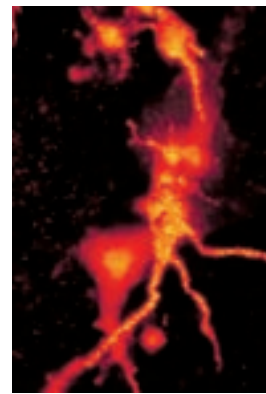


> Certains neurones, moteurs ou sensitifs, ont des axones qui peuvent atteindre un mètre de long chez l'homme et représenter 10 000 fois la taille du corps cellulaire. La synthèse protéique s'effectuant principalement au niveau du corps cellulaire, le transport des protéines dans le sens antérograde (vers l'extrémité de l'axone) et rétrograde (dans le sens inverse) est essentiel à la survie de ces neurones. Ces différents types de transport nécessitent, d'une part, l'installation de voies de communication hautement spécialisées (le cytosquelette) et, d'autre part, l'intervention de protéines motrices qui vont propulser les molécules le long de ce cytosquelette. Tout dysfonctionnement de l'un ou l'autre de ces intervenants est hautement préjudiciable à la survie des neurones et pourrait être à l'origine de maladies neurodégénératives. <

## Les dys-fonctionnements du transport axonal dans les neuropathies et motoneuronopathies

Stéphanie Millecamps, Jean-Pierre Julien



S Millecamps : CNRS UMR7091, Hôpital de la Pitié-Salpêtrière, 83, boulevard de l'Hôpital, 75013 Paris, France.

J.P. Julien : Centre de recherche du CHUL, 2705, boulevard Laurier, Québec (Québec), G1V 4G2 Canada.

[jean-pierre.julien@crchul.ulaval.ca](mailto:jean-pierre.julien@crchul.ulaval.ca)

### Le cytosquelette

Le cytosquelette est composé de 3 types de fibres de diamètre différent. Les plus grosses (25 nm) sont les microtubules formés par la polymérisation/dépolymérisation de dimères d' $\alpha$ - et de  $\beta$ -tubuline à partir du centrosome. Dans les axones des neurones matures, ces microtubules sont stabilisés par des protéines associées aux microtubules (MAP) telles que Tau. Ces microtubules axonaux sont polarisés : ils comportent une extrémité positive de  $\beta$ -tubuline exposée à l'extérieur et une extrémité négative d' $\alpha$ -tubuline orientée vers le centre de la cellule. À l'inverse, les microtubules dendritiques ne sont pas polarisés. Les microfilaments d'actine sont de petit diamètre (6 nm), ils sont eux aussi hautement dynamiques. Ils participent à la croissance cellulaire. Enfin, des filaments de taille intermédiaire (10 nm) complètent l'architecture du cytosquelette. Il s'agit majoritairement des neurofilaments (NF) situés au sein des axones moteurs. Ils sont formés par l'association de 3 sous-unités : NF-L (chaîne légère), NF-M (chaîne moyenne) et NF-H (chaîne lourde).

### Les protéines motrices

Des protéines motrices assurent le transport des « cargos » le long des filaments du cytosquelette avec l'ATP comme source d'énergie. Le long des filaments d'actine, les myosines assurent le transport de molécules sur de petites distances. Et, le long des axones, les protéines motrices des microtubules (membres de la famille des kinésines ou des dynéines) effectuent le transport des molécules (Figure 1).

Les kinésines assurent le transport antérograde, dirigé vers l'extrémité positive des microtubules. La kinésine (KIF5) est un tétramère constitué de deux chaînes lourdes (KHC) et de deux chaînes légères (KLC). Les deux chaînes lourdes s'associent au niveau de leur domaine central pour former l'hélice  $\alpha$ . Les extrémités amino-terminales, de forme globulaire, s'intriquent pour constituer le domaine moteur qui se lie aux microtubules et hydrolyse l'ATP. Les extrémités carboxy-terminales s'associent aux chaînes légères et aux cargos. L'attachement de ces cargos peut se faire par l'intermédiaire d'un adaptateur spécifique. Certains adaptateurs permettent la fixation du cargo au niveau de KLC et, dans ce cas, le transport est dirigé vers l'axone. D'autres adaptateurs associent leur cargo au niveau de KHC et, dans ce cas, le cargo est transporté dans les dendrites.

