

Recherche de gènes biomarqueurs dans l'AF- Aurélien Bayot, Londres

Research Associate, Molecular Neuroscience, UCL, Institute of Neurology, WC1N 3BG, London

- Mai 2016 -

Equipes de Mark Pook (Londres) et Pierre Rustin (Paris), en collaboration avec l'équipe d'Alexandra Dürr (Paris)

Notre génome comporte plus de 20 000 gènes dont l'expression est régulée en fonction des besoins et des conditions physiologiques. En particulier, **des modifications dans l'expression des gènes peuvent accompagner le développement et l'évolution des maladies.**

Lorsque la corrélation est établie entre le changement d'expression d'un gène et les caractéristiques (cliniques, génétiques et/ou moléculaires) d'une maladie, l'expression du gène en question peut alors être utilisée comme marqueur, c'est-à-dire comme « signature » de la maladie ou d'un aspect particulier de la maladie, et servir ainsi d'outil pour le diagnostic ou pour l'évaluation de thérapies.

Pour être utilisables dans ce type d'applications, les marqueurs sont généralement mesurés dans des cellules facilement accessibles par des techniques peu invasives, typiquement certaines cellules du sang appelées lymphocytes.

Dans l'ataxie de Friedreich (AF), des modifications dans l'expression des gènes sont causées soit directement par l'expansion GAA (cas de la baisse d'expression du gène de la frataxine par exemple), soit indirectement en réponse aux changements induits par la maladie (mécanismes de compensation en réponse au fonctionnement anormal des mitochondries, au stress oxydant, etc...). Des techniques de haut débit permettant d'analyser le niveau d'expression de plusieurs milliers de gènes en même temps ont permis de définir les grandes lignes pour la recherche de marqueurs dans l'AF.

A partir de ces études, il est maintenant possible de se concentrer sur certains gènes en particulier et de valider ces cibles dans les lymphocytes.

C'est l'objet des recherches que nous avons entreprises en collaboration avec des équipes de recherche à Paris et à Londres, un projet financé par l'AFAF et qui se poursuit actuellement. La première étude que nous avons réalisée visait à analyser

l'expression d'une quarantaine de gènes chez un groupe de 10 patients et 7 individus contrôles. Plusieurs gènes, dont le gène de la frataxine, présentent une diminution d'expression sur l'ensemble du groupe de malades. A l'inverse, d'autres gènes sont surexprimés chez un sous-groupe de malades seulement. Une seconde étude est en cours et vise à confirmer ces cibles sur un autre groupe.

A terme, ces recherches ont pour but d'identifier des gènes à fort potentiel pour la recherche de biomarqueurs dans l'AF, et ainsi d'aider au développement d'outils pour le diagnostic et pour l'évaluation des essais thérapeutiques pour cette maladie.

Tandis que le niveau d'expression du gène de la frataxine est actuellement utilisé comme marqueur de choix pour évaluer l'efficacité de certaines thérapies, l'identification d'autres marqueurs est nécessaire pour analyser l'effet global des nombreuses molécules en cours d'essai dans l'AF.