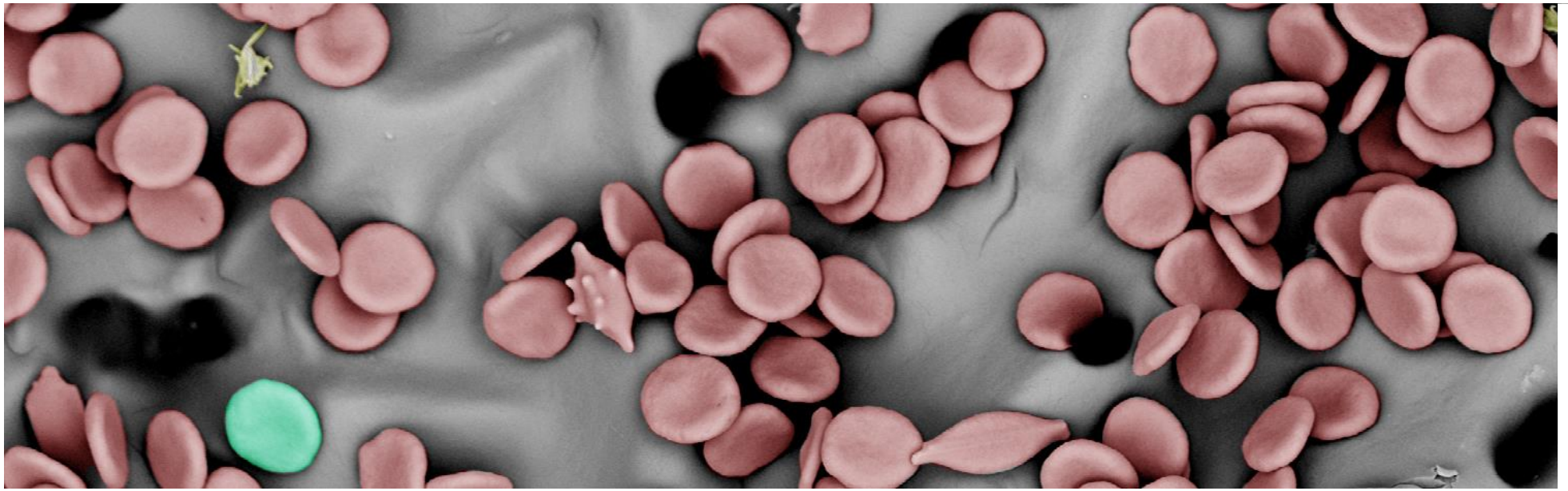
Klinisk prövning av genterapi mot Diamond-Blackfan anemi



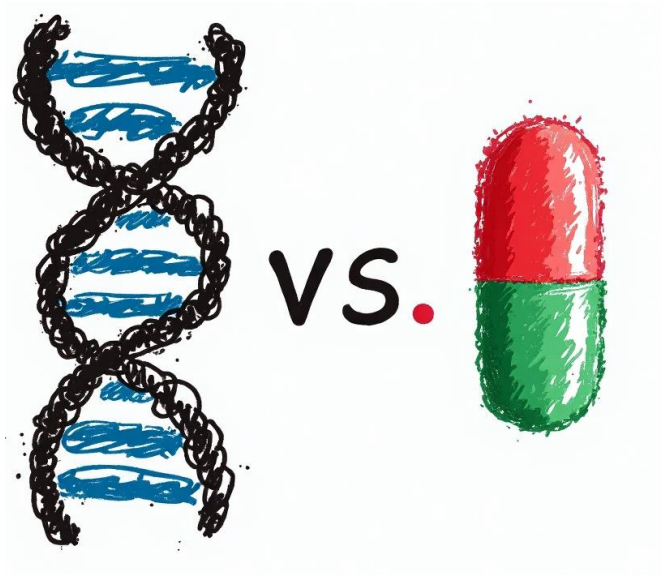
JOHAN FLYGARE
LUNDS UNIVERSITET

LUND STEM CELL CENTER

Lärdomar från ett ATMP utvecklat i Lund: genterapi för Diamond-Blackfan-anemi (DBA)

- **DBA – en medfödd allvarlig blodbrist:** Mycket begränsade behandlingsalternativ idag
- **Från att lindra symptom till möjlig bot:** Genterapi korrigerar patientens blodstamceller
- **25+ års forskningsresa:** Från grundforskning till klinisk kandidat

- **Utmaningar**
- **Lösningar**



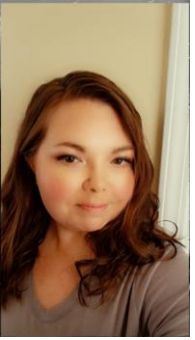
Diamond-Blackfan Anemia (DBA) är ett syndrom med benmärgssvikt som yttrar sig som livshotande anemi

"Hypoplastic anemia"
Am J Dis Child, 1938

Louis K. Diamond
(1902 - 1999)

Kenneth Blackfan
(1883 - 1941)

Fantastiska DBA-patienten Audrey
på vid ett Zumba-konvent



Diamond-Blackfan Anemia (DBA) är ett syndrom med benmärgssvikt som yttrar sig som livshotande anemi