La dynéine cytoplasmique assure le transport rétrograde vers l'extrémité négative des microtubules. Elle est constituée de deux chaînes lourdes qui comportent les domaines moteurs, ainsi qu'un nombre variable de chaînes légères et intermédiaires. Ce complexe s'associe à la dynactine, complexe de 11 sous-unités qui comprend, en particulier, un filament de protéine Arp1 (*actin-related protein* présentant un domaine homologue à celui de l'actine) et plusieurs protéines associées telles que la protéine p150<sup>Glued</sup> et la dynamitine (p50). La dynactine intervient dans la liaison des cargos sur la dynéine.

### Mécanismes de régulation du transport axonal

Certains cargos sont acheminés dans le sens antérograde. Il s'agit, par exemple, des molécules du cytosquelette qui utilisent le transport lent (1-5 mm/jour), pour assurer le renouvellement des voies de communication, ou des vésicules chargées de neurotransmetteurs qui utilisent le transport dit rapide (>5 cm/jour). D'autres voyagent dans le sens rétrograde (20 cm/jour) comme les facteurs neurotrophiques, les lysosomes ou certains virus qui cherchent à atteindre le système nerveux central. Un grand nombre de molécules (mitochondries ou ARN) peuvent être transportées dans les deux directions. Récemment des expériences *in vitro* ont permis de visualiser le transport des NF : on a observé une succession de petits mouvements très rapides interrompus par de nombreuses pauses [1]. Plusieurs modèles ont été proposés pour expliquer les diversités du transport axonal. Le transport des

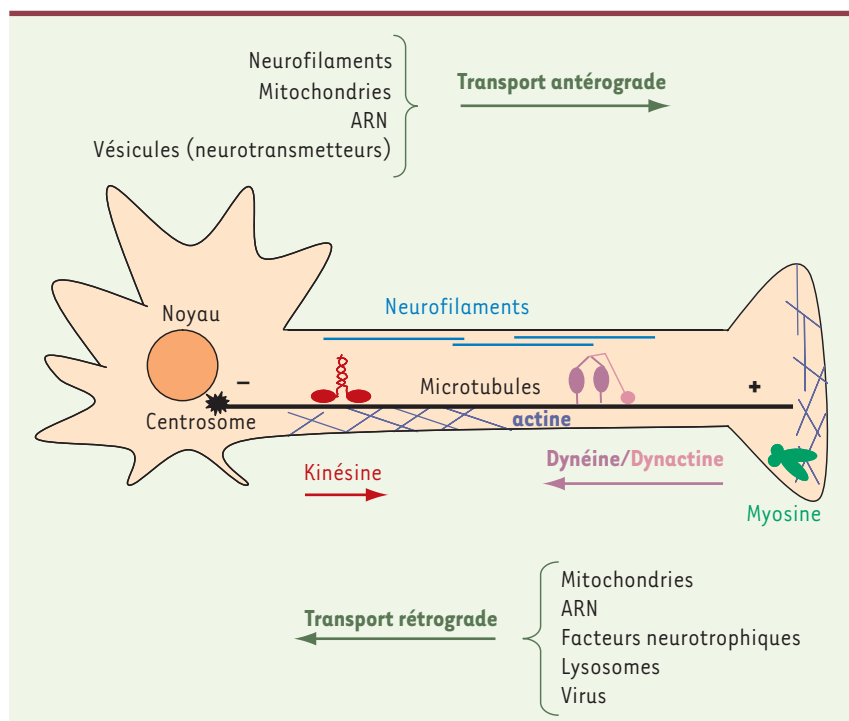
cargos pourrait s'effectuer en fonction d'une succession d'associations et de dissociations des protéines motrices. Nous avons ainsi récemment démontré que le taux de renouvellement et la cinétique du transport des NF sont inversement proportionnels à la densité du réseau de NF stationnaires dans l'axone [2]. Dans un autre modèle (« tir à la corde ») les cargos sont associés simultanément à plusieurs protéines motrices et la direction du transport dépend du moteur dominant à un moment donné. Une troisième possibilité serait un transport « coordonné » au cours duquel seul un type de protéine motrice est actif pendant un laps de temps donné. Cette coordination du transport pourrait se faire par l'intermédiaire des protéines rab, petites GTPases.

