

## Sclérose latérale amyotrophique et transport axonal : le lièvre ou la tortue ?

La sclérose latérale amyotrophique (SLA) est une affection neurodégénérative caractérisée par une atteinte isolée des motoneurones. Il s'agit d'une maladie rare puisque sa prévalence est évaluée entre 3,1 et 5 cas pour 100 000 habitants. La similitude entre les formes sporadiques et les formes familiales (5 à 10 % des patients) de la maladie présage de mécanismes communs qui restent pour la plupart à élucider.

Une avancée majeure dans la compréhension des mécanismes de la mort des motoneurones a été la découverte, en 1993, la liaison de 15 % des formes familiales des mutations dominantes dans le gène codant pour une enzyme de détoxification des radicaux oxygénés, la superoxyde dismutase 1 (SOD1) [1]. Cette enzyme cytosolique convertit l'anion superoxyde, susceptible de causer des dommages aux protéines ou à l'ADN, en eau oxygénée qui est ensuite éliminée par la catalase. Cette constatation a permis, dès l'année suivante, de concevoir des modèles animaux de SLA, par surexpression des formes mutées de la SOD1 chez la souris [2, 3], ce qui reproduit fidèlement la pathologie. De nombreuses hypothèses ont été proposées pour expliquer la mort des motoneurones, parmi lesquelles la toxicité résultant d'une excitabilité glutamatergique, l'auto-immunité ou le blocage du transport axonal. Nous discuterons ici des données récentes concernant cette dernière hypothèse. Les macromolécules, notamment les protéines synthétisées dans le corps cellulaire, et les organites sont transportés le long de l'axone. Il existe deux variétés de transport axonal antérograde, distinctes d'un point de vue mécanistique : le transport lent qui permet le flux – vers la synapse – d'enzymes du métabolisme et de composants du cytosquelette comme les neurofilaments, et le transport

rapide des mitochondries et des vésicules, au moyen de moteurs moléculaires de la famille des kinésines (pour revue, voir [4]).

Dans la SLA et dans les équivalents chez les animaux, des altérations du transport axonal sont visibles sous forme de « boursoufflures » apparaissant le long de l'axone des motoneurones. Celles-ci correspondent à une accumulation de protéines du cytosquelette, les neurofilaments (NF), de longs filaments présents dans l'axone mûr et assemblés à partir de trois sous-unités protéiques, NF-L, NF-M et NF-H, particulièrement dans les grands axones myélinisés. Ces amas de neurofilaments, dont on ne sait pas s'ils sont la cause ou la conséquence d'un blocage du transport axonal, sont susceptibles de créer des « embouteillages » dans l'axone et, en conséquence, d'amplifier les perturbations existantes.

Plusieurs données expérimentales sont en accord avec l'hypothèse d'un effet toxique sur le motoneurone de l'accumulation de neurofilaments dans la SLA. Tu *et al.* [5] ont noté l'existence d'amas de neurofilaments dans des lignées de souris surexprimant une forme mutée de SOD1 (SOD1m). De plus, l'équipe de Don Cleveland a montré que le transport axonal lent était spécifiquement bloqué chez ces souris, alors que la vitesse absolue du transport axonal rapide reste inchangée [6]. Une démonstration directe du rôle des neurofilaments dans l'atteinte du motoneurone est fournie par les études de transgénèse. En effet, les souris transgéniques chez lesquelles le NF-H est surexprimé développent une neuronopathie progressive associée à des accumulations de neurofilaments dans l'axone et à un blocage du transport axonal [7]. Cependant, ces perturbations n'aboutissent pas à la mort de la souris. Ainsi, la seule surexpression de NF-H n'est pas suffi-

sante pour reproduire une maladie de type SLA.

Ces données suggèrent que les perturbations du transport axonal et l'accumulation de neurofilaments peuvent contribuer à déclencher la neurodégénérescence dans la SLA.

