

## La recherche clinique dans l'ataxie de Friedreich en 2014

Depuis 15 ans, les conséquences de la maladie sur les cellules sont de mieux en mieux comprises et les anomalies de fonctionnement du gène muté commencent à se dévoiler.

Actuellement, les chercheurs admettent que semblent liés :

- la relation entre la répétition anormale de triplet GAA au niveau du gène
- l'insuffisance de production de la protéine Frataxine
- l'augmentation des radicaux libres (stress oxydatif) avec interactions fer soufre dans la cellule qui mène à sa dégénérescence.

Depuis 2008, **plusieurs essais cliniques** à travers le monde se mettent en place avec des molécules différentes pour compenser les anomalies découvertes. Certains sont en phase d'essai clinique III, d'autres encore au stade de projets, des projets de thérapie génique germant aussi.

Les essais cliniques visent à :

### 1°) agir sur le stress oxydant et la fonction mitochondriale :

**L'Idobenone** est la première substance antioxydante testée dès 2000. Effet sur l'hypertrophie cardiaque, sur l'élocution, la fatigabilité, les mouvements fins pour un certain nombre de patients, pas sur tous.

**Le Resveratrol** est un antioxydant présent dans certains fruits qui aurait des propriétés de protection des cellules nerveuses (M Delatycki - Australie) - début en 2013

**La Deferiprone** piège le fer dans les mitochondries (A Munnich - Fr, M Pandolfo - Belg. et Australie, Espagne, Italie,) - pas de résultats publiés

**L'EPI-743** agit sur le fonctionnement mitochondrial et améliorerait la fonction visuelle (Th. Zesiewicz à Tampa, D. Lynch à Philadelphie et S. Perlman à Los Angeles - USA) - phase 2 B - recrutement en cours

### 2°) Agir sur la frataxine

#### • Agir sur les voies métaboliques de la Frataxine

**La pioglitazone** stimule la synthèse des défenses antioxydantes et augmente le taux de frataxine (I Husson, P Rustin et A Dürr - Fr) - résultats mi 2014

**L'Interféron gamma** élève les niveaux de frataxine dans les cellules dérivées de patients AF- phase 2 - recrutement commencé fin 2013 (D Lynch USA et R Testi - Italie)

**La Vitamine B3** pourrait augmenter l'expression de la frataxine - essai envisagé en 2014 (R Festenstein à Londres)

**Un dérivé de l'EPO** augmente le niveau de frataxine dans la cellule, associée à une diminution du stress oxydant - mécanismes inconnus (B Scheiber Boesch-Autriche ) - résultats non publiés- essai phase 2 programmé en Italie (A Filla), Allemagne et Autriche.

- **Augmenter l'expression du gène de la Frataxine**

**Les HDACi**, inhibiteurs des histones déacétylases, permettent un déroulement des filaments d'ADN enroulés autour de protéines nommées les histones, facilitant la lecture des gènes portés par l'ADN (découverte de Gottesfeld, USA) - essai de phase 1 terminé (L Durelli à Turin): améliorer la molécule - Essai phase 2 : recrutement en cours à Londres (R Festenstein et P Giunti)

**Thérapie Génique :**

Apporter le gène codant pour la frataxine dans les organes touchés, via des virus modifiés inoffensifs, les AAV, adeno virus associated.

Premier essai à visée cardiaque à l'étude, espéré en 2015 ( P Aubourg, H Puccio, F Pousset en France et D Lynch USA)

Projet de vecteurs de thérapie génique à visée neuronale (D. Nido à Madrid - Esp.)

- **Recherche sur le diabète**

10 à 20% des patients développent un diabète. Quelle origine ? Défaut dans la sécrétion d'insuline ou insulino-résistance (F. Féry et M. Cnop à Bruxelles)

**En 2014, les essais cliniques se multiplient avec de nouvelles pistes.**

**S'il n'y a pas encore LE traitement de l'ataxie de Friedreich, plusieurs molécules associées pourraient déjà ralentir la maladie, voire entraîner une amélioration, avec en ligne de mire la guérison...**

*Sources : FARA, EuroAtaxia, AFAF- 01-2014*