

Nouveaux mécanismes de neuro-dégénération dans la SLA

Ce résumé porte sur une étude dont les résultats ont été publiés dans le journal Nature Medicine.

Nouveaux mécanismes de neuro-dégénération dans la SLA : accumulation de la protéine TDP- 43 dans les mitochondries ? Wang. W et al. Nat.Med 2016 ; 22 (8) : 869-878

TAR DNA-binding protein 43 (TDP-43) est une protéine qui se fixe sur les ARN et les ADN, normalement localisée principalement dans le noyau des cellules. Sa fonction est décrite comme régulatrice de l'expression des gènes par séquestration de certains ARN. Des mutations dans le gène TDP-43 sont de rares causes de Sclérose Latérale Amyotrophique (SLA) familiales autosomiques dominantes. D'un autre côté on sait, par la présence d'agrégats de TDP-43 dans le cytoplasme des neurones, qu'il se produit une délocalisation de la protéine TDP-43 au cours de la SLA sporadique, comme dans les démences fronto-temporales (DFT). La présence de ces agrégats est reconnue comme marqueur spécifique pathologique de la neuro-dégénération dans ces maladies.

Mais la responsabilité de cette accumulation cytoplasmique dans la genèse des maladies reste un point mal expliqué. Est-ce le déplacement de la protéine depuis le noyau vers le cytoplasme qui est délétère en entraînant un manque de TDP-43 dans le noyau, ou bien cette accumulation n'est-elle que le témoin inoffensif de l'action maligne d'un autre coupable ?

Un article publié en août dernier dans la revue Nature Medicine suggère que l'accumulation de TDP-43 dans le cytoplasme contribue directement au développement de la SLA parce que les agrégats sont en fait anormalement localisés dans les mitochondries (organites intra-cytoplasmiques) où TDP-43 se fixe à l'ADN mitochondrial avec pour conséquence une perturbation de l'assemblage de la chaîne respiratoire et donc de la principale fonction mitochondriale de production énergétique.

Ce nouveau mécanisme de neuro-dégénération, ou du moins le lien qui est fait entre les perturbations, connues par ailleurs, des fonctions mitochondriales dans la SLA et l'accumulation cytoplasmique de TDP-43, apporte un jour nouveau sur une chaîne événementielle qui conduirait à la neuro-dégénérescence dans la SLA, et ouvre une voie vers de nouvelles pistes thérapeutiques.

Ces résultats sont intéressants car ils expliquent une toxicité neuronale dose-dépendante de TDP-43 cytoplasmique dans la SLA. Mais la question reste ouverte de savoir si le mécanisme princeps est la fuite de TDP-43 depuis le noyau vers le cytoplasme ou s'il consiste en une accumulation de la protéine dans le cytoplasme avec en conséquence une diminution de sa concentration nucléaire.

Résumé rédigé par le Pr Claude Desnuelle, Responsable de la Filière Nationale de Santé SLA - Centre de Recours et de Compétence SLA, CHU de Nice.