

Protéine cellulaire du prion : au-delà des encéphalopathies spongiformes

Luc Dupuis, Jean-Philippe Loeffler

EA 3433,
Laboratoire de signalisations
moléculaires et
neurodégénérescence,
Faculté de médecine,
4, rue Blaise-Pascal,
67000 Strasbourg, France
[loeffler@neurochem.
u-strasbg.fr](mailto:loeffler@neurochem.u-strasbg.fr)



> Les maladies à prion, ou encéphalopathies spongiformes subaiguës transmissibles (ESST), sont à la lisière des maladies génétiques et des maladies infectieuses. Le développement d'une maladie à prion nécessite l'expression d'une protéine normale de la cellule, appelée protéine du prion (PrP^C, C pour cellulaire), l'inactivation chez la souris du gène codant pour PrP^C entraînant en effet une résistance des animaux aux prions [1]. Quel est le rôle de PrP^C au cours des ESST? PrP^C est progressivement convertie au cours de la maladie en une forme anormale, PrP^{Sc} (Sc pour scrapie), insoluble et résistante aux protéases, dont de nombreux indices expérimentaux suggèrent qu'elle constitue à elle seule la particule infectieuse prionique [2]. De plus, l'existence, dans des cas de maladies à prion familiales, de mutations dans le gène codant la protéine PrP^C renforce encore le lien entre PrP^C et maladies à prion.

L'implication de PrP^C dans les ESST suggère qu'elle pourrait intervenir lors d'autres pathologies neurodégénératives. Plusieurs groupes ont ainsi étudié systématiquement les niveaux de PrP^C chez des patients atteints de maladies d'Alzheimer ou de Parkinson (Tableau 1). De façon générale, il semble que ces maladies neurodégénératives soient caractérisées par une augmentation générale des niveaux de PrP^C [3]. On observe ainsi un enrichissement en PrP^C dans les plaques séniles de patients atteints de maladie d'Alzheimer [4], ainsi que dans les neurites dystrophiques de ces mêmes patients, ces deux types de structure étant caractéristiques de la maladie d'Alzheimer. Cette observation semble relativement spécifique, aucune immunoréactivité de PrP^C n'étant retrouvée dans d'autres types d'inclusions cellulaires comme les corps de Lewy ou de Bunina.

Quelle est la fonction de cette augmentation d'expression de PrP^C dans ce contexte de neurodégénérescence? La réponse à cette question ne peut encore être définitive. En effet, la fonction cellulaire de PrP^C reste encore largement débattue, bien que son extrême conservation évolutive atteste de son importance (→). Ainsi, les souris invalidées pour PrP^C ne présentent pas de phénotype majeur [1]. PrP^C est une protéine essentiellement exprimée dans le système nerveux central et particulièrement au niveau des terminaisons synaptiques [5]. Il semble acquis qu'elle lie le cuivre [6], ce qui lui conférerait une activité antioxydante ou un rôle dans les mouvements cellulaires du cuivre [7]. Par ailleurs, un rôle lui a été attribué dans le contrôle de la survie neuronale, peut-être par l'activation de voies de transduction neuroprotectrices [8-10]. D'autres auteurs montrent que PrP^C pourrait dans certaines conditions être au contraire proapoptotique [11]. Quelle que soit la fonction exacte de PrP^C, l'augmentation de son expression au cours des maladies neurodégénératives apparaît comme une réponse physiologique (neuroprotectrice?) possible à une situation de stress cellulaire. Parmi l'ensemble des pathologies neurodégénératives étudiées, la sclérose latérale amyotrophique (SLA) fait exception en présentant une régulation de l'expression de PrP^C opposée aux autres maladies neurodégénératives. Deux études indépendantes arrivent en effet à cette conclusion. Notre équipe a montré que les

(→) m/s
2002, n° 12,
p. 1267

Pathologie	Variation de PrP ^C	Observations	Références
Sclérose latérale amyotrophique	–	Perte de PrP ^C dans les motoneurones	[3, 12]
Maladie de Parkinson	+		[3]
Maladie d'Alzheimer	+	PrP ^C dans les plaques séniles	[3, 4]
Dénervation neurogène	0/+	Pas de changement de PrP ^C dans la moelle épinière; induction dans le muscle	[13, 14]
Myosites à inclusion	+		[15]
Polymyosites	+		[14]

Tableau 1. Pathologies impliquant la protéine PrP^C.

niveaux d'expression de PrP^C sont diminués, tant en ce qui concerne l'ARNm que la protéine, dans un modèle de souris porteuses d'une mutation de la SOD (superoxyde dismutase-1) identique à celle retrouvée dans certaines formes de SLA. Cette réduction de PrP^C ne s'accompagne pas d'une accumulation de PrP résistante aux protéases. Elle est spécifique de la mutation SOD1, car elle n'est pas retrouvée chez des souris surexprimant la forme sauvage de la SOD1 [12]. Enfin, la répression de PrP^C n'est pas dépendante de phénomènes de dénervation: en effet, elle n'est pas retrouvée dans la moelle lombaire de souris dont le nerf sciatique a été sectionné [13]. L'équipe de Budka a récemment confirmé nos observations réalisées chez la souris auprès de patients atteints de SLA [3]: il existe, par rapport à des témoins, une diminution significative des niveaux de PrP^C dans 9 cas. La SLA est donc un cas particulier parmi les maladies neurodégénératives.

