



Mécanismes pathogéniques des maladies neurodégénératives : l'exemple de la sclérose latérale amyotrophique

Rev Med Suisse 2006 ; 2 : 1152-7

A. C. Kato
F. J.G. Vingerhoets
M. R. Magistris
T. Kuntzer
P. R. Burkhard

Pathogenic mechanisms of neurodegenerative diseases : amyotrophic lateral sclerosis

Since its description by Charcot in 1869, the mechanism underlying the characteristic selective degeneration and death of motor neurons in amyotrophic lateral sclerosis (ALS) has remained a mystery. There is no effective remedy for this progressive, fatal disorder. Modern genetics have now identified two genes, SOD1 and ALS2 as primary causes of the disease and has implicated others as potential contributors. These insights have enabled development of model systems to test hypotheses of disease mechanism and potential therapies. Along with errors in the handling of synaptic glutamate and the potential excitotoxic response that it provokes, these model systems underscore the involvement of non-neuronal cells in disease progression and provide new therapeutic strategies.

Depuis sa description par Charcot en 1869, les mécanismes qui sous-tendent la dégénérescence sélective typique et la mort des motoneurons dans la sclérose latérale amyotrophique (SLA) demeurent mystérieux. Il n'y a aucun traitement efficace contre cette affection progressive létale. La génétique moderne a permis d'identifier deux gènes, SOD1 et ALS2, comme causes primaires de la maladie, et d'en impliquer d'autres comme contributeurs potentiels. Ces avancées ont permis de développer des modèles pour tester diverses hypothèses de mécanismes pathogéniques et des traitements potentiels. En plus des anomalies du glutamate synaptique et de la réponse excitotoxique qu'ils entraînent, ces modèles soulignent la participation de cellules non neuronales dans la progression de la maladie et apportent de nouvelles stratégies thérapeutiques.

INTRODUCTION

La sclérose latérale amyotrophique (SLA) représente la forme la plus commune de maladie du motoneuron chez l'être humain adulte. Décrite en 1869 par le neurobiologiste et médecin français Jean-Martin Charcot, la maladie résulte d'un dysfonctionnement primaire et sélectif des premiers (centraux) et seconds (périphériques) neurones moteurs (motoneurons). Il en résulte un tableau clinique complexe et rapidement progressif associant une atteinte motrice centrale, avec spasticité, hyperréflexie et signe de Babinski, et périphérique avec faiblesse, amyotrophie et fasciculations. La mort des neurones moteurs survient de façon supersélective. Les neurones qui contrôlent les mouvements oculaires et ceux qui contrôlent les fonctions vésicales (le noyau d'Onuf dans la moelle sacrée) sont relativement épargnés. Le décès survient habituellement dans un tableau de défaillance de la musculature respiratoire après une évolution de un à cinq ans.

La SLA a une prévalence de 2-3 pour 100 000 habitants, le risque double après l'âge de 60 ans et la maladie est responsable d'environ un décès sur 800 dans la population générale suivie longitudinalement.¹ Certaines études récentes suggèrent que l'incidence réelle de la maladie pourrait être en augmentation, indépendamment du vieillissement de la population.

Sur le plan neuropathologique, la disparition des neurones moteurs s'accompagne d'une gliose réactionnelle,² d'anomalies des neurofilaments cytoplasmiques et de «sphéroïdes axonaux».³ En fin d'évolution, on observe une perte importante des grandes fibres myélinisées des voies corticospinales et les racines antérieures, ainsi qu'une dégénérescence wallérienne des fibres myélinisées du système nerveux périphérique.⁴

La cause de la maladie est inconnue dans la majorité des cas. Dans 90-95% des cas, il n'y a pas de lien génétique apparent (SLA sporadique) mais, dans les 5-10% restants, la maladie est transmise sur un mode autosomal dominant (SLA familiale). Les éléments cardinaux des deux formes sont les mêmes. Ils réalisent une faiblesse musculaire progressive, une amyotrophie et une spasticité, causées par la dégénérescence et la mort des motoneurons supérieurs et inférieurs du cerveau et de la moelle épinière. Par ailleurs, au moins 30% des petits interneu-



rones du cortex moteur et de la moelle épinière dégénèrent également. La dénervation des muscles respiratoires et du diaphragme termine habituellement la maladie.