Ce modèle n'a cependant pas résisté à une analyse plus poussée. En effet, si l'accumulation de neurofilaments est déterminante dans la mort du motoneurone, son augmentation artificielle devrait aggraver la pathologie des souris surexprimant SOD1 mutée. Or la réalisation de doubles transgéniques surexprimant à la fois le NF-H (ce qui provoque des amas de neurofilaments) et la SOD1 mutée ne confirme pas cette prédiction. Ces souris ont une longévité supérieure aux souris transgéniques pour SOD1 mutée, ce qui montre que le NF-H protège des effets délétères de la SOD1 mutée [8]. De plus, si les souris transgéniques dont les axones moteurs sont dépourvus de neurofilaments ne sont pas atteintes, les descendants d'un croisement de cette lignée avec des souris SOD1m développent la maladie [9]. Indirectement, nos propres résultats relativisent la contribution des neurofilaments à la dégénérescence axonale. En effet, nous avons constaté chez les souris SOD1m la présence de signes caractéristiques de neurodégénérescence dans des fibres hypothalamo-hypophysaires pourtant pauvres en neurofilaments [10]. L'ensemble de ces résultats expérimentaux montre que le rôle des neurofilaments et du transport axonal lent dans la pathologie de la SLA n'est pas définitivement établi.

Jusqu'à récemment, aucune modification du transport axonal rapide, dont la vitesse globale ne semble pas affectée, n'avait été mise en évidence dans le contexte de la SLA [6]. Nos travaux récents de caractérisation du profil d'expression des gènes d'une lignée SOD1m montrent une induction pré-

coce d'acteurs moléculaires du transport axonal rapide [11]. Les modifications du transport axonal rapide sont complexes et subtiles. Ainsi, KIF1a, un moteur très rapide, est induit très précocement. En revanche, d'autres moteurs de la même famille, comme KIF1b, KIF2 ou KIF3 ne le sont pas. Dans ce dernier cas, KAP3 (*KIF3 associated protein*), une sous-unité régulatrice de KIF3, est induite sans que le moteur moléculaire associé ne le soit. Ainsi, pour KIF3, ce n'est pas la capacité de transport qui est modifiée, mais bien la nature des cargos transportés (*figure 1*).

Que peuvent signifier ces modifications au plan fonctionnel ? KIF1a est connu pour transporter des précur-

seurs de vésicules synaptiques [12] et l'inactivation du gène correspondant induit la mort neuronale. Son induction pourrait donc constituer une réponse compensatrice à une lésion axonale, avec augmentation du transport des vésicules synaptiques. KAP3, quant à elle, est connue pour se lier avec différents partenaires protéiques (*figure 1*), en plus de KIF3. Le premier d'entre eux est MLK2, une kinase impliquée dans les signalisations liées aux neurotrophines [13]. L'induction de KAP3 pourrait donc conduire à une relocalisation de cette kinase, favorisant ainsi une réponse neurotrophique locale. Par ailleurs, KAP3 s'associe avec la fodrine, protéine connue pour son

rôle dans le transport des vésicules impliquées dans la croissance neuritique [14]. L'induction précoce de KAP3 pourrait donc constituer un mécanisme de réparation lors d'une lésion axonale en acheminant à distance du matériel membranaire. L'ensemble des modifications de l'expression de ces acteurs du transport axonal rapide semble donc refléter une réponse coordonnée de réparation consistant en l'expression de composants impliqués dans les signalisations liées aux neurotrophines ou en l'apport de matériel de réparation au site de la lésion. Nos travaux montrent pour la première fois que le transport axonal rapide est lui aussi modifié chez les souris