~5

nya fall/år
i Sverige

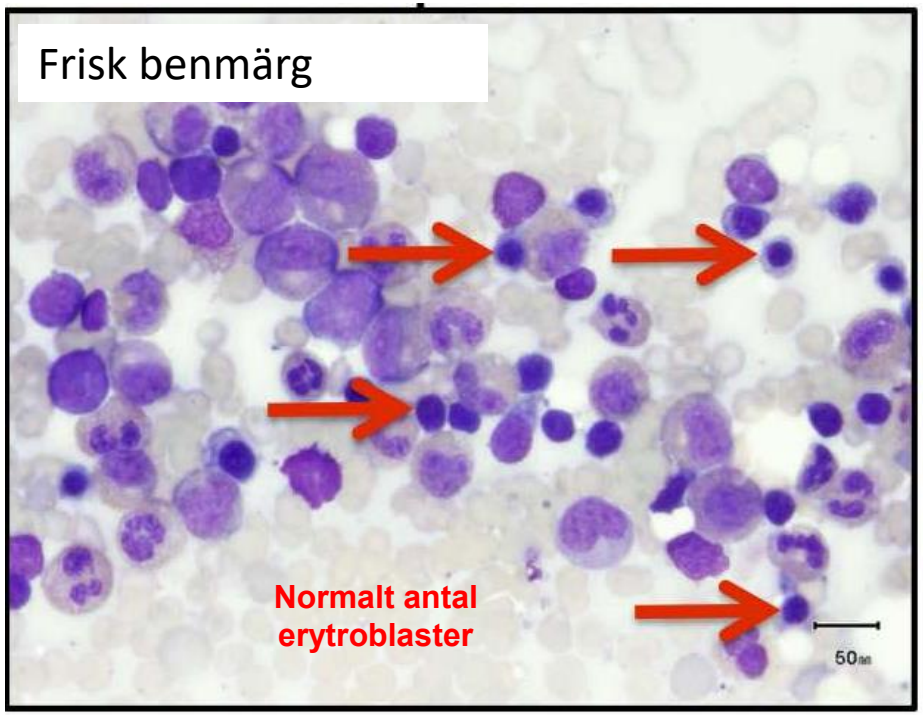
~4 000

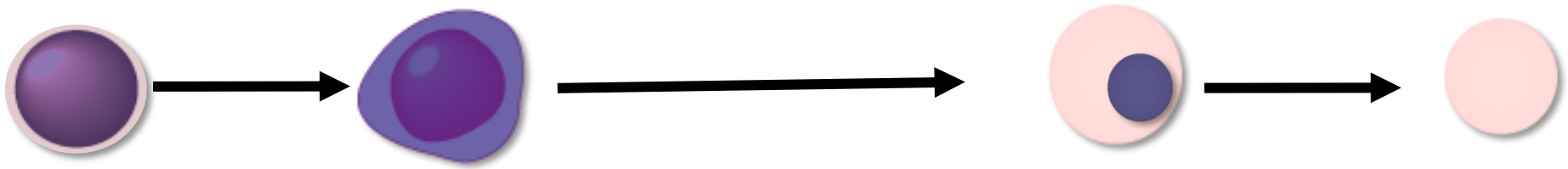
patienter
i Europa

<50 år

median-
överlevnad
utanbot

De erytroida precursorcellerna saknas i DBA-patientens benmärg

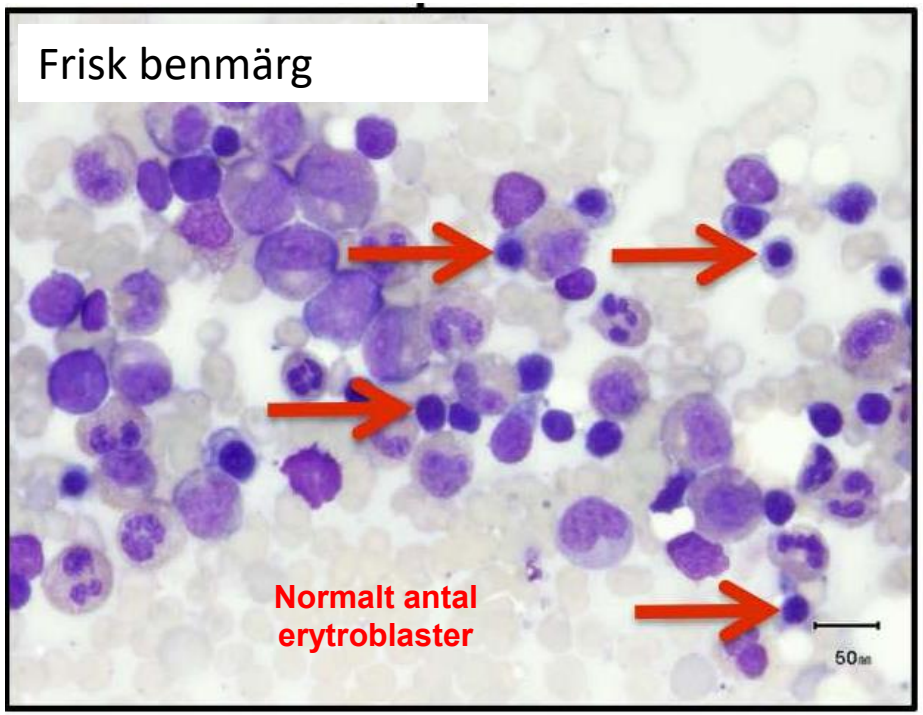


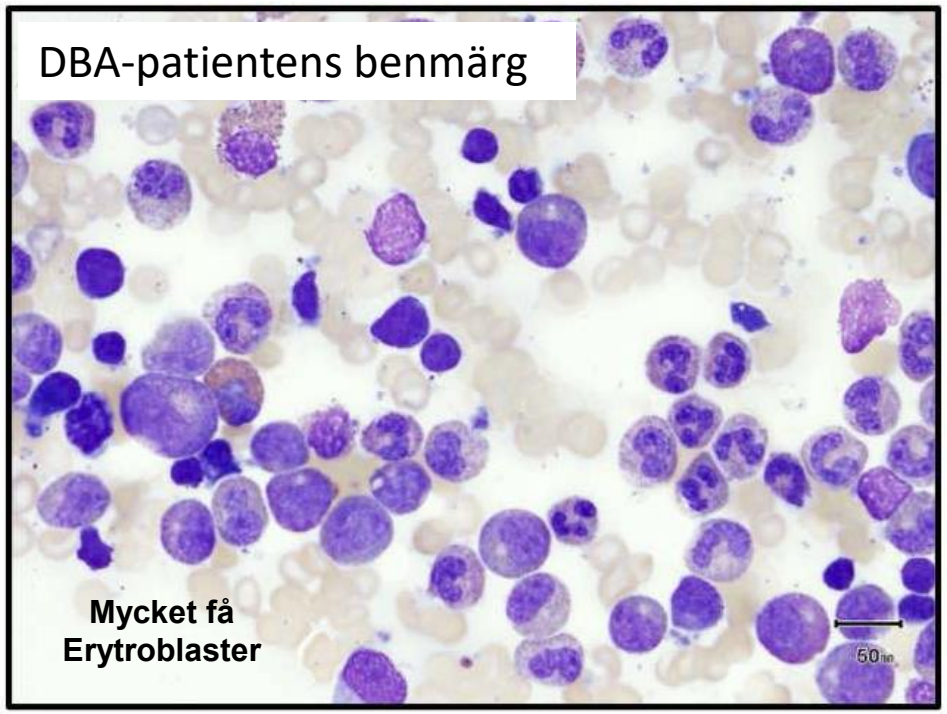


Hematopoietisk stamcell | **Tidigt erytroblast** | **Ortokromatisk erytroblast** | **Erytrocyt**

Bild från Iskander et al. Sci Transl Med. 2021

Mycket få erytroida precursorceller i DBA-patientens benmärg

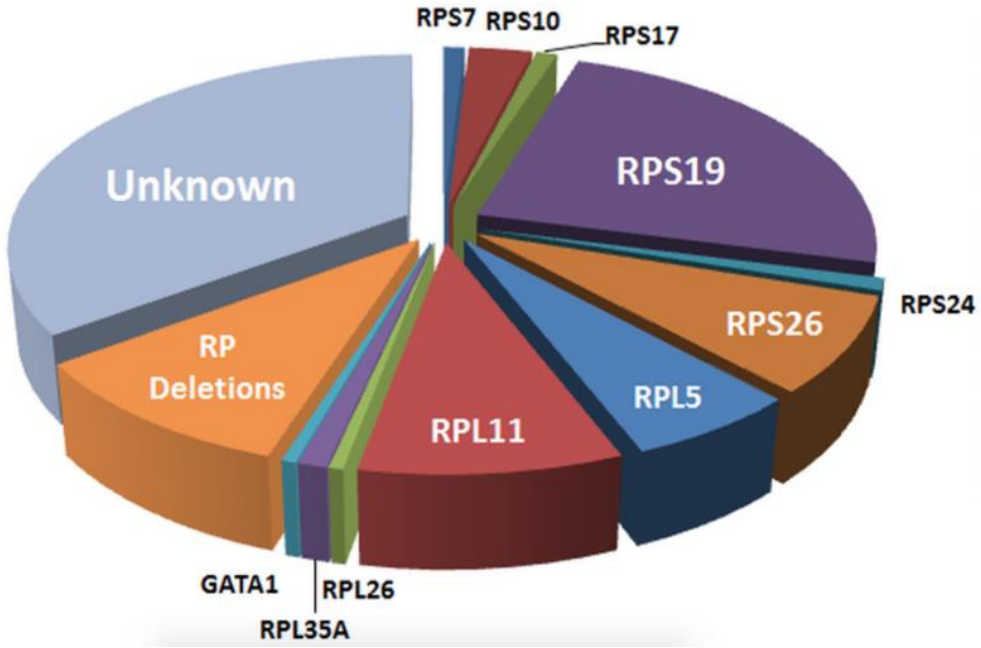


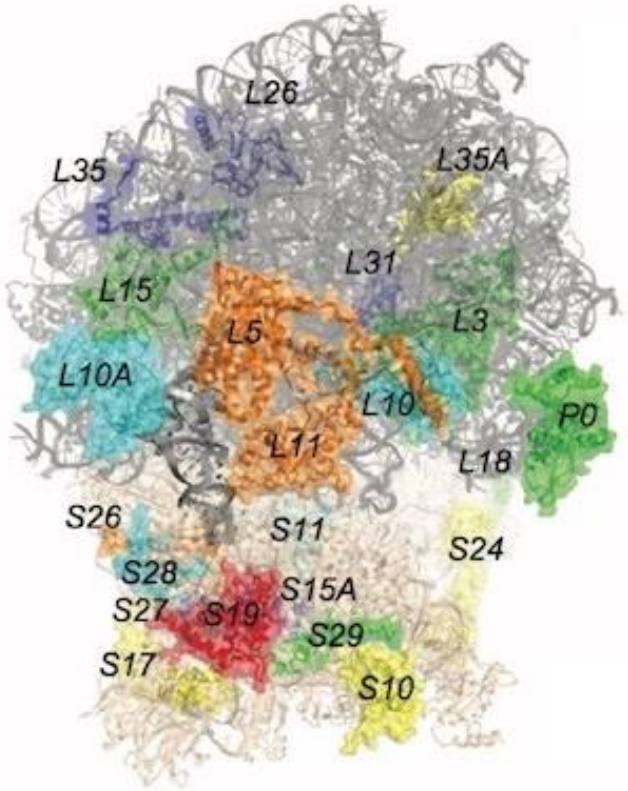


Hematopoietisk stamcell → **Tidigt erytroblast** → **Ortokromatisk erytroblast** → **Erytrocyt**

Bild från Iskander et al. Sci Transl Med. 2021

DBA orsakas av inaktiverande mutationer i gener som kodar för ribosomala proteiner, byggstenar i cellens proteinfabrik.





Ribosomer är cellernas proteinfabriker

≈ 80 ribosomala proteiner behövs för att bygga en ribosom

DBA orsakas av mutationer i ribosomala proteingener vilket hämmar bildandet av ribosomer

RPS19 är den gen som oftast är påverkad vid DBA.

ILLUSTRATIONER ANPASSADE FRÅN AJHG 2018: DOI 10.1016/j.ajhg.2018.10.027.

Draptchinskaia N, et al. Nat Genet. 1999

Nuvarande behandlingar för DBA är ineffektiva och/eller förknippade med minskad livskvalitet och förväntad livslängd

- **Blodtransfusioner** var 2-3:e vecka

  + järnkelering för att förhindra järnförgiftning

    (allergisk reaktion, organsvikt, för tidig död)

- **Kortison**, effektivt i vissa fall

    (biverkningar av kortikosteroider)

- **Hematopoetisk stamcellstransplantation** (HSC), idag det enda potentiellt botande alternativet.

    (GVHD, cancer, infektioner, död)

