



# 2020 Rare Disease Challenge

## FRIEDREICH'S ATAXIA

Ceren Büyük<sup>1</sup>, Nursena Kayabaşı<sup>2</sup>, Ayşenur Çiçek<sup>3</sup>,  
Özdeyiş H. Yılmaz<sup>4</sup>

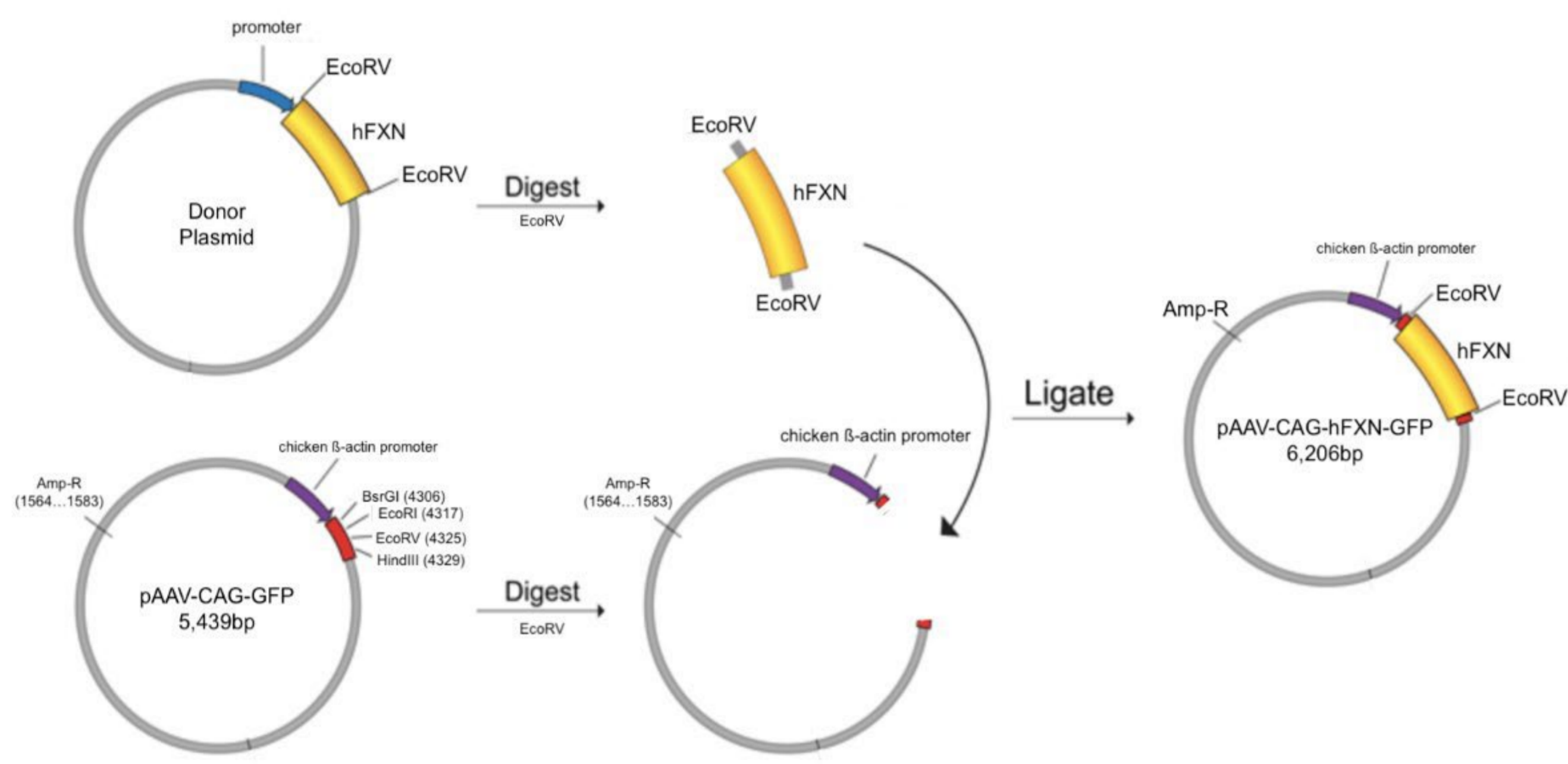
<sup>1,2,3,4</sup>Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar University, Department of Molecular  
Biology and Genetics