### Dysfonctionnements du transport axonal

Des mutations dans les protéines du cytosquelette ou dans les molécules motrices peuvent altérer l'efficacité du transport axonal. Du fait de la longueur de leur axone, certains neurones, sensitifs ou moteurs, sont particulièrement vulnérables en cas de perturbation de ce processus. Plusieurs mutations affectant les protéines motrices ou les composants du cytosquelette ont été repérées dans des maladies neurodégénératives. Nous présentons ici les anomalies décelées dans les cas de neuropathies sensitivomotrices ou de maladies motoneuronales (Tableau I) ainsi que les données obtenues avec les modèles animaux porteurs de ces pathologies (Tableau II).

#### Protéines motrices

Une mutation dans le gène codant la kinésine KIF5A a été identifiée dans la parapésie spastique héréditaire SPG10 [3]. Cette pathologie se caractérise par une dégénérescence axonale de la voie motrice corticospinale qui provoque une paralysie spastique des membres inférieurs chez les patients et une dégénérescence de la voie sensitive ascendante de la colonne dorsale. La dégénérescence est maximale dans les terminaisons des axones les plus longs. La mutation identifiée est une substitution (N256S). De façon intéressante, une mutation affectant l'acide aminé correspondant dans le gène de levure KAR3 empêche la liaison de la protéine motrice sur les microtubules et bloque l'hydrolyse de l'ATP. Des souris dont le gène *kif5A* a été totale-



**Figure 1. Mécanisme du transport axonal.** Les protéines motrices (kinésines, dynéines, myosines) propulsent les « cargos » le long des filaments du cytosquelette (microtubules, neurofilaments, actine) dans le sens antérograde (vers l'extérieur positive des microtubules) ou rétrograde (dans le sens inverse).

ment invalidé ne sont pas viables [4]. L'invalidation du gène après la naissance provoque l'apparition de crises d'épilepsie sévères, fatales pour la majorité des animaux. Les animaux qui survivent à ces crises présentent à l'âge de 5 mois une posture anormale (extension de la patte arrière) et une perte importante de neurones sensitifs. L'accumulation de NF dans le corps cellulaire des neurones suggère qu'il existe une altération du transport axonal chez ces animaux.

La maladie de Charcot-Marie-Tooth (CMT) est une neuropathie périphérique héréditaire. Les patients développent une atrophie progressive des muscles distaux de plus en plus invalidante pour la locomotion. Les CMT

de type 1 sont dues à des anomalies de la myéline (myélinopathies); les CMT de type 2 sont des axonopathies. Une mutation dans KIF1B $\beta$  a été décelée dans une famille de patients atteints de CMT2A à transmission autosomique dominante [5]. Cette protéine transporte les précurseurs des vésicules synaptiques (tels que la synaptotagmine et la synaptophysine) dans l'axone. Localisée dans le site de liaison à l'ATP, la mutation ponctuelle diminue l'activité motrice de KIF1B $\beta$ . La souris (*kif1B*<sup>-/-</sup>) affectée par l'invalidation complète du gène *kif1B* n'est pas viable. Les hétérozygotes *kif1B*<sup>+/-</sup> développent des troubles moteurs et sensitifs à l'âge adulte. Chez ces souris le transport axonal des protéines vésiculaires est réduit [5]. Depuis, un autre gène, situé à proximité de KIF1B $\beta$ , a été incriminé dans un grand nombre de familles atteintes de CMT2A. Il s'agit du gène codant la mitofusine 2,

une GTPase mitochondriale [6]. Cette protéine située à l'extérieur de la membrane mitochondriale participe aux mécanismes de fusion/fission de la mitochondrie. Les conséquences de cette mutation sur les fonctions mitochondriales ne sont pas parfaitement élucidées mais elles pourraient être liées à une carence de ces organites qui produisent l'énergie indispensable au transport axonal.

