve web site and family support
- Improve association networking



# What do we want?

## Our projects

- Consolidate what exists (association; databank)
- Improve web site and family support
- Improve association networking

## Our expectations from clinicians and scientists

- Access for all patients to a full genetic diagnostic
- Updated consensus treatment
- Consensus on best validated *in vitro* and *in vivo* DBA models
- Extend/initiate high throughput screening
- Follow up on existing lead compounds (Smer28 ?)  
towards a drug candidate



# What do we want?

Sci. Transl. Med. 9, eaah5645 (2017) 8 February 2017

## Drug discovery for Diamond-Blackfan anemia using reprogrammed hematopoietic progenitors

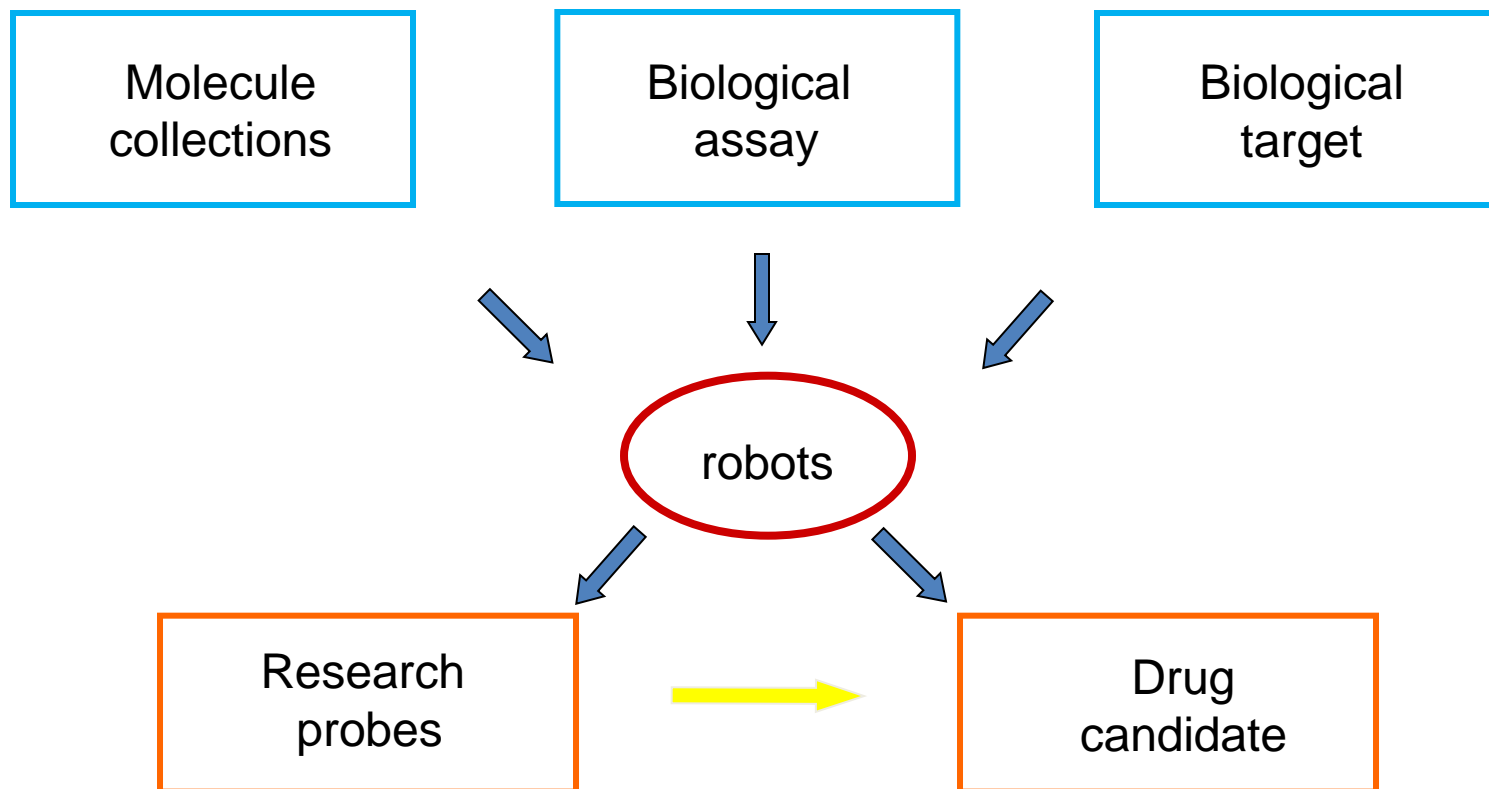
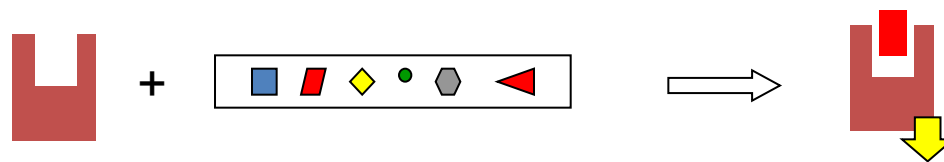
Sergei Doulatov,<sup>1,2\*</sup>† Linda T. Vo,<sup>1,2\*</sup> Elizabeth R. Macari,<sup>1,2\*</sup> Lara Wahlster,<sup>1,2</sup> Melissa A. Kinney,<sup>1,2</sup> Alison M. Taylor,<sup>1,2,3</sup> Jessica Barragan,<sup>1,2</sup> Manav Gupta,<sup>1,2</sup> Katherine McGrath,<sup>1,2</sup> Hsiang-Ying Lee,<sup>4,5</sup> Jessica M. Humphries,<sup>1,2</sup> Alex DeVine,<sup>1,2</sup> Anupama Narla,<sup>2,6</sup> Blanche P. Alter,<sup>7</sup> Alan H. Beggs,<sup>3,8,9</sup> Suneet Agarwal,<sup>1,2,3,9</sup> Benjamin L. Ebert,<sup>3,6</sup> Hanna T. Gazda,<sup>3,8,9</sup> Harvey F. Lodish,<sup>4,5</sup> Colin A. Sieff,<sup>2,3</sup> Thorsten M. Schlaeger,<sup>1,2</sup> Leonard I. Zon,<sup>1,2,3</sup>‡ George Q. Daley<sup>1,2,3,9</sup>‡

