

## Le congrès mondial sur les ataxies - *Stephan Rouillon, Paul Konanz*

- Janvier 2020 -

# 2019

International Ataxia Research Conference

NOVEMBER 14-15-16

WASHINGTON MARRIOTT  
WARDMAN PARK  
WASHINGTON, DC

Du 14 au 16 Novembre, a eu lieu à Washington (Etats-Unis) la **Conférence Internationale sur la Recherche dans le domaine des Ataxies, l'IARC**. L'AFAF a eu la chance d'y participer (*Charles Ransart avec Caroline représentant l'ABAF et moi-même*), la Fondation Air France ayant accepté de fournir à titre gratuit un billet d'avion aller-retour (*merci Paulin*). Vue d'ensemble des éléments qui nous ont

paru importants de partager avec vous.

Retrouvez les présentations sur : <http://curefa.org/conference>

Avec les plus grands scientifiques internationaux impliqués dans la recherche sur les Ataxies, ce congrès a regroupé **428 participants**, issus de 22 pays. 247 chercheurs, 127 représentants de laboratoires pharmaceutiques et 53 représentants d'associations de patients. 237 participants américains, 137 européens, la France étant en seconde position européenne avec 13 participants.

Concernant les laboratoires pharmaceutiques représentés, 110 viennent des Etats-Unis, dont Reata, Pfizer, Takeda, Voyager Therapeutics Minoryx Therapeutics, AveXis et 14 sont Européens (0 en France...).

Pour les associations de patients, 10 des Etats-Unis ou d'Australie dont FARA bien entendu, et 10 en Europe 10 dont Euro-Ataxia, la Belgique (ABAF), l'Allemagne (Friedreich Ataxie Förderverein e.V), le Royaume Uni (Ataxia UK), l'Irlande (Ataxia Foundation Ireland), Israël (Israeli MJD Association), l'Italie (goFAR), les Pays-Bas (MPI Nijmegen), l'Espagne (FEDAES), et bien sûr la France avec l'AFAF.



**213 publications ont été présentées par les chercheurs, dont les 2/3 sur l'Ataxie de Friedreich.** Différents domaines de la recherche : les mécanismes de la maladie, la neurophysiologie et le cervelet, la Génétique, les approches thérapeutiques, les modèles cellulaires et animaux, l'histoire naturelle de la maladie et les biomarqueurs, ainsi que les essais cliniques. 8 intervenants ont fait plus du tiers des publications : **David Lynch (US), Jane Farmer (US), Paola Giunti (UK), Massimo Pandolfo (BE), Alexandra Durr (FR), Hélène Puccio (FR), Giovanni Stevanin (FR) et Richard Festenstein (UK).** *Nous avons la chance de les connaître tous et d'en soutenir plusieurs dans leurs travaux.*

**De Paul Konanz, FARA, Friedreich Ataxia Parents's Group** - *Ce résumé a été adressé par Shandra Jamie (University of Florida).*

- **Génétique / biologie moléculaire**

Nous en savons maintenant plus sur le rôle de la frataxine dans la production d'énergie cellulaire, ouvrant la porte à une recherche plus ciblée de traitements qui pourraient contourner le besoin de frataxine. Nous avons appris comment la répétition du GAA (la mutation de l'AF) provoque des niveaux plus bas de frataxine et avons plus d'informations sur des parties importantes du gène ignorées jusque-là. Ces deux éléments sont précieux pour développer des thérapies qui pourraient améliorer la fonctionnalité du gène de la frataxine. Des nouveaux modèles ont été également découverts.

- **Progrès dans les essais cliniques**

La conception des essais cliniques se peaufine pour qu'ils puissent respecter leurs paramètres et ainsi atteindre leurs objectifs. L'apprentissage des erreurs passées dans des essais tels que EPI-743, l'idébenone, Actimmune, optimise la réalisation et l'analyse des résultats des essais cliniques.

Louise Corben (Australie- Financement FARA-AFAF) a démontré que de l'analyse du fonctionnement du membre supérieur devrait être un bon outil d'évaluation dans les essais cliniques.

La recherche de biomarqueurs, outils de mesure indispensables dans les essais cliniques, avance.

Les études sur l'histoire naturelle apportent encore de nouveaux éléments dans la compréhension de la maladie.

Par ailleurs, la FDA (Food and Drug Administration, service du gouvernement américain responsable de la pharmacovigilance), soutient et accompagne FARA dans le développement des essais cliniques y compris la thérapie génique.

Divers travaux sur d'autres aspects de l'AF permettent de mieux les comprendre et les prendre en charge : les problèmes d'élocution, les problèmes cardiaques et donc de les surveiller et les traiter.