Une mutation ponctuelle dans la sous-unité p150<sup>Glued</sup> de la dynactine a été détectée dans une famille présentant une forme particulière de dégénérescence des neurones moteurs spinaux. Cette dégénérescence à transmission autosomique dominante débute par une paralysie des cordes vocales et évolue très lentement [7]. Cette mutation pourrait déstabiliser l'interaction de la dynactine avec les microtubules. Chez la souris, la surexpression post-natale de la dynamine (qui dissocie le complexe dynéine/dynactine) ou des mutations dans la chaîne lourde de la dynéine (apparues chez des souris traitées au N-éthyl-N-nitroso-urée : mutants « Loa ou Cra1 ») induisent une dégénérescence motoneuronale [8, 9]. Ces résultats indiquent qu'une altération du transport rétrograde est préjudiciable à la survie des neurones moteurs.

### Cytosquelette

Des mutations ponctuelles dans le gène *NF-L* ont été décelées dans des cas de CMT2E à transmission autosomique

Maladies	Protéine mutée	Fonction(s) altérée(s) liée(s) au transport	Références
<b>Neuropathies périphériques de type Charcot-Marie-Tooth</b>			
CMT2A	KIF1B $\beta$ mitofusine 2	Transport antérograde GTPase mitochondriale	[5] [6]
CMT2E	NF-L	Filaments intermédiaires	[10]
CMT2B	rab7	Trafic endosomes/lysosomes	[32]
<b>Maladies du motoneurone périphérique</b>			
SBMA distale	p150 <sup>Glued</sup>	Transport rétrograde	[7]
<b>Maladies du motoneurone central</b>			
SPG10	KIF5A	Transport antérograde	[3]
SPG4	spastine	AAA (ATPase microtubules)	[23, 24]
SPG7	paraplégine	AAA (ATPase mitochondries)	[23, 24]
IAHSP	alsine	GEF associée à GTPases ?	[28, 29]
JPLS	alsine	GEF associée à GTPases ?	[28, 29]
<b>Sclérose latérale amyotrophique</b>			
ALS1	SOD1	Transport antérograde Transport rétrograde Endocytose Réorganisation machinerie transport	[38, 39] [40] [41]
ALS2	alsine	GEF associée à GTPases ? Trafic et localisation membranaire de la sous-unité GluR2 des récepteurs AMPA	[28, 29] [33]
ALS8	VAPB	Transport vésiculaire ?	[27]
SLA/Park/ démence	Tau	Stabilisation microtubules	[20]
SLA sporadiques	NF-H périphérine	Filaments intermédiaires Filaments intermédiaires	[12] [16]

Tableau 1. Maladies sensitivomotrices et motoneuronales avec anomalies du transport axonal.