En fait, la SLA fait partie d'un groupe hétérogène d'affections. Au fil des années, de nombreux mécanismes ont été proposés pour expliquer la mort sélective des motoneurones. A l'heure actuelle, on pense qu'il existe plusieurs facteurs étiopathogéniques qui agissent conjointement. La combinaison des études génétiques, anatomopathologiques et biochimiques aboutit à l'élaboration de quatre hypothèses principales pouvant contribuer ou provoquer la maladie.

Ce travail de revue est principalement orienté sur la description de ces hypothèses, ainsi que sur les débouchés thérapeutiques potentiels.

STRESS OXYDATIF

Ce concept a pour origine la découverte que des mutations de l'enzyme cytoplasmique SOD1 (*copper/zinc superoxyde dismutase*) peuvent causer une SLA. Environ 10% des SLA typiques sont familiales et à peu près 20% de celles-ci résultent de mutations dominantes dans le gène de la SOD1.⁵ La remarquable similarité pathologique et clinique entre les formes familiales et sporadiques de la maladie a généré une grande émulation autour des modèles animaux basés sur les formes mutantes de la SOD1. En effet, ces dernières sont susceptibles d'améliorer la compréhension des mécanismes qui sous-tendent les deux formes, familiale et sporadique, de la maladie. Ceci même s'il n'existe pas encore d'évidence directe que cette présomption soit correcte.

Plus de 100 mutations sont connues à ce jour. Toutes, sauf une, entraînent une maladie à transmission dominante. Le mécanisme par lequel la forme mutante de la SOD1 entraîne la dégénérescence des motoneurones demeure inconnu. Il a été bien établi que la toxicité de la SOD1 mutée n'est pas due à une perte de fonction, mais à l'acquisition d'une ou de plusieurs propriétés toxiques qui sont indépendantes du niveau d'activité de cette enzyme. Plusieurs lignées de souris transgéniques porteuses de ces mutations développent effectivement une forme de maladie du motoneurone. Au contraire de la variabilité de l'atteinte musculaire notée chez l'homme, la parésie débute typiquement au niveau des pattes arrières chez ces souris entre l'âge de trois à douze mois, selon le type de mutation et le niveau auquel elle est exprimée. La faiblesse des pattes arrières se développe parallèlement à la réaction astrogliale, à l'activation de la microglie et à la perte des motoneurones de la corne antérieure. Un élément commun à tous les types de SLA, induite par une forme mutante de la SOD1 de la souris, consiste en de nombreux agrégats intracellulaires, ubiquitine-positifs de SOD1 dans les motoneurones et les astrocytes.

Une découverte fascinante concernant ces formes mutantes de SOD1 est que la perte des motoneurones dépend au moins partiellement d'un effet contributif de la glie environnante et peut-être d'autres types cellulaires.⁶ Il a été démontré que lorsque la SOD1 est exprimée sélectivement dans les astrocytes⁷ ou les neurones,⁸ les souris ne développent pas la maladie. Ainsi, ces expériences ont établi que la toxicité de la SOD1 mutée requiert une forme

mutée non seulement des motoneurones eux-mêmes, mais également des cellules non neuronales.