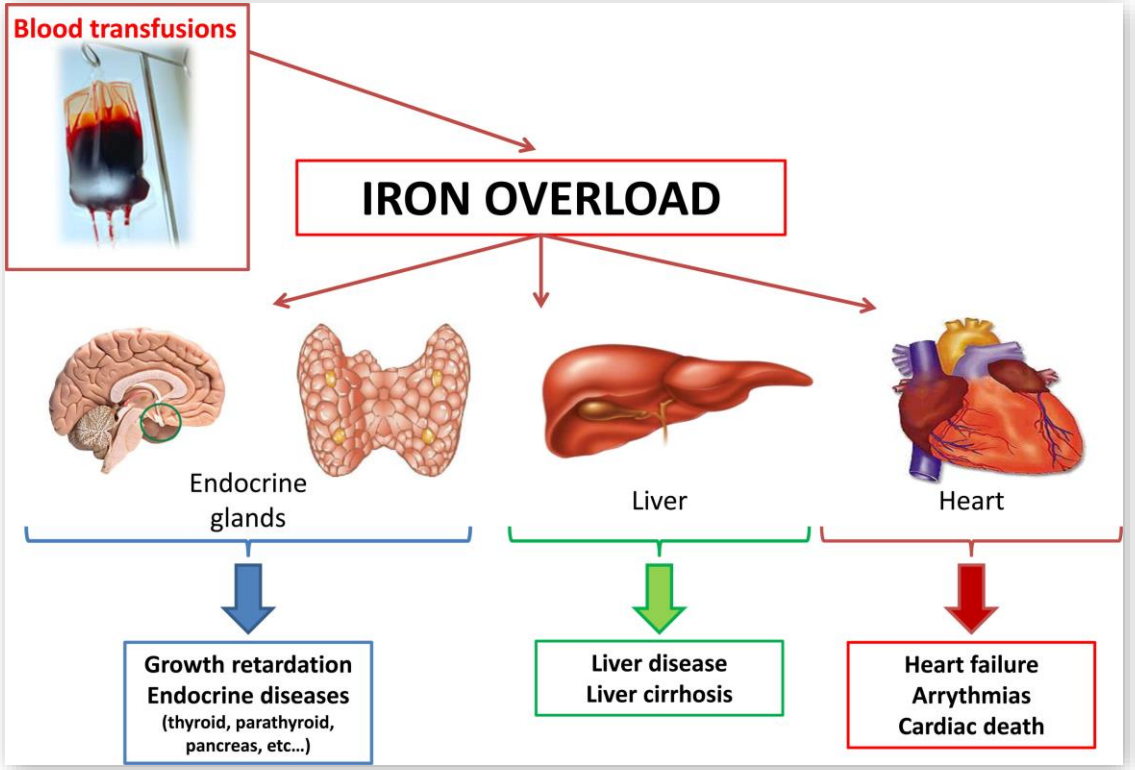
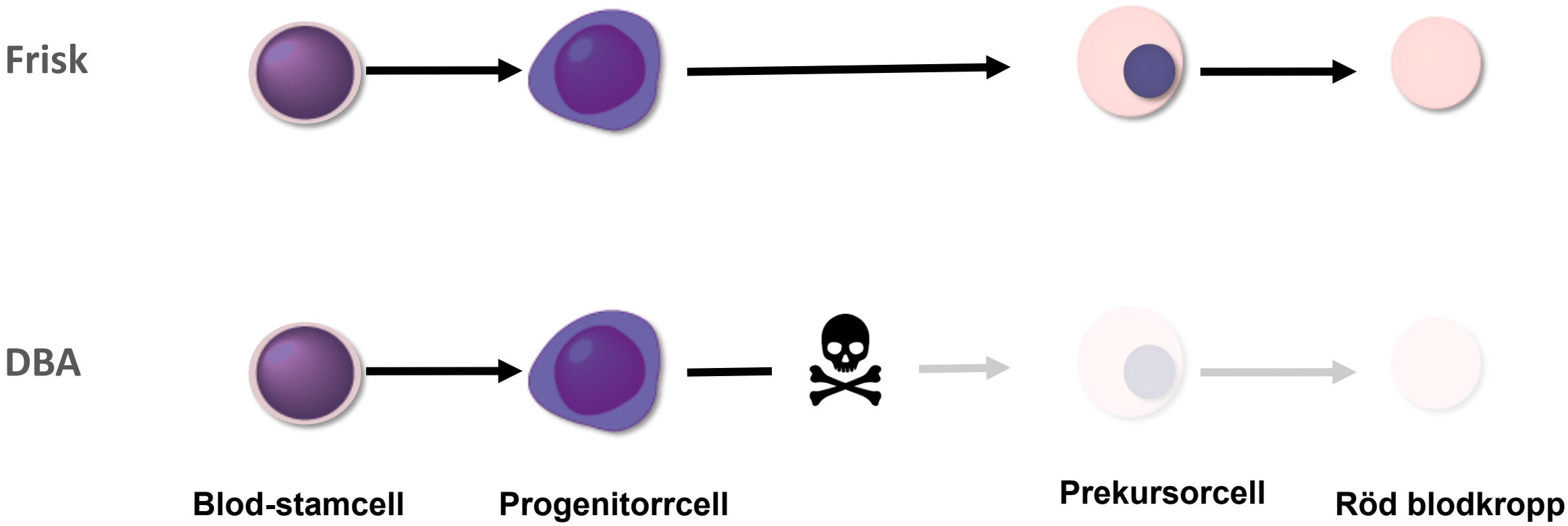


Bild från Saliba, et al., 2025. Hematologi

Botande genterapi genom att överföra en frisk kopia av den skadade genen i DBA till blodstamcellerna



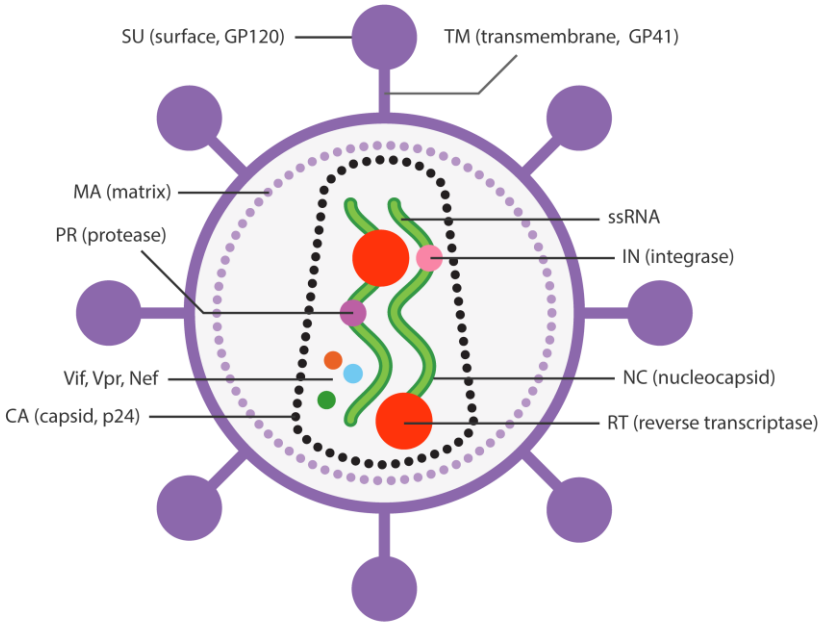
Genterapi för DBA?

- Är det möjligt att korrigera den underliggande bristen på ribosomalt protein i patientens egna blodstamceller och ge tillbaka dem till patienten?

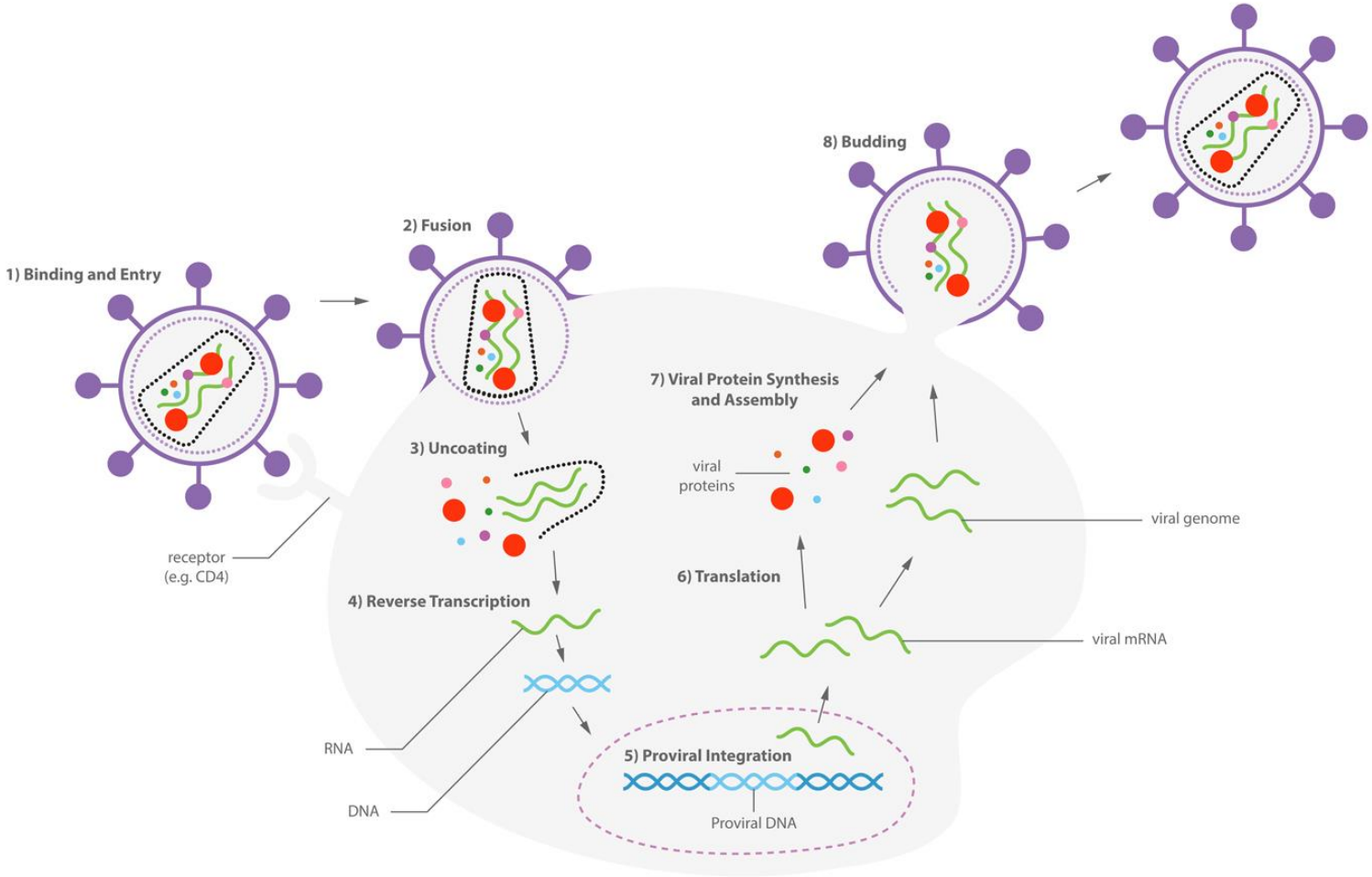
- Finns det verktyg för genöverföring i naturen vi kan använda?