- **Recherches sur les traitements**

- **Remplacement des protéines (TAT-Frataxin)** dans des modèles animaux. Les essais chez les animaux commenceraient bientôt.
- **Les ASO**, Allèles-Spécifiques Oligonucleotides : outil utilisé en génétique qui est un petit bout d'ADN synthétique complémentaire d'une partie de l'ADN d'un allèle. Ils se lient à la répétition GAA (mutation génique), plus précisément à l'ARNm de la frataxine et l'empêchant de bloquer la transcription de la frataxine, ce qui permet d'avoir plus de frataxine malgré la mutation GAA.
- **Thérapie Génique** : 7 labos sont engagés sur cette piste aux US. A noter le travail prometteur des Drs Byrne, Corti, Sub (Université de Floride) dans leurs travaux de thérapie génique pour régler le problème de la réponse immunitaire et maximiser les apports de la TG.

En conclusion, les connaissances ne cessent de progresser, et il y a maintenant plusieurs angles de cibles de thérapies. Alors un "espoir rationnel" est justifié !

### Leriglitazone désigné médicament orphelin de l'UE dans l'AF

Publié en novembre 2019 par **Minoryx Therapeutics**.



Minoryx Therapeutics, spécialisée dans le développement de traitements innovants contre les maladies orphelines du système nerveux central (SNC), a annoncé que son principal potentiel candidat médicament, le leriglitazone (MIN-102), a reçu la désignation de médicament orphelin de la part de la Commission européenne pour le traitement de l'ataxie de Friedreich.

Le leriglitazone (MIN-102) est un nouvel agoniste sélectif du PPAR gamma, biodisponible par voie orale et qui pénètre dans le cerveau. Il est capable d'engager le récepteur cible dans le système nerveux central (SNC). Le potentiel thérapeutique et le mode d'action unique de leriglitazone ont été démontrés dans de nombreux modèles précliniques de maladies du SNC. Ces recherches ont montré un effet anti-oxydant, anti-inflammatoire et neuroprotecteur. Il améliore la

fonction et la biogenèse mitochondriales, la remyélinisation, facilite le métabolisme des lipides et retarde la progression de l'atteinte neurologique.

**Le leriglitazone est donc en cours de développement clinique avancé dans l'adrénomyéloneuropathie (AMN) et dans l'ataxie de Friedreich (Essai FRAMES).** Le recrutement des patients est finalisé dans l'essai AMN ainsi que dans l'étude FRDA. Nous avons prévu de présenter nos résultats d'ici fin 2020.

*NB : Leriglitazone = Hydroxypropylglitazone*

### **Etude MOXIE avec l'Omafeloxolone (« Omav ») - Laboratoire Reata**

Beaucoup d'entre vous ont entendu cet automne la communication de la société Reata Pharmaceuticals sur l'essai MOXIE 2e partie, qui étudie les premières améliorations de l'échelle mFARS sur d'une cohorte de patients atteints de l'Ataxie de Friedreich traités sous Omav. Voir :

- **Le communiqué AFAF-FARA sur le site [www.afaf.asso.fr](http://www.afaf.asso.fr)**
- **Le communiqué de Reata sur : <https://urlz.fr/bqWs>**

Après une discussion entre l'AFAF et l'équipe de Reata présente à Washington, il en ressort les éléments principaux suivants :

- Pour le moment, seules des données générales ont été publiées. Les données complètes seront publiées lors d'une future réunion médicale (non encore fixée).
- Reata est en discussion avec le régulateur américain Federal Drug Administration (FDA) pour obtenir une approbation. En parallèle, l'Europe est une priorité pour Reata, qui va prendre contact avec l'Agence Européenne du Médicament (EMA). Cela peut prendre plus de temps mais le même processus sera suivi partout dans le monde entier. Des représentants de patients vont peut-être être inclus lorsque Reata s'adressera aux régulateurs.

### **D'autres nouvelles voies - décembre 2019**

- **Le CRISPR Cas-9** - publié par Ataxia UK

On pourrait augmenter les niveaux de FXN en utilisant une nouvelle technique d'édition de gènes appelée CRISPR Cas-9-

<https://www.ataxia.org.uk/blog/friedreichs-ataxia-research>

- **Chondrial CTI 1601** - publié par Chondrial Therapeutics - Pennsylvanie  
Le CTI-1601 est une protéine de fusion recombinante destinée à administrer de la frataxine humaine aux patients atteints d'AF dont les taux de frataxine ont

diminué. Une première personne a été traitée dans un essai clinique de phase 1 pour évaluer l'innocuité et la tolérabilité du CTI-1601.

**Tous les essais sur [http ://clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov) et [www.curefa.org/pipeline](http://www.curefa.org/pipeline)**