Récemment, un nouveau gène a été identifié qui est responsable d'une forme rare de SLA à début juvénile ou infantile, à transmission autosomale récessive et d'évolution lente.⁹ Le gène est localisé sur le chromosome 2 et code pour une protéine de 184 kDa (appelée ALS2 ou alsine) contenant trois domaines hypothétiques appelés *guanine-nucleotide-exchange factors* (GEF). De petites protéines liantes du GTP de la superfamille RAS agissent comme interrupteurs moléculaires de la transduction du signal, altérant la dynamique du cytosquelette, le trafic intracellulaire et d'autres processus biologiques fondamentaux. La manière dont cette mutation cause la mort sélective des motoneurones reste incertaine.

ÉTRANGLEMENT AXONAL DÛ À LA DÉSORGANISATION DES NEUROFILAMENTS

Cette notion est issue d'études qui ont montré une accumulation anormale de neurofilaments comme marqueurs pathologiques de nombreux cas sporadiques et familiaux de SLA. Les neurofilaments sont les protéines structurales les plus abondantes de nombreux types de motoneurones matures et on a longtemps pensé qu'elles conféraient une vulnérabilité sélective aux neurones à risque dans la maladie. L'assemblage des neurofilaments dans les axones est essentiel pour la détermination d'un diamètre axonal adéquat.¹⁰ Seuls les seconds motoneurones de grands calibres et riches en neurofilaments sont à risque, soit dans la SLA sporadique,¹¹ soit dans la forme résultant de la SOD1 mutée chez la souris.¹²

Des mutations de la variante lourde des neurofilaments ont été identifiées dans 1% d'une population comprenant plus de 1300 cas de SLA.¹³ Pratiquement toutes ces mutations sont le fait de formes sporadiques, suggérant que les neurofilaments constituent un facteur de risque essentiel de ces formes. Par ailleurs, des chercheurs ont découvert qu'une mutation dominante de la variante légère des neurofilaments représente une cause primaire de la neuropathie motrice de Charcot-Marie-Tooth de type II.¹⁴ Ces données concordent pour suggérer que les neurofilaments représentent d'importants facteurs contributifs ou de risque de développement de la maladie.

Une caractéristique qui distingue les motoneurones des autres cellules est leur extrême asymétrie (avec un axone pouvant mesurer plus d'un mètre de long) et leur grand volume (plus de 5000 fois celui d'une cellule commune). Cette taille demande une activité métabolique intense des cellules environnantes dont la fonction est précisément d'assurer la maintenance et la synthèse des composants nécessaires aux motoneurones. Ces composants doivent ensuite être transportés d'abord dans l'axone, puis, via les transports axonaux lent et rapide, vers la synapse. Finalement, le transport rétrograde assuré par la dynéine cytoplasmique permet le retour de composants, tels les facteurs trophiques, vers le corps cellulaire.

On a récemment démontré que deux mutations ponctuelles dominantes dans le gène de la dynéine pouvaient causer une maladie du motoneurone progressive chez la

souris.¹⁵ De manière similaire, une altération du complexe de la dynactine, qui est un activateur de l'activité de la dynéine cytoplasmique des motoneurones postnatals, entraîne une inhibition du transport axonal rétrograde¹⁶ et produit également une maladie du motoneurone à début tardif. Ce mécanisme pathogénique est d'ailleurs retrouvé chez l'être humain. En effet, une forme particulière de maladie du motoneurone débutant par une paralysie des cordes vocales a récemment pu être mise en relation avec une mutation ponctuelle dominante dans la sous-unité p150 de la dynactine.¹⁷

FORMATION D'AGRÉGATS

La présence anormale d'agrégats protéiques, habituellement sous la forme d'inclusions intracellulaires, a été rapportée dans la plupart des maladies neurodégénératives. Les exemples les plus connus sont l'amyloïde et la protéine tau dans la maladie d'Alzheimer, l' α -synucléine dans la maladie de Parkinson et la huntingtine dans la maladie de Huntington. C'est également le cas dans la SLA où des agrégats intracellulaires ont pu être observés à l'examen histopathologique, tant dans des modèles animaux que chez l'être humain.