HIV, viruset som orsakar AIDS har förmågan att permanent inkorporera sin arvsmassa i infekterade cellers cellkärna

HIV-1 Lentivirus



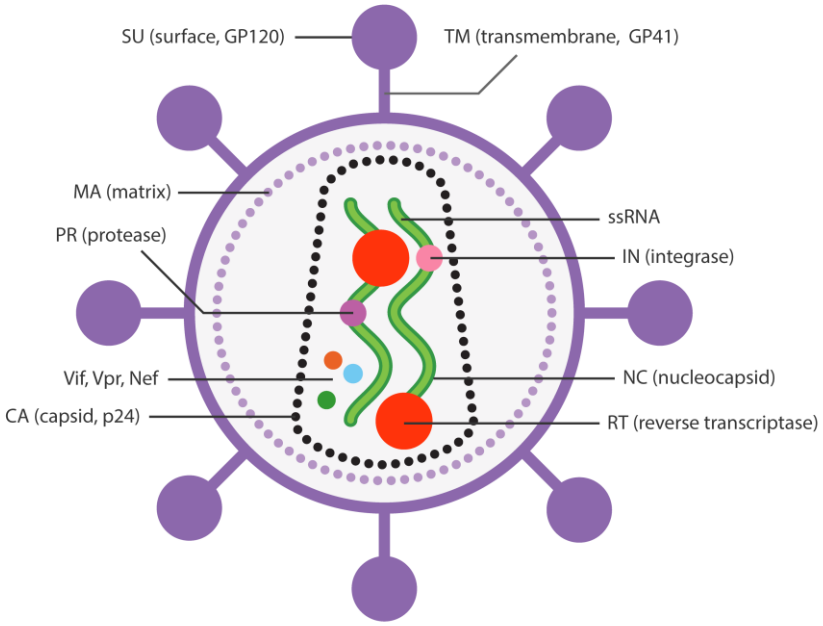
Lentivirus livscykel



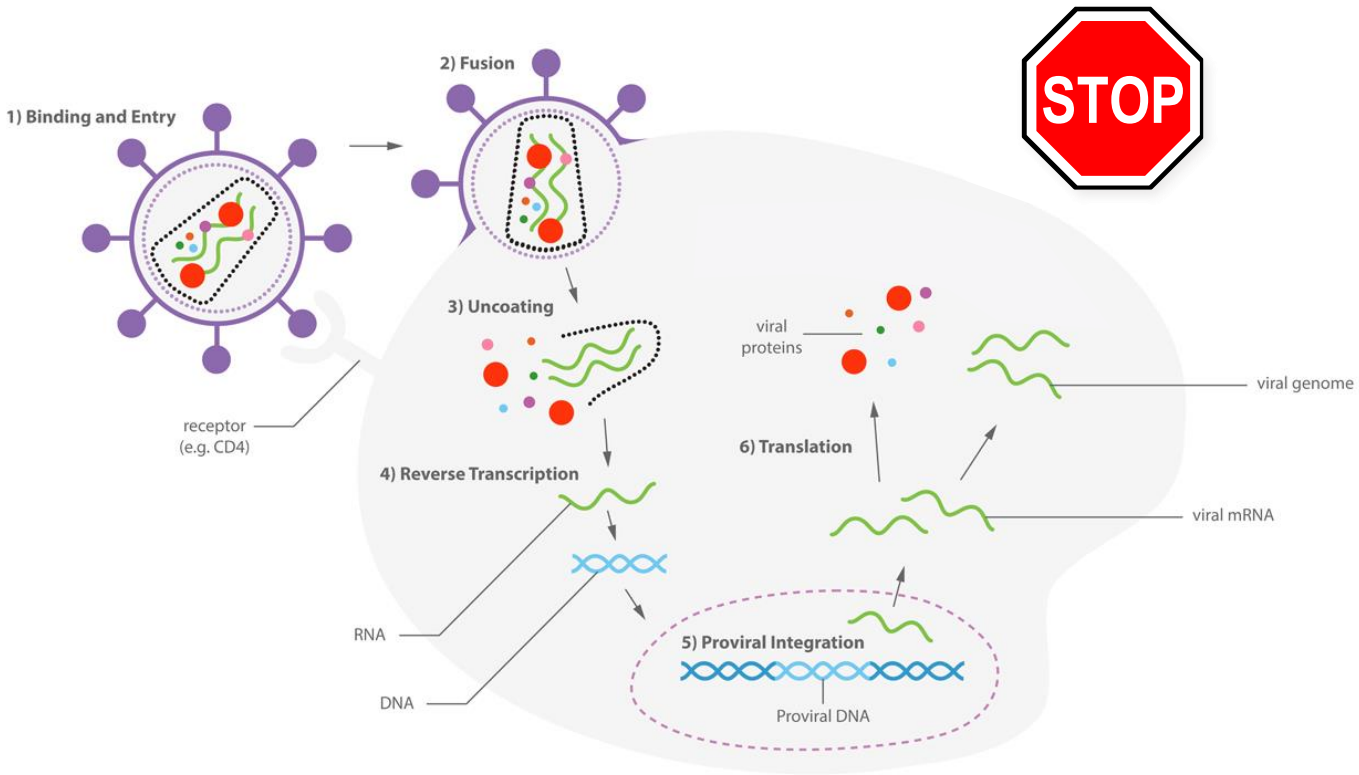
Bildkälla - https://info.abmgood.com/lentivirus-system-introduction

Genom modifiering av HIV skapas “lentivirala vektorer” för permanent genöverföring till målceller

HIV-1 Lentivirus

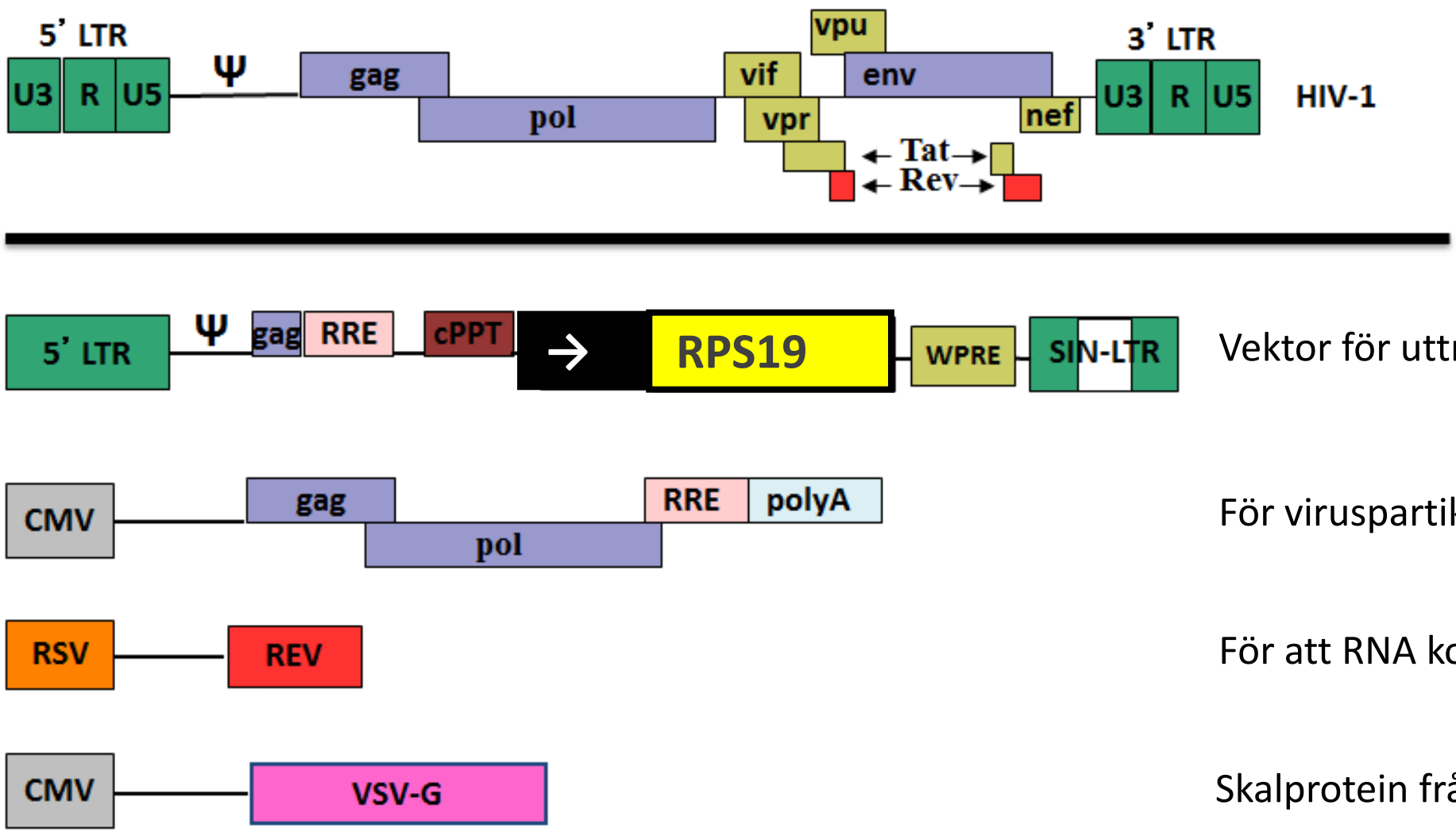


En ventiviral vektor kan infektera <u>en</u> målcell men inte replikera och sprida sig vidare!



