

RECHERCHES

La recherche sur l'ataxie de Charlevoix-Saguenay (ARSACS) progresse dans plusieurs laboratoires de façon collaborative. Le début de l'année 2012 fut marquée par le succès de l'équipe de chercheurs subventionnée par la fondation depuis 5 ans au concours « Subvention d'équipe émergente : Maladies rares » des Instituts de recherche en santé du Canada (IRSC) cofinancé par la Fondation de l'ataxie Charlevoix-Saguenay. Les chercheurs se sont rencontrés pour une demi-journée en avril dernier. Ceci a permis de mettre au point le programme de recherche de l'été. Ils se reverront le 20 septembre 2012 afin de revoir ensemble les résultats des derniers mois. Plusieurs des chercheurs travaillent ensemble au quotidien, ce qui permet à l'équipe de progresser rapidement, sans attendre que les réunions périodiques permettent d'ajuster le tir. Dans le cadre de la subvention d'équipe émergente, les chercheurs se sont mis d'accord pour fournir à la fondation une mise-à-jour des progrès suite à chaque réunion scientifique qui pourra être diffusée sur le site internet de la fondation.

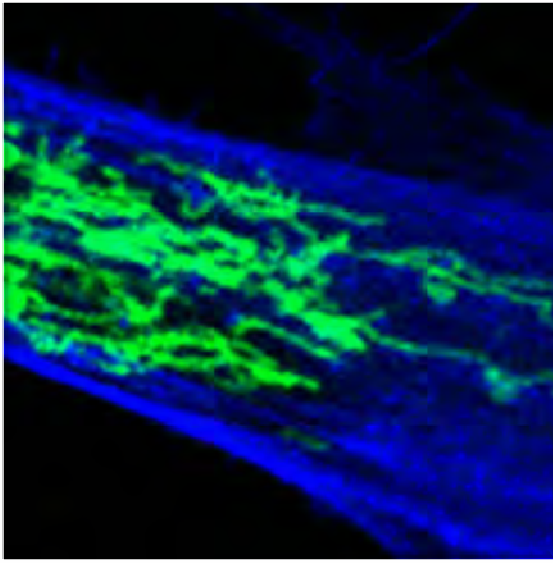
Développement de modèles cellulaire et in vitro pour la recherche de molécule thérapeutique

L'objectif principal de la fondation est de subventionner des projets qui mèneront à la découverte de médicaments pour l'ARSACS. Cet objectif est partagé par l'ensemble des chercheurs de l'équipe. Au cours des derniers mois, plusieurs essais cellulaires et chimiques ont été développés dans différents laboratoires afin de pouvoir établir si certains médicaments connus ou d'autres molécules déjà synthétisées par des compagnies pharmaceutiques ou biotechnologiques pourraient permettre de ralentir l'évolution de la maladie ou même de la guérir. Ce travail est laborieux et oblige des validations répétées. L'équipe a déjà une entente avec l'Institut de recherche en immunologie et en oncologie (IRIC) afin qu'ils les appuient dans l'industrialisation de ces essais dès qu'un de ceux-ci s'avèrera prometteur.

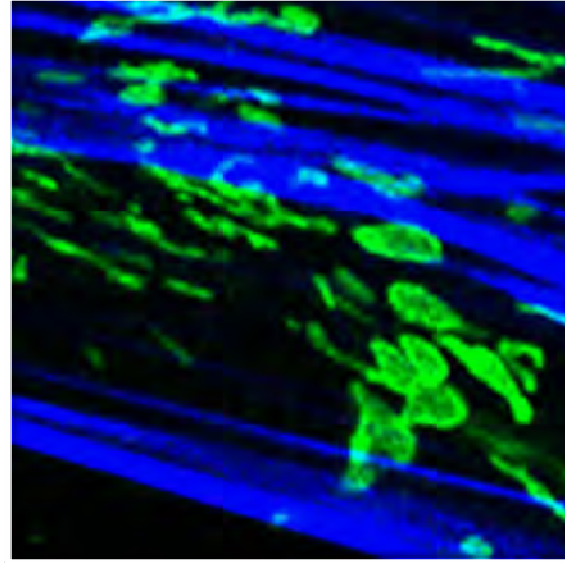
Fonctions cellulaires de la saccin

Comme l'équipe l'a bien démontré en 2012 dans l'article publié dans la revue américaine prestigieuse *Proceedings of the National Academy of Sciences (PNAS)*, la saccin est intimement liée aux mitochondries et associée dans l'ARSACS à une anomalie dans l'architecture de ces centrales énergétiques des cellules ainsi qu'à leur migration dans les neurones. Il est clair que ce problème est essentiel au développement de la maladie. Dans ce contexte, les chercheurs, avec les experts mondiaux sur les mitochondries que sont les membres de l'équipe les Drs Heidi McBride et Eric Shoubridge, ont continué à chercher à identifier comment ces défauts dans les mitochondries peuvent mener à la mort cellulaire et quels sont les intermédiaires cellulaires qui contribuent à ce phénomène. Les images ici-bas sont tirées de l'article de *PNAS* montrant très bien des mitochondries d'apparences différentes entre les cellules de la peau (fibroblastes) de patients et celles de participants non-atteints.

