

## **Nos approches en thérapie génique** - *Hélène Puccio, Charline de Montigny*

*-Juillet 2018-*

Rappel : chez un individu sain, via un processus de respiration aérobie, appelé le cycle de Krebs, la mitochondrie va travailler comme la centrale énergétique de la cellule. La frataxine, contenue dans la mitochondrie joue un rôle important pour de nombreuses protéines essentielles de la mitochondrie.

Chez le malade de l'AF, le niveau de frataxine se situe entre 5 et 30% du niveau normal, le fonctionnement de la mitochondrie s'en trouve perturbé avec une diminution de la production d'énergie cellulaire et un dérèglement du métabolisme du fer. Ceci conduit à un dysfonctionnement de la cellule. Les organes les plus consommateurs en énergie se trouvent affectés en premier lieu (système nerveux, cœur...).

**Le rôle des chercheurs** est d'élaborer des stratégies thérapeutiques. Dans un premier temps, il s'agit de bien comprendre les troubles qui surviennent dans le fonctionnement des organes au cours de l'ataxie (physiopathologie), par exemple au niveau du cœur ou des ganglions dorsaux rachidiens (DRG). Cette démarche permet de développer des stratégies de thérapie génique au niveau cardiaque ou neurologique. De même, la recherche de bio marqueurs est essentielle, car ces derniers vont permettre de valider ou non une approche de thérapie génique ou autre approche thérapeutique.

*Ainsi, pour comprendre la neurophysiopathologie de l'ataxie de Friedreich, deux approches sont menées en parallèle pour comprendre ce qui se passe au niveau des neurones proprioceptifs en absence de frataxine dans les DRG :*

- *La culture de neurones sensitifs (in vitro)*
- *La mise au point de modèles de souris (in vivo), ces souris mutantes développent une ataxie cérébelleuse et sensitive progressive*

*Ces deux méthodologies vont permettre l'étude des mécanismes moléculaires et cellulaires pathologiques au niveau des neurones sensitifs des DRG et du cervelet.*

**La thérapie génique va permettre l'introduction de « matériel » génétique sain dans la cellule, pour corriger les effets du gène défectueux.** Le vecteur utilisé pour le transport de ce matériel génétique est un virus adeno-associé (AAV pour adeno-associated virus) qui va se comporter comme un virus mais désactivé et introduire le gène médicament dans la cellule.

L'approche en thérapie génique chez la souris porte sur l'aspect cardiaque et sur la correction du phénotype neurologique chez la souris malade. Au niveau cardiaque, il faut corriger 50% des cellules du cœur pour avoir une correction complète du phénotype avec un effet rapide une semaine après le traitement. Au niveau neurologique les mêmes bénéfices sont constatés une semaine après le traitement. Il convient désormais d'optimiser le virus porteur du gène médicament et d'étudier la dose réponse optimale.

Après ce stade de recherche fondamentale, le développement pré-clinique va s'attacher à étudier, chez le gros animal (singe, porc), la faisabilité de l'approche par thérapie génique. Cette démarche porte notamment sur le mode d'administration du vecteur contenant le gène médicament ainsi que sur la toxicité éventuelle du traitement. Ceci est mené aussi bien par des sociétés privées (Voyager, Adverum, Agilis, Bamboo (Pfizer)) que par la recherche académique (IGBMC, Université Canada, Floride).

Dans la figure ci-dessous :

L'absence de frataxine, due à la mutation du gène Frataxine, dans certains neurones des souris malades entraîne des affections comportementales, physiologiques et cellulaires. Par exemple dans les nerfs sciatiques, les axones des gros neurones sensitifs dégénèrent avec la gaine de myéline affectée et la présence de vacuoles d'autophagie (images de microscopie électronique).

Le traitement par thérapie génique de ces souris malades, consistant à amener une version non mutée du gène Frataxine à l'aide d'un vecteur viral, permet de restaurer l'expression de la frataxine et de corriger les défauts comportementaux, physiologiques et cellulaires.

