

Les travaux à l'IGBMC d'Illkirch- *O Griso, F Piguet, H Puccio*

Exposés lors la rencontre annuelle AFAF par l'équipe d'*Hélène Puccio*
- Mars 2016 -

■ Les neurones sans frataxine- *Olivier Griso, Alain Martelli*

Projet d'étude qui a reçu un financement de AFAF et FARA (US)

La mutation du gène de frataxine entraîne une diminution de l'expression de frataxine ; ce qui a pour effet de perturber le travail des mitochondries. Les mitochondries sont les fournisseurs d'énergie à la fonction cellulaire.

Dans l'AF les neurones sensitifs (neurones du cervelet) sont affectés; pourquoi ?
Comment le mécanisme de transport des mitochondries peut-il être affecté ?

Ici la méthode utilisée est la culture in vitro, en laboratoire, par opposition à la culture in vivo (exemple sur la souris). La culture des neurones (surtout dans mitochondries) se fait les uns à côté des autres ; ils sont isolés pour mieux les observer et les comparer avec 2 types, neurones avec ou sans frataxine. Il est procédé à l'enregistrement des mouvements : lenteur, rapidité, vers axones, vers synapses. On cherche à comprendre comment et pourquoi cela se passe?

Pour le moment, dans les conditions de culture et de mesure utilisées, il n'y a pas de différence claire entre les 2 types de neurones, avec ou sans frataxine. Donc, nous recherchons les meilleures conditions de culture.

■ Les avancées en thérapie génique- *Françoise Piguet*

Etudes menées avec un modèle souris spécifique. Dans les neurones sensitifs, proprioceptifs, l'électromyographie permet de mesurer l'activité électrique physiologique du nerf sciatique : l'onde H, sensorielle, est enregistrée. Dans l'AF, cette onde H diminue d'amplitude jusqu'à devenir plate.

Comment corriger cette problématique ? par thérapie génique en utilisant un virus vecteur. Le principe général : lorsqu'un virus « sauvage » infecte une cellule, il utilise la machinerie de la cellule infectée. Ici on utilise alors un virus modifié avec un gène codant pour la frataxine.

Thérapie pré symptomatique (avant tout signe apparent) :

- injection d'une dose
- suivi des souris injectées
- sacrifice et analyse avec test de proprioception (test de string), mesure de l'onde H, comptage des neurones /DRG.

Les souris traitées ont obtenu des résultats positifs : amélioration de l'état.

Thérapie post symptomatique (souris présentant déjà des signes de la maladie) :

- souris injectée (=traitée) : 1 semaine après traitement, on constate une amélioration de l'état.

On peut donc espérer améliorer le phénotype. Ces résultats sont encourageants.

Les perspectives de cette étude :

- optimiser l'approche thérapeutique
- affiner dose/réponse
- identifier des mécanismes physiopathologiques liés à la perte de frataxine
- identifier des bio-marqueurs.

Les différents essais cliniques dans le monde- *Hélène Puccio*

Hélène Puccio : directrice de recherche Inserm à l'IGBMC (Inserm / CNRS / Université de Strasbourg), a passé en revue l'actualité des essais dans le monde. Hélène a repris le tableau de l'association américaine **FARA, Friedreich Ataxia Research Alliance**, que nous avons diffusé en octobre 2015 : "**FARA Treatment Pipeline**". Plusieurs molécules sont à l'essai; certains essais sont bien avancés. A suivre !!!

Retrouvez les dans la revue **ESPOIR 141** et aussi le site des américains : www.curefa.org/pipeline