Gène muté	Conséquences	Références
<b>Kinésines</b>		
<i>kif5A</i> <sup>-/-</sup>	Létale	[4]
<i>kif5A</i> <sup>-/-</sup> post-natal	Décès de 75 % des souris à 3 semaines (épilepsie) Tremblements (5 mois) puis paralysie patte arrière Dégénérescence axones sensitifs puis moteurs à large diamètre Accumulation NF et périphérine dans DRG (transport lent) Transport rapide inchangé	
<i>kif1B</i> <sup>-/-</sup>	Létale	[5]
<i>kif1B</i> <sup>+/-</sup>	Faiblesse musculaire progressive (12 mois) Transport protéines vésiculaires diminué	
<b>Dynéines</b>		
surexpression dynamitine (post-natal)	Diminution force musculaire (10-17 mois) Dégénérescence 25 % axones moteurs (16 mois) Transport rétrograde retardé (10-14 mois)	[8]
<i>Loa</i> <sup>+/+</sup> et <i>Cra1</i> <sup>+/+</sup>	Létale Transport rétrograde retardé (motoneurones embryons)	[9]
<i>Loa</i> <sup>+/-</sup> et <i>Cra1</i> <sup>+/-</sup>	Dégénérescence 50 % motoneurones (16 mois) Transport rétrograde peu modifié (motoneurones embryons)	
<b>Filaments intermédiaires</b>		
surexpression mutant NF-L	Inclusions NF péricaryon et axone Dégénérescence motoneurones	pour revue voir [22]
surexpression hNF-H	Atrophie axonale Inclusions péricaryon (NF) Transport NF ralenti	pour revue voir [22]
surexpression périphérine	Perte de 35 % motoneurones (28 mois) Transport NF ralenti (6 mois) Agréats péricaryon (6 mois) puis axonaux (18 mois)	[18, 19]
<b>Autres protéines associées aux microtubules</b>		
surexpression Tau	Dégénérescence 20 % axones moteurs (12 mois) Diminution transport antérograde rapide Inclusions Tau - NF - tubuline	[23]
<i>Tbce</i> muté <sup>+/+</sup> souris <i>pmn</i>	Dégénérescence rétrograde axones moteurs (3 semaines) Dégénérescence voies extrapyramidales Décès à 6-7 semaines	pour revue voir [22]
<i>spg7</i> <sup>-/-</sup>	Incoordination motrice (4 mois) Dégénérescence axones spinaux (12-15 mois), sciatique (19 mois) Dégénérescence tardive voie corticospinale (29 mois) Sphéroïdes dans sciatique (8 mois) Synthèse ATP diminuée dans la moelle épinière (23 mois)	[26]
<i>als2</i> <sup>-/-</sup>	Altération du comportement moteur au rotarod (12 mois) Dégénérescence cellules Purkinje cervelet (18 mois) Diminution nombre d'axones des racines ventrales Dégénérescence axones corticospinaux Perturbation trafic endosomes Augmentation du nombre de récepteurs AMPA dépourvus de sous-unité GluR2 (susceptibilité accrue vis-à-vis de l'excitotoxicité)	[22, 34, 37] [35] [35] [22, 37] [35, 36] [33]

Tableau II. Transport axonal défectueux dans les modèles murins de maladies sensitivomotrices et motoneuronales.

dominante [10]. À la suite d'une altération de leur transport, les protéines NF-L mutées s'accumulent dans le corps cellulaire et le segment initial des neurones *in vitro* sous la forme d'inclusions qui séquestrent les mitochondries [11]. L'accumulation et l'agrégation des NF sont observées dans de nombreuses maladies neurodégénératives notamment la sclérose latérale amyotrophique (SLA). Cette maladie associe une dégénérescence des motoneurons de la moelle épinière, du tronc cérébral et du cortex. Les signes cliniques comprennent une paralysie progressive associée à une atrophie musculaire et à une spasticité. Ils apparaissent vers 50-60 ans et évoluent inéluctablement jusqu'au décès des patients. Il existe des formes sporadiques (90 %) et familiales (10 % des cas) de SLA. Les motoneurons présentent une accumulation de NF anormalement phosphorylés à la fois dans le corps cellulaire et la région proximale des axones. La phosphorylation des NF s'effectue au niveau de motifs répétés KSP (Lys-Ser-Pro) présents dans la région carboxy-terminale des protéines NF-H et NF-M. Elle débute dans le segment proximal de l'axone et se poursuit pendant le transport axonal. Des mutations dans les motifs KSP du gène *NF-H* ont été identifiées dans quelques cas sporadiques de SLA [12]. La suppression des protéines des filaments intermédiaires ne provoque pas de graves phénotypes chez la souris. En revanche, la surproduction de NF-H provoque des accumulations de NF dans le péricaryon des motoneurons spinaux ce qui entraîne une atrophie axonale et une perte de conductivité associées à un dysfonctionnement moteur des animaux [13, 14]. Le transport axonal est réduit de façon importante chez ces souris, notamment celui des NF ; de plus, on constate une pénurie en mitochondries dans les axones [15]. La périphérine, autre protéine de la famille des filaments intermédiaires, est présente dans les inclusions motoneuronales des patients atteints de SLA. Son rôle au cours de la maladie est conforté par la découverte récente d'une mutation relevée chez un patient atteint d'une forme sporadique de SLA [16]. En outre, l'expression de la périphérine est augmentée dans la moelle épinière de patients atteints de SLA [17]. Or, la surproduction de périphérine est toxique pour les motoneurons, comme on a pu le constater chez la souris [18]. Chez cet animal, une altération du transport axonal précède l'apparition d'agrégats, appelés sphéroïdes, qui s'accumulent dans les axones [19].

