RÉFÉRENCES

8. Cechova S, Zeng Q, Billaud M, et al. Loss of collectrin, an Angiotensin-converting enzyme 2 homolog, uncouples endothelial nitric oxide synthase and causes hypertension and vascular dysfunction. *Circulation* 2013 ; 128 : 1770-80.
9. Hyndman KA, Boesen EI, Elmarakby AA, et al. Renal collecting duct NOS1 maintains fluid-electrolyte homeostasis and blood pressure. *Hypertension* 2013 ; 62 : 91-8.
10. Egan BM. Collectrin, an x-linked, angiotensin converting enzyme 2 homolog, causes hypertension in a rat strain through gene-gene and gene-environment interactions: relevance to human hypertension. *Circulation* 2013 ; 128 : 1727-8.
11. Michel JB. Système rénine-angiotensine et remodelage vasculaire. *Med Sci (Paris)* 2004 ; 20 : 409-13.
12. Buléon M, Mehrenberger M, Pécher C, et al. Bradykinine et néphroprotection. Pourquoi ? Comment ? Perspectives. *Med Sci (Paris)* 2007 ; 23 : 1141-7.
13. Billaud M, Straub AC. Un nouveau venu dans la régulation du monoxyde d'azote endothélial : l'hémoglobine alpha. *Med Sci (Paris)* 2013 ; 29 : 471-3.

NOUVELLE

Des maladies à prions à la maladie d'Alzheimer

Une cible thérapeutique commune, PDK1

Mathéa Pietri¹, Aurélie Alleaume-Butaux¹, Jean-Marie Launay^{2,3}, Odile Kellermann¹, Benoit Schneider¹

¹Université Paris Descartes, Inserm UMR-S 747, Sorbonne Paris Cité, 45, rue des Saints-Pères, 75006 Paris, France ;

²AP-HP, service de biochimie, Inserm UMR-S 942, 45, rue des Saints-Pères, 75006 Paris, France ;

³Pharma research department, Hoffmann La Roche, Bâle, Suisse.

benoit.schneider@parisdescartes.fr

► Les maladies à prions forment un ensemble de maladies neurodégénératives dont l'évolution est toujours fatale. Ces maladies sont caractérisées par l'accumulation dans le cerveau de protéines pathologiques anormalement conformées, nommées protéine prion scrapie (PrP^{Sc}). C'est la conversion transconformationnelle d'une protéine endogène de l'hôte, la protéine prion cellulaire (PrP^C), en PrP^{Sc} qui est à l'origine des maladies à prions. La PrP^C est une sialoglycoprotéine ancrée à la membrane plasmique via un groupement glycosylphosphatidylinositol, qui, en tant que récepteur ou corécepteur, joue un rôle multifacette dans la signalisation cellulaire [1, 2]. Le clivage de la PrP^C par des α -sécrétases, entre les acides aminés 111 et 112, libère une forme amino-terminale tronquée qui n'est plus convertible en PrP^{Sc} et exerce un effet dominant négatif sur la réplication de la PrP^{Sc} [3]. Dans la famille des α -sécrétases, la métalloprotéase TACE (TNF α [tumor necrosis factor] converting enzyme ou ADAM17) catalyse le clivage de la PrP^C [4] et exerce un rôle neuroprotecteur vis-à-vis des maladies à prions. La diminution progressive de la quantité de PrP^C tronquée dans le cerveau des souris infectées par les prions

suggère qu'un défaut d'activité TACE est associé à la progression de la maladie [5]. Les mécanismes à l'origine du déficit d'activité TACE dans les maladies à prions étaient totalement inconnus. Nos travaux sur la dégénérescence neuronale induite par l'infection à prions ont permis de dévoiler un nouveau mécanisme de régulation de TACE, et de comprendre l'origine du défaut d'activité TACE dans les neurones infectés par la PrP^{Sc} [6].

L'infection par les prions provoque l'internalisation de TACE et donc la perte de son activité de clivage

Dans les neurones non infectés, TACE est présente à la membrane plasmique, où elle catalyse le clivage de la PrP^C, mais aussi d'autres substrats comme les récepteurs de type 1 au facteur inflammatoire TNF α (TNFR1), ce qui confère aux neurones une sensibilité « physiologique » au TNF α . L'infection de la lignée neuronale murine 1C11, ou de cultures primaires de neurones en grain du cervelet, par la PrP^{Sc} délocalise TACE de la membrane plasmique vers des microvésicules enrichies en cavéoline de type 1 (cav-1), où TACE est internalisée (Figure 1). La PrP^{Sc} interfère donc avec les mécanismes de contrôle du

trafic de TACE. L'internalisation de TACE découple l' α -sécrétase de ses substrats, dont TNFR1 et la PrP^C. L'absence d'activité TACE α -sécrétase à la membrane plasmique empêche le clivage de TNFR1 et la libération de TNFR1 soluble (sTNFR1) dans le surnageant de culture des cellules infectées. L'augmentation (x 3) de la quantité de TNFR1 à la surface cellulaire rend les neurones infectés plus sensibles aux effets toxiques du TNF α . Quant à la perte du clivage de la PrP^C en sa forme amino-terminale tronquée, elle favorise la réplication de la PrP^{Sc} dans les neurones infectés. L'internalisation et, en conséquence, la perte d'activité TACE induites par la PrP^{Sc} ont aussi été observées *in vivo*. Dans les souris infectées par les prions, l'accumulation de TNFR1 dans le cervelet et la diminution de sTNFR1 dans le liquide céphalo-rachidien (LCR) sont corrélées à l'augmentation des dépôts de PrP^{Sc}.

