



Le consortium européen EFACTS - *Hélène Puccio**, *Marie Wattenhauffer**, *Myriam Rai***

Vue d'ensemble

Le Consortium européen EFACTS (« European Friedreich's Ataxia Consortium for Translational studies ») a reçu une subvention de presque six millions d'euros par le 7^{ème} programme cadre de la Commission Européenne pour travailler sur l'ataxie de Friedreich (AF).



Ce consortium composé de chercheurs et de cliniciens européens a décidé d'adopter une stratégie de recherche translationnelle, c'est à dire de **combiner les approches de recherches fondamentales avec les approches cliniques pour permettre d'avancer plus vite dans la compréhension, la prise en charge et les approches thérapeutiques de l'AF.**

Le Professeur Massimo Pandolfo est le coordonnateur de ce projet qui implique **14 partenaires à travers l'Europe (Belgique, France, Allemagne, Italie, Angleterre, Autriche, Irlande, Espagne) plus un partenaire industriel, Repligen (USA).** Une réunion de lancement a eu lieu les 3-4 mai 2010 au cours de laquelle les groupes partenaires ont présenté leurs projets. Les associations de patients ont été conviées à cette réunion : l'AFAP représentée par Claudie Baleyrier et Juliette Dieusaert, FSI (Irlande), Ataxia UK et Gofar (Italie).

Le consortium vise à **fournir les bases nécessaires à la découverte et au développement de composés pour de futurs essais cliniques.** *Les essais cliniques proprement dits n'entrent pas dans le projet EFACTS, mais le but de ce projet est bien d'accélérer la recherche et notamment les mises en place des essais cliniques.*

La base de données

Un registre de patients européens atteints de l'AF et une biobanque sont prévus, le tout étant coordonné par le Pr Schultz (Allemagne) en lien avec une société informatique qui s'occupera des aspects liés à la sécurisation des données tels que la protection de l'anonymat. L'objectif est de recruter entre 600 et 1000 patients AF dans cette base de données cliniques ce qui permettra d'aider la recherche clinique. Il y eut des discussions sur les outils, sur le contenu, et sur les échanges d'échantillons.

La recherche

Il existe quatre principaux axes de recherche :

- 1 - comprendre la fonction de la frataxine
- 2- développer de nouveaux modèles pour étudier la physiopathologie de l'AF
- 3- identifier les mécanismes de la baisse d'expression de la frataxine
- 4- mettre en place des stratégies thérapeutiques.

Une même équipe de recherche est souvent impliquée dans plusieurs de ces axes.

La frataxine est impliquée dans la formation des noyaux Fe-S, cofacteur essentiel pour de nombreuses fonctions essentielles de nos cellules. Son rôle exact sera étudié et approfondi en utilisant des approches *in vitro* de biochimie (Drs A. Pastore et H. Puccio), mais aussi par des approches *in vivo* par la caractérisation des modèles de l'AF (drosophile, murins et cellulaires) existant ainsi que les nouveaux qui seront développés (Drs. Wade-Martins, Festenstein, Pook, Giunti, Puccio, Pandolfo, Palau).

Les modèles cellulaires développés actuellement sont des lignées cellulaires stables contenant un gène rapporteur qui permet de quantifier facilement l'expression de la frataxine (Dr Richard Wade Martins) et des cellules souches pluripotentes induites créé à partir de fibroblastes des personnes atteintes de l'ataxie de Friedreich qui permettront d'obtenir des neurones et des cardiomyocytes porteurs de l'expansion GAA (Dr Hélène Puccio). Dans le cadre de collaboration entre membres du consortium, les cellules souches ont déjà été envoyées dans les laboratoires des Drs Richard Festenstein et Massimo Pandolfo pour des études spécifiques. Les souris YG8/YG22 du Dr Mark Pook qui présentent une expansion GAA sont également utilisées par divers membres du consortium. Ces modèles seront utilisés pour étudier l'expression de la frataxine, étudier les altérations induites par un manque de frataxine en conditions standard et en présence de stress oxydatif et identifier des biomarqueurs (Dr Festenstein, Pook, Pandolfo, Puccio, Wade-Martins, Palau et Giunti).

Les biomarqueurs (caractéristique biologique que l'on peut mesurer, le plus souvent dans le sang ou l'urine) sont nécessaires pour mesurer la progression de la maladie et l'efficacité des traitements potentiels. Pour ce faire, leurs niveaux doivent correspondre à la gravité et la progression des symptômes. Dans le cadre de ces recherches, la banque de données cliniques sera très importante. Des biomarqueurs pour l'AF pourraient être des mesures cardiaques, des mesures IRM, de la quantité de la protéine frataxine ou des mesures de stress oxydatif. Des études seront faites pour établir un choix judicieux.

Une mise à jour concernant **les inhibiteurs d'HDAC**, permettant une meilleure expression de la frataxine dans les cellules, a également été donnée par James Rusche, de la société pharmaceutique Repligen. Repligen a élaboré un nouvel inhibiteur d'HDAC en vue d'essais cliniques. Il est également un partenaire du consortium. Les travaux précliniques sont en voie d'achèvement et **un essai de phase I**, pour tester le composé chez des volontaires sains devrait commencer bientôt. Il est prévu que ces essais donneront la preuve de principe que les inhibiteurs de HDAC peuvent accroître le niveau de la frataxine.

Dans l'ensemble, il s'agit d'un projet ambitieux avec un fort accent sur la collaboration entre groupes de recherche et clinique. Le financement du consortium est donné sur quatre ans et il y aura des réunions régulières entre les différents partenaires pour suivre les progrès et l'avancement des recherches.

A suivre !

**Hélène Puccio et Marie Wattenhauffer : IGBMC - Illkirch*

***Myriam Rai : service du Pr Pandolfo - Hôpital Erasme - Bruxelles*

AFAF - Juillet 2010

