



EFACTS : de nouveaux outils pour étudier l'AF - Myriam Rai

NB : Myriam Rai fait partie de l'équipe du Pr Pandolfo à l'hôpital Erasme de Bruxelles ; elle est venue à Nouan nous faire part de leurs travaux.

1ers résultats du programme FP7-HEALTH financé par l'Union Européenne, et coordonné par le Pr Massimo Pandolfo, neurologue à l'hôpital Erasme à Bruxelles.

Efacts : European Friedreich's ataxia consortium for translational studies.

13 équipes de chercheurs européens et une équipe américaine ont uni leurs forces pour exploiter les connaissances liées aux troubles neurologiques de l'ataxie de Friedreich. **Des informations sur la pathogénie et les facteurs de causalité de la maladie, ainsi que de nouveaux outils pour l'étude de la maladie permettront de contribuer à l'élaboration de nouveaux traitements.**

Une base de données européenne des dossiers des patients (610 jusque Aout 2013) a été mise en place ; elle comporte des données démographiques et familiales, y compris les antécédents médicaux, des données sur les activités quotidiennes, des examens fonctionnels, une évaluation neurologique avec échelles et une évaluation cardiologique.

Un référentiel **d'échantillons biologiques** a été créé pour stocker les échantillons en vue de procéder ultérieurement à des analyses génotype-phénotype et de réaliser des études sur les biomarqueurs, les gènes modificateurs et l'épigénétique. L'échographie du cœur des patients atteints de l'ataxie de Friedreich indique des anomalies morphologiques et fonctionnelles cardiaques.

Une nouvelle perspective concernant le **rôle de la frataxine** indique son **association avec un complexe de fer-soufre** (formé par les protéines ISCU, NFS1 et SD11) qui agit comme une protéine chaperonne pour le fer. L'altération de la fonction de la frataxine entraîne des changements dans l'homéostasie du fer et l'activation inappropriée des protéines de liaison au fer. Cela aboutit à la suppression de la biogenèse mitochondriale.



L'étude des mécanismes responsables de la répression du gène de la frataxine a conduit à la **découverte d'histones épi génétiques* et de mutations de l'ADN, qui pourraient servir de cibles à l'avenir pour une intervention thérapeutique mais aussi à une meilleure compréhension des différents tableaux cliniques possibles chez les patients** . À cette fin, les partenaires étudient actuellement l'effet des inhibiteurs d'histone déacétylase - des composés qui ouvrent la chromatine et permettent l'expression des gènes - pour inverser la répression du gène de la frataxine.

Le consortium Efacts travaille aussi à **améliorer les modèles animaux et cellulaires** pour l'ataxie de Friedreich et produit des souris transgéniques porteuses des répétitions GAA observées chez l'homologue humain de la frataxine. Les modèles cellulaires générés par des souris ou des cellules souches pluripotentes induites de patients sont utilisés pour étudier les altérations morphologiques des neurones, notamment les mitochondries en dégénérescence et les dépôts de fer des mitochondries. Outre les niveaux réduits de frataxine, ces cellules présentent un phénotype électrophysiologique anormal.

Collectivement, le consortium du projet Efacts a réalisé d'importants progrès concernant la **biologie de l'ataxie de Friedreich**, en combinant des données expérimentales et l'analyse des informations sur les patients. Les résultats de l'étude présentent un fort potentiel pour être traduits en interventions thérapeutiques d'où le caractère translationnel du Consortium.

Communiqué de CORDIS EUROPA - janvier 2013

L'épigénétique* concerne toutes les modifications ou facteurs qui ne sont pas codés par la séquence d'ADN, mais qui régulent l'activité des gènes en facilitant ou en empêchant leur expression. Elle est fondamentale car elle permet une lecture différente d'un même code génétique.