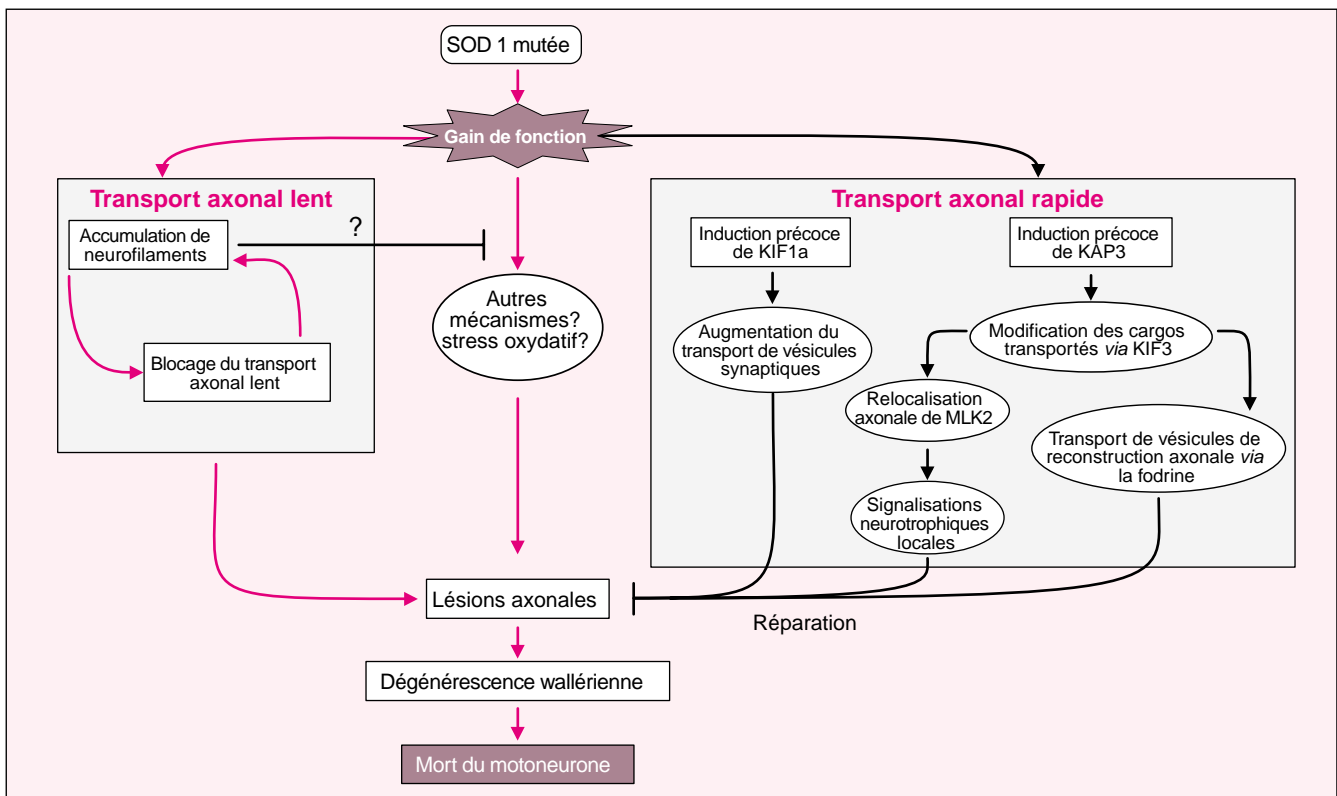


Figure 1. **Modifications des transports axonaux lent et rapide associées aux mutations de la SOD1.** Une quarantaine de mutations de la SOD1 associées aux formes familiales de SLA sont actuellement caractérisées. Ces mutations entraînent un gain de fonction sans altération majeure de l'activité superoxyde dismutase en elle-même. La nature exacte de ce gain de fonction est actuellement inconnue. Il se traduit entre autres par des lésions biochimiques dues au stress oxydatif (peroxydations lipidiques...) et des modifications complexes du transport axonal. Les altérations du transport axonal lent se manifestent par un blocage et une accumulation de neurofilaments dans l'axone. Plusieurs groupes supposent que ces événements participent à l'installation de la pathologie (en rouge sur le schéma). En revanche, les modifications du transport axonal rapide que nous mettons en évidence tendraient à contrecarrer ces effets délétères.

porteuses de mutations de SOD1. De façon inattendue, ils démontrent que les modifications ne sont pas uniquement quantitatives, mais aussi qualitatives. Nos connaissances actuelles des différentes composantes moléculaires du transport rapide que nous montrons être modifiées avant la phase d'état de la pathologie suggèrent la possibilité d'un rôle protecteur de ces modifications. Elles retarderaient l'apparition des signes cliniques, c'est-à-dire, qu'au plan mécanistique, les modifications du transport rapide seraient capables de compenser temporairement les altérations du transport axonal lent.