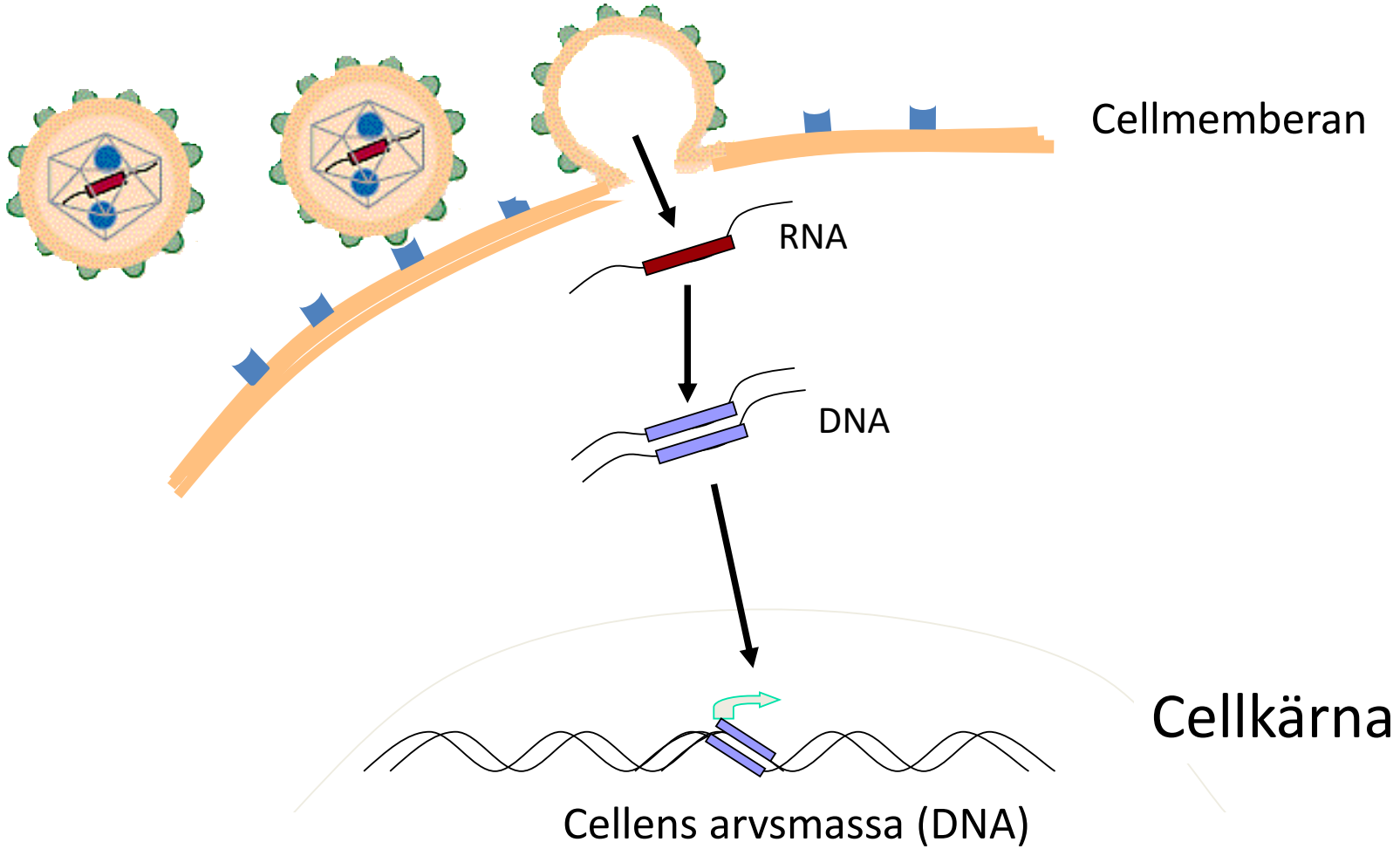
Bildkälla - https://info.abmgood.com/lentivirus-system-introduction

Arvsmassan hos HIV-1 vs. en lentiviral vektor för gentransfer

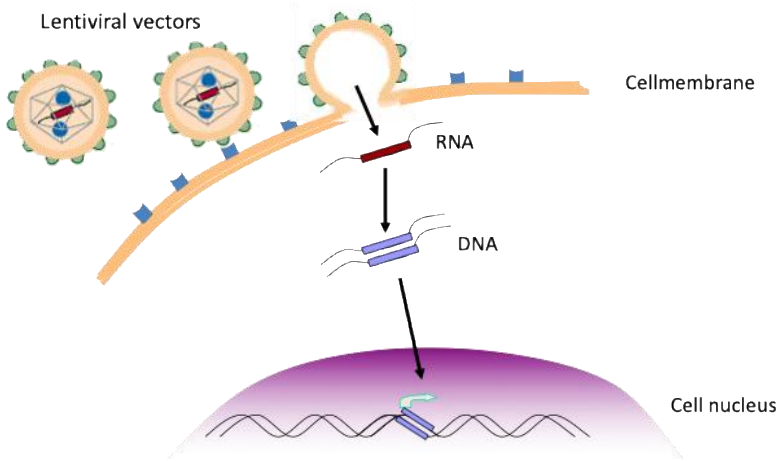


Biomedicines 2014, 2, 14-35; doi:10.3390/biomedicines2010014

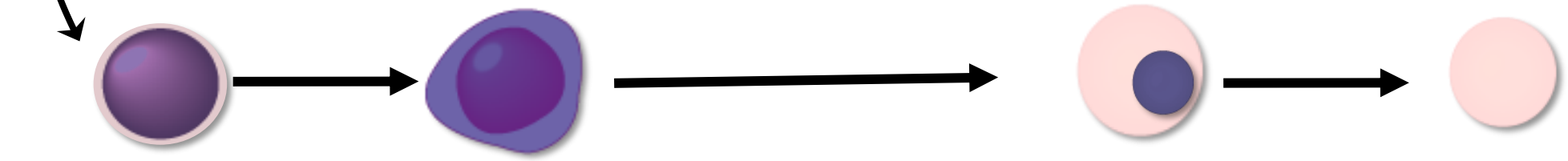
Virala vektorer baserade på lentivirus (HIV) för permanent genöverföring till hematopoetiska stamceller



Kan HIV virus byggas om till en lentiviral vector för att överföra friska kopior av den defekta RPS19-genen till blodstamceller, och permanent återställa erytropoesen hos DBA?



RPS19 genöverföring



Hematopoietisk stamcell | **Tidigt erytroblast** | **Ortokromatisk erytroblast** | **Erytrocyt**

Svaret är ja!
>25 år med utveckling av genterapi för Diamond-Blackfan Anemia (DBA).

Första DBA-genen identifierad (RPS19)

Niklas Dahl
Uppsala universitet

Draptchinskaia N, et al. Nat Genet. 1999

Stefan Karlsson
Lunds universitet

Axel Schambach
Hannovers medicinska fakultet

*CLIN-LV-EFS-coRPS19-PRE**
(vektor för klinisk genterapi)

Första proof-of-concept för genterapi i mänskliga patientceller
Hamaguchi I., et al. Blod 2002

Human RNAi-baserad sjukdomsmodell etablerad
Flygare J., et al. Blod 2005

Lentivirusmedierad genterapi i DBA-musmodell
Jaako p., et al. Haematologica 2014

Effekt och säkerhet för klinisk vektor
Liu Y., et al. Haematologica 2021

Lentivirusmedierad genterapi proof-of-concept i patientceller från människa
Hamaguchi I., et al. Molekylär terapi 2003

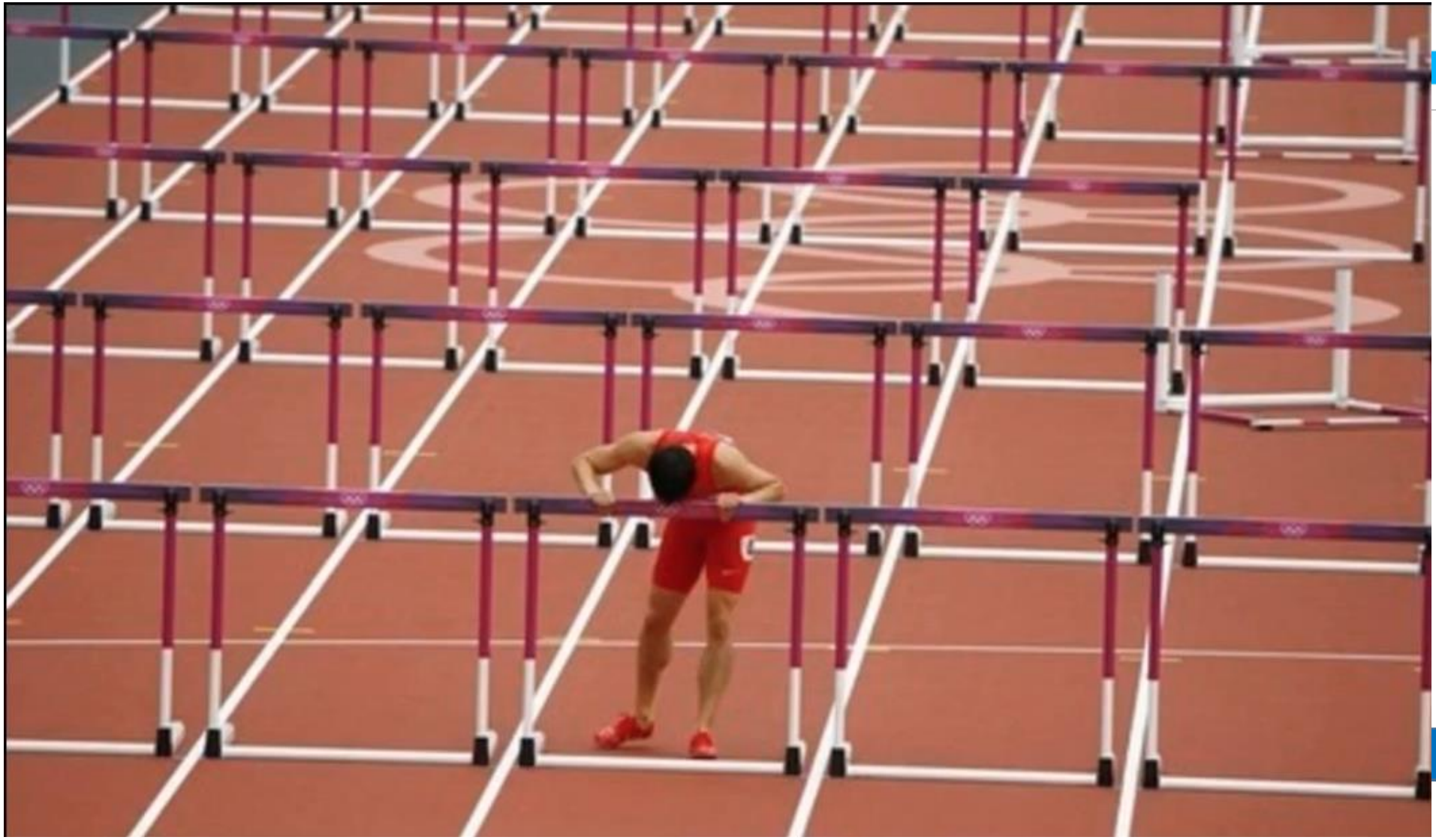
Xenotransplantation - proof-of-concept. Flygare J., et al. Molekylär terapi 2008

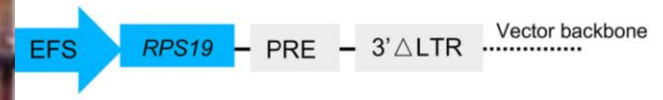
RNAi-baserad sjukdomsmodell för mus etablerad
Jaako P., et al. Blod 2011

