

## Maladies neurodégénératives à répétition de triplets : l'envol d'une nouvelle thérapie

La drosophile est un outil extraordinairement puissant pour étudier les maladies neurodégénératives humaines d'origine génétique [1]. En utilisant le système GAL4-UAS, il est en effet possible de diriger l'expression des gènes humains vers certaines populations neuronales chez cette mouche, et d'en régler le niveau. L'utilisation de l'œil comme organe cible, par exemple, permet une corrélation phénotype-génotype aisée. L'existence de vastes banques de souches (jusqu'à plusieurs milliers) présentant des mutations caractérisées, et la facilité de croisement chez cette espèce font de la drosophile un véritable « tube à essai génétique » pour le criblage d'interactions géniques. C'est l'ensemble de ces propriétés que Juan Botas (Baylor College of Medicine, Houston, USA) et ses collègues ont mis à profit pour rechercher des gènes modificateurs de la neurodégénérescence induite par l'ataxine-1, avec des résultats intéressants sur ce thème précis, incidemment passionnants sur celui de la physiopathologie des affections induites, en général, par une mutation à répétition de triplets [2]. Parmi les 18 gènes modifiant le phénotype dégénératif oculaire induit par l'ataxine-1 mutée (82 triplets CAG), les auteurs ont identifié six grandes familles intervenant, respectivement, dans la voie protéolytique ubiquitine/protéasome, dans la liaison à l'ARN, dans la détoxification (2 types), comme co-

facteurs transcriptionnels ou comme protéines chaperon. Tous ces gènes ouvrent ou soutiennent, bien sûr, des voies de recherche sur les mécanismes intracellulaires qui conduisent à la neurodégénérescence. Cependant, c'est l'observation, sans doute au détour d'une expérience contrôlée, d'une neurodégénérescence induite par la surexpression de la forme sauvage (30 CAG) non mutée du gène de l'ataxine-1, qui conduit les auteurs à une hypothèse qui pourrait bien, si elle est vérifiée, changer radicalement notre point de vue sur la physiopathologie de ces maladies. S'appuyant sur l'observation récente [3] de signes pathologiques (quoique sans neurodégénérescence) observés chez des souris surexprimant l' $\alpha$ -synucléine non mutée – la mutation induisant, chez l'homme, une dégénérescence de type parkinsonienne – et sur leurs propres résultats, les auteurs proposent un schéma mécanistique dans lequel ces protéines existeraient normalement sous deux conformations stables, dont l'une serait toxique. Les systèmes de détoxification cellulaires seraient à même d'éviter toute toxicité, tant que le taux de forme anormale resterait faible. Leur débordement, lié aux effets de la mutation favorisant la conformation toxique, à l'augmentation générale du taux de la protéine croissant parallèlement celui de la forme toxique, ou encore à l'affaiblissement des systèmes de détoxification par un

facteur quelconque (génétique, comme dans cette étude, ou épigénétique, du fait du vieillissement par exemple), serait à l'origine de la pathologie. Suivant ce modèle, fort attirant, la source de la pathologie serait donc dans le déséquilibre d'un mécanisme normal plutôt que dans l'apparition de mécanismes anormaux, en tout cas dans un premier temps. L'apparition des signes cliniques de ces maladies à répétition de triplets étant en général tardive, on peut imaginer que ces systèmes se défendent bien pendant longtemps, et un « petit » coup de main serait peut-être suffisant. Le renforcement des systèmes de détoxification, débordés par la concentration de protéine toxique, devrait alors offrir un bénéfice thérapeutique.

1. Birman S. La drosophile, un modèle génétique pour l'étude des maladies neurodégénératives. *Med Sci* 2000 ; 16 : 164-70.
2. Fernandez-Funez P, Nino-Rosales ML, De Gouyon B, *et al.* Identification of genes that modify ataxin-1-induced neurodegeneration. *Nature* 2000 ; 408 : 101-6.
3. Masliah E, Rockenstein E, Veinbergs I. Dopaminergic loss and inclusion body formation in alpha-synuclein mice: implications for neurodegenerative disorders. *Science* 2000 ; 287 : 1265-9.

**Marc Peschanski**

Inserm U. 421, IM3, Faculté de médecine, 8, rue du Général-Sarrail, 94010 Créteil, France.

### ASSOCIATION POUR L'ÉTUDE DE LA PATHOLOGIE PÉDIATRIQUE

(Association déclarée par la loi du 1<sup>er</sup> juillet 1901 - JO 21 mai 1970)

#### PRIX DE PATHOLOGIE PÉDIATRIQUE 2001

40 000 F - 20 000 F - 10 000 F

Madame Nicole Maraud / c/o Corinne Touzé

Laboratoire de Pathologie Pédiatrique - Pavillon François Lepage

Hôpital Cochin - Saint-Vincent-de-Paul - 74-82, avenue Denfert-Rochereau - 75674 PARIS Cedex 14 - Fax : 01 40 48 83 47

Date limite de dépôt des candidatures : le 2 avril 2001