

Etude du potentiel thérapeutique de la N-Acétyl Cystéine pour l'Ataxie de Friedreich dans des modèles de mouches drosophiles et en essais in vitro.

Le point en juin 2021



*Ce projet implique deux équipes de recherche : l'une effectue des études **in vivo** en utilisant la mouche drosophile comme organisme modèle (Véronique Monnier, Unité BFA, Université de Paris, CNRS UMR8251) ; l'autre, spécialiste des centres Fer-Soufre, réalise les approches biochimiques et les essais **in vitro** (Benoit d'Autréaux, I2BC, CEA Saclay).*

Nous avons, grâce au soutien de l'AFAF au cours de ces dernières années, développé des modèles drosophiles « humanisés » de l'ataxie de Friedreich.

Pour cela, nous avons inséré des expansions de triplets GAA provenant de patients dans le gène de la frataxine de drosophiles. Ces modèles présentent une forte diminution de la frataxine, entraînant une durée de vie réduite, des problèmes locomoteurs et une hypersensibilité au stress oxydant.

En réalisant des tests pharmacologiques sur ces modèles, nous avons observé qu'un traitement à la N-Acétyl Cystéine (NAC), dérivé synthétique de l'acide aminé cystéine, permet d'augmenter significativement la durée de vie de ces mouches. Nous avons caractérisé plus précisément ces effets protecteurs et observé que la NAC permet également d'améliorer la locomotion, la sensibilité au stress oxydant, et l'activité aconitase, une enzyme à centre fer-soufre. Ces résultats ont été récemment publiés dans la revue *Human Molecular Genetics*.

Nous poursuivons actuellement l'étude de ce composé.

Nous avons observé dans des tests *in vitro* que la NAC n'est pas capable d'améliorer la synthèse de centres fer-soufre en absence de frataxine, excluant l'hypothèse d'un effet direct sur cette machinerie d'assemblage dans laquelle la

frataxine est directement impliquée. Nous avons par contre observé qu'elle permet de contrecarrer l'oxydation du glutathion observée dans les mouches AF.

Ceci suggère que la NAC agit au moins en partie en augmentant le pool intracellulaire de glutathion réduit, qui est la forme active possédant un fort pouvoir antioxydant. Nous cherchons actuellement à optimiser l'effet de la NAC, en la combinant à d'autres molécules.



Nos deux équipes collaborent également sur un projet de criblage visant à trouver des molécules capables de

remplacer la frataxine (projet financé par FARA USA et Ataxia UK). Pour cela, nous avons reconstitué la machinerie de synthèse des centres fer-soufre avec des enzymes purifiées.

Les molécules actives issues de ce crible seront ensuite testées sur les mouches AF afin de confirmer leur potentiel thérapeutique. Les premiers criblages seront effectués au cours de l'année 2021. Nous cherchons également à développer des peptides correspondant à la partie de la frataxine interagissant avec le complexe de biosynthèse des clusters fer-soufre, toujours dans l'idée de remplacer la frataxine.

La Grande Traversée Blanche de l'Espoir a cofinancé une partie de ces recherches. Un grand merci à Fabrice Lecornu et son équipe pour leur implication.

Récit de cette aventure dans le n° 160 d'Espoir.