+ flera andra viktiga publikationer om DBA

1999 2000

Nästa hinder är att visa effekt i en klinisk prövning



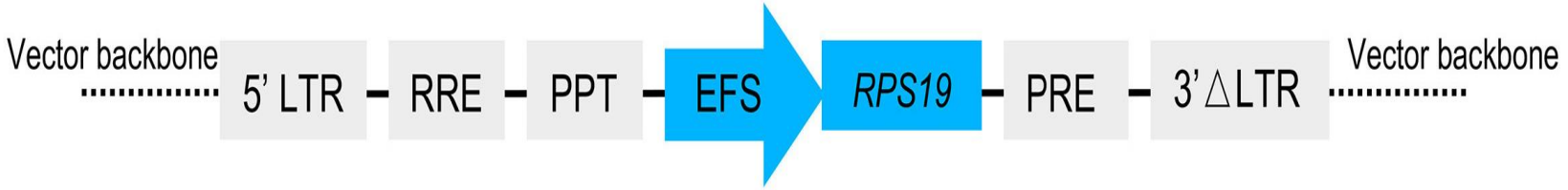


*CLIN-LV-EFS-coRPS19-PRE**
(vektor för klinisk genterapi)

Cirka 300 miljoner SEK behövs för att ta projektet till en klinisk prövning

APRILIGEN grundades 2020 för att utveckla en genterapibehandling för DBA med RPS19-brist

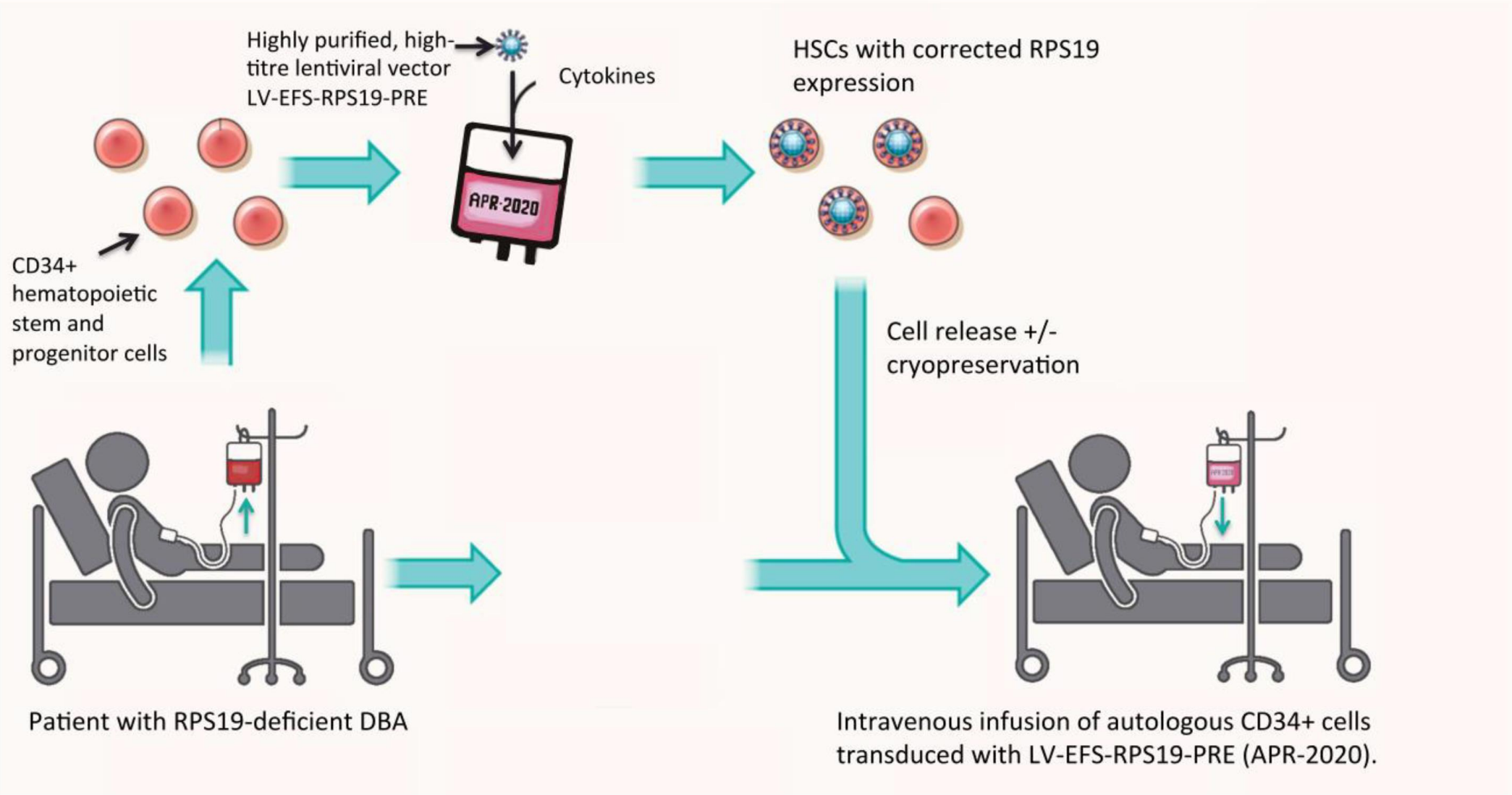
- Finansierat av en stiftelse grundad av anhöriga
- Läkemedlet "APR-2020" består av patientens egna blodstamceller som en fått en frisk RPS19-gen via en lentiviral vektor



