



contrôle de la douleur. De plus, les hormones sexuelles ont très probablement un rôle à jouer sur les mécanismes excitateurs et inhibiteurs de la douleur. La testostérone aurait un rôle protecteur, rôle qui serait d'ailleurs phylogénétiquement conservé, car la testostérone est hypoalgésique non seulement chez les mammifères, mais également chez certains oiseaux [9]. Les hormones sexuelles femelles, pour leur part, auraient un effet modulateur sur les mécanismes inhibiteurs de la douleur. On peut donc croire que certaines pathologies qui s'accompagnent de douleur chronique sont reliées à des déficiences hormonales produisant des déficiences de mécanismes de freinage de la douleur.

Nous pouvons donc imaginer que, dans un futur pas très lointain, un médecin devra non seulement évaluer les mécanismes excitateurs de la douleur chez un patient atteint de douleur chronique mais également l'état hormonal de la personne. Nous ne sommes peut-être plus très loin des analgésiques roses ou bleus ! ♦

### Is pain sexist? Endogenous pain mechanisms and sex hormones

#### RÉFÉRENCES

1. Riley JL III, Robinson ME, Wise EA, et al. Sex differences in the perception of noxious experimental stimuli: a meta-analysis. *Pain* 1998 ; 74 : 181-7.
2. Merskey H, Bogduk N. *Classification of chronic pain: descriptions of chronic pain syndromes and definitions of pain terms*, 2<sup>nd</sup> ed. Seattle : IASP Press, 1994 : 240 p.
3. Gaumond I, Arsenault P, Marchand S. The role of sex hormones on formalin-induced nociceptive responses. *Brain Res* 2002 ; 958 : 139-45.
4. Gaumond I, Arsenault P, Marchand S. Specificity of female and male sex hormones on excitatory and inhibitory phases of formalin-induced nociceptive responses. *Brain Res* 2005 ; 1052 : 105-11.
5. Wolfe F, Ross K, Anderson J, Russell IJ. Aspects of fibromyalgia in the general population: sex, pain threshold, and fibromyalgia symptoms. *J. Rheumatol* 1995 ; 22 : 151-6.
6. Marchand S, Arsenault P. Spatial summation for pain perception: interaction of inhibitory and excitatory mechanisms. *Pain* 2002 ; 95 : 201-6.
7. Julien N, Goffaux P, Arsenault P, Marchand S. Widespread pain in fibromyalgia is related to a deficit of endogenous pain inhibition. *Pain* 2005 ; 114 : 295-302.
8. Julien N, Marchand S. Endogenous pain inhibitory systems activated by spatial summation are opioid-mediated. *Neurosci Lett* 2006 ; 401 : 256-60.
9. Hau M, Dominguez OA, Evrard HC. Testosterone reduces responsiveness to nociceptive stimuli in a wild bird. *Horm Behav* 2004 ; 46 : 165-70.

## NOUVELLE

### La protéine prion ne se fait pas prier pour faire des agrégats moléculaires

Kevin Goggin, Xavier Roucou



Département de Biochimie, Faculté de Médecine,  
Université de Sherbrooke,  
3001 12<sup>e</sup> Avenue Nord, Sherbrooke (Québec),  
J1H 5N4 Canada.  
xavier.roucou@usherbrooke.ca

► La protéine prion (PrP) a mauvaise réputation. Il faut dire que les résultats des recherches scientifiques autant que les événements des actualités où elle se trouve mêlée, lui sont rarement favorables. En effet, elle exerce un rôle central dans l'apparition et la propagation de maladies neurodégénératives infectieuses appelées encéphalopathies spongiformes subaiguës transmissibles (ESSTs), ou encore maladies à prions [1]. Ces maladies affectent aussi bien les animaux que les hommes. La tremblante du mouton et de la chèvre, ainsi que l'encéphalopathie spongiforme bovine (ou vache folle) en sont quelques exemples chez les animaux. Chez l'homme, il existe trois catégories d'ESST [1]. Les formes sporadiques représentent environ 85 %, et incluent la maladie de Creutzfeldt-Jakob et le syndrome d'insomnie fatale. Les formes génétiques ou familiales sont associées à des mutations dans le gène *Prnp* qui code pour PrP. Il existe aussi des formes

familiales de Creutzfeldt-Jakob et d'insomnies fatales. La troisième catégorie, qui a le moins d'incidence mais qui est la plus médiatisée, inclut des ESST transmises à la suite de l'ingestion de viandes animales contaminées (maladie variante de Creutzfeldt-Jakob), de pratiques neurochirurgicales utilisant des instruments contaminés ou encore de rituels cannibales [1].