Diamond-Blackfan anemia (DBA) is a congenital disorder characterized by the failure of erythroid progenitor differentiation, severely curtailing red blood cell production. Because many DBA patients fail to respond to corticosteroid therapy, there is considerable need for therapeutics for this disorder. Identifying therapeutics for DBA requires circumventing the paucity of primary patient blood stem and progenitor cells. To this end, we adopted a reprogramming strategy to generate expandable hematopoietic progenitor cells from induced pluripotent stem cells (iPSCs) from DBA patients. Reprogrammed DBA progenitors recapitulate defects in erythroid differentiation, which were rescued by gene complementation. Unbiased chemical screens identified SMER28, a small-molecule inducer of autophagy, which enhanced erythropoiesis in a range of in vitro and in vivo models of DBA. SMER28 acted through autophagy factor ATG5 to stimulate erythropoiesis and up-regulate expression of globin genes. These findings present an unbiased drug screen for hematological disease using iPSCs and identify autophagy as a therapeutic pathway in DBA.



# What do we want?

## High throughput screening





# What do we want?

## Opportunities

### Screening centers

- France : PCBIS, CNRS/Strasbourg University (<http://www.pcbis.fr/>)
- Spain : Mabel Loza, Santiago di Compostella (<http://kaertorfoundation.org/>)
- Europe : Eu-Openscreen (<http://www.eu-openscreen.eu/>) ;  
IMI (<https://www.imi.europa.eu/content/european-lead-factory>)

### Compound libraries

- Prestwick library (1 200 FDA-approved drugs)
- French academic compound library (65 000 drug like compounds)

### Medicinal chemistry

- France : Laboratoire d'Innovation Thérapeutique (Strasbourg University)

