



Modification du facteur VIII de la coagulation afin d'améliorer sa sécrétion et son activité coagulante en vue d'une utilisation en thérapie génique de l'hémophilie A

Engineered coagulation factor VIII with enhanced secretion and coagulation potential for hemophilia A gene therapy

Kashiwakura Y, Nakajima Y, Horinaka K, Lopes TJS, Furuta Y, Yamaguchi Y, *et al.*
Blood 2026 ; 147 : 402-15.

Analyse commentée réalisée par Selma KADOULI

Date de publication : 8 juillet 2026

JUSTIFICATIFS ET OBJECTIFS

L'hémophilie A est une maladie hémorragique qui résulte d'un déficit constitutionnel en facteur VIII (FVIII). Afin de pallier les traitements substitutifs par voie intraveineuse, qui nécessitent des injections en facteur VIII répétées et contraignantes, de nouveaux traitements sont nécessaires.

La thérapie génique basée sur l'utilisation de virus adéno-associés (AAV) permet une expression prolongée de facteur VIII et constitue donc une alternative thérapeutique prometteuse. Cependant, des améliorations permettant l'administration de doses d'AAV plus basses et un maintien à long terme d'un taux de facteur VIII satisfaisant, sont nécessaires. Une des limites actuelles est la faible sécrétion de FVIII du fait d'un repliement inefficace de la protéine durant sa synthèse, imposant l'utilisation de doses élevées d'AAV.

L'objectif de cette étude est de développer un FVIII optimisé, avec une meilleure sécrétion et un potentiel coagulant augmenté, afin de réduire la dose d'AAV injectée et ainsi optimiser les stratégies de thérapie génique.

METHODES

Les auteurs ont conçu des variants du facteur VIII humain déplété du domaine B (FVIIIISQ), en s'inspirant de séquences de FVIII d'autres espèces afin d'améliorer la sécrétion de celui-ci et réduire la taille du gène à incorporer au sein de l'AAV.

Les variants ont été exprimés *in vitro* au sein de cellules hépatiques humaines (Huh-7) afin d'évaluer la sécrétion et l'accumulation intracellulaire de FVIII ainsi que le stress du réticulum endoplasmique (*via* la mesure de la réponse aux protéines mal repliées). Les variants les plus prometteurs ont ensuite été testés *in vivo* *via* l'utilisation de vecteurs AAV dans des modèles murins de souris avec HA ainsi que chez des macaques *cynomolgus*, afin de mesurer les concentrations plasmatiques de FVIII et son activité coagulante.

RÉSULTATS

Le FVIIIISQ, modifié par ingénierie, présente une activité coagulante significativement augmentée (d'environ 3,6 fois) par rapport au FVIII standard chez des souris hémophiles A.

In vitro, les auteurs ont montré que la présence du FVIIIISQ permettait une sécrétion accrue de FVIII, une réduction de la rétention intracellulaire, ainsi qu'une diminution des marqueurs de stress du réticulum endoplasmique. Les analyses fonctionnelles indiquent une interaction renforcée avec le facteur IXa, améliorant ainsi l'efficacité du complexe ténase. *In vivo*, chez la souris et le macaque, cette construction permet d'atteindre des niveaux plasmatiques élevés de FVIII avec des doses de vecteur AAV fortement réduites.

Aucun effet secondaire (en termes de toxicité hépatique ou d'événement thrombotique) n'a été observé. Toutefois, il est à noter qu'une réponse immunitaire anti-FVIII a été détectée chez certains animaux.

AVIS D'EXPERT

Cette étude propose une approche particulièrement pertinente pour surmonter les limites actuelles de la thérapie génique dans l'hémophilie A. L'ingénierie du facteur VIII permet ici de cibler un verrou biologique majeur : la faible efficacité de production du FVIII et la toxicité cellulaire associée.

Les résultats montrent un gain fonctionnel notable, associé à une meilleure sécrétion et à une diminution du stress du réticulum endoplasmique, ce qui constitue un progrès important. L'intérêt principal réside dans la possibilité d'obtenir des concentrations plus élevées avec des doses d'AAV significativement réduites. Cela pourrait améliorer le profil de sécurité des vecteurs AAV, notamment en limitant la toxicité hépatique et les réponses immunes liées à la dose d'AAV. Ce point est crucial dans un contexte où les événements indésirables et la variabilité d'expression restent des freins à la diffusion large de ces thérapies.

Néanmoins, plusieurs limites sont à souligner. Les données restent précliniques, et la transposition à l'homme des résultats observés reste à mettre en œuvre, en particulier concernant la durabilité de l'expression du FVIII et le risque immunogène. L'apparition d'anticorps anti-FVIII observée dans cette étude met en exergue le fait que l'immunogénicité reste un enjeu central de la thérapie génique au cours de l'hémophilie A.

En conclusion, les données présentées sont encourageantes et permettent de voir que des améliorations du FVIII sont possibles dans le cadre de la thérapie génique de l'hémophilie A.

L'utilisation d'un facteur VIII modifié, permettant une meilleure sécrétion et une diminution du stress du réticulum endoplasmique, constitue une avancée notable vers l'obtention de taux de facteur VIII plus stables au cours du temps, associés à une diminution de la dose d'AAV à injecter au patient.