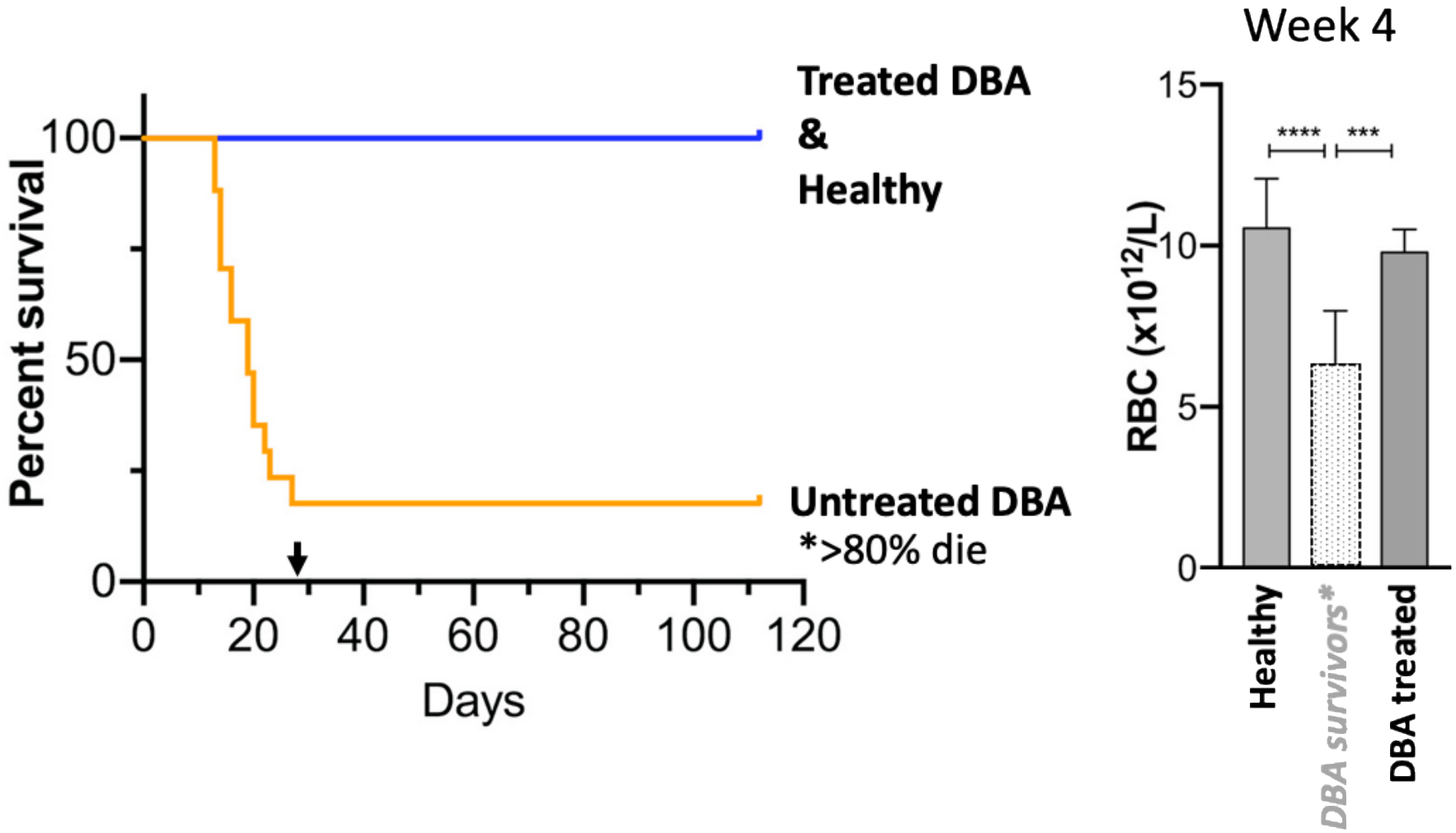
APRILIGEN

https://apriligen.com/

APR-2020 - en potentiellt botande behandling för DBA

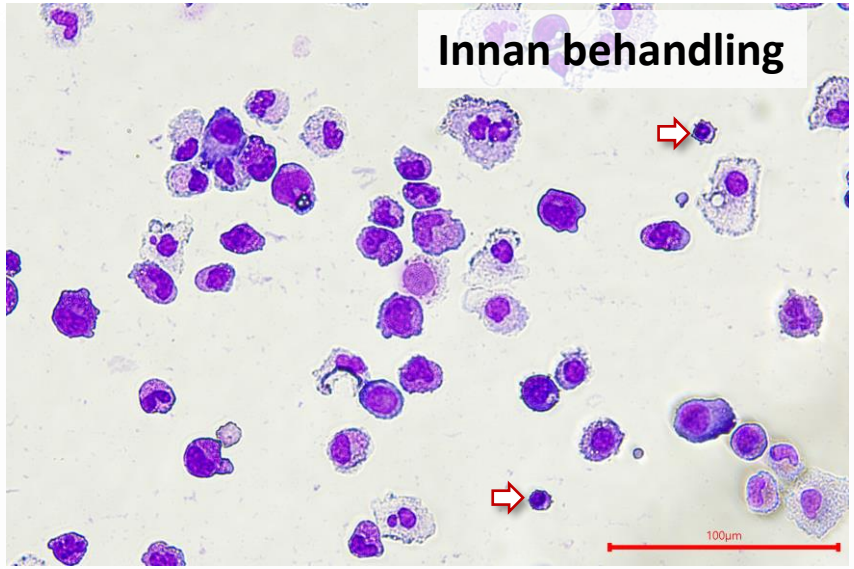


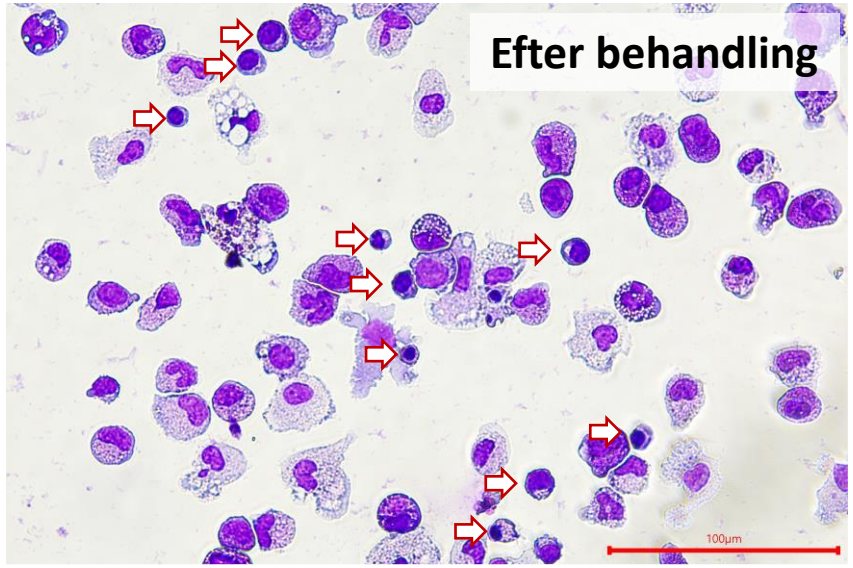
Genterapiläkemedlet (APR-2020) botar dödlig anemi i möss med DBA orsakad av brist på RPS19-



Liu et al, Haematologica, 2022

Genterapi av blodstamceller från DBA-patienter återställer produktionen av erytroblaster





Kliniska studier av APR-2020 genterapi för transfusionsberoende RPS19-DBA.

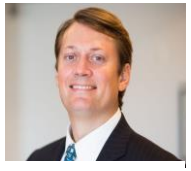
Första DBA genen (RPS19)

Niklas Dahl
Uppsala Universitet

Draptchinskaia N, et al. Nat Genet. 1999

Stefan Karlsson
& Johan Flygare
Lunds universitet

Förälder till barn med DBA (>300M SEK I utvecklingskostnader)



APRILIGEN

REGION SKÅNE

Första proof-of-concept för DBA genterapi:
Hamaguchi I., et al. Blood 2002

Musmodell för DBA beskriven
Jaako P., et al. Blood 2011

Human RNAi-baserad sjukdomsmodell
Flygare J., et al. Blood 2005

Musmodell botad med genterapi
Jaako p., et al. Haematologica. 2014

Xenotransplantation proof-of-concept. Flygare J., et al. Molecular Therapy 2008

Klinisk vektor beskriven
Liu Y., et al. Haematologica 2021

+ flera andra publicerade studier

USA (rekryterar patienter):
2025: FDA clinical trial approval.
2026: Klinisk studie på två sjukhus:
Stanford
Boston

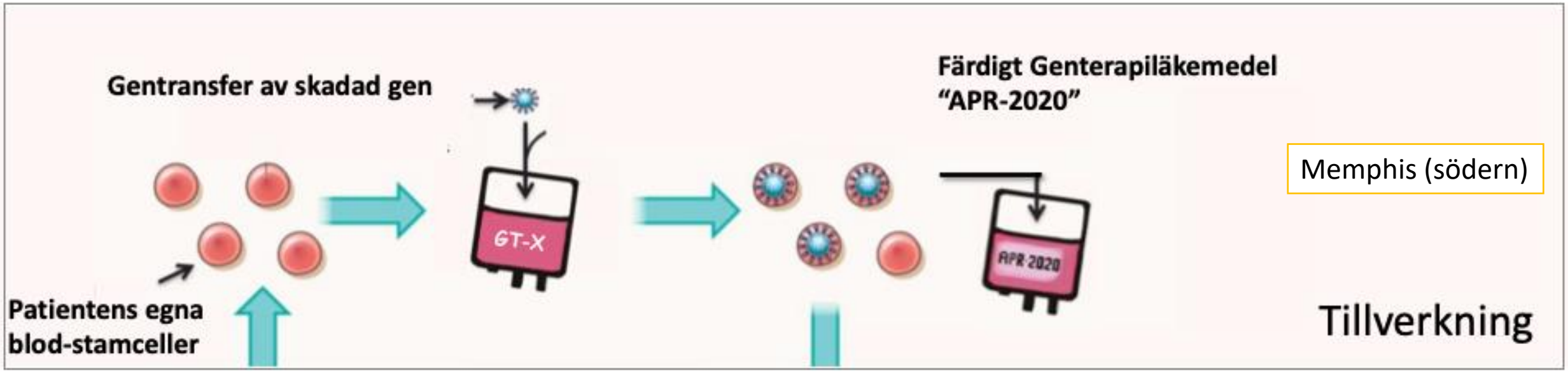
Skåne (planerad):
2028: första patient behandlad?

Apriligen

SUS ATMP

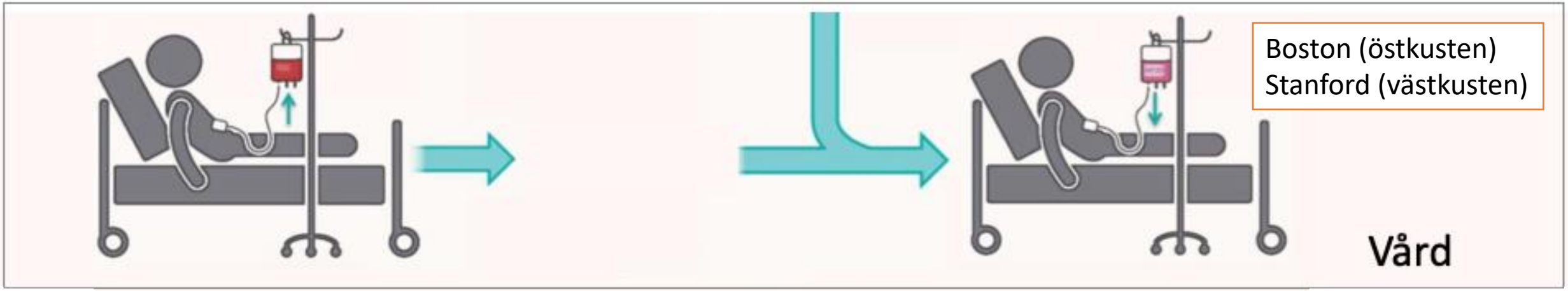
1999 2021 2026

Tillverkning av APR-2020 för studien i USA



Memphis (södern)

Transportera patientens celler till och från produktionsanläggningen

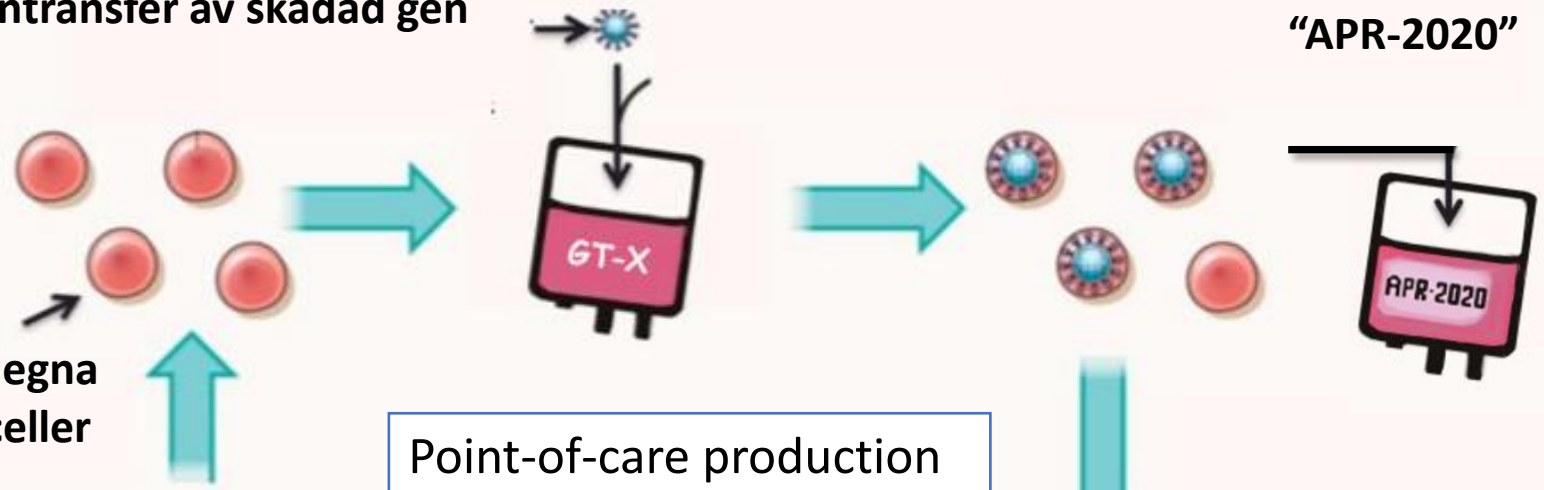


Boston (östkusten)
Stanford (västkusten)

Tillverkning av APR-2020 för studien i Lund

Gentransfer av skadad gen

Färdigt Genterapiläkemedel “APR-2020”