Les ESST sont caractérisées par l'accumulation dans le cerveau d'une forme anormale de la protéine. Par souci de simplification, cette forme associée à la maladie est souvent appelée « Scrapie » (PrP<sup>Sc</sup>), terme anglais qui désigne la maladie de la tremblante. Contrairement à la forme normale de PrP appelée forme cellulaire ou PrP<sup>C</sup>, PrP<sup>Sc</sup> possède une structure qui lui confère des caractéristiques biochimiques uniques et totalement opposées à celles de PrP<sup>C</sup> [2]. PrP<sup>Sc</sup> est présente dans des agrégats

extracellulaires insolubles dans des détergents non-ioniques ; par opposition, PrP<sup>C</sup> ne forme pas d'agrégats et est soluble. En général, les agrégats constitués de PrP<sup>Sc</sup> sont aussi résistants à un traitement protéolytique. Cette propriété est d'ailleurs utilisée pour diagnostiquer *post-mortem* la pathologie de manière irréfutable. Outre la formation de ces agrégats moléculaires, les ESST sont aussi caractérisées par l'apparition de vacuoles cytoplasmiques qui donnent un aspect spongiforme au cerveau, et par la mort prématurée des neurones. Actuellement, l'issue des ESST est toujours fatale.

Les agents infectieux responsables de la transmission des ESST, et que l'on appelle prions, ne sont autres que des agrégats moléculaires de PrP<sup>Sc</sup>. Et l'on sait désormais que les particules les plus infectieuses sont composées d'agrégats de 14 à 28 molécules de PrP<sup>Sc</sup> [3]. Comme tout agent infectieux, PrP<sup>Sc</sup> a la capacité de se répliquer. Sa stratégie, qui consiste à inte-

ragir avec PrP<sup>C</sup> pour la contraindre à adopter la conformation PrP<sup>Sc</sup> (Figure 1), est très rare dans le monde vivant.

L'histoire des travaux qui a mené à l'identification de PrP<sup>Sc</sup> comme étant l'agent infectieux des ESST représente une véritable saga scientifique qui s'est déroulée sur de nombreuses années [2]. Alors qu'il était relativement admis que PrP<sup>Sc</sup> était aussi la molécule toxique à l'origine de la mort prématurée des neurones, des modèles animaux d'ESST ont permis de démontrer que la présence de quantités très importantes de PrP<sup>Sc</sup> ne cause pas nécessairement la mort neuronale [4-6]. La particule infectieuse PrP<sup>Sc</sup> est connue, mais la molécule responsable de la mort neuronale reste toujours à identifier. Parmi les coupables potentiels [7-8], il existe une forme cytoplasmique de PrP<sup>C</sup>.

PrP<sup>C</sup> est une glycoprotéine normalement présente à la surface des neurones, attachée à la membrane plasmique par une ancre glycosylphosphatidylinositol. Cependant, lorsque la protéine n'arrive pas à se replier correctement après sa synthèse, elle est détournée de la voie de sécrétion vers le cytoplasme, de sorte qu'elle est dégradée par le protéasome, une usine protéolytique moléculaire [9]. Si le protéasome est inhibé, la concentration cytoplasmique de PrP<sup>C</sup> augmente et devient toxique. Des souris transgéniques qui expriment la protéine exclusivement dans le cytoplasme développent une maladie neurodégénérative [8]. Il est donc important de déterminer le mécanisme de toxicité de la forme cytoplasmique de PrP<sup>C</sup>.

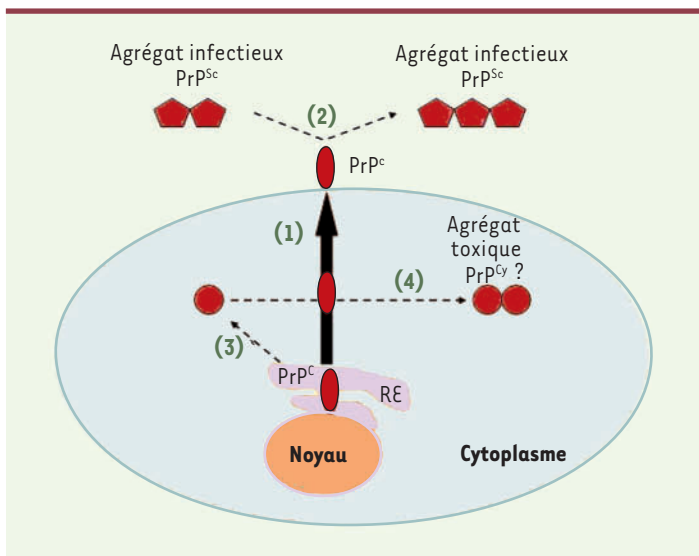
ils se concentrent pour former une masse protéique de très grande taille (5-10 µm), que l'on peut qualifier de « macro-agrégat ». Les mitochondries désertent littéralement le cytoplasme pour se concentrer autour des agrégats. Dans le cytoplasme, les agrégats forment des pièges pour PrP<sup>C</sup>. En effet, dans des cellules exprimant les deux formes PrP<sup>C</sup> et PrP<sup>Cy</sup>, les agrégats ont la capacité de détourner PrP<sup>C</sup> durant son trajet vers la membrane plasmique. PrP<sup>C</sup> vient à son tour s'agréger dans le cytoplasme pour apporter sa contribution aux agrégats (Figure 1). Cela suggère que les agrégats cytoplasmiques ont la capacité de se perpétuer en recrutant PrP<sup>C</sup>. L'ensemble de ces perturbations cytoplasmiques diminue fortement la viabilité des cellules en culture [10].

