

FRIEDREICH, Programme MRAR 2006 (ANR-06-MRAR-025).
Coordinateur: E. Lesuisse (Institut J. Monod/CNRS-Université Paris Diderot). Partenaires: A.-L. Bulteau (Université Paris Diderot), P. Rustin (Hôpital Robert Debré, Paris), M. Hibert (Fac. Pharmacie, Strasbourg).



ATAXIE DE FRIEDREICH: EFFETS DU STRESS OXYDANT ET RECHERCHE DE NOUVEAUX AGENTS THÉRAPEUTIQUES

Lab. Mitochondria, Metals and oxidative stress (J.-M. Camadro),
Institut J. Monod (CNRS)-Université Paris Diderot

Contexte et objectifs

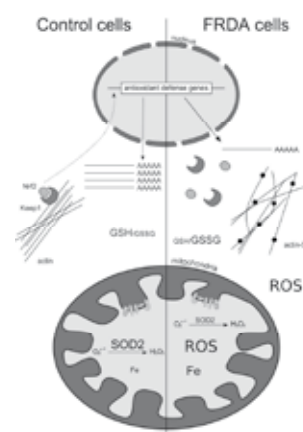
Chez l'homme, une déficience en frataxine est responsable de l'ataxie de Friedreich (AF), maladie autosomale récessive (prévalence de 1/50,000). Une des manifestations de la maladie consiste en l'accumulation de fer dans la mitochondrie, phénotype que l'on retrouve aussi chez les mutants *yfh1* (« yeast frataxin homologue ») de levure. L'étude du rôle de la frataxine fait l'objet d'une littérature profuse et contradictoire. Certains auteurs ont vu dans la frataxine une protéine directement impliquée dans l'assemblage des centres [Fe-S], une protéine de stockage du fer mitochondrial, une protéine chaperone etc... Un paradigme semble cependant se dégager des études en cours: le mécanisme pathologique en jeu dans l'AF implique une carence dans la réponse au stress oxydant. Nous sommes parvenu à une conclusion...similaire en étudiant des modèles aussi différents que la levure et des fibroblastes humains. Notre objectif était d'utiliser ces deux modèles de façon complémentaire afin de comprendre le rôle de la frataxine dans le métabolisme de l'oxygène, d'être à même de proposer de nouvelles pistes dans la recherche d'agents thérapeutiques, et d'identifier directement des substances potentiellement actives en criblant des chimiothèques. Notre objectif était donc double (compréhension et traitement) et se situait dans un cadre conceptuel précis (étiologie de la maladie liée aux effets délétères de l'O₂ et de ses dérivés).

Résultats majeurs du projet

Un manque de frataxine entraîne une réduction des défenses anti-oxydantes de la cellule pouvant conduire à la mort cellulaire par apoptose. Ce défaut est à la base d'une mauvaise adaptabilité des cellules à l'oxygène, d'un déséquilibre métabolique affectant les molécules anti-oxydantes de la cellule, et d'une accumulation de protéines oxydées qui saturent les systèmes de « contrôle qualité » des protéines. Les fibroblastes humains présentent un défaut dans leurs défenses aux agressions oxydantes, qui semble lié à l'absence de translocation

dans le noyau d'un facteur de régulation transcriptionnel (Nrf2) suite à une déstructuration des réseaux d'actine. Par ailleurs, l'accumulation de fer dans les mitochondries ne joue qu'un rôle marginal dans la production endogène de stress oxydant. Nous avons identifié une douzaine de molécules nouvelles qui améliorent significativement la croissance des cellules et leur résistance à différents stress oxydants. Les propriétés de ces molécules sont en cours d'étude.

Effet de la structuration / déstructuration des réseaux d'actine sur la translocation nucléaire du facteur de transcription Nrf2, nécessaire au recrutement des défenses anti-oxydantes. Dans les fibroblastes de malades (« FRDA cells »), la déstructuration des réseaux d'actine empêche la translocation normale de Nrf2, ce qui entraîne une insuffisance de la réponse transcriptionnelle au stress oxydant, avec pour conséquence une accumulation d'espèces réactives de l'oxygène (« ROS »).



Conclusions & Publications

Nous avons montré que les bases moléculaires de l'ataxie de Friedreich sont à rechercher au niveau du traitement par la cellule de l'oxygène et de ses dérivés. Nos résultats montrent que les cellules déficientes en frataxine souffrent d'un stress oxydant majeur, mais ce stress est indépendant de l'accumulation de fer. nous pensons que de nouveaux composés actifs permettant de lutter contre cette maladie devront être cherchés parmi des molécules anti-oxydantes capables d'éliminer les espèces réactives de l'oxygène de type H₂O₂ (« catalase mimics »). De plus, l'identification, obtenue grâce au crible de chimiothèques, de nouveaux composés actifs chez la levure ouvre des perspectives neuves d'un point de vue thérapeutique. Nos résultats ont fait l'objet d'une douzaine d'articles de recherche et d'un article de revue: Santos *et al.* (2010), *Antiox Redox Signal* 13, 651-690.

CONTACT :

lesuisse.emmanuel@jlm.univ-paris-diderot.fr