La suractivation de la kinase PDK1 est responsable de l'internalisation de TACE dans les neurones infectés par les prions

In vitro, dans les neurones infectés, l'internalisation de TACE résulte de

Figure 1. Comment l'inhibition de PDK1 protège-t-elle de la neurodégénérescence associée aux maladies à prions et à la maladie d'Alzheimer ? A. En situation pathologique (maladies à prions, maladie d'Alzheimer), la suractivation de PDK1 dans les neurones provoque l'internalisation de l' α -sécrétase TACE. Le défaut de clivage par TACE participe à la neurodégénérescence en favorisant la formation de PrP^{Sc}, de peptides Aβ et une hypersensibilité au TNFα. B. L'inhibition de PDK1 permet de réadres-

ser TACE à la surface des neurones et de restaurer ses clivages neuroprotecteurs. TACE diminue l'accumulation de PrP^{Sc}, la production d'Aβ et restaure une sensibilité « physiologique » au TNFα.

la suractivation (x 3) d'une kinase, la *3-phosphoinositide-dependent-kinase-1* (PDK1). La seule inhibition de PDK1 par un inhibiteur pharmacologique (BX912) permet de rediriger TACE, internalisée dans les microvésicules riches en cav-1 vers la membrane plasmique (Figure 1). La relocalisation de TACE à la surface cellulaire permet alors de rétablir l'activité neuroprotectrice de l'enzyme. Le clivage de la PrP^C en sa forme amino-terminale tronquée non convertible en PrP^{Sc} est rétabli, ce qui limite l'accumulation des prions pathogènes. L'inhibition de PDK1 restaure également le clivage de TNFR1 en sTNFR1, permettant aux cellules infectées de retrouver une sensibilité normale au TNFα.

Inhiber PDK1 permet de lutter contre les maladies à prions

L'enjeu a ensuite été d'évaluer si PDK1 pouvait être une cible thérapeutique dans les maladies à prions. Chez les souris infectées, l'inactivation de PDK1 par BX912 ou par interférence ARN (siARN) allonge significativement la durée de vie des animaux. Des tests biochimiques révèlent une protection des neurones du

cervelet contre la neurodégénérescence, et des tests comportementaux une réduction des déficits moteurs. La diminution des dépôts de PrP^{Sc} dans le cerveau et l'augmentation de sTNFR1 dans le LCR des souris infectées démontrent que l'effet bénéfique induit par l'inhibition de PDK1 est associé à un rétablissement de l'activité de clivage TACE α -sécrétase.

Les maladies à prions et la maladie d'Alzheimer partagent des mécanismes communs de neurodégénérescence : une même cible thérapeutique...

Dans la maladie d'Alzheimer, un défaut d'activité TACE α -sécrétase pourrait aussi contribuer à l'accumulation des peptides neurotoxiques Aβ (Aβ40 et Aβ42) et à la progression de la maladie [7]. Les peptides Aβ sont produits à partir de la protéine précurseur des peptides amyloïdes (APP) par l'action consécutive des β - et γ -sécrétases [8], alors que le clivage de APP entre les acides aminés 687 et 688 par l' α -sécrétase TACE empêche la formation des peptides Aβ et permet la libération du fragment soluble neuroprotecteur sAPPα. Des quantités faibles de sAPPα

dans le LCR des patients souffrant de la maladie d'Alzheimer plaident en faveur d'un déficit d'activité TACE [9].

À l'instar des résultats obtenus avec les neurones infectés par les prions, nos travaux *in vitro* et *in vivo* ont permis de mettre en évidence une augmentation de l'activité PDK1 associée à l'internalisation de TACE dans les neurones « Alzheimer », c'est-à-dire des neurones de souris affectés par les dépôts de peptides Aβ [6] (Figure 1). Le défaut d'activité TACE à la surface de ces neurones amplifie la production des peptides neurotoxiques Aβ et rend les neurones très vulnérables à la toxicité du TNFα.

Comme nous l'avons décrit ci-dessus pour l'infection par les prions, l'inhibition de PDK1 par BX912 ou par un siARN dans les neurones « Alzheimer » permet de relocaliser TACE à la membrane plasmique, ce qui rétablit le clivage neuroprotecteur de APP en sAPPα et limite la production des peptides neurotoxiques Aβ40/42 (Figure 1). L'inhibition de PDK1 dans trois modèles de souris Alzheimer (Tg2576, 3xTg-AD, 5xTg-AD) permet de contrecarrer les déficits cognitifs et de mémoire associés à la maladie d'Alzheimer.