

LGB

Laboratoire de génét et biologie cellu

UN FINANCEMENT ANR POUR LE PROJET SIFEMI

Le projet SiFeMi porté par Nathalie Le Floch-Leleu (LGBC) et mené en collaboration avec les équipes de Nathalie Bonnefoy et Geneviève Dujardin (I2BC, Gif-sur-Yvette), Géraldine Liot (CEA, Fontenay-aux-Roses) et Marie-Pierre Golinelli (ICSN, Gif-sur-Yvette) a obtenu un financement de l'ANR.

De nombreuses pathologies humaines incluant les maladies neurodégénératives sont caractérisées par des dysfonctionnements mitochondriaux. Hormis son rôle bien connu dans le métabolisme énergétique, la mitochondrie est également un organe central dans le métabolisme du fer, constituant le siège de la biogenèse de l'hème et des centres fer-soufre, deux co-facteurs essentiels pour de nombreux processus cellulaires. Le fer est un élément vital pour les cellules mais qui devient toxique lorsqu'il s'accumule car il génère un fort stress oxydant causant la mort cellulaire par un mécanisme appelé ferroptose. L'étude de ce type de mort cellulaire constitue actuellement un champ de recherche très dynamique, porteur d'espoir pour le traitement des cancers et des maladies neurodégénératives.

Le projet SiFeMi vise à mieux comprendre le rôle des sidéroxiflexines (SFXN) dans la régulation du métabolisme du fer. Les SFXN forment une famille de transporteurs mitochondriaux, dont les fonctions restent mal comprises. Bien que les SFXN soient peu étudiées et caractérisées, leur conservation chez les eucaryotes laisse entrevoir une fonction essentielle au niveau de la mitochondrie. Cette hypothèse est confortée par la mise en évidence de mutations perte de fonction de SFXN4 responsables du syndrome COXPD18, une maladie mitochondriale rare. Des études récentes rapportent que les SFXN régulent le métabolisme du fer mais les mécanismes moléculaires impliqués restent à élucider. Nous nous intéressons plus particulièrement à SFXN1, décrite récemment comme le transporteur mitochondrial de la sérine, la reliant au métabolisme des radicaux monocarbonés, dont la perturbation favorise l'hyper-prolifération des cellules cancéreuses et peut affecter la physiologie neuronale. Tandis que des dérégulations de SFXN1 et SFXN3 ont été associées aux maladies d'Alzheimer et de Parkinson, leurs rôles dans la physiologie neuronale et les maladies neurodégénératives restent à prouver.

Sachant que les activités mitochondriales sont perturbées lors de la neurodégénérescence et qu'une accumulation de fer et la mort des neurones par ferroptose ont été observées dans certaines maladies neurodégénératives, les objectifs principaux de ce projet sont de comprendre le rôle de SFXN1 dans : 1) la régulation du métabolisme du fer ; 2) la modulation de la biosynthèse de l'hème et des complexes fer-soufre ; 3) la réponse à un stress oxydant et à la mise en place de la ferroptose ; 3) la physiologie neuronale et la neurodégénérescence.

Pour mener à bien ce programme, un consortium d'experts de la physiologie mitochondriale a été formé, ce qui a déjà permis de générer des outils et des résultats préliminaires à l'aide de modèles cellulaires (cellules humaines et de levures) et d'organismes modèles (drosophile et rongeurs), donnant des fondations solides au projet SiFeMi. Ce projet exploitera ainsi simultanément ces différents modèles, tirant parti de la moindre complexité génique de la levure et de la drosophile (possédant respectivement un et deux gènes SFXN) et de l'existence de modèles d'étude des maladies neurodégénératives chez la drosophile et les rongeurs.

Basé sur une méthodologie ambitieuse ciblant les niveaux moléculaires, cellulaires et jusqu'à l'organisme entier et exploitant quatre modèles complémentaires (levure, drosophile, rongeurs, cellules humaines), le projet SiFeMi devrait permettre des avancées majeures sur le rôle physiopathologique des mitochondries.

Les résultats escomptés de SiFeMi auront des retombées dans plusieurs domaines scientifiques, compte-tenu de la diversité des pathologies humaines associées à des altérations mitochondriales. En particulier, ce programme pourra permettre de progresser dans notre compréhension des mécanismes moléculaires impliqués dans les maladies d'

Alzheimer et de Parkinson et d'envisager de nouvelles voies thérapeutiques pour ces maladies qui représentent actuellement un enjeu majeur de santé publique.