

Sclérose latérale amyotrophique, la piste de FUS

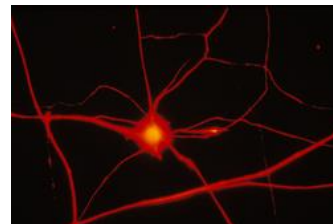
Dans les cas les plus sévères de sclérose latérale amyotrophique, entraînant en quelques mois le décès de jeunes adultes, une découverte du laboratoire 1118 de l'Inserm à Strasbourg ouvre la voie à de nouvelles pistes thérapeutiques : l'accumulation d'une protéine (FUS) dans le cytoplasme des motoneurons serait en effet responsable de la neurodégénération qui caractérise la maladie.

Un début de piste thérapeutique contre les formes les plus sévères de [sclérose latérale amyotrophique \(SLA\)](#)? C'est bien ce qui est en train de se dessiner dans le laboratoire de **Luc Dupuis à Strasbourg**. Son équipe Inserm et deux autres laboratoires, à Muenster en Allemagne et Boston aux Etats-Unis, viennent en effet de franchir un pas important dans la compréhension des mécanismes à l'origine de la mort des motoneurons dans 1% des cas de SLA. "Certes, 1% c'est peu, mais cela correspond aux formes extrêmement sévères de la maladie qui se déclenchent parfois avant l'âge de 20 ans – sachant que la SLA débute généralement autour de 60 ans - avec une détérioration très rapide des fonctions musculaires pouvant entraîner la mort en quelques mois", clarifie Luc Dupuis, directeur de recherche à l'Inserm.

La SLA (ou maladie de Charcot) est **une maladie neurodégénérative qui déclenche un affaiblissement, puis une paralysie des muscles** (jambes, bras, muscles respiratoires, de la déglutition et de la parole). Seuls les motoneurons qui innervent les muscles sont touchés, les fonctions intellectuelles et sensorielles restent intactes. En France, plus de 800 nouveaux cas sont diagnostiqués chaque année.

Un déplacement de protéine en cause

Dans ce fameux 1% des cas, la maladie est due à des **mutations du gène FUS** qui code pour une protéine de régulation de fonctions de l'ADN et de l'ARN. Or, de précédents travaux ont montré que les mutations affectant ce gène provoquent un *déplacement* de la protéine FUS : habituellement localisée dans le noyau des cellules, elle se retrouve dans leur cytoplasme. Cela entraîne un déficit en protéine FUS dans le premier compartiment et, au contraire, une accumulation dans le second. Mais les chercheurs ne savaient pas si c'était **l'absence de FUS dans le noyau** ou **son abondance dans le cytoplasme** qui était toxique pour les motoneurons. "Un point crucial à élucider, clarifie Luc Dupuis, car pour soigner ces patients, il fallait savoir si nous devons inhiber l'expression de FUS ou faire revenir la protéine vers le noyau. Les stratégies thérapeutiques imaginables étaient toutes conditionnées à la réponse à cette question".



Pour en avoir le cœur net, les chercheurs ont développé deux modèles de souris : l'un dans lequel les animaux sont totalement dépourvus de FUS, et l'autre dans lequel la protéine est concentrée dans le cytoplasme des cellules, comme cela se passe dans les formes sévères de SLA. Dans les deux groupes, les animaux sont morts à la naissance en raison de graves déficits respiratoires, de problèmes de croissance et d'anomalies de régulation de plusieurs gènes et de maturation de certains ARN dans le noyau. Cependant, seules les souris du second groupe présentaient en plus un déficit en motoneurons, attestant d'une dégénérescence précoce de ces cellules.

Vers une solution thérapeutique

"Ces travaux montrent sans ambiguïté que c'est bien la **présence de FUS dans le cytoplasme des cellules, et non sa perte d'activité, qui entraîne la mort des motoneurons**. Reste à savoir pourquoi, poursuit le chercheur. Il est probable que FUS se lie à des ARN spécifiques des motoneurons et entraîne des problèmes de maturation, toxiques pour ces cellules en particulier. C'est ce que nous essayons actuellement de vérifier en recherchant les cibles spécifiques de FUS dans les motoneurons". En attendant, l'idée est déjà de corriger les défauts observés en court-circuitant l'action de FUS ou en inhibant son activité dans le cytoplasme. Pour cela des équipes sont en train de cribler des banques de molécules sur des cellules *in vitro*, pour tenter d'apporter une première solution aux patients.

Source :

Toxic gain of function from mutant FUS protein is crucial to trigger cell autonomous motor neuron loss. Jelena Scekic-Zahirovic, Oliver Sendscheid, Hajer El Oussini, Mélanie Jambeau, Ying Sun Sina Mersmann, Marina Wagner, Stéphane Dieterlé Jérôme Sinniger, Sylvie Dirrig-Grosch, Kevin Drenner^{5,6}, Marie-Christine Birling, Jinsong Qiu, Yu Zhou⁸, Hairi Li, Xiang-Dong Fu, Caroline Rouaux, Tatyana Shelkownikova, Anke Witting, Albert C Ludolph, Friedemann Kiefer, Erik Storkebaum, Clotilde Lagier-Tourenne & Luc Dupuis. *EMBO J*, édition en ligne du 7 mars 2016. DOI 10.15252/embj.201592559

► Contact chercheur :

Luc Dupuis Unité Inserm 1118 « Mécanismes centraux et périphériques de la neurodégénérescence », faculté de médecine, Strasbourg

Mél : luc.dupuis@inserm.fr

Tel. 03 68 85 30 82