Mitochondries en vert dans le fibroblaste d'un témoin et d'un cas d'ARSACS



TÉMOIN



ARSACS

Au cours des derniers mois, l'équipe a aussi, pour la première fois, réussi à exprimer dans des neurones par injection de la saccin colorée. Ceci permettra d'évaluer de façon plus fine où la saccin intervient au niveau des structures de la cellule. Ceci est une grande percée scientifique et technologique qui a été rendue possible par l'ajout de nouveaux membres à l'équipe de recherche, à savoir les Drs Heather Durham et Benoît Gentil, de l'Institut neurologique de Montréal, spécialistes dans l'injection d'ADN dans des cellules neuronales.

Progrès dans l'étude et le développement de modèles de souris transgéniques de l'ARSACS

Depuis plus de 2 ans, l'équipe caractérise cliniquement et pathologiquement les souris dites déficientes KO du gène de la *SACS*. L'étude d'une deuxième série de souris a très clairement démontré que nous pouvons cliniquement identifier des anomalies chez les souris dès l'âge de 3 mois. Les dernières étapes de caractérisation de ces souris seront complétées à l'automne 2012 au Centre de phénotypage de souris de l'Hôpital Douglas de l'Université McGill. Ceci mènera à la soumission d'un article en 2013 sur la présentation clinique ressemblante à l'ARSACS de ces souris, ainsi que sur leur évolution et la nature de la pathologie cérébrale. L'excellente nouvelle des derniers mois est que ces souris pourront être utilisées pour des essais thérapeutiques très jeunes, ce qui multipliera le nombre de molécules pouvant être testées tout en diminuant le coût de ces études.

Tel qu'annoncé il y a quelques mois, l'équipe aura bientôt accès à une souris mutante où le gène *SACS* a été muté afin qu'il porte une mutation commune en Europe et en Acadie. Ces patients ont une présentation relativement similaire aux patients québécois, mais expriment la protéine saccin. En d'autres mots, la protéine est présente chez ces patients, mais ne joue pas son rôle, ce

qui mène à la maladie. Cette souris sera très utile pour mieux comprendre la biologie de l'ARSACS, et pourra aussi servir de modèle pour l'essai d'autres approches thérapeutiques pour des porteurs de mutation de type particulier que nous appelons faux-sens, où la mutation mène au remplacement d'un acide aminé dans la protéine tout en permettant à cette protéine d'être présente dans les cellules. Ces souris devraient être mises à la disposition de l'équipe à l'automne 2012. Elles ont été produites par la compagnie Ozgene de la ville de Perth en Australie de l'Ouest. Cette étape concrétise un projet subventionné depuis déjà près de 3 ans par la fondation afin de développer un autre modèle de la maladie.

L'équipe de chercheurs sur l'ARSACS s'agrandit

Comme nous l'avons mentionné plus haut, deux autres chercheurs de l'Institut neurologique de Montréal, soit les Drs Heather Durham et Benoît Gentil, se sont ajoutés à l'équipe de chercheurs canadiens qui s'intéressent à la maladie. L'équipe dirigée par les Drs Cynthia Gagnon et Jean Mathieu de la Clinique des maladies neuromusculaires du CSSS de Jonquière développe une collaboration avec une équipe de Zurich afin d'améliorer la réadaptation des problèmes de coordination en utilisant des outils informatiques. Ces outils pourraient aussi servir dans le suivi de l'évolution de la maladie dans le cadre d'essais thérapeutiques. Le chercheur suisse Olivier Lamercy visitera à l'automne la clinique de Jonquière afin de compléter une étude de préliminaire.

Article sur les mutations québécoises de l'ARSACS accepté dans la revue *Canadian Journal of Neurological Sciences*

La fondation a appuyé la recherche de nouvelles mutations responsables de l'ARSACS dans la population du Québec. Un article collaboratif vient d'être accepté par le *Canadian Journal of Neurological Sciences* qui démontre qu'il existe au moins 12 mutations distinctes dans la population québécoise. Le nombre des mutations maintenant décrites à l'échelle planétaire s'élève à plus de 100! Encore une fois, ceci souligne le fait que l'ARSACS n'est pas uniquement une maladie québécoise et encore moins charlevoisienne ou saguenéenne, mais que des cas existent partout dans le monde. Nous observons aussi une augmentation de l'intérêt de cliniciens et chercheurs en Europe et au Japon au cours de la dernière année. Tous ces efforts parallèles vont augmenter l'intérêt des compagnies biotechnologiques ou pharmaceutiques d'appuyer le développement de traitement pour cette maladie car d'ores et déjà, nous savons que ces médicaments trouveraient preneurs dans plusieurs pays.