

## DECISION DU PRESIDENT.CA 015-2020

Vu le décret 71-871 du 25 octobre 1971 portant création de l'Université d'Angers ;  
Vu les articles L123-1 à L123-9 du code de l'éducation ;  
Vu le livre VII du code de l'éducation et notamment son article L719-7 ;  
Vu les statuts et le règlement intérieur de l'Université d'Angers ;  
Vu la délibération CA021-2016 du 29 février 2016, portant délégation de compétences du Conseil d'administration au Président.

### Objet de la décision

Demande d'acceptation d'un don à l'Université d'Angers – DRIED (Laboratoire MITOVSA)

Conformément à sa délégation, le président de l'Université d'Angers décide :

1. d'approuver le don de l'Association ACO2 GENE.

Le président rend compte, dans les meilleurs délais, au conseil d'administration des décisions prises en vertu de sa délégation.

A Angers, le 10 Février 2020

*Par délégation et pour signature,*  
Le Directeur Général des Services  
Olivier HUISMAN

**Signé**

La présente décision est exécutoire immédiatement ou après transmission au Rectorat si elle revêt un caractère réglementaire. Elle pourra faire l'objet d'un recours administratif préalable auprès du Président de l'Université dans un délai de deux mois à compter de sa publication ou de sa transmission au Rectorat suivant qu'il s'agisse ou non d'une décision à caractère réglementaire. Conformément aux articles R421-1 et R421-2 du code de justice administrative, en cas de refus ou du rejet implicite consécutif au silence de ce dernier durant deux mois, ladite décision pourra faire l'objet d'un recours auprès du tribunal administratif de Nantes dans le délai de deux mois. Passé ce délai, elle sera reconnue définitive.

Affiché le : **18 Février 2020**



Association ACO2 GENE  
1, rue de Marnes  
Résidence du Parc de Saint-Cloud  
92 410 VILLE D'AVRAY

Dr Guy Lenaers / Pr Vincent Procaccio  
MitoLab - CHU Angers  
4 rue Larrey  
49 000 Angers

Ville d'Avray, le 2 février 2020

**Objet : Convention de subvention de recherche**

Monsieur,

Vous avez proposé de mener un projet scientifique intitulé « **Projet de recherche sur les maladies rares associées aux mutations du gène ACO2** », dans le cadre de vos échanges avec l'association ACO2 GENE.

Nous avons souhaité retenir votre projet comme pouvant bénéficier d'une subvention de l'association ACO2 GENE à hauteur de 10000 euros pour cette année.

Cette subvention sera affectée spécifiquement au projet mentionné et destinée à financer la gratification de l'étudiant Master II embauché dans l'équipe MitoLab, ainsi que les consommables nécessaires.

Vous vous engagez à nous remettre un rapport d'utilisation des fonds et d'avancement des travaux, ainsi que le rapport final au terme du projet.

Nous souhaitons que l'association ACO2 GENE soit mentionnée sur vos différentes publications en lien avec le financement de ce projet, ainsi que sur vos communications orales ou écrites (site web, presse, réseaux sociaux,...). Nous vous remercions également de bien vouloir nous adresser une ou plusieurs photos représentatives pour utilisation dans nos propres communications.

Nous vous remercions de nous confirmer votre accord et de nous communiquer les coordonnées du compte bancaire sur lequel vous souhaitez que les fonds soient versés.

Nous vous remercions pour cette collaboration et vous prions de croire, Monsieur, à l'expression de nos sentiments les meilleurs.

Eric Sebaoun  
Président – Association ACO2 GENE



Annexe : Descriptif du projet de recherche

## Projet de recherche sur les maladies rares associées aux mutations du gène *ACO2*

G. Lenaers and V. Procaccio

### Synoptique:

Ces dernières années, des mutations pathogènes dans le gène *ACO2* ont été identifiées comme responsables de deux maladies rares (doi: 10.1136/jmedgenet-2014-102532):

- La dégénérescence infantile du cervelet et de la rétine (Infantile Cerebellar - Retinal Degeneration, **ICRD**)

- L'Atrophie Optique Dominante (Dominant Optic Atrophy, **DOA**) ou Recessive (**ROA**).

Dans les deux cas, est incriminée l'activité de la protéine *ACO2*, impliquée dans la transformation du citrate en iso-citrate dans la mitochondrie.

Pour comprendre l'origine de ces maladies, il est crucial d'étudier les conséquences des altérations d'*ACO2* sur la fonction mitochondriale et sur l'ensemble du métabolisme cellulaire. Des résultats obtenus émergeront des hypothèses thérapeutiques qui seront testées sur les modèles cellulaires générés et analysés lors de ces études, avant potentiellement leur engagement vers des essais cliniques.