### ABSTRACT

Friedreich Ataksisi (aynı zamanda FA veya FRDA olarak da bilinir), mitokondriyal frataksin (FXN) genindeki GAA trinükleotit tekrar genişlemesinin neden olduğu, genetik, ilerleyici, çoklu sistemik bir durumdur. Bu proje esas olarak insan FXN genindeki GAA trinükleotit tekrar bozukluğundan ortaya çıkan, frataksin üretimindeki azalmayı tersine çevirmeyi amaçlamaktadır. Bunun yanı sıra hastalığın sebep olduğu disarti, ilerleyen yürüyüş ve uzuv ataksisi, kardiyomyopati, diyabet, refleks kaybı, anormal propriosepsiyon ve duyu resepsiyonu gibi birçok semptomun da düzelmesi hedeflemiştir. Bu amacın sağlamak için yeni bir viral kapsid türü olan PHP.eB kapsidine sahip, pAAV-CAG-GFP memeli ifade vektörü kullanılması öngörülmüştür.<sup>1,2</sup>

Sentetik olarak tasarlanacak insan FXN geni, transfer vektörüne klonlanarak, pAAV-CAG-hFXN-GFP isimli, insan FXN genini eksprese eden bir vektörün uygun laboratuvar koşullarında üretilmesi gerekmektedir. PAAV-CAG-hFXN-GFP vektörü, her iki FXN aleli de nakavt edilmiş Fxntm1MknTg(FXN)YG8Pook/2J fare modeline transfekte edilecektir.

### RESULTS



Figür 1: İnsan FXN Geninin EcoRV Restriksiyon Enzimi Kullanılarak pAAV-CAG-GFP Viral Vektörüne Klonlanması