De tels agrégats cytoplasmiques seraient-ils responsables de la mort neuronale au cours des ESST ? Bien que de tels agrégats intracellulaires de PrP<sup>C</sup> ne soient pas toujours décelés à l'autopsie, on ne peut pas exclure la possibilité que des agrégats cytoplasmiques de faible taille et donc non détectés au cours des examens pathologiques, soient présents. La cause de la mort neuronale au cours des ESSTs pourrait donc se cacher derrière des agrégats cytoplasmiques de la protéine prion (Figure 1). ♦

### The prion protein does not hesitate to produce aggregates

#### RÉFÉRENCES

1. Johnson RT. Prion diseases. *Lancet Neurol* 2005 ; 4 : 635-42.
2. Prusiner SB. Prions. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998 ; 95 : 13363-83.
3. Silveira JR, Raymon GJ, Hughson AG, et al. The most infectious prion protein particles. *Nature* 2005 ; 437 : 257-61.
4. Brandner S, Isenmann S, Raeber A. Normal host prion protein necessary for scrapie-induced neurotoxicity. *Nature* 1996 ; 379 : 339-43.
5. Mallucci G, Dickinson A, Linehan J, et al. Depleting neuronal PrP in prion infection prevents disease and reverses spongiosis. *Science* 2003 ; 302 : 871-4.
6. Chesebro B, Trifilo M, Race R, et al. Anchorless prion protein results in infectious amyloid disease without clinical scrapie. *Science* 2005 ; 308 : 1435-9.
7. Hegde RS, Mastrianni JA, Scott MR, et al. A transmembrane form of the prion protein in neurodegenerative disease. *Science* 1998 ; 279 : 827-34.
8. Ma J, Wollmann R, Lindquist S. Neurotoxicity and neurodegeneration when PrP accumulates in the cytosol. *Science* 2002 ; 298 : 1781-5.
9. Dimcheff DE, Portis JL, Caughey B. Prion proteins meet quality control. *Trends Cell Biol* 2003 ; 13 : 337-40.
10. Grenier C, Bissonnette C, Volkov L, Roucou X. Molecular morphology and toxicity of cytoplasmic prion protein aggregates in neuronal and non-neuronal cells. *J Neurochem* 2006 ; 97 : 1456-66.



**Figure 1. Agrégats infectieux et agrégats toxiques.** La protéine prion cellulaire PrP<sup>C</sup> est normalement acheminée jusqu'à la membrane plasmique (1), en passant par le réticulum endoplasmique (RE) et l'appareil de Golgi (non représenté). La membrane plasmique est donc la destination physiologique de PrP<sup>C</sup>. La présence de formes anormalement structurées PrP<sup>Sc</sup> et PrP<sup>Cy</sup> entraîne la formation d'agrégats moléculaires infectieux et toxiques. **Agrégats infectieux ou PrP<sup>Sc</sup>** : contrairement à PrP<sup>C</sup>, la forme infectieuse PrP<sup>Sc</sup> est résistante à un traitement protéolytique. Une fois introduite dans l'organisme, elle interagit avec la protéine normale PrP<sup>C</sup> à la membrane plasmique, et entraîne la conversion PrP<sup>C</sup>→PrP<sup>Sc</sup> (2). Le résultat est l'amplification des agrégats infectieux. **Agrégats toxiques ou PrP<sup>Cy</sup>** : lorsque PrP<sup>C</sup> ne parvient pas à adopter une conformation structurale normale dans le RE, elle est rétrotransloquée vers le cytoplasme sous la forme PrP<sup>Cy</sup> (3). Comme PrP<sup>Sc</sup>, PrP<sup>Cy</sup> est résistante à un traitement protéolytique. PrP<sup>Cy</sup> détourne PrP<sup>C</sup> de la voie de sécrétion dans le cytoplasme. Une fois dans le cytoplasme, PrP<sup>C</sup> adopte à son tour la conformation PrP<sup>Cy</sup> et s'associe aux agrégats déjà présents (4). Les agrégats qui en résultent pourraient être responsables de la neurotoxicité au cours des maladies à prions.