



# Inserm

Institut national  
de la santé et de la recherche médicale

Paris, le 03 avril 2006

## Information presse

---

### Maladies neurodégénératives : découverte d'un cercle vicieux

**Comprendre pourquoi et comment les neurones meurent dans les maladies neurodégénératives représente un défi majeur pour la recherche. Défi auquel se sont attaqués des chercheurs autour de Georg Haase (équipe Avenir Inserm à l'INMED Marseille). Ils ont étudié une maladie dégénérative des neurones moteurs, la sclérose latérale amyotrophique ou maladie de Charcot. Chez des souris modèles ces chercheurs ont découvert une nouvelle voie de signalisation qui implique des protéines de la membrane plasmique et du noyau cellulaire ainsi qu'une production d'oxyde nitrique. Cette voie de signalisation s'amplifie en boucle et provoque une mort sélective des neurones moteurs. L'étude est publiée dans les Proceedings of the National Academy of Sciences (PNAS): <http://www.pnas.org/cgi/content/abstract/0508774103v1>**

La sclérose latérale amyotrophique (SLA) est une maladie neurodégénérative qui touche de manière sélective les neurones moteurs. Elle évolue de manière chronique et devient fatale en quelques années. Environ 10.000 personnes en sont atteintes en France. Malgré d'importants efforts de recherche on ne comprenait toujours pas avec précision les raisons de la vulnérabilité des neurones moteurs et de la progression chronique de la SLA.

Pour aborder ces questions, les chercheurs ont étudié des souris modèles d'une forme familiale de SLA (souris SOD1). Les neurones moteurs isolés de ces souris ont montré une sur-activation de nombreuses protéines, situées soit sur la membrane plasmique (Fas, FasL), à l'intérieur de la cellule (p38 kinase, nNOS) ou dans le noyau (Daxx). L'oxyde nitrique (NO) est à l'origine de l'activation de FasL et des autres protéines, qui activent elles-mêmes la production de NO. Ce « cercle vicieux » provoque, lorsque ces protéines sont sur-activées, une production accrue d'oxyde nitrique et, à terme, la mort des neurones moteurs. Ce mécanisme opère chez les souris modèles bien avant l'apparition des premiers signes de la maladie. Les chercheurs proposent maintenant le scénario suivant : au départ, l'activation de cette voie de signalisation serait sans conséquences apparentes, mais au cours du temps, l'accumulation de produits toxiques et de signaux de mort atteindrait un seuil critique suffisant pour déclencher la mort des neurones moteurs et l'apparition clinique de la maladie.

Sur le plan thérapeutique, la piste pharmacologique semble la plus prometteuse, puisque différentes protéines peuvent constituer des cibles attrayantes. Les études futures vont s'intéresser à l'origine cellulaire de l'oxyde nitrique, cellules gliales ou neurones moteurs eux-mêmes, ainsi qu'au rôle des mutations SOD1 dans ce mécanisme.

*Cette étude est le fruit d'une collaboration entre plusieurs laboratoires, l'INMED (G. Haase et collègues) et l'IBDM (B. Pettmann, C. Henderson) de Marseille-Luminy et l'Ecole Polytechnique Fédérale de Lausanne (C. Raoul, P. Aebischer). Elle a bénéficié d'un soutien financier important de la part d'associations de malades, notamment l'ALS Association (association américaine des personnes atteintes de SLA) et l'Association Française contre les Myopathies (AFM), grâce aux dons du Téléthon, qui soutient les travaux de Georg Haase depuis 1995.*

- Pour en savoir plus  
Source :

### **Chronic activation in presymptomatic amyotrophic lateral sclerosis (ALS) mice of a feedback loop involving Fas, Daxx, and FasL**

C. Raoul<sup>1</sup>, E. Buhler<sup>2,3</sup>, C. Sadeghi<sup>1</sup>, A. Jacquier<sup>2,3</sup>, P. Aebischer<sup>1</sup>, B. Pettmann<sup>3,4</sup>, C. E. Henderson<sup>3,4</sup>, and G. Haase<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup> Ecole Polytechnique Fédérale de Lausanne (EPFL), Integrative Biosciences Institute, SV IBI LEN, AAB 1 32, CH-1015 Lausanne, Switzerland;

<sup>2</sup> Institut de Neurobiologie de la Méditerranée (INMED), Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale (Inserm), Equipe Avenir, F-13273 Marseille Cedex 09 France

<sup>3</sup> Université de la Méditerranée, Marseille, France

<sup>4</sup> Institut de Biologie du Développement de Marseille (IBDM), Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale (Inserm), Centre national de la recherche scientifique (CNRS), Unité Mixte de Recherche 623, F-13288 Marseille Cedex 09, France

- Contact chercheur :  
Georg Haase  
Tel : 04 91 82 81 27  
04 91 82 81 00  
06 73 23 81 13  
Equipe AVENIR – Inserm.  
Institut de Neurobiologie de la Méditerranée  
163, route de Luminy  
13273 Marseille Cedex 09  
France