Il reste à établir dans quelle mesure ces agrégats sont délétères pour les motoneurones ou pour d'autres cellules de la moelle épinière, et, si c'est le cas, par quels mécanismes. Plusieurs scénarios de toxicité potentielle de ces agrégats ont été proposés : biochimie aberrante, perte de fonction de la protéine par dépôt dans les agrégats, déplétion des protéines chaperonnes de conformation, dysfonction du protéasome submergé par la charge des protéines anormalement configurées et difficiles à métaboliser, inhibition de fonction de certaines organelles spécifiques (mitochondries, peroxysomes) par accumulation de protéines anormales sur ou dans ces organelles. Ces agrégats pourraient ainsi être responsables de la conformation anormale de certaines protéines qui les rendrait résistantes à leur dégradation par le protéasome. En fait, la toxicité de ces agrégats demeure encore incertaine et il est possible qu'en réalité ils aient une fonction bénéfique pour l'homéostasie cellulaire par séquestration protectrice des protéines aberrantes.

MORT CELLULAIRE PAR EXCITOTOXICITÉ

La transmission électrique répétitive des motoneurones peut entraîner une mort cellulaire par excitotoxicité en raison d'une mauvaise gestion du glutamate, le neurotransmetteur qui agit au niveau des motoneurones supérieurs et inférieurs. L'excitotoxicité due au glutamate cause une augmentation du calcium intracellulaire via les récepteurs glutamatergiques qui sont perméables au calcium. Le glutamate relâché au niveau des terminaisons présynaptiques induit des potentiels d'action dans les motoneurones par diffusion au travers de la fente synaptique et l'activation de récepteurs spécifiques sur les dendrites des neurones postsynaptiques. Un élément essentiel des mécanismes, qui préviennent une transmission électrique répétitive, est l'évacuation rapide du glutamate synaptique par des trans-

porteurs spécifiques. Cinq types de transporteurs du glutamate sont connus, dont un, le transporteur glial appelé EAAT2, est responsable d'environ 90% du transport glutamatergique des motoneurones.¹⁸ Dans la SLA, les arguments en faveur d'une prise en charge anormale du glutamate proviennent de la mise en évidence d'une augmentation majeure du taux du glutamate dans le liquide céphalorachidien, une anomalie qui est retrouvée chez environ 40% des cas de SLA sporadique.¹⁹ La mesure directe de la capacité de transport du glutamate dans la SLA, montre une diminution marquée dans les régions cérébrales touchées, qui semble résulter d'une perte sévère de la protéine astrogliale EAAT2 (figure 1).²⁰

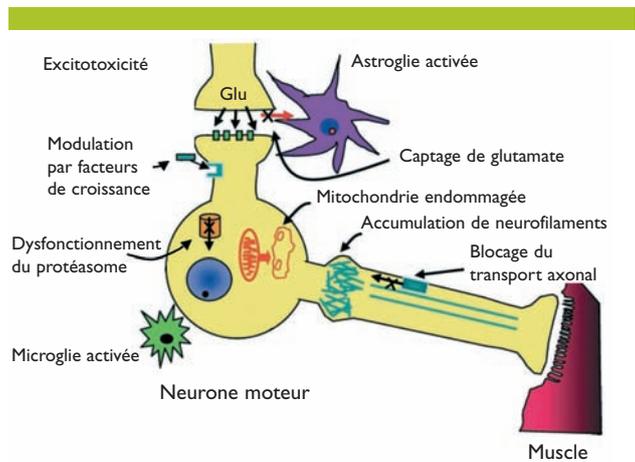


Figure 1. Diagramme illustrant la convergence des multiples mécanismes impliqués dans la dysfonction et la mort du motoneurone dans la SLA

Excitotoxicité par recaptage déficient du glutamate dans les astrocytes ; modulation anormale par les facteurs de croissance IGF-1 et VEGF ; dysfonctionnement du protéasome, activation de la microglie ; altération des mitochondries et désorganisation des neurofilaments responsables d'un blocage du transport axonal rétrograde.