La diminution d'expression de PrP^C contribue-t-elle à la neurodégénérescence au cours de la SLA ? Une manière de répondre à cette question serait de croiser des modèles animaux de SLA porteurs de mutations SOD1 avec des animaux issus de lignées transgéniques exprimant des niveaux variés de PrP^C. Ces études devraient permettre de déterminer directement si la protéine PrP^C possède un rôle neuroprotecteur *in vivo*. L'observation inattendue d'une régulation négative de PrP^C dans la SLA suggère que la protéine PrP^C est susceptible de jouer un rôle dans la physiopathologie de maladies neurodégénératives autres que les formes génétiques ou transmissibles des maladies à prion. L'expression de cette protéine n'est cependant pas restreinte au système nerveux central; la protéine PrP^C est retrouvée dans de nombreux tissus, et en particulier dans le muscle squelettique.

Des études récentes suggèrent d'ailleurs que cette protéine PrP^C pourrait également jouer un rôle dans différentes maladies neuromusculaires. Ainsi, les niveaux de PrP^C sont nettement augmentés dans certains cas sporadiques de

myosites à inclusion, de polymyosites et de dénervations neurogènes [14, 15]. Ces résultats sont parfaitement cohérents avec nos propres données montrant que l'expression de PrP^C est nettement augmentée dans le muscle gastrocnémien de souris après section du nerf sciatique, montrant que le gène codant pour la PrP^C est un gène de réponse à la dénervation. Une telle augmentation de PrP^C dans le tissu musculaire est susceptible d'être délétère: en effet, les premières lignées de souris transgéniques surexprimant PrP^C présentaient un phénotype neuromusculaire très accentué, caractérisé notamment par une nécrose du tissu musculaire et une neuropathie démyélinisante [16]. De plus, la surexpression d'un mutant insertionnel de PrP^C associé à des formes familiales d'ESST produit une myopathie primaire [17], montrant ainsi que les fonctions potentielles de PrP^C ne sont pas restreintes au système nerveux central.

La protéine PrP^C, initialement reconnue comme un déterminant des maladies à prion, est donc vraisemblablement beaucoup plus que le vecteur ou le support endogène de ces pathologies. Elle semble aussi être un acteur majeur de voies de transduction potentiellement importantes dans la survie neuronale, ce qui explique son implication générale dans de nombreuses pathologies neurodégénératives, mais aussi musculaires. Il reste cependant à élucider quelles pourraient être la (ou les) fonction(s) cellulaire(s) contrôlée(s) par PrP^C. Parmi celles-ci, on peut évoquer une fonction mitochondriale. La contribution de la mitochondrie aux pathologies neurodégénératives est maintenant bien établie dans les maladies d'Alzheimer et de Parkinson, ainsi que dans la SLA, et il est intéressant de noter que l'un des principaux effets de l'inactivation du gène de la PrP^C est une altération du nombre et de la morphologie des mitochondries [18]. La protéine PrP^C pourrait donc être l'un des chaînons manquants de la régulation extracellulaire de la biogénèse et du fonctionnement mitochondrial. On comprend dès lors les conséquences

d'une modification même minime de sa structure ou de son expression. ♦

Cellular prion protein: more than what beyond spongiform encephalopathies

REMERCIEMENTS

Les auteurs remercient le GIS pour son soutien financier.

RÉFÉRENCES

1. Bueler H, Fischer M, Lang Y, et al. Normal development and behaviour of mice lacking the neuronal cell-surface PrP protein. *Nature* 1992; 356: 577-82.
2. Prusiner SB, Scott MR, De Armond SJ, Cohen FE. Prion protein biology. *Cell* 1998; 93: 337-48.
3. Kovacs G, Zerbi P, Voigtlander T, et al. The prion protein in human neurodegenerative disorders. *Neurosci Lett* 2002; 329: 269.
4. Ferrer I, Blanco R, Carmona M, et al. Prion protein expression in senile plaques in Alzheimer's disease. *Acta Neuropathol (Berl)* 2001; 101: 49-56.
5. Herms J, Tings T, Gall S, et al. Evidence of presynaptic location and function of the prion protein. *J Neurosci* 1999; 19: 8866-75.
6. Brown DR, Qin K, Herms JW, et al. The cellular prion protein binds copper *in vivo*. *Nature* 1997; 390: 684-7.
7. Brown DR. Prion and prejudice: normal protein and the synapse. *Trends Neurosci* 2001; 24: 85-90.
8. Mouillet-Richard S, Ermonval M, Chebassier C, et al. Signal transduction through prion protein. *Science* 2000; 289: 1925-8.
9. Kuwahara C, Takeuchi AM, Nishimura T, et al. Prions prevent neuronal cell-line death. *Nature* 1999; 400: 225-6.