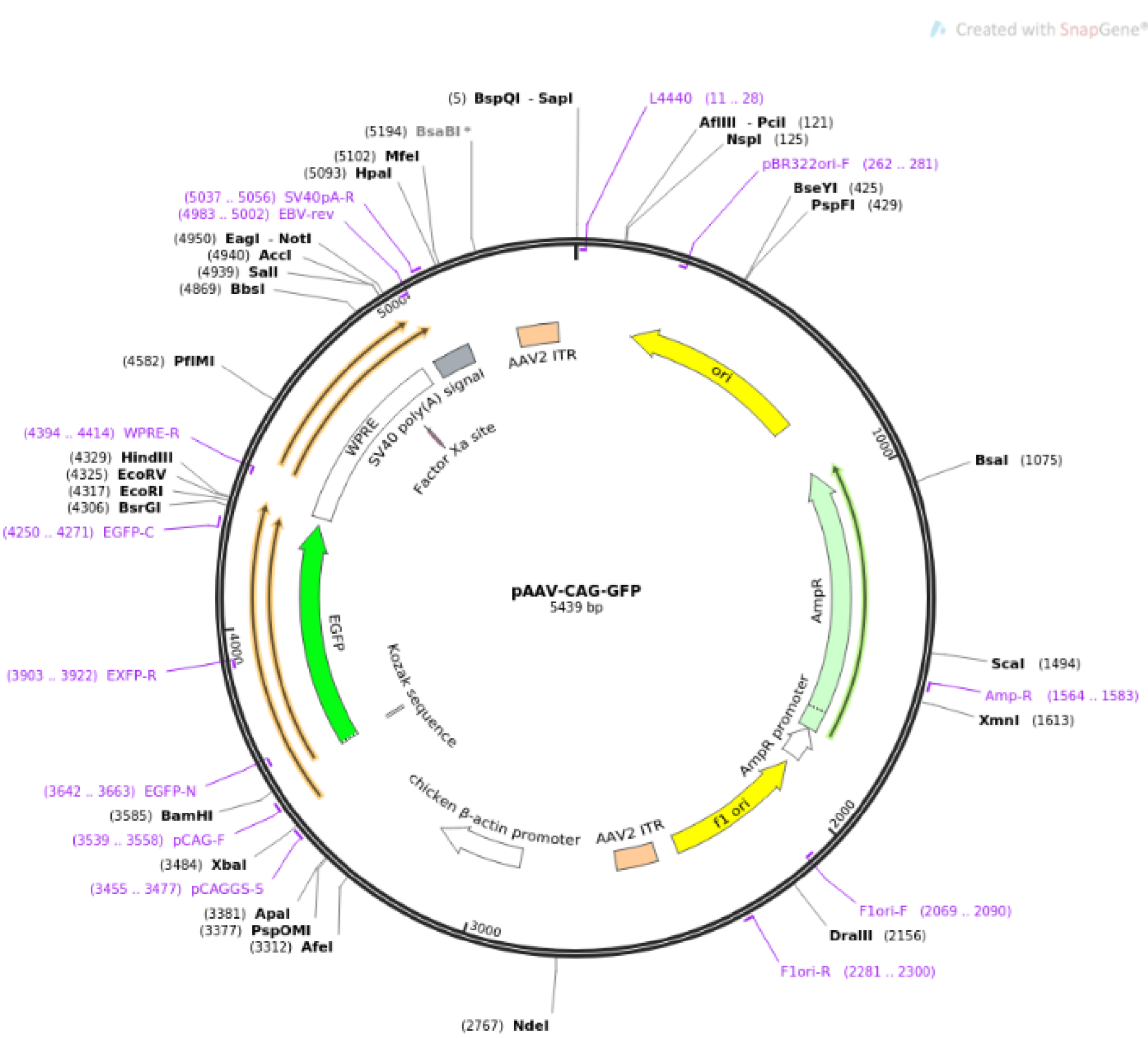
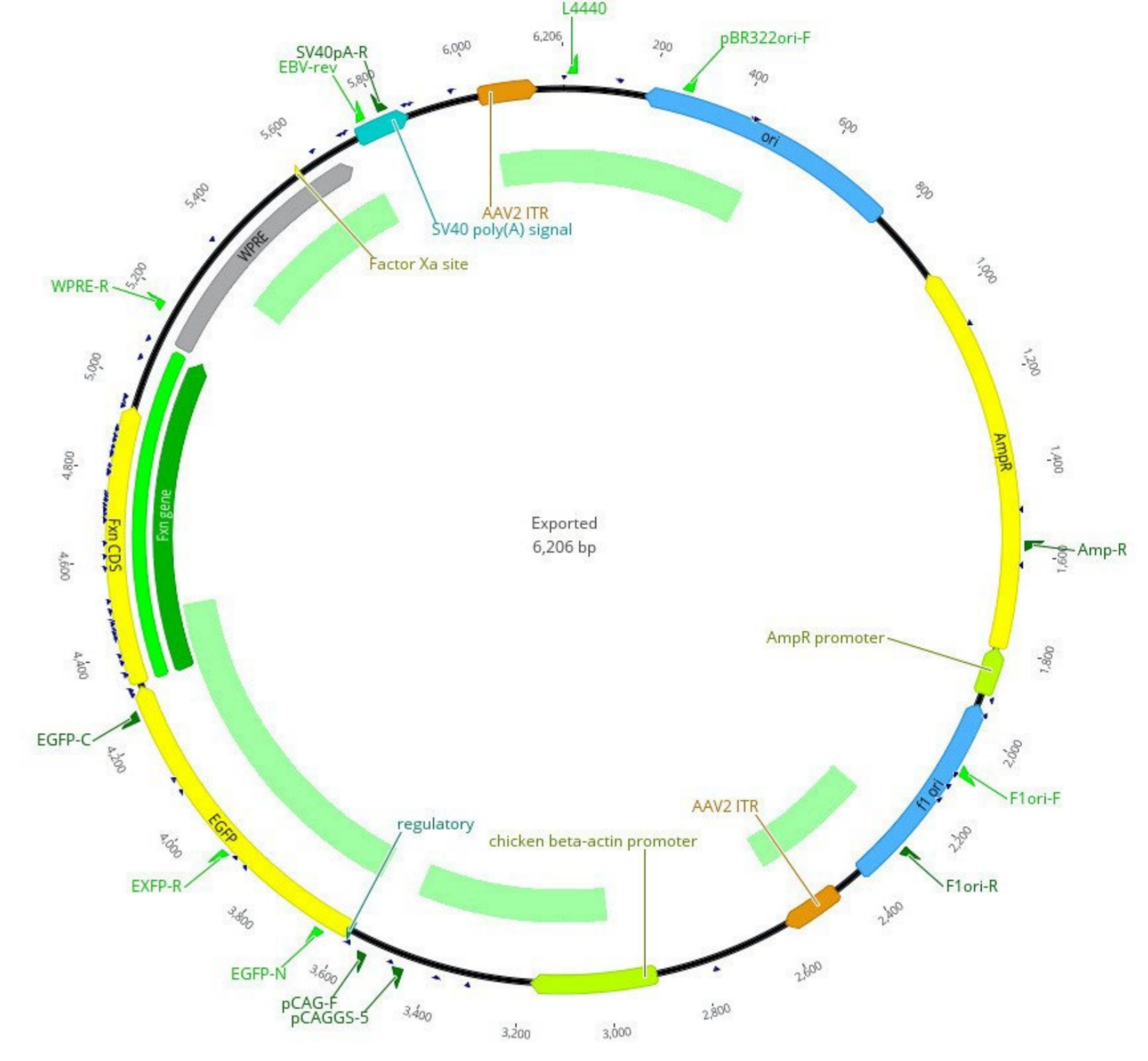