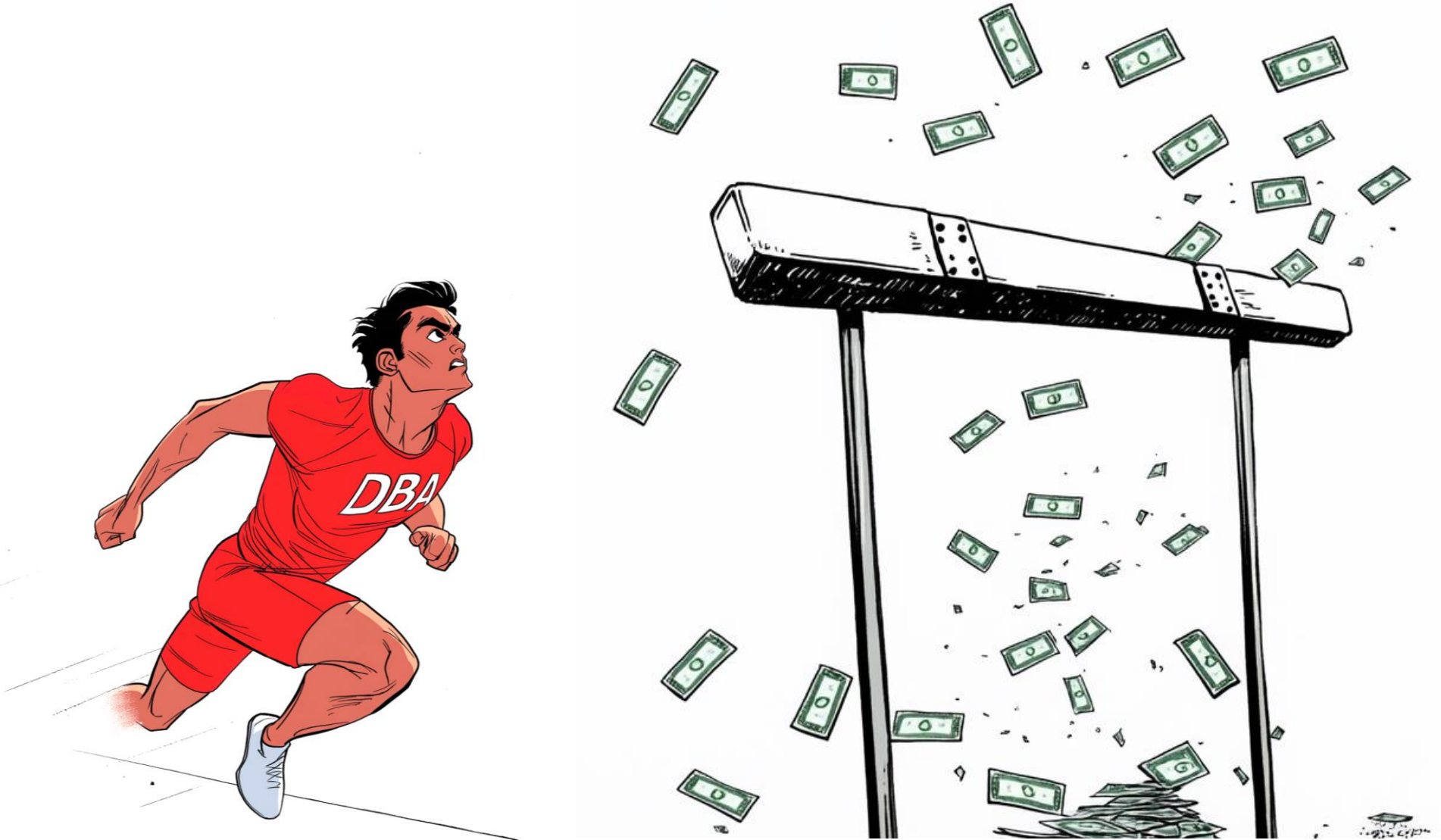


Patientens egna blod-stamceller

Point-of-care production
Bättre kvalitet!
Billigare!

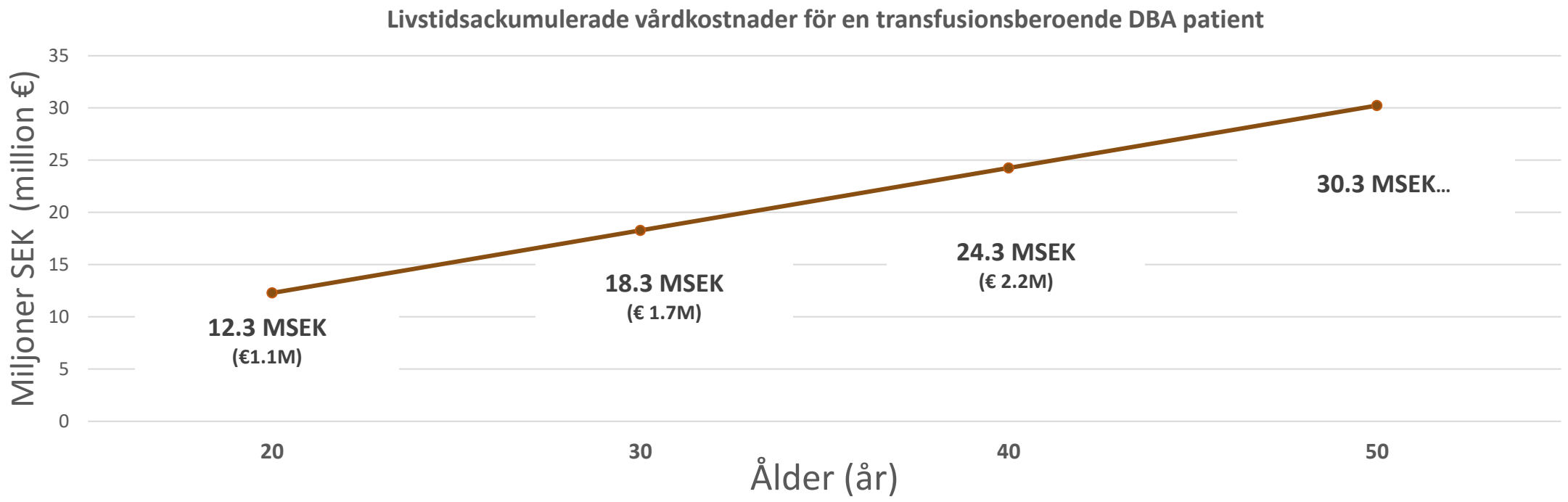
Tillverkning
+
Vård

Att få APR-2020 godkänd är inte det sista hindret …
… det kan vara priset



Vad tror ni det kostar att hålla ett barn med DBA vid liv?

Vad tror ni det kostar att hålla en patient med DBA vid liv?



…exklusive kostnader som nedsatt livskvalitet, föräldrars inkomstbortfall och patientens nedsatta arbetsförmåga, mm

— vad är en botande behandling och normal livslängd och livskvalitet värd?

ATMP vs traditionella läkemedel: Utmaningar

Ekonomi:

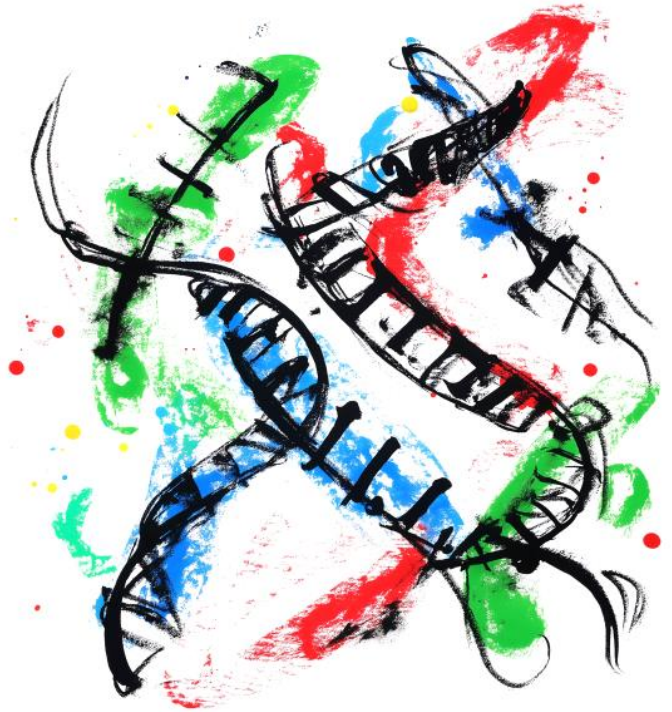
- Höga utvecklings och tillverkningskostnader
- Ofta sällsynta diagnoser (5-10 i Sverige som kan hjälpas av APR-2020)

Ny infrastruktur och kompetens:

- Behov av specialiserade ATMP-centrum på sjukhus (SUS ATMP-centrum)
- Ny kompetens i vården!

Myndigheternas krav för godkännande:

- Komplexa godkännandeprocesser
- Permanent behandling har en helt annan riskprofil
- Kliniska studier kan inte jämföra läkemedel med kontrollgrupp som får sockerpiller (placebo)



ATMP vs traditionella läkemedel: Lösningar

Strategisk samverkan:

- akademi, industri, sjukvård, myndigheter och patienter

Nya prissättnings- och finansieringsmodeller:

Engångskostnad vs. livslång behandling, mer långsiktiga resultatbaserade betalningsmodeller

Sjukhusinfrastruktur:

- Lokal ATMP-kompetens med nationell kapacitet för produktion

Mer forskning!

- Bättre och billigare lösningar som löser fler problem.

Tack till

Lunds universitet:

Jun Chen
Sofia Freiman
Yang Liu
Isao Hamaguchi
Johan Richter
Pekka Jaako
Stefan Karlsson
M fl

Kliniska samarbetspartners:

***Gustav Sundén**, SUS*
***Dominik Turkiewicz**, SUS*
Gisela Helenius, SUS
***Ulf Tedgård**, SUS*
***Martin Jädersten**, KS*
Karin Mellgren, Sahlgrenska
Mikael Sundin, Astrid Lindgrens barnsjukhus

Internationella:

***Axel Schambach**, Hannover*

***Dagmar Pospíšilová**, Olomouc.*

***Frank Staal**, Leiden*

***Adrianna Vlachos**, NYC*
***Jeff Lipton**, NYC*

Patienter

Apriligen-teamet

Finansiärer: