

Paris, le 28 octobre 2008

Information presse

L'excès de fer dans les cellules nerveuses impliqué dans la maladie de Parkinson

Limiter l'excès de fer dans les neurones dopaminergiques¹ pourrait protéger contre la maladie de Parkinson. Cette conclusion est issue des travaux conduits par Etienne Hirsch, directeur de recherche au CNRS et son équipe de chercheurs de l'unité mixte 679 « Neurologie et thérapeutique expérimentale » Inserm-UPMC/Université Pierre-et-Marie-Curie et parus dans la revue *PNAS*. Ils ont montré que les rongeurs malades sur-expriment le transporteur DMT1 chargé d'importer le fer dans les cellules nerveuses. Cela provoque l'accumulation de fer et la mort des neurones. Les chercheurs ont donc inhibé l'activité de ce transporteur pour en évaluer les conséquences sur la maladie. Les souris mutées sont deux fois moins atteintes par la maladie que les autres.

La maladie de Parkinson représente la seconde affection neurodégénérative après la maladie d'Alzheimer en France. Elle est provoquée par la dégénérescence des cellules nerveuses dopaminergiques d'une zone précise du cerveau : la substance noire. Les personnes malades développent ainsi des tremblements, des raideurs et voient leurs mouvements se ralentir.

Les causes de la maladie sont encore mal connues. Cependant, l'observation de cerveaux de personnes décédées, atteintes de la maladie, montrent que les neurones qui dégèrent renferment une concentration très importante de fer par rapport à la normale. Le fer est indispensable au bon fonctionnement de l'organisme mais son excès altère les composants cellulaires. « *L'accumulation de fer entraîne un stress oxydatif qui détruit notamment les lipides et les protéines et entraîne la mort cellulaire. Nous avons donc suspecté que l'excès de fer pouvait être impliqué dans la dégénérescence des neurones chez les patients malades* », précise Etienne Hirsch, directeur de l'unité Inserm-Université Pierre-et-Marie Curie.

Pour clarifier cela, les chercheurs ont essayé de comprendre comment le fer s'accumulait à ce point dans les cellules malades. Ils ont rapidement orienté leurs recherches vers le transporteur DMT1 chargé d'importer le fer dans les cellules nerveuses. La première étape de leurs travaux a consisté à induire chimiquement la maladie de Parkinson chez des souris afin d'observer les conséquences éventuelles sur l'expression de ces transporteurs. Ils ont constaté que leur nombre doublait chez les souris malades, un à deux jours seulement après l'injection. En parallèle, les concentrations en fer augmentaient très fortement dans les

¹ Les neurones dopaminergiques synthétisent la dopamine, un neurotransmetteur du cerveau. Les chercheurs ont pu établir une relation entre le déficit en dopamine et des troubles nerveux comme la maladie de Parkinson.

cellules nerveuses, entraînant un stress oxydatif prévisible, puis la mort neuronale au bout de cinq jours.

Cette étape franchie, les chercheurs ont voulu observer l'effet provoqué par l'inhibition de ce transporteur chez les rongeurs. Pour cela, ils ont travaillé sur des souris chez qui l'activité des transporteurs DMT1 était très altérée et ont soumis les rongeurs à une toxine provoquant la maladie de Parkinson. Ces rongeurs ont beaucoup mieux résisté à la maladie que les souris témoins. Ils étaient deux fois moins touchés, comme si l'altération du transporteur les avait protégés contre l'effet de la toxine. « *Ces résultats sont très concluants. Nous avons montré qu'en inhibant l'activité du transporteur DMT1, nous protégeons les rongeurs contre la maladie* », conclut Etienne Hirsch.

Pour en savoir plus :

➤ **Source :**

Divalent metal transporter 1 (DMT1) contributes to neurodegeneration in animal models of Parkinson's disease

Julio Salazara,b,c, Natalia Menac, Stephane Hunota,b, Annick Prigenta,b, Daniel Alvarez-Fischera,b, Miguel Arredondoc, Charles Duyckaerts,a,b, Veronique Sazdovitcha,b, Lin Zhaod, Laura M. Garrickd, Marco T. Nunezc, Michael D. Garrickd, Rita Raisman-Vozaria,b, and Etienne C. Hirscha,b,

a Neurologie et Thérapeutique Expérimentale, Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale, Unité Mixte de Recherche S679, 47 Boulevard de l'Hôpital, 75013 Paris, France;

b Unité Mixte de Recherche S679, Université Pierre et Marie Curie–Université Paris 6, Boulevard de l'Hôpital, 75013 Paris, France;

c Millennium Institute for Cell Dynamics and Biotechnology and Department of Biology, Faculty of Sciences, Universidad de Chile, Las Encinas 3370, Santiago, Chile;

d Department of Biochemistry, University at Buffalo, State University of New York, 140 Farber Hall, 3435 Main Street, Buffalo, NY 14214

PNAS, October 27th

➤ **Contact chercheur :**

Etienne Hirsch

Unité Inserm 679 - Université Pierre et Marie Curie « Neurologie et Thérapeutique Expérimentale »

Tel : 01 42 16 22 02

Email : etienne.hirsch@upmc.fr