TRAITEMENTS ACTUELS ET FUTURS DE LA SCLÉROSE LATÉRALE AMYOTROPHIQUE

La SLA est une affection complexe dont les causes semblent multiples, ce qui rend aléatoire l'élaboration de stratégies thérapeutiques efficaces. Malgré le nombre considérable de molécules qui ont été testées à ce jour, le riluzole est l'unique agent thérapeutique actuellement approuvé par la FDA aux Etats-Unis et Swissmedic en Suisse (Rilutek®, posologie recommandée : 2x50 mg/j). Le riluzole pourrait ralentir l'évolution de la SLA et améliorer la survie, mais il faut reconnaître que son effet est généralement considéré comme modeste. Des traitements non pharmacologiques, tels que mesures diététiques et soutien respiratoire, ont des effets plus significatifs qu'aucun traitement pharmaceutique actuellement disponible, mais ce type de prise en charge n'influence pas significativement la survie. La plupart des neurologues recommandent un complément en vitamines et antioxydants et peuvent proposer des médicaments tels que la minocycline (tétracycline officiellement indiquée dans l'acné) ou le célécoxib (Célébrex®), qui ont montré une



certaines efficacités chez la souris. Plusieurs études sont actuellement en cours avec ces molécules.

Des traitements utilisant de petites molécules déjà disponibles et approuvées pour d'autres indications pourraient être rapidement entrepris en pratique clinique. Les chercheurs impliqués dans la SLA ont récemment utilisé cette approche. Aux États-Unis, l'Association pour la SLA et le National Institute of Neurological Disorders and Stroke se sont liés et, à l'aide de plusieurs laboratoires, ont testé environ 1040 molécules différentes à ce jour. Les résultats de cette recherche n'ont pas encore été publiés.

En dehors des agents pharmacologiques traditionnels, diverses protéines et acides nucléiques peuvent influencer la maladie. Par exemple, dans des études antérieures, des facteurs de croissance ont été introduits par voie sous-cutanée ou intrathécale. Aucune de ces études ne s'est révélée efficace, peut-être en raison de difficultés à amener l'agent actif directement au contact du tissu cible. Plus récemment, un paradigme utilisant des vecteurs viraux pourrait avoir résolu ce problème. En effet, après injection intramusculaire d'un adénovirus exprimant l'IGF-1 (*insulin-like growth factor-1*), celui-ci est transporté par voie rétrograde jusqu'à la moelle épinière et permet une survie prolongée des souris SLA ainsi traitées. Une étude clinique utilisant une approche similaire chez l'être humain est en attente. L'apport de protéines potentiellement intéressantes par vecteur viral constitue un type de thérapie génique. En fait, l'injection de petits brins d'ARN à effet antisens pouvant bloquer la synthèse de SOD1 s'est montrée capable d'améliorer l'espérance de vie de souris SOD1.^{21,22}

Une stratégie basée sur l'utilisation de cellules souches est activement considérée pour la SLA. Ces cellules pourraient être conditionnées à produire un facteur de croissance, puis injectées ou implantées dans le système nerveux central. Les traitements dits neurorestaurateurs sont basés sur le concept selon lequel la perte d'une fonction neurologique à la suite d'un traumatisme ou d'une affection neurodégénérative pourrait être améliorée par l'introduction de nouvelles cellules qui remplaceraient les neurones perdus et rétabliraient des connexions fonctionnelles entre elles. Toutefois, dans la SLA, il est difficile d'imaginer que les motoneurones transplantés pourraient rétablir des connexions appropriées avec les muscles cibles, alors que les axones moteurs ont besoin de se développer sur une très longue distance pour atteindre leur cible. Une stratégie alternative pour remplacer les longs motoneurones pourrait faire appel au remplacement des cellules non neuronales, car ces cellules ont la capacité d'améliorer la survie des motoneurones exprimant la SOD1.⁶ Une autre approche pourrait consister à stimuler la production de cellules souches endogènes dans le cerveau ou la moelle épinière. En effet, contrairement à une croyance ancienne, le système nerveux central humain adulte garde une certaine capacité de neurogenèse, notamment au niveau de l'hippocampe et

