

## ● Les anomalies du réseau d'actine dans l'AF- Aurélien Bayot

Equipe de Pierre Rustin- Hôpital Robert Debré- Paris - juin 2013

Depuis plusieurs années, dans l'équipe de Pierre Rustin à l'hôpital Robert Debré (Paris), nous utilisons des **cellules de la peau des patients** atteints de l'ataxie de Friedreich (AF) pour mieux comprendre certains aspects de la maladie.

Ces cellules, appelées **fibroblastes**, bien qu'ayant une baisse d'expression importante du gène FXN codant pour la protéine frataxine, n'expriment pas de déficit significatif des enzymes à centre fer-souffre pourtant connu comme la



signature de la déficience en frataxine. En revanche, ces cellules "portent" l'anomalie génétique responsable de l'AF, cette expansion de triplets GAA dans le gène FXN, et présentent donc un intérêt particulier pour étudier les effets associés à cette mutation.

Depuis 2003, les scientifiques savent que **les fibroblastes de patients présentent des altérations du réseau d'actine**, une sorte d'armature filamenteuse qui se tisse à l'intérieur des cellules et qui permet de maintenir leur structure et d'assurer leurs mouvements et leurs déplacements. Dans les cellules de patients, ce réseau est moins dense et de retrouve fragilisé.

En 2009, ces anomalies ont également été observées chez les patients dans certaines régions du cerveau, renforçant l'idée qu'il s'agit d'un phénomène caractéristique de la maladie. Toutefois, jusqu'à récemment, ces altérations étaient considérées comme une conséquence indirecte de la baisse en frataxine, sans que leur cause ne soit réellement élucidée.

Fin 2012, nous avons pu identifier précisément les mécanismes à l'origine de cette fragilisation du réseau d'actine. Nous avons observé que le **gène PIP5K1B**,

situé à côté du gène **FXN** et donc au voisinage de l'expansion de triplets **GAA**, est moins bien exprimé dans les fibroblastes et dans les cellules du sang des patients, tout comme le gène **FXN** (bien qu'à un niveau moindre), et cela rend compte de la fragilisation du réseau.

En effet, ce gène **PIP5K1B** permet de fabriquer une **protéine appelée Pip5k1 $\beta$** , décrite depuis plusieurs années comme jouant un rôle clé dans l'organisation et la dynamique de ce réseau d'actine. Dans la majorité des cas, nous avons observé que le niveau d'extinction du gène **PIP5K1B** corrèle avec la taille des expansions **GAA** : autrement dit, plus les expansions sont grandes, et plus le gène **PIP5K1B** est éteint ; ce qui suggère que les expansions **GAA** sont directement impliquées dans un phénomène d'extinction de gène à distance.

Ce type d'effet à distance est bien connu dans différents types de maladies génétiques impliquant des mutations diverses, et notamment dans le cas de maladies à expansions de triplets. Enfin, nos expériences ont montré que **lorsqu'on réexprime le gène voisin PIP5K1B dans les fibroblastes de patients, le réseau d'actine se trouve corrigé**, tandis que l'extinction «artificielle» du gène **PIP5K1B** dans des fibroblastes d'individus sains reproduit l'altération du réseau d'actine.

Evidemment, ces résultats ne remettent pas en cause le rôle de la frataxine dans l'ataxie de Friedreich ni les nombreuses approches thérapeutiques en cours. Néanmoins, nos recherches ouvrent la voie à de nouveaux mécanismes indépendants de la frataxine et dont l'impact dans la maladie reste à définir. **A présent, nous essayons justement de comprendre le rôle de cette nouvelle voie dans l'AF, et la façon dont l'effet de la mutation se propage le long de l'ADN jusqu'au gène voisin PIP5K1B.**