

Foxa2, une nouvelle piste neuro-développementale pour le Parkinson

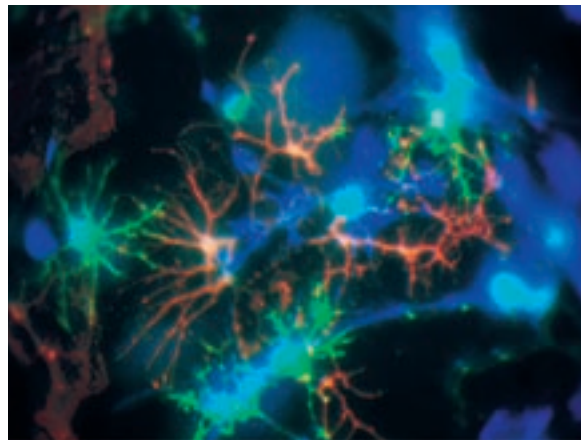
Jacques Epelbaum

> Jusqu'à présent, les modèles animaux de la maladie de Parkinson étaient de deux types : soit des animaux chez lesquels une lésion chirurgicale ou neurotoxique des neurones dopaminergiques mésencéphaliques était créée, soit des modèles génétiques, fondés sur l'expression de l'un des quelques gènes mutés identifiés chez les rares patients avec une transmission génétique avérée (*α-synucléine*, *Parkine*, *leucine-rich-repeat-kinase-2* [*LRKK2*]) [1, 2]. Cependant, aucun de ces modèles ne reproduisait la dégénérescence progressive, sélective et souvent asymétrique des neurones dopaminergiques de la voie nigro-striée [3, 4]¹.

En recherchant les facteurs de transcription qui spécifient le phénotype dopaminergique des neurones mésencéphaliques, à partir des cellules progénitrices du plancher du tube neural, Ron McKay *et al.* ont mis en évidence le rôle déterminant d'un facteur de transcription de la famille forkhead, *Foxa2* [5]. Les souris *foxa2*^{-/-} ne survivent pas au-delà du jour embryonnaire (E)10,5. Les auteurs observent que, contrairement à ceux des souris témoins, les explants mésencéphaliques prélevés à E8,5 jours sur les souris *foxa2*^{-/-} n'expriment pas de tyrosine hydroxylase (TH), l'enzyme limitante de la voie de synthèse de la

dopamine. En outre, la transfection de *foxa2* dans des explants mésencéphaliques de E10,5 jours entraîne une augmentation massive du nombre de neurones exprimant la TH.

Les auteurs suivirent ensuite une cohorte de souris hétérozygotes *foxa2*^{+/-} pour leurs performances motrices. À l'âge de 18 mois, un tiers des animaux com-



mence à présenter une posture asymétrique avec une rigidité musculaire, progressant de la queue vers les hanches, puis le tronc des animaux. L'implication d'une perte dopaminergique fut vérifiée grâce au test de rotation induite par l'amphétamine.

Les animaux affectés présentent une perte asymétrique des neurones dopaminergiques de la substance noire, particulièrement de la sous-population exprimant la rétinaldéhyde déshydrogénase-1 (RALDH1). En revanche, une activation gliale est observée de manière symétrique, indépendamment de l'hémisphère touché, et aucun corps

UMR 894 Inserm, Faculté de Médecine, Université Paris Descartes, 2ter, rue d'Alésia, 75014, Paris France. epelbaum@broca.inserm.fr

de Loewy, un marqueur pathognomonique de la maladie humaine, n'a pu être observé. Quoi qu'il en soit, les souris *foxa2*^{+/-} sont bien le premier modèle animal qui reproduit l'atteinte progressive et asymétrique des neurones dopaminergiques nigro-striés.

Aux cliniciens de vérifier maintenant si certaines formes de Parkinson sont dues

à un dysfonctionnement de *Foxa2*. Le fait que seul un tiers des souris *foxa2*^{+/-} est affecté offre la possibilité de rechercher des interactions génétiques, mais également environnementales, qui peuvent jouer un rôle dans la survie des neurones dopaminergiques *in vivo*. D'ores et déjà, l'implication de *Foxa2* dans la spécification des neurones dopaminergiques est porteuse d'espoir pour les approches en thérapie cellulaire

régénérative. ♦

Foxa2, a new player in the development of dopaminergic neurons

RÉFÉRENCES

1. Corti O, Brice A. La maladie de Parkinson : que nous apprennent les gènes responsables des formes familiales ? *Med Sci (Paris)* 2003 ; 19 : 613-9.
2. Berthier A. Un peu de Rose dans la maladie de Parkinson. *Med Sci (Paris)* 2008 ; 24 : 118-9.
3. Langui D, Lachapelle F, Duyckaerts C. Modèles animaux des maladies neuro-dégénératives. *Med Sci (Paris)* 2007 ; 23 : 180-6.
4. Blog M/S. http://forum.medecinesciences.org/index2.lasso?id_sujet=14
5. Kittappa R, Chang WW, Awatramani RB, McKay RD. The *foxa2* gene controls the birth and spontaneous degeneration of dopamine neurons in old age. *PLoS Biol* 2007 ; 5 : e325.

¹ Voir la discussion en cours sur les modèles animaux des maladies neurodégénératives sur le Blog de M/S : <http://forum.medecinesciences.org>