10. Bounhar Y, Zhang Y, Goodyer CG, LeBlanc A. Prion protein protects human neurons against Bax-mediated apoptosis. *J Biol Chem* 2001; 276: 39145-9.
11. Paitel E, Fahraeus R, Checler F. Cellular prion protein sensitizes neurons to apoptotic stimuli through Mdm2-regulated and P53-dependent caspase 3-like activation. *J Biol Chem* 2003; 278: 10061-6.
12. Dupuis L, Mbebi C, Gonzalez de Aguilar JL, et al. Loss of prion protein in a transgenic model of amyotrophic lateral sclerosis. *Mol Cell Neurosci* 2002; 19: 216-24.
13. Dupuis L, Di Scala F, Gonzalez de Aguilar JL, Rene F, De Tapia M, Loeffler JP. Denervation is not the primary cause of prion protein downregulation occurring in the spinal cord of a transgenic model of amyotrophic lateral sclerosis. *Ann NY Acad Sci* 2002; 973: 116-9.
14. Zanusso G, Vattemi G, Ferrari S, et al. Increased expression of the normal cellular isoform of prion protein in inclusion-body myositis, inflammatory myopathies and denervation atrophy. *Brain Pathol* 2001; 11: 182-9.
15. Lampe JB, Walter MC, Reichmann H. Neurodegeneration-associated proteins and inflammation in sporadic inclusion-body myositis. *Adv Exp Med Biol* 2001; 487: 219-28.
16. Westaway D, DeArmond SJ, Cayetano-Canlas J, et al. Degeneration of skeletal muscle, peripheral nerves, and the central nervous system in transgenic mice overexpressing wild-type prion proteins. *Cell* 1994; 76: 117-29.
17. Chiesa R, Pestronk A, Schmidt RE, et al. Primary myopathy and accumulation of PrPSc-like molecules in peripheral tissues of transgenic mice expressing a prion protein insertional mutation. *Neurobiol Dis* 2001; 8: 279-88.
18. Miele G, Jeffrey M, Turnbull D, Manson J, Clinton M. Ablation of cellular prion protein expression affects mitochondrial numbers and morphology. *Biochem Biophys Res Commun* 2002; 291: 372-7.

NOUVELLE

Équations de la soudure épithéliale

Raphaël Rousset, Luis Almeida, Stéphane Noselli

> La réparation tissulaire, en particulier la fermeture des plaies, est un acte réflexe des tissus permettant d'assurer leur continuité et la défense face aux infections [1]. L'imperfection notoire de la réparation se manifeste par l'apparition de cicatrices d'aspect peu esthétique. De multiples stratégies, le plus souvent empiriques, ont été élaborées au fil du temps pour tendre vers la cicatrisation parfaite (c'est-à-dire rapide et sans trace), mais le remède miracle reste à découvrir. Une condition importante pour l'élaboration de traitements efficaces est le développement de modèles animaux offrant un large éventail d'approches et de méthodologies. L'un de ces modèles est la fermeture dorsale (FD) de l'embryon de drosophile. La FD représente une étape clé de l'embryogenèse au cours de laquelle la région

dorsale de l'embryon, occupée par l'amnioséreuse, est recouverte par deux feuillets épithéliaux migrant l'un vers l'autre (Figure 1A) [2, 3]. En l'espace de 2 heures, ils se rejoignent au niveau de la ligne dorsale et fusionnent parfaitement. Vu de dessus, le rapprochement des deux marges de l'ectoderme en cours de migration peut être comparé au clignement d'un œil dont les coins (canthus) se fermentaient avant le centre selon un processus de type «fermeture éclair» (zipping). De façon intéressante, ce processus naturel de soudure épithéliale peut être assimilé à une cicatrisation programmée au cours du développement [4, 5]. L'étude génétique, moléculaire et cellulaire de la FD a permis d'identifier trois structures essentielles à ce processus: l'amnioséreuse, l'ectoderme latéral et, délimitant ces deux tissus, la marge de

R. Rousset, S. Noselli:
Institut de Recherches
Signalisation, Biologie du
Développement et Cancer,
Cnrs UMR 6543, Université de
Nice-Sophia Antipolis,
Centre de Biochimie, Parc
Valrose, 06108 Nice Cedex 2,
France.
L. Almeida: Laboratoire J. A.
Dieudonné, Cnrs UMR 6621,
Parc Valrose, 06108 Nice
Cedex 2, France.
noselli@unice.fr

l'ectoderme en migration (Figure 1A) [2, 3]. Celle-ci est notamment caractérisée par la présence d'un câble riche en actine qui relie chaque cellule [6], ainsi que d'extensions du cytosquelette (filopodes, lamellipodes) importantes pour la suture des marges [7]. Cependant, la contribution relative de ces trois structures au mouvement coordonné de la FD est totalement inconnue. Afin de mieux comprendre les forces et tensions mises