Figure 2: PHP.eB AAV Viral Vector Plasmid



Figür 3: Adeno ilişkili Virüs (AAV)- İnsan FXN Geni Eksprese Eden Vektör, pAAV-CAG-hFXN-GFP

### REFERENCES

1. Piguet, F., de Montigny, C., Vaucamps, N., Reutenauer, L., Eisenmann, A., & Puccio, H. (2018). Rapid and Complete Reversal of Sensory Ataxia by Gene Therapy in a Novel Model of Friedreich Ataxia. *Molecular therapy : the journal of the American Society of Gene Therapy*, 26(8), 1940–1952. <https://doi.org/10.1016/j.ymthe.2018.05.006>
2. Perdomini, M., Belbellaa, B., Monassier, L., Reutenauer, L., Messaddeq, N., Cartier, N., Crystal, R. G., Aubourg, P., & Puccio, H. (2014). Prevention and reversal of severe mitochondrial cardiomyopathy by gene therapy in a mouse model of Friedreich's ataxia. *Nature medicine*, 20(5), 542–547. <https://doi.org/10.1038/nm.3510>

### CONCLUSION

Her iki fare modelinin test sonuçları karşılaştırılarak merkezi sinir sisteminde, daha spesifik olarak; dorsal kök ganglionunda bulunan proprioseptik ve motor nöronlarda, serebellumda ve siyatik sinirindeki frataksin seviyelerinde artış beklenmektedir. Semptom öncesi çalışmalarda, FA semptomları, artan frataksin seviyesine bağlı olarak önlenmelidir. Semptom sonrası çalışmalarda duyuşal nöropati yollarında hızlı ve tam bir iyileşme süreci hedefliyoruz.

### SOCIAL IMPACT