### Liste des mutations actuelles du gène *ACO2*.

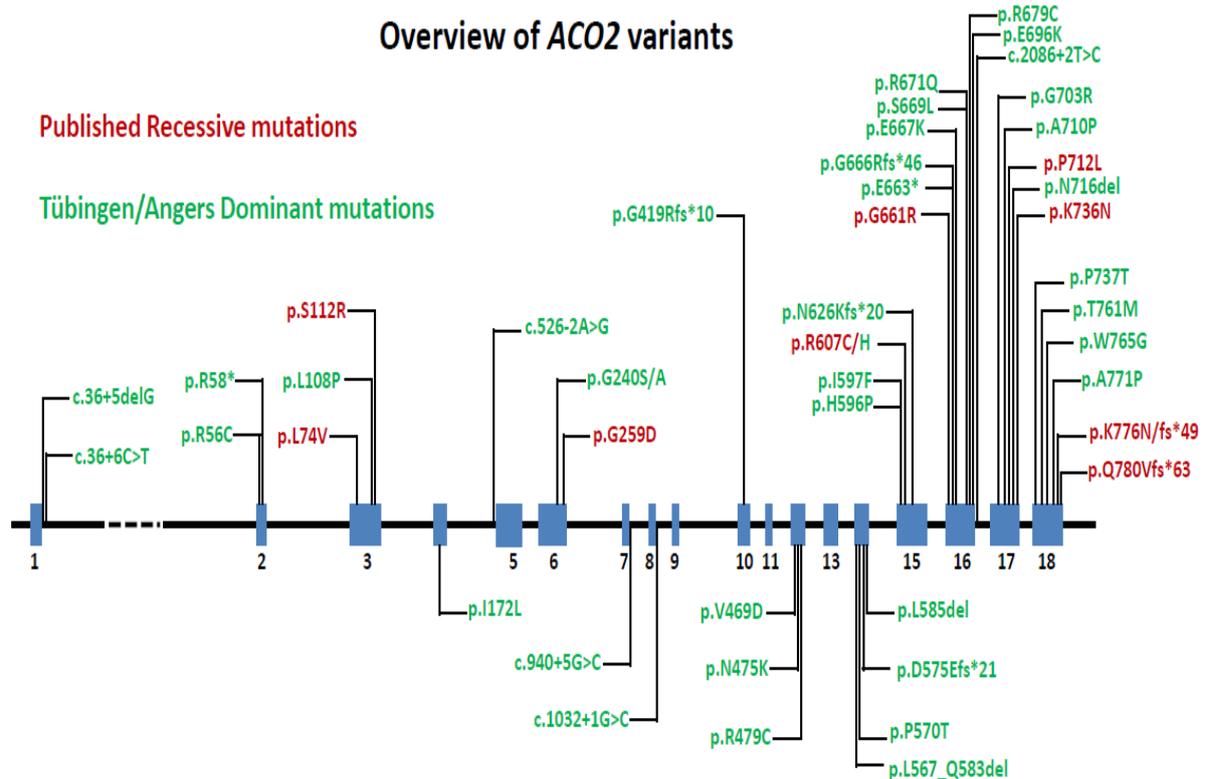


Fig.1 : Les mutations d'*ACO2* en rouges sont responsables de l'ICRD et en vert responsables des DOA et ROA.

## **Etat de l'art et projet de recherche :**

ACO2 code la protéine mitochondriale Aconitase qui contribue au cycle de Krebs en isomérisant le citrate en iso-citrate, par l'intermédiaire du cis-aconitate. Des travaux récemment publiés montrent que des patients de 20 familles atteints d'ICRD présentent des mutations récessives d'ACO2, alors que nous avons identifiés 50 familles avec DOA ou ROA et d'autres mutations d'ACO2 (voir figure).

Ces résultats soulèvent la question des conséquences pathophysiologiques des différentes mutations d'ACO2 sur la physiologie mitochondriale.

### **Tâche 1 : Construction de lignées cellulaires mutées pour ACO2.**

Nous avons généré une lignée cellulaire délétée du gène ACO2 par la technologie CRISP-Cas9. Dans cette lignée, nous allons cloner 6 allèles mutés d'ACO2 afin d'exprimer 3 protéines responsables d'ICRD et 3 protéines responsables de DOA.

### **Tâche 2 : Évaluation de la physiologie mitochondriale dans les cellules mutées ACO2.**

A l'aide de protocoles conventionnels utilisés en clinique, la physiologie mitochondriale des 6 lignées cellulaires ACO2 sera évaluée, parallèlement aux cellules ACO2<sup>+/+</sup> et ACO2<sup>-/-</sup>. La respiration mitochondriale, les activités enzymatiques des 4 complexes de chaîne respiratoire, les quantités d'ADNmt, et la dynamique mitochondriale seront étudiées et comparées aux cellules témoins.

### **Tâche 3 : Biologie intégrative associée aux mutations de l'ACO2**

Nous avons développé un ensemble de processus expérimentaux « OMICs », basé sur le concept de biologie intégrative, qui combine les données génétiques aux données transcriptomiques et métabolomiques. Les 6 lignées cellulaires ACO2 et les témoins seront analysés afin d'établir des corrélations entre ces données « OMICs », en mettant l'accent sur les différences concernant les voies énergétiques et métabolomiques mitochondriales.

### **Perspectives :**

Ces expériences aboutiront à une compréhension en profondeur de la physiopathologie de l'ICRD et DOA associés aux mutations du gène ACO2. Elles permettent aussi de générer des biomarqueurs de ces maladies, utiles pour le diagnostic et le suivi thérapeutique des patients. Elles permettent aussi de construire des hypothèses thérapeutiques basées sur la supplémentation métabolomique, afin de pallier les carences identifiées chez les patients, probablement proportionnelles à la sévérité de leur maladie. Enfin, une telle approche s'inscrit dans le concept de médecine personnalisée, par la caractérisation de paramètres cellulaires et moléculaires reflétant au plus près le phénotype clinique de chaque patient. Ensemble, ces données permettront de concevoir des essais cliniques sur les cohortes de patients connus, que l'on espère mettre en œuvre dans un avenir proche.