Une forme particulière de SLA associant une démence frontotemporale et un syndrome parkinsonien est liée à des mutations dans le gène codant la protéine Tau [20]. Des souris surexprimant la plus courte forme de Tau développent une dégénérescence des axones moteurs, une altération du transport axonal rapide et un déclin progressif de leurs performances motrices [21]. De même une mutation de la *tubulin-specific chaperone E protein* (Tbce), protéine essentielle à l'organisation du réseau de microtubules, provoque une dégénérescence motoneuronale débutant au

niveau distal chez la souris [22]. Lorsqu'elles sont homozygotes pour cette mutation, les souris *pnm* développent une paralysie touchant d'abord les membres inférieurs puis s'aggravant jusqu'à leur décès vers l'âge de 6-7 semaines.

Des mutations dans la spastine et la paraplégine ont été décelées dans des cas familiaux de paraparésie spastique héréditaire, respectivement SPG4 (autosomique dominante) et SPG7 (autosomique récessive) [23, 24]. Ces deux protéines partagent un domaine caractéristique AAA (ATPase associée à une variété d'activités cellulaires). Les mutations observées dans la spastine aboutissent à la formation d'une protéine tronquée ou à des substitutions dans le domaine AAA, soulignant l'importance fonctionnelle de ce domaine. La spastine joue un rôle dans la dynamique des microtubules. Son interaction avec ceux-ci est régulée par le domaine AAA [25]. En l'absence de paraplégine, les souris développent une incoordination motrice qui débute à l'âge de 4 mois. L'accumulation de mitochondries hypertrophiées au niveau distal précède de plusieurs mois la dégénérescence axonale. Celle-ci est associée à la présence de sphéroïdes contenant des NF dans les axones centraux puis, plus tardivement, dans le nerf sciatique [26].

### Autres protéines du transport axonal

Une mutation dans le gène codant la protéine VAP-B *vesicle-associated membrane protein B*, intervenant potentiellement dans le trafic vésiculaire, a été mise en évidence dans des familles atteintes d'ALS8, une forme de maladie motoneuronale atypique et hétérogène à transmission autosomique dominante [27]. Certains individus présentent une dégénérescence spécifique des motoneurons spinaux (amyotrophie spinale) à début tardif, d'autres des SLA « typiques » (atteignant les motoneurons spinaux, bulbaires et corticaux) et d'autres enfin des SLA « atypiques » associées à un tremblement essentiel. L'hétérogénéité phénotypique des patients ALS8 suggère la possibilité de l'intervention d'autres gènes.

Des mutations au sein du gène *ALS2* codant l'alsine ont été trouvées dans plusieurs familles atteintes de formes juvéniles de SLA à transmission autosomique récessive ainsi que dans des familles atteintes de paraparésie spastique héréditaire infantile ascendante (IAHSP) ou de sclérose latérale primitive juvénile (JPLS), toutes deux caractérisées par la perte sélective des motoneurons centraux [28, 29]. L'alsine comporte plusieurs domaines GEF (*guanine nucleotide exchange factor*) susceptibles d'activer les GTPases Ran, Rho et Rab5. Ces trois médiateurs cellulaires interviennent dans de nombreuses voies pour réguler l'organisation du cytosquelette. La surexpression de l'alsine *in vitro* favorise le transfert de GTP sur Rab5, stimule l'endocytose et induit l'accumulation de vésicules dans la cellule [30, 31]. De façon intéressante, des mutations dans Rab7 ont été décrites dans des cas de CMT2B [32]. Ce membre de la famille des petites protéines G régule le transport rétrograde des endosomes et des lysosomes. Une localisation inattendue de l'alsine dans le centrosome, un organite indispensable à l'organisation des microtubules, a également été détectée dans certains types cellulaires [31]. L'alsine interagit aussi avec GRIP1 (*glutamate receptor interacting protein 1*) responsable du transport et de la localisation membranaire de la sous-unité GluR2 des récepteurs AMPA [33]. L'absence de cette sous-unité GluR2 induit une perméabilité plus importante des récepteurs AMPA au calcium. Ces résultats suggèrent que l'absence d'alsine pourrait conférer aux motoneurons une susceptibilité accrue vis-à-vis de l'excitotoxicité.