### Support :

- Alliance Maladies rares
- Technology transfer agencies



# Symposium EuroDBA Freiburg 2017

5 Octobre : rencontre des associations de familles

## Demandses aux cliniciens et scientifiques :

- **actualiser le « handbook »** : rédaction d'un document de consensus sur la meilleure démarche à suivre pour tous les aspects du traitement des patients DBA. Le document précédent avait été produit en 2008 et certaines pratiques ont évolué. Ce document sera mis à disposition des patients et des praticiens.
- **Créer un « DBA passport »** récapitulant tout ce qu'un médecin doit savoir sur la maladie et le patient pour le traiter lors de ses déplacements loin de son centre de traitement habituel.
- **Créer une association DBA européenne** ou l'équivalent en créant un point de rencontre et de communication européen sur le site existant du réseau EuroDBA. Mise à disposition d'une personne à temps partiel pour créer cette dynamique européenne inter-associations.
- **Mettre la priorité sur le développement de nouvelles thérapies.**

# Symposium EuroDBA Freiburg 2017

5 Octobre : rencontre des associations de familles

## Plan d'action des associations :

- Entretenir un contact régulier entre les associations
- Echanger tout document d'intérêt général
- Réaliser une 'Roadmap', c'est-à-dire une liste de contacts nationaux et d'hôpitaux connaissant la maladie à travers toute l'Europe afin que les patients puissent voyager en sachant qui contacter en cas de problème.

Ces demandes ont été communiquées le lendemain aux cliniciens et chercheurs. Nous suivrons les progrès de leur mise en œuvre.

# Symposium EuroDBA Freiburg 2017

6-7 Octobre : rencontre des scientifiques et cliniciens

Environ 80 chercheurs et médecins de tout premier plan et du monde entier



# Symposium EuroDBA Freiburg 2017

6-7 Octobre : rencontre des scientifiques et cliniciens

Environ 80 chercheurs et médecins de tout premier plan et du monde entier



# Symposium EuroDBA Freiburg 2017

6-7 Octobre : rencontre des scientifiques et cliniciens

## Avancées thérapeutiques

### *Etudes cliniques chez des patients (A Vlachos, Harvard).*

- **La leucine** est un acide aminé qui renforce l'activité du ribosome. 40 patients pendant 9 mois (700 mg 3 fois par jour). 4 patients ont répondu très significativement (plus de transfusions). Aucun effet secondaire observé. Renforce l'appétit. L'étude se poursuit en augmentant encore les doses et la période d'administration.
- **Le Sotatercept** est un composé utilisé pour renforcer les os et qui a été fortuitement trouvé comme stimulant la production de globules chez les personnes non-DBA. Une étude a débuté en 2013 sur 8 patients. Pas de réponse positive mais pas d'effet secondaire. A dose plus forte, le produit fonctionne chez les thalassémiques. L'étude sera prolongée chez les patients DBA à dose plus forte à partir d'octobre 2017.
- **La Fluoperazine** est un médicament très ancien prescrit pour traiter les psychoses.

# Symposium EuroDBA Freiburg 2017

6-7 Octobre : rencontre des scientifiques et cliniciens

## Avancées thérapeutiques

### *Nouvelles pistes :*

- ***SMER28***. Découvert par criblage sur cellules reprogrammées, poisson zèbre et souris DBA (Harvard). Stimule l'autophagie des cellules  
Développement en cours. Partenariat avec Sergei Doulanov (Harvard; Seattle).
- ***Inhibiteurs de kinases CDK8***. Découvert par criblage sur souris (Joan Flygare, Lund, Suède). Partenaires industriels intéressés
- ***Régulateurs du stress du nucléole*** (Ross Hannon, Camberra, Australie). En cours d'optimisation.
- ***Vecteurs de glucocorticoïdes*** . (J Flygare, Lund, Suède). En cours de développement.

# Symposium EuroDBA Freiburg 2017

6-7 Octobre : rencontre des scientifiques et cliniciens

## Avancées thérapeutiques

### *Autres approches:*

- Thérapie génique
- Thérapie cellulaire

### *Autres avancées :*

- Greffe
- Chélation

Cf Dr Thierry LEBLANC