



Paris, le 31 mars 2000

## Des souris transgéniques, modèles de l'amyotrophie spinale humaine

**L'amyotrophie spinale, maladie neuromusculaire héréditaire au pronostic très sévère, touche un enfant sur 6000 naissances. Il n'existe pas de traitement curatif connu à ce jour. Comment les mutations du gène SMN, responsables de cette maladie, conduisent-elles à la paralysie musculaire ? Aucune réponse n'a pu être apportée en raison de l'absence d'un modèle animal pertinent. Aujourd'hui, grâce à des développements technologiques récents, l'équipe de Judith Melki (EPI 9913 Inserm) est parvenue à mettre au point un modèle original de souris qui développent des symptômes moteurs similaires à ceux observés dans l'amyotrophie spinale humaine. Ce modèle fournit de précieuses informations sur la physiopathologie de la maladie et offre un outil de choix pour évaluer des stratégies de traitement.**

L'amyotrophie spinale se caractérise par une dégénérescence des neurones moteurs de la moelle épinière, aboutissant à la paralysie et à l'atrophie des muscles innervés par ces neurones. C'est une maladie génétique récessive (les deux copies du gène doivent être affectées pour que l'enfant soit atteint) et autosomale (le gène défectueux se trouve sur un chromosome non sexuel). Elle représente, en fréquence, la deuxième maladie récessive autosomale après la mucoviscidose. Dans les formes les plus graves de cette affection, l'atteinte des muscles de la respiration ou de la déglutition aboutit généralement à un décès au cours des deux premières années de vie. Les formes moins sévères, plus tardives, entraînent néanmoins de graves handicaps respiratoires et moteurs chroniques.

Le gène de l'amyotrophie spinale a été identifié par l'équipe Inserm de Judith Melki en 1995. Il s'agit du gène SMN (pour *Survival of Motor Neuron* gène, ou gène de survie des neurones moteurs). Dans 95 % des cas, les malades portent une même mutation de ce gène : la perte d'un fragment du gène, appelé exon 7, inactive le gène. Si le diagnostic génétique de la maladie ainsi que le conseil génétique sont devenus possibles, la physiopathologie de la maladie reste pourtant inconnue.

Pour produire un modèle murin de maladie humaine, on utilise généralement des techniques génétiques très classiques qui inactivent le gène en cause dans toutes les cellules de la souris (souris "*knock-out*"). Dans le cas de l'amyotrophie spinale, l'obtention d'un modèle de souris s'est montré particulièrement difficile : en effet, les embryons de souris, dont le gène SMN est inactivé dans toutes les cellules, meurent très précocement.

Pour éviter cette mort embryonnaire précoce, un groupe américain et taïwanais ont utilisé une première stratégie, publiée en janvier et février dernier, pour obtenir des

modèles murins d'amyotrophie spinale. Les souris ont un gène SMN inactivé dans toutes leurs cellules, mais demeurent viables grâce à l'introduction dans leur génome d'exemplaires d'une copie du gène SMN qui existe naturellement chez l'homme, SMNc.

L'équipe française de Judith Melki a eu recours à un artifice technique différent, qui permet d'inactiver le gène SMN seulement dans les neurones des souris. Les autres cellules de ces souris transgéniques conservent un gène SMN fonctionnel. L'inactivation du gène correspond bien à la perte de l'exon 7 du gène SMN : elle "mime" donc le défaut génétique observé chez 95 % des patients atteints. Les souris atteintes, qui survivent en moyenne 25 jours, développent à partir de l'âge de 2 semaines des anomalies motrices semblables à celles observées dans les formes les moins sévères de la maladie humaine.

Chez ces souris, on observe une dénervation musculaire, ainsi que des anomalies morphologiques du noyau des neurones de la moelle épinière. En revanche, on n'observe pas de mort précoce de ces neurones. Ainsi, ce modèle montre que la mort des neurones moteurs n'est pas, comme pouvaient le laisser penser certaines données d'autopsies, la cause primaire de la maladie. Cette mort neuronale est, au contraire, un processus tardif. C'est un dysfonctionnement des neurones moteurs qui est à l'origine primaire de la dénervation musculaire.

Ces premières données physiopathologiques issues de la mise au point de ce modèle de souris ouvrent déjà une perspective thérapeutique : pourrait-on corriger la maladie en prévenant la mort neuronale, en restaurant la fonction du gène SMN ou en utilisant des molécules neuroprotectrices ? Comme les souris atteintes survivent 25 jours, ces stratégies thérapeutiques pourraient être testées. Par ailleurs, ce modèle permettra de mieux comprendre l'origine de la dysfonction des neurones, en comparant l'activité des gènes dans les cellules de la moelle épinière provenant de souris affectées et non affectées. Les gènes présentant des activités différentes pourraient constituer de nouvelles cibles thérapeutiques.

*Ces travaux ont bénéficié d'un soutien de l'Inserm, de l'AFM, d'associations américaines (Families of SMA et Andrew's buddies) et de Génopole.*

## **Pour en savoir plus**

### **• Source**

*Nuclear targeting defect of SMN lacking the C-terminus in a mouse model of spinal muscular atrophy.*

Tony Frugier (1), Francesco Tiziano (1), Carmen Cifuentes-Diaz (1), Pierre Miniou (2), Natacha Roblot (1), Andrée Dierich (2), Marianne Le Meur (2) and Judith Melki (1).

(1) Inserm E9913, Genopole, Evry.

(2) Inserm-CNRS-Université Louis Pasteur, Strasbourg.

**Human Molecular Genetics, 2000 : vol 9, n°5, 849 - 858.**

### **• Contact**

**Judith Melki**

E9913 Inserm « Neurogénétique moléculaire »

Tél : 01.60.87.45.52.

Fax : 01.60.87.45.50.

Mél : [j.melki@genopole.inserm.fr](mailto:j.melki@genopole.inserm.fr)