des bulbes olfactifs.²³ Des recherches visant à mieux comprendre les facteurs moléculaires qui gouvernent la production endogène de cellules souches sont en cours.²⁴ Bien que prometteur, on commence seulement à entrevoir le potentiel réel de ces cellules, notamment dans le traitement de maladies neurodégénératives telle la SLA.

En raison de la multiplicité des mécanismes apparemment impliqués dans la pathogénie de la SLA, il apparaît vraisemblable qu'une combinaison de plusieurs approches thérapeutiques, diversifiées et ciblées, serait la plus efficace. Bien que la combinaison idéale de ces approches ne soit pas encore établie de manière définitive, l'amélioration rapide des connaissances relatives aux mécanismes qui sous-tendent la SLA et la mise en évidence de nouvelles mutations causales, suscitent l'espoir qu'un traitement permettant de ralentir la maladie est à portée de main. ■

Implications pratiques

- La SLA est une affection neurodégénérative dévastatrice qui touche sélectivement les motoneurones du système nerveux central et périphérique et aboutit au décès après seulement quelques années d'évolution
- Les mécanismes biologiques et moléculaires qui aboutissent à la mort des motoneurones sont multiples et impliquent, sur un terrain génétiquement modifié, une combinaison de facteurs délétères tels que stress oxydatif par altération de la gestion des radicaux libres, étranglement axonal par désorganisation des neurofilaments, formation d'inclusions protéiques intracellulaires et excitotoxicité glutamatergique
- La complexité de ces mécanismes fait qu'une approche thérapeutique diversifiée est nécessaire, incluant notamment des antioxydants et des agents antiglutamatergiques tels que le riluzole qui représente, actuellement, le seul traitement médicamenteux autorisé et disponible en Suisse
- Des stratégies à visée neurorestauratrice sont à l'étude (cellules souches, facteurs de croissance transportés par vecteur viral, autres formes de thérapie génique) et sont porteuses d'espoir pour le futur

Adresses

Prs Ann Kato, Michel R. Magistris et
Dr Pierre R. Burkhard
Département des neurosciences fondamentales
Faculté de médecine
CMU, 1211 Genève 4
Ann.Kato@unige.ch
Michel.Magistris@hcuge.ch
Pierre.Burkhard@hcuge.ch

Prs Thierry Kuntzer et François J. G. Vingerhoets
Service de neurologie
CHUV, 1011 Lausanne
Thierry.Kuntzer@chuv.ch
Francois.Vingerhoets@chuv.ch

Bibliographie

- 1 Yoshida S, Mulder DW, Kurland LT, et al. Follow-up study on amyotrophic lateral sclerosis in Rochester, Minn., 1925 through 1964. *Neuroepidemiology* 1986;5:61-70.
- 2 Leigh PN, Swash M. Cytoskeletal pathology in motor neuron disease. *Adv Neurol* 1991;56:115-24.
- 3 Gonatas NK, Stieber A, Mourelatos Z, et al. Fragmentation of the Golgi apparatus of motor neurons in amyotrophic lateral sclerosis. *Am J Pathol* 1992;140:731-7.



- 4 Delisle MB, Carpenter S. Neurofibrillary axonal swellings and amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol Sci* 1984; 63:241-50.
- 5 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.
- 6 ** Clement AM, Nguyen MD, Roberts EA, et al. Wild-type non neuronal cells extend survival of SOD1 mutant motor neurons in ALS mice. *Science* 2003;302: 113-7.
- 7 Gong YH, Parsadanian AS, Andreeva A, et al. Restricted expression of G86R Cu/Zn superoxide dismutase in astrocytes results in astrocytosis but does not cause motoneuron degeneration. *J Neurosci* 2000;20: 660-5.
- 8 Lino MM, Schneider C, Caroni P. Accumulation of SOD1 mutants in postnatal motoneurons does not cause motoneuron pathology or motoneuron disease. *J Neurosci* 2002;22:4825-32.
- 9 Yang Y, Hentati A, Deng HX, et al. The gene encoding alsin, a protein with three guanine-nucleotide exchange factor domains, is mutated in a form of recessive amyotrophic lateral sclerosis. *Nat Genet* 2001;29: 160-5.
- 10 Garcia ML, Lobsiger CS, Shah SB, et al. NF-M is an essential target for the myelin-directed «outside-in» signaling cascade that mediates radial axonal growth. *J Cell Biol* 2003;163:1011-20.
- 11 Kawamura Y, Dyck PJ, Shiono M, et al. Morphometric comparison of the vulnerability of peripheral motor and sensory neurons in amyotrophic lateral sclerosis. *J Neuropathol Exp Neurol* 1981;40:667-75.
- 12 Bruijn LI, Becher W, Lee MK, et al. ALS-linked SOD1 mutant G85R mediates damage to astrocytes and promotes rapidly progressive disease with SOD1-containing inclusions. *Neuron* 1997;18:327-38.
- 13 Al-Chalabi A, Andersen PM, Nilsson P, et al. Deletions of the heavy neurofilament subunit tail in amyotrophic lateral sclerosis. *Hum Mol Genet* 1999;8:157-64.
- 14 DeJonghe P, Mersivanova I, Neils E, et al. Further evidence that neurofilament light chain gene mutations can cause Charcot-Marie-Tooth disease type 2E. *Ann Neurol* 2001;49:245-9.
- 15 Hafezparast M, Klocke R, Ruhrberg C, et al. Mutations in dynein link motor neuron degeneration to defects in retrograde transport. *Science* 2003;300: 808-12.
- 16 LaMonte BH, Wallace KE, Holloway BA, et al. Disruption of dynein/dynactin inhibits axonal transport in motor neurons causing late-onset progressive degeneration. *Neuron* 2002;34:715-27.
- 17 Puls I, Jonnakuty C, LaMonte BH, et al. Mutant dynein in motor neuron disease. *Nat Genet* 2003;33: 455-6.
- 18 Rothstein JD, Dykes-Hoberg M, Pardo CA, et al. Knockout of glutamate transporters reveals a major role for astroglial transport in excitotoxicity and clearance of glutamate. *Neuron* 1996;16:675-86.
- 19 Spreux-Varoquaux O, Bensimon G, Lacomblez L, et al. Glutamate levels in cerebrospinal fluid in amyotrophic lateral sclerosis: A reappraisal using a new HPLC method with coulometric detection in a large cohort of patients. *J Neurol Sci* 2002;193:73-8.
- 20 Rothstein JD, Van Kammen M, Levey AI, et al. Selective loss of glial glutamate transporter GLT-1 in amyotrophic lateral sclerosis. *Ann Neurol* 1995;38:73-84.
- 21 * Ralph GS, Radcliffe PA, Day DM, et al. Silencing mutant SOD1 using RNAi protects against neurodegeneration and extends survival in an ALS model. *Nat Med* 2005;9:106-19.
- 22 * Raoul C, Abbas-Terki T, Bensadoun JC, et al. Lentiviral-mediated silencing of SOD1 through RNA interference retards disease onset and progression in a mouse model of ALS. *Nat Med* 2005;11:423-8.
- 23 Alvarez-Buylla A, Garcia-Verdugo JM. Neurogenesis in adult subventricular zone. *J Neurosci* 2002;22:629-34.
- 24 Gage FH. Neurogenesis in the adult brain. *J Neurosci* 2002;22:612-3.
- * à lire
** à lire absolument