

## Un nouveau mécanisme de propagation des agrégations protéiques dans les maladies humaines

Nicolas Offner, Raphael Vazquez, Christian Néri

> La maladie de Huntington est la plus étudiée des maladies liées aux « expansions de polyglutamines ». Ces mutations du gène *HUNTINGTINE* (augmentation des répétitions CAG) entraînent des changements de conformation et de propriétés de la Huntingtine avec en particulier une perte de solubilité de la protéine entière ou des fragments de protéolyse, et des phénomènes d'agrégation. La présence d'agrégats de protéines mal conformées est une caractéristique fréquente des maladies neurodégénératives [1].

Dans leurs travaux récemment publiés dans la revue *Nature Cell Biology*, Ren *et al.* [2] s'intéressent à ces agrégats et s'attachent en particulier à démontrer leur capacité à entraîner l'agrégation de protéines normalement solubles. Ces auteurs ont d'abord montré que des agrégats d'un peptide composé de 44 glutamines (poly-Q-44) pouvaient être internalisés par une grande variété de cellules incubées en leur présence. Les auteurs ont examiné les conséquences de la présence des agrégats poly-Q-44 sur le comportement d'un fragment de la Huntingtine portant 25 glutamines, normalement soluble dans le cytoplasme des cellules, et qui dans cette étude a été associé à un rapporteur fluorescent, la *cyaninin fluorescent protein* (htt-Q25-CFP). Pour cela, les auteurs ont mis en contact les agrégats poly-Q-44 avec des cellules exprimant de façon stable la htt-Q25-CFP. En suivant la fluorescence de la CFP, ils ont noté l'apparition d'un marquage

punctiforme dans les cellules, signe d'un changement de comportement de la htt-Q25-CFP qui, au contact du poly-Q-44 agrégé, forme des agrégats dans lesquels l'on retrouve également le peptide poly-Q-44. Ce résultat n'est pas spécifique au peptide utilisé puisque des agrégats se forment aussi à partir de fragments de la Huntingtine portant 51 glutamines. La capacité d'induction de la formation de nouveaux agrégats est fonction de la longueur des polyglutamines : ainsi, les agrégats portant 18 glutamines n'induisent pas de changement dans la localisation de la htt-Q25-CFP.

Dès lors, la question pouvait être posée de la capacité des agrégats à induire l'agrégation de protéines « hétérologues ». Les auteurs ont répondu de façon claire à cette question en utilisant des agrégats, soit du prion de levure Sup-35, soit du peptide amyloïde A $\beta$ . Aucun de ces peptides n'est capable d'entraîner l'agrégation de la htt-Q25-CFP, alors que les agrégats du prion Sup-35 induisent parfaitement l'agrégation d'un rapporteur Sup-35-GFP. Il n'y a donc pas de possibilités d'induction croisée des agrégats entre différents types protéiques dans ce système.

Enfin, les auteurs ont examiné comment persistait l'agrégation induite lors de l'exposition ponctuelle aux agrégats de poly-Q-44. Pour cela ils ont analysé les générations successives de cellules (80 divisions successives) ; ils ont

Laboratoire de biologie et pathologie du neurone, Centre de psychiatrie et de neurosciences, Inserm U894  
2 ter, rue d'Alésia, 75014 Paris, France.  
[christian.neri@inserm.fr](mailto:christian.neri@inserm.fr)

observé une persistance de l'agrégation des peptides htt-Q25-CFP (dans environ 5 % des cellules en culture), alors même que les peptides poly-Q-44 « initiateurs » sont tellement dilués qu'ils sont indétectables à partir de la génération 20. Ce résultat spectaculaire suggère que les agrégats persistent et sont transmis aux générations cellulaires suivantes. Les auteurs proposent qu'un mécanisme existe assurant une répartition asymétrique des agrégats pendant la mitose, ce qui expliquerait la présence d'une population numériquement faible mais constante de cellules qui en héritent.

### Implications pour la maladie de Huntington

Cette étude démontre la perméabilité des membranes cellulaires aux agrégats de protéines mal conformées. Il reste à savoir si les modalités de transmission des agrégats observés *in vitro* dans cette étude pourraient représenter un mécanisme potentiel d'extension de la pathologie cellulaire *in vivo*.

Pour que ce phénomène ait une importance réelle dans la physiopathologie de la maladie de Huntington, plusieurs questions doivent être résolues : tout d'abord il faut comprendre le mécanisme de pénétration des agrégats dans la cellule, inconnu à l'heure actuelle. Ensuite, un prérequis est la présence des agrégats dans le milieu extracellulaire. En effet, la simple mise en contact avec des cellules exprimant un fragment htt-Q71 ne suffit pas à induire une agrégation ; il faut

que ces cellules soient lysées, que les agrégats ht-Q71 soient relargués dans le milieu pour observer une induction de la formation des agrégats dans les cellules voisines. Enfin le rôle précis des agrégats dans la pathologie reste à élucider. Initialement considérés comme toxiques, ils pourraient en fait avoir des propriétés protectrices en séquestrant des protéines mal conformées et toxiques. Plusieurs études indiquent dans le cas de la maladie de Huntington, un rôle important de fragment solubles toxiques [3, 4] montrant que la toxicité ne repose pas que sur la présence d'agrégats. Cette étude ouvre donc des pistes intéressantes pour la compréhension des mécanismes de la

maladie de Huntington mais également de l'ensemble des pathologies humaines caractérisées par des agrégations protéiques. Ainsi, comme *médecine sciences en a* récemment fait état [5], une étude récente [6] montre la propagation d'agrégats qui contiennent l' $\alpha$ -synucléine à l'intérieur d'un greffon sain chez des patients atteints de maladie de Parkinson, ce qui suggère l'existence d'un mécanisme de propagation des agrégats similaire à celui décrit par Ren et ses collègues [2]. ♦

### Propagation of polyglutamine aggregates in normal cells

#### CONFLIT D'INTÉRÊTS

Les auteurs déclarent n'avoir aucun conflit d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.

#### RÉFÉRENCES

1. Herczenik E, Gebbink MF. Molecular and cellular aspects of protein misfolding and disease. *FASEB J* 2008 ; 22 : 2115-33.
2. Ren PH, Lauckner JE, Kachirskaja I, et al. Cytoplasmic penetration and persistent infection of mammalian cells by polyglutamine aggregates. *Nat Cell Biol* 2009 ; 11 : 219-25.
3. Luo S, Mizuta H, Rubinsztein DC. p21-activated kinase 1 promotes soluble mutant huntingtin self-interaction and enhances toxicity. *Hum Mol Genet* 2008 ; 17 : 895-905.
4. Zhang H, Li Q, Graham RK, et al. Full length mutant huntingtin is required for altered  $Ca^{2+}$  signaling and apoptosis of striatal neurons in the YAC mouse model of Huntington's disease. *Neurobiol Dis* 2008 ; 31 : 80-8.
5. Lelan F, Damier P. Les neurones dopaminergiques greffés dans la maladie de Parkinson sont-ils à leur tour atteints par le processus dégénératif ? *Med Sci (Paris)* 2009 ; 25 : 15-6.
6. Li JY, Englund E, Holton JL, et al. Lewy bodies in grafted neurons in subjects with Parkinson's disease suggest host-to-graft disease propagation. *Nat Med* 2008 ; 14 : 501-3.

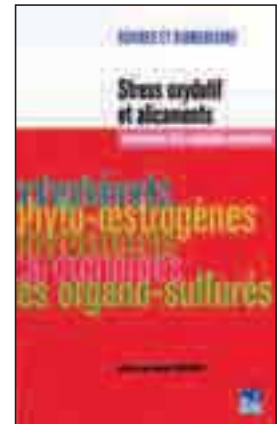
## Collection SCIENCE ET BIOMÉDECINE



ISBN : 2-84254-107-3 64 pages



ISBN : 2-84254-108-1 80 pages



ISBN : 2-84254-111-1 86 pages

### Bon de commande

À retourner à EDK, 2, rue Troyon - 92316 Sèvres Cedex  
Tél. : 01 55 64 13 93 - Fax : 01 55 64 13 94 - E-mail : edk@edk.fr

NOM : ..... Prénom : .....

Adresse : .....

Code postal : ..... Ville : .....

Pays : .....

Fonction : .....

Je souhaite recevoir l'ouvrage **Les oligo-éléments** : 10 € + 3 € de port = **13 € TTC**

Je souhaite recevoir l'ouvrage **Acides gras, acides aminés et peptides** : 12 € + 3 € de port = **15 € TTC**

Je souhaite recevoir l'ouvrage **Stress oxydatif et alicaments** : 14 € + 3 € de port = **17 € TTC**

en ..... exemplaire, soit un total de ..... €

Par chèque, à l'ordre de **EDK**

Par carte bancaire :  Visa  Eurocard/Mastercard

Carte n° | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

Signature :

Date d'expiration : | | | | | | | |

N° de contrôle au dos de la carte : | | | |