1. Rosen DR, Siddique T, Patterson D, *et al.* Mutations in Cu/Zn superoxide dismutase gene are associated with familial amyotrophic lateral sclerosis. *Nature* 1993; 362: 59-62.
2. Ripps ME, Huntley GW, Hof PR, Morrison JH, Gordon JW. Transgenic mice expressing an altered murine superoxide dismutase gene provide an animal model of lateral sclerosis. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995; 92: 689-93.
3. Gurney ME, Pu H, Chiu AY, *et al.* Motor neuron degeneration in mice that express a human

Cu,Zn superoxide dismutase mutation. *Science* 1994; 264: 1772-5.

4. Hirokawa N. The mechanisms of fast and slow transport in neurons: identification and characterization of the new kinesin superfamily motors. *Curr Opin Neurobiol* 1997; 7: 605-14.
5. Tu PH, Raju P, Robinson KA, *et al.* Transgenic mice carrying a human mutant superoxide dismutase transgene develop neuronal cytoskeletal pathology resembling human amyotrophic lateral sclerosis lesions. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996; 93: 3155-60.
6. Williamson TL, Cleveland DW. Slowing of axonal transport is a very early event in the toxicity of ALS-linked SOD1 mutants to motor neurons. *Nat Neurosci* 1999; 2: 50-6.
7. Cote 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.
8. Couillard-Despres S, Zhu Q, Wong PC, Price DL, Cleveland DW, Julien JP. Protective effect of neurofilament heavy gene overexpression in motor neuron disease induced by mutant superoxide dismutase. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998; 95: 9626-30.
9. Eyer J, Cleveland DW, Wong PC, Peterson AC. Pathogenesis of two axonopathies does not require axonal neurofilaments. *Nature* 1998; 391: 584-7.
10. Gonzalez de Aguilar JL, Gordon JW, Rene F, *et al.* A mouse model of familial amyotrophic lateral sclerosis expressing a mutant superoxide dismutase 1 shows evidence of disordered transport in

the vasopressin hypothalamo-neurohypophysial axis. *Eur J Neurosci* 1999; 11: 4179-87.

11. Dupuis L, de Tapia M, Rene F, *et al.* Differential screening of mutated SOD1 transgenic mice reveals early up-regulation of a fast axonal transport component in spinal cord motor neurons. *Neurobiol Dis* 2000; 7: 274-85.
12. Yonekawa Y, Harada A, Okada Y, *et al.* Defect in synaptic vesicle precursor transport and neuronal cell death in KIF1A motor protein-deficient mice. *J Cell Biol* 1998; 141: 431-41.
13. Nagata Ki, Puls A, Futter C, *et al.* The MAP kinase kinase kinase MLK2 co-localizes with activated JNK along microtubules and associates with kinesin superfamily motor KIF3. *EMBO J* 1998; 17: 149-58.
14. Takeda S, Yamazaki H, Seog DH, *et al.* Kinesin superfamily protein 3 (KIF3) motor transports fodrin-associating vesicles important for neurite building. *J Cell Biol* 2000; 148: 1255-65.

**Luc Dupuis**  
**Marc de Tapia**  
**Jean-Philippe Loeffler**

*Laboratoire de Neurophysiologie Cellulaire et Intégrée, UMR Cnrs 7519, Institut de Physiologie et Chimie Biologique, 21, rue René-Descartes, 67084 Strasbourg Cedex, France.*



**CNRSFormation**  
 au service de l'Entreprise