Les souris privées du gène *Als2* ne développent pas de phénotypes sévères [22, 34–37]. Une altération du comportement moteur mesuré par le test de rotarod a cependant été notée chez les animaux âgés de 12 mois [22, 34, 37]. Chez les souris de 18 mois, une perte des cellules de Purkinje dans le cervelet, une diminution du nombre d'axones dans les racines ventrales [35] et une dégénérescence des axones corticospinaux ont également été observées [22, 37]. Le trafic des endosomes est perturbé chez ces souris [35, 36].

### Mutations de la SOD1

Vingt pour cent des cas familiaux de SLA (ALS1) sont liés à des mutations dans le gène codant la Cu/Zn superoxyde dismutase (SOD1), une enzyme du métabolisme des radicaux libres. Des souris transgéniques exprimant différentes formes mutées de la SOD1 (SOD1m) sont victimes d'une paralysie progressive conduisant à leur décès précoce à l'âge de 4–12 mois [22]. Un gain de fonction toxique de la SOD1 mutée est probablement à l'origine de la pathologie, mais celui-ci n'est pas encore totalement élucidé.

Un ralentissement du transport lent des protéines du cytosquelette nouvellement synthétisées a été mesuré chez les souris SOD1m [38]. Ce ralentissement concerne d'abord la tubuline, puis les NF. En accord avec ces résultats, une diminution de la quantité totale de tubuline, précédant celle des NF, a été mesurée dans la racine ventrale de ces souris [39]. Une altération du transport rétrograde (augmentation du nombre de pauses) a pu être visualisée *in vitro* sur des cultures de motoneurons issus d'embryons de souris SOD1m [40]. Ces résultats soulignent que les neurones surexprimant la SOD1m présentent des anomalies dès le stade embryonnaire. Des vecteurs adénoviraux, injectés au niveau intramusculaire, ont été retrouvés, après transport rétrograde, dans le corps cellulaire d'un plus grand nombre de motoneurons chez des souris SOD1m symptomatiques par rapport aux souris témoins [41]. De façon inattendue, les formes mutées *Loa* ou *Cra1* de la dynéine atténuent la maladie provoquée par la SOD1m chez la souris [40, 42]. L'effet bénéfique de la diminution de dynéine pourrait résulter d'une correction partielle d'un déséquilibre entre le transport antérograde et le transport rétrograde mais le mécanisme exact reste non élucidé.

### En conclusion

On peut affirmer que des dysfonctionnements du transport axonal antérograde et rétrograde sont associés à de nombreuses maladies neurodégénératives susceptibles d'affecter sélectivement différentes populations de neurones moteurs ou sensitifs. Les raisons d'une telle sélectivité restent non élucidées. De même que les mécanismes, par lesquels les défauts de transport qui induisent ces maladies, ne sont pas encore parfaitement connus. Des molécules capables de rétablir l'homéostasie axonale pourraient être d'un grand intérêt pour le traitement futur de ces pathologies. ♦

### SUMMARY

#### Dysfunction of axonal transport in neuropathies and motor neuron diseases

Sensory neurons and motor neurons are particularly vulnerable to axonal transport defects due to the length of their axons. Several mutations have

recently been identified in genes coding for cytoskeletal or motor proteins as causative factors in various neurodegenerative diseases. This review synthesizes the main defects found in inherited peripheral neuropathies and in motor neuron diseases as well as in mouse models of these disorders. ♦

### REMERCIEMENTS

Ce travail a bénéficié du soutien financier de la Fondation pour la recherche médicale et de la Fondation Liliane Bettencourt, ainsi que des Instituts de recherche en santé du Canada (IRSC). Jean-Pierre Julien est titulaire de la Chaire de recherche du Canada dont les activités portent sur la neurodégénérescence.

