

Avancées de nos recherches en thérapies géniques neuronale et cardiaque - Hélène Puccio, Françoise Piguet Laboratoire IGBMC (Illkirch)

- Rencontre annuelle AFAF - Mars 2017

3 axes principaux de recherche :

- Recherche fondamentale = physiopathologie, étude /compréhension de la maladie sur un modèle souris : quand on a moins de frataxine, qu'est-ce qui se passe ?
- Trouver des biomarqueurs dans le sérum des patients ; ils seront très utiles dans les essais cliniques pour déterminer l'efficacité
- Développement de Thérapies géniques cardiaque et neuronale.

Développement d'un médicament au cours du temps : où se situe la recherche fondamentale/ recherche clinique ?

I. Recherche fondamentale

II. Recherche préclinique : période d'étude de l'effet du médicament= année 0

III. Développement clinique : évaluer chez l'homme :

1-tolérance

2-effet dose

3-efficacité

4-pharmacologie.

Le développement d'un médicament peut prendre **jusqu'à 8 à 10 ans...** pour la partie préclinique.

La Thérapie génique : Utilise des vecteurs viraux pour faire pénétrer dans une cellule un médicament à la façon d'un cheval de Troie. Ces vecteurs sont des virus désactivés où l'on a introduit un gène médicament, en l'occurrence ici celui codant pour la frataxine. Ces virus modifiés sont alors introduits dans une cellule malade. La cellule malade devient une cellule soignée capable de produire efficacement la frataxine.

La Thérapie génique cardiaque est capable de prévenir mais aussi de corriger la cardiomyopathie. Les tests se font en comparant un groupe de souris « sauvages », un groupe de souris malades non traités et un groupe de souris malades ayant reçu le traitement, les tests sont réalisés avant l'administration du traitement puis sont réitérés après une semaine de traitement.

Il faut tester différentes concentrations de dose pour établir une étude dose réponse ; c'est-à-dire quelle proportion de cellules corrigées pour retrouver une

activité cardiaque normale ?

Important : il faut au moins 50% de cellules corrigées pour une récupération.

La Thérapie génique neuronale :

Différents tests sont utilisés pour mesurer les capacités motrices mais surtout la coordination chez les souris (barre/fil...) ; tout comme chez l'humain on réalise un électromyogramme chez la souris pour évaluer la fonctionnalité du nerf et particulièrement de la partie sensitive (onde H).

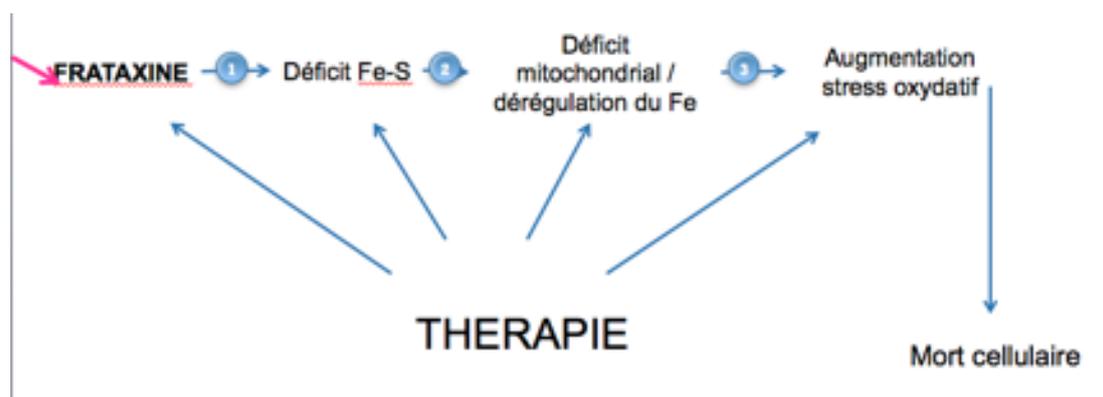
La thérapie peut être :

- a- Pré-symptomatique : atteinte coordination très faible et pas d'atteinte de l'onde H
- b- Post-symptomatique : signe clinique et perte totale de l'onde H ; en 1 semaine, les souris traitées retrouvent des capacités équivalentes aux souris sauvages sur le test du fil et de l'électromyogramme.

Avant d'arriver aux essais sur l'humain, il faut passer par le stade de développement préclinique : étudier la faisabilité sur le gros animal. L'administration est-elle possible ? Quelle toxicité ?

Le macaque est utilisé pour la partie neurologie et le cochon pour la partie cardiaque. Depuis les premiers résultats encourageants, différentes équipes travaillent sur la thérapie génique et utilisent les souris fournies par l'IGBMC.

Des labos privés comme Voyager, Adverum, Agilis, Bamboo, Pfizer mais aussi des équipes académiques comme IGBMC, le Pr Tremblay(Canada), une équipe de l'université de Floride y travaillent.



En conclusion : la recherche thérapeutique aujourd'hui vise la diminution de frataxine ou le déficit fer/soufre ou le stress oxydatif ou le déficit mitochondrial. Ces approches thérapeutiques différentes sont menées en parallèle ce qui augmente la chance de trouver un traitement ou des traitements.