

## **Les grandes dates de la Recherche dans l'Ataxie de Friedreich - Pierre Rustin- janvier 2014**

**1881** Première description par le neurologue Nikolaus Friedreich (All.)

**1988 à 1996** Localisation du gène de la maladie sur le chromosome 9 par l'équipe de S Chamberlain (Angl.) et identification du gène et de la protéine codée, la frataxine, par les équipes de M Koenig (Fr), JL Mandel (Fr) et M Pandolfo (It.)

**1996** Première identification du déficit des activités mitochondriales chez les malades par l'équipe d'A Rotig et P Rustin (Fr), et dans la levure par les équipes de F Foury (Belg), J Kaplan (USA), et R Wilson (USA)

**1997** Mise au point d'un test génétique qui permet de confirmer le diagnostic par l'équipe de M Koenig (Fr)

**1998** Identification en laboratoire de l'idébénone comme molécule potentiellement active contre l'Ataxie de Friedreich par l'équipe d'A. Rotig et P Rustin (Fr)

**1998** Démonstration du rôle de la frataxine dans la synthèse des protéines fer-soufre par l'équipe de R. Lill (All) et de son rôle de chaperon vis-à-vis du fer par l'équipe de G Isaya (USA)

**1999 - 2000** 1<sup>er</sup> essai clinique avec une molécule, l'idébénone, par les équipes d'A Munnich et D Sidi de l'hôpital Necker (Fr) pour les enfants, et d'A Brice et A Dürr de l'hôpital de la Pitié-Salpêtrière (Fr) pour les adultes

**1999** Etude de la structure anormale prise par le gène de la frataxine par l'équipe de RD Wells (USA)

**1999** Début de la recherche sur la création de modèles souris par l'équipe de H Puccio et M Koenig (Fr), et de modèles cellulaires par les équipes de G Cortopassi (USA) et P Rustin (Fr) pour tenter de reproduire au mieux les mécanismes de la maladie

**2001** Démonstration du rôle de la frataxine dans la signalisation des systèmes antioxydants par les équipes de M Pandolfo (It) et P Rustin (Fr)

**2001-2002** Succès dans la mise au point de modèles souris avec atteinte soit purement cardiaque, soit purement neurologique, par l'équipe de H Puccio et M Koenig (Fr)

**2006** Mise au point d'un modèle de souris atteinte d'ataxie de Friedreich reproduisant très fidèlement la situation génétique des patients par l'équipe de M Pook (Angl)

**2006** Démonstration de la possibilité de « démêler » le gène muté de la frataxine, en permettant une meilleure lecture et ainsi augmenter le taux de frataxine, par l'équipe de JM Gottesfeld (USA)

**2007-2011** Les modèles cellulaires (cellules humaines, de souris, levures) permettent de mieux en mieux comprendre les mécanismes de la maladie et les modèles animaux (mouches, vers, souris) se multiplient, éclairant les aspects cachés de la fonction de la frataxine

**2008-2013** On observe une explosion des essais thérapeutiques de par le monde.

**2010** La frataxine n'est plus qu'une mais plusieurs : le produit du gène peut en effet exister sous différentes formes aux propriétés différentes (Eq G Isaya, USA, Eq K Li, China)

**2012** L'épigénétique (régulation de l'expression des gènes indépendamment des mutations) intervient dans la régulation du gène de la frataxine (Eq JP Sarsero, Australie)

**2011-13** Multiplication des travaux faisant usage des cellules souches et leur différenciation en neurones non étudiables chez les personnes atteintes . L'espoir : comprendre enfin pourquoi certaines cellules sont atteintes et pas d'autres (Eq H Puccio, Fr, Eq R Nat, Autriche)

**2013** Autour de la régulation de l'expression de la frataxine, un mécanisme nouveau faisant intervenir des microARN semble agir au niveau de l'ARN cette fois, pour réguler l'expression de la frataxine (Eq A Henrion-Caude, Fr)

**2013** Une partie des anomalies observées dans des cellules de la peau provenant de patients (fibroblastes) apparaît causée par un second gène (PIP5k) dont la transcription est également affectée par les grandes expansions présentent dans le gène de la frataxine (Eq P Rustin, Fr).

**Toujours plus de travaux sont publiés sur l'Ataxie de Friedreich  
toujours plus d'équipes travaillent  
et de nombreuses pistes de traitement sont désormais explorées.**