### RÉFÉRENCES

1. Wang L, Ho CL, Sun D, et al. Rapid movement of axonal neurofilaments interrupted by prolonged pauses. *Nat Cell Biol* 2000; 2: 137–41.
2. Millecamps S, Gowing G, Corti, et al. Conditional NF-L transgene expression in mice for *in vivo* analysis of turnover and transport rate of neurofilaments. *J Neurosci* 2007; 27: 4947–56.
3. Reid E, Kloos M, Ashley-Koch A, et al. A kinesin heavy chain (KIF5A) mutation in hereditary spastic paraplegia (SPG10). *Am J Hum Genet* 2002; 71: 1189–94.
4. Xia CH, Roberts EA, Her LS, et al. Abnormal neurofilament transport caused by targeted disruption of neuronal kinesin heavy chain KIF5A. *J Cell Biol* 2003; 161: 55–66.
5. Zhao C, Takita J, Tanaka Y, et al. Charcot-Marie-Tooth disease type 2A caused by mutation in a microtubule motor KIF1Bbeta. *Cell* 2001; 105: 587–97.
6. Zuchner S, Mersiyanova IV, Muglia M, et al. Mutations in the mitochondrial GTPase mitofusin 2 cause Charcot-Marie-Tooth neuropathy type 2A. *Nat Genet* 2004; 36: 449–51.
7. Puls I, Jonnakuty C, LaMonte BH, Holzbaur EL, et al. Mutant dynactin in motor neuron disease. *Nat Genet* 2003; 33: 455–6.
8. LaMonte BH, Wallace KE, Holloway BA, et al. Disruption of dynein/dynactin inhibits axonal transport in motor neurons causing late-onset progressive degeneration. *Neuron* 2002; 34: 715–27.
9. Hafezparast M, Klocke R, Ruhrberg C, et al. Mutations in dynein link motor neuron degeneration to defects in retrograde transport. *Science* 2003; 300: 808–12.
10. Mersiyanova IV, Perepelov AV, Polyakov AV, et al. A new variant of Charcot-Marie-Tooth disease type 2 is probably the result of a mutation in the neurofilament-light gene. *Am J Hum Genet* 2000; 67: 37–46.
11. Perez-Olle R, Lopez-Toledano MA, Goryunov D, et al. Mutations in the neurofilament light gene linked to Charcot-Marie-Tooth disease cause defects in transport. *J Neurochem* 2005; 93: 861–74.
12. Figlewicz DA, Krizus A, Martinoli MG, et al. Variants of the heavy neurofilament subunit are associated with the development of amyotrophic lateral sclerosis. *Hum Mol Genet* 1994; 3: 1757–61.
13. Côté F, Collard JF, Julien JP. Progressive neuropathy in transgenic mice expressing the human neurofilament heavy gene: a mouse model of amyotrophic lateral sclerosis. *Cell* 1993; 73: 35–46.
14. Kriz J, Meier J, Julien JP, et al. Altered ionic conductances in axons of transgenic mouse expressing the human neurofilament heavy gene: A mouse model of amyotrophic lateral sclerosis. *Exp Neurol* 2000; 163: 414–21.
15. Collard JF, Côté F, Julien JP. Defective axonal transport in a transgenic mouse model of amyotrophic lateral sclerosis. *Nature* 1995; 375: 61–4.
16. Gros-Louis F, Larivière R, Gowing G, et al. A frameshift deletion in peripherin gene associated with amyotrophic lateral sclerosis. *J Biol Chem* 2004; 279: 45951–6.
17. Robertson J, Doroudchi MM, Nguyen MD, et al. A neurotoxic peripherin splice variant in a mouse model of ALS. *J Cell Biol* 2003; 160: 939–49.
18. Beaulieu JM, Nguyen MD, Julien JP. Late onset death of motor neurons in mice overexpressing wild-type peripherin. *J Cell Biol* 1999; 147: 531–44.
19. Millecamps S, Robertson J, Larivière R, et al. Defective axonal transport of neurofilament proteins in neurons overexpressing peripherin. *J Neurochem* 2006; 98: 926–38.

