

La génétique et les bases moléculaires de l'AF, les modèles pour comprendre - Equipes Camadro, Tricoire et Serre

Rencontre annuelle AFAF MARS 2016- Atelier Recherche fondamentale- CR de Jacques Mesnildrey

La discussion engagée met en évidence les **difficultés de la recherche liées à la variabilité génétique**. Ceci veut dire que pour une même anomalie génétique (une expansion de répétitions dans une région régulant la production de la Frataxine), les symptômes (globalement le phénotype = l'état des caractéristiques visibles chez un individu) peuvent être très différents. Ceci est lié, d'une part à des **variations de la taille des répétitions** (plus il y a de répétitions, moins il y a de Frataxine) et d'autre part à la présence, ailleurs dans le génome, de **modificateurs génétiques** qu'on ne connaît pas pour l'AF.

Cette variabilité génétique rend **difficile la constitution de groupes de malades homogènes pour évaluer les résultats des études cliniques**. Cette difficulté se combine avec le **faible nombre** de patients qui peuvent être inclus dans les essais cliniques et le **manque de marqueurs** de la maladie qui évoluent significativement pendant la durée assez courte des essais. De ce point de vue, parallèlement à ce qui est fait en recherche fondamentale, les études présentées par les orthophonistes ont l'intérêt de pouvoir mettre en évidence des marqueurs apparaissant tôt dans l'évolution de la maladie.

Un autre aspect important est la **sensibilité différente des cellules de l'organisme à la diminution du niveau de Frataxine**, probablement pour de multiples raisons. Ainsi, les déficits en production d'énergie par la mitochondrie ou l'augmentation du stress oxydant constatés dans l'ataxie de Friedreich peuvent avoir un impact différent selon le tissu cellulaire touché par la baisse du niveau de frataxine. Les cellules du cœur et du pancréas sont ainsi plus sensibles à la baisse du niveau de frataxine.

De même, chez les malades, la diminution de la proprioception pourrait s'expliquer par le besoin important en énergie de certains neurones. Des neurones arrivent (neurones sensitifs) ou partent des ganglions dorsaux rachidiens qui émergent de la colonne vertébrale, pour innerver les muscles de l'ensemble du corps. Ces neurones sont de très longues cellules qui nécessitent un va-et-vient permanent des mitochondries le long des axones (prolongement des neurones) pour atteindre

leur extrémité où elles sont nécessaires. Toute perturbation de ces mécanismes (transport des mitochondries, production d'énergie) pourrait expliquer la grande sensibilité de ces neurones à la variation du niveau de frataxine.

Les travaux en recherche fondamentale visent à analyser les impacts de la baisse du niveau de frataxine d'une part et, d'autre part à évaluer les solutions possibles. La recherche fondamentale travaille sur des **organismes unicellulaires simples** (levure) et également sur des animaux tels que la **souris** qui a une durée de vie de l'ordre de 2 ans ou la **mouche drosophile**, qui a une durée de vie plus courte (de l'ordre de 40 jours). Ceci permet d'avoir plus rapidement les résultats des essais compte tenu de l'évolution plus rapide des impacts de la maladie.

La recherche fondamentale utilise des **animaux modifiés génétiquement**, dans le respect de règles éthiques. Pour les modèles animaux étudiés, il convient de déterminer à partir de quel niveau de frataxine on peut constater des dysfonctionnements. L'absence totale de frataxine est létale (mortelle). Une diminution de 50 % du niveau de frataxine n'a pas de conséquence, alors que pour des réductions plus fortes (par exemple à 20-30 % du niveau normal) on peut observer des conséquences fonctionnelles qui seront différentes selon les cellules concernées. Plusieurs types de modèles animaux existent :

1) des modèles dans lesquels la frataxine est absente dans un tissu précis de l'organisme.

2) des modèles dans lesquels on diminue le niveau de la frataxine avec des outils génétiques spécifiques (cas des modèles drosophiles)

3) des modèles dans lesquels la frataxine est remplacée par une frataxine mutée, comme dans la maladie.

Les stratégies thérapeutiques testées sur ces modèles sont de trois types :

1) **identifier des molécules ou des interventions génétiques** qui sauvent des conséquences de l'absence de frataxine.

2) **Une thérapie génique de remplacement** consistant à ramener dans les tissus de l'organisme une Frataxine fonctionnelle (modèle présenté par l'équipe d'Hélène Puccio).

3) **une stratégie d'élimination des répétitions toxiques dans l'ADN** de l'animal (méthodologie dite CRISPR/CAS9 dont l'efficacité n'est pas encore prouvée). Dans ce dernier cas, pour l'ataxie de Friedreich, ceci s'effectuerait dans une partie du gène (intron 1) qui ne produit pas de protéine rendant la manipulation plus aisée.

Toutes ces recherches sont complémentaires pour trouver des thérapies efficaces.