

Nouveau gène lié à la gravité de la SLA

Le récepteur EphA4 associé à une maladie plus agressive.



Le Dr Wim Robberecht, chercheur de Packard et neuroscientifique à l'Université de Leuven en Belgique.

Une équipe internationale de chercheurs, dont un scientifique de Packard, a identifié un nouveau gène lié à la gravité de la SLA. **Wim Robberecht**, un chercheur financé par Packard et neuroscientifique à **l'Université de Leuven en Belgique**, et ses collègues ont découvert que le blocage du récepteur connu sous le nom d'EphA4 augmente la probabilité de survie dans des modèles utilisant des poissons et des rongeurs atteints de la SLA. L'étude, publiée le 26 août dans **Nature Medicine**, a également constaté que les patients atteints de la SLA avec le plus de récepteurs EphA4 commençaient plus rapidement à présenter les premiers symptômes, et que ces patients ont le temps de survie le plus bas.

"EphA4 permet de déterminer la gravité de la SLA», a déclaré Robberecht. "Si quelqu'un sera atteint de la SLA, au plus de cette protéine qu'il exprime, au plus jeune que sera son âge lors des premiers symptômes, et au plus court que sera la durée de la maladie."

La plupart des patients atteints de la SLA sont diagnostiqués à un âge entre 50 et 70 ans, et vivent généralement pour une durée moyenne de 2 à 5 ans après la diagnose. Ces moyennes masquent toutefois une grande variabilité à la fois dans l'âge d'apparition et dans la durée de la maladie. Des patients ont été diagnostiqués avec la maladie à tout âge entre 20 ans et au-delà des 80 ans, et la maladie peut durer entre quelques mois jusqu'à une dizaine d'années ou plus.

Vu cette grande variabilité de la gravité de la SLA, Robberecht c'est demandé quels facteurs génétiques éventuels pourraient aider à déterminer l'âge d'apparition de la maladie et sa durée. Les chercheurs ont modifié l'expression de plus de 300 gènes pour identifier les éventuels modificateurs

génétiques dans un modèle utilisant des poisson-zèbres atteint de la SLA. Les poisson-zèbres qui ont été modifiées génétiquement pour exprimer de grandes quantités d'une version mutante de la SOD1 ont des axones de neurones moteurs plus courts et moins ramifiés que les poisson-zèbres en bonne santé.

Robberecht et ses collègues ont voulu trouver le gène ou les gènes qui pourraient modifier les effets de la SOD1 mutante. Pour y arriver, ils ont utilisé un type de petite molécule appelée un morpholino qui peut se lier à une spécifique molécule d'ARNm. Cette liaison empêche le gène à être transformé en protéine. Les chercheurs ont analysé 303 gènes différents en utilisant 303 morpholinos, chacune spécifique à l'ARNm de ce gène. Robberecht a réussi à identifier 13 gènes qui, lorsqu'ils avaient été bloqués, faisaient revenir les axones du poisson-zèbre mutant SOD1 à la normale.

Le gène qui a été le plus protecteur en état bloqué était Rtk2, qui est la version poisson-zèbre d'un gène humain connu sous le nom EphA4 (Ephrine type-A récepteur 4). Les morpholinos sauvaient les neurones moteurs dans une relation dose-dépendante. Plus de morpholinos signifiait plus d'inhibition de EphA4, ce qui a conduit à plus sauvetage des neurones moteurs. Le sauvetage de neurones moteur a eu lieu lorsque les chercheurs ont utilisé un composé pharmacologique qui inhibe EphA4.

Pour les humains, les protéines éphrines interagissent avec les récepteurs comme EphA4 afin de régler le développement et la croissance des neurones en embryons. Ils aident les axones à brancher et à former des connexions avec d'autres neurones, et ils guident les cellules à travers l'embryon en développement vers le bon endroit. Des fonctions récemment découvertes chez des adultes, sont entre autre la direction de la différenciation des cellules souches et la formation de vaisseaux sanguins, ainsi que l'amélioration de la connexion entre les neurones pour les aider à communiquer plus efficacement. Les chercheurs ne savent pas encore lesquelles de ces fonctions sont liées à la SLA.

Robberecht et ses collègues ont ensuite examiné les effets des EphA4 équivalents chez les rongeurs. Ils ont constaté que la suppression d'un allèle EphA4 chez des souris porteuses d'une mutation SOD1 a permis aux souris de survivre plus longtemps après avoir commencé à montrer des symptômes de maladie. Lorsque Robberecht a bloqué l'action de la protéine EphA4 de rats porteurs d'une mutation SOD1, il a constaté que les animaux ont développé la maladie beaucoup plus tard dans leurs vies.

Regardant de plus près, les chercheurs ont constaté que les grandes neurones moteurs avaient le plus de EphA4 mRNA (qui transforme le gène EphA4 en protéines), et qu'elles sont les plus vulnérables à la dégénérescence pendant la SLA. En revanche, les petites motoneurones ont moins de copies d'EphA4 ARNm et leur dégénérescence se produit seulement à la fin de la période de maladie. De plus, la présence d'EphA4 empêchait la ré-innervation musculaire des neurones moteurs endommagés. Ensemble, ces résultats indiquent qu'EphA4 joue un rôle important dans la dégénérescence des motoneurones.

En collaboration avec **Bob Brown**, chercheur chez **P2ALS** (une collaboration ciblée entre Packard & Project ALS) à l'Ecole Médicale de l'Université de Massachusetts, Robberecht et ses collègues ont ensuite examiné le rôle potentiel d'EphA4 chez des patients SLA humains et a constaté que les patients ayant les plus d'expression d'EphA4 avaient le cours de maladie le plus grave. Ils présentaient des symptômes à un âge plus jeune et tendaient à succomber à la maladie plus vite

après le diagnostic. Les patients atteints de la SLA dont les protéines EphA4 ne fonctionnaient pas correctement ont pu survivre beaucoup plus longtemps que les patients avec des EphA4 fonctionnelles.

"EphA4 est un récepteur et un récepteur peut être bloqué pour modifier le cours de la maladie afin de la rendre moins agressive", a déclaré Robberecht. Trouver une molécule capable d'inhiber l'action d'EphA4 pourrait être une cible thérapeutique potentielle pour améliorer la durée de vie des patients atteints de SLA, a-t-il noté.

- **Carrie Arnold**

Traduction : **Damien Camerman**

Source : **Robert Packard Center**