


développement du cerveau est le processus le plus perturbé. 

From centrosomes to microcephaly: follow the link

LIENS D'INTÉRÊT

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

REMERCIEMENTS

AICR, ERC, ATIP, CNRS et Institut Curie-FRM, la Ligue contre le cancer.

RÉFÉRENCES

1. Bornens M. Centrosome composition and microtubule anchoring mechanisms. *Curr Opin Cell Biol* 2002 ; 14 : 25-34.
2. Habedanck R, Stierhof YD, Wilkinson CJ, Nigg EA. The Polo kinase Plk4 functions in centriole duplication. *Nat Cell Biol* 2005 ; 7 : 1140-6.
3. Nigg EA. Origins and consequences of centrosome aberrations in human cancers. *Int J Cancer* 2006 ; 119 : 2717-23.
4. Bettencourt-Dias M, Hildebrandt F, Pellman D, et al. Centrosomes and cilia in human disease. *Trends Genet* 2011 ; 27 : 307-15.
5. Thornton GK, Woods CG. Primary microcephaly: do all roads lead to Rome? *Trends Genet* 2009 ; 25 : 501-10.
6. Kaindl AM, Passemard S, Kumar P, et al. Many roads lead to primary autosomal recessive microcephaly. *Prog Neurobiol* 2010 ; 90 : 363-83.
7. Marthiens V, Rujano MA, Penetier C, et al. Centrosome amplification causes microcephaly. *Nat Cell Biol* 2013 ; 15 : 731-40.
8. Hussain MS, Baig SM, Neumann S, et al. A truncating mutation of CEP135 causes primary microcephaly and disturbed centrosomal function. *Am J Hum Genet* 2012 ; 90 : 871-8.
9. Alderton GK, Galbiati L, Griffith E, et al. Regulation of mitotic entry by microcephalin and its overlap with ATR signalling. *Nat Cell Biol* 2006 ; 8 : 725-33.
10. Quintyne NJ, Reing JE, Hoffelder DR, et al. Spindle multipolarity is prevented by centrosomal clustering. *Science* 2005 ; 307 : 127-9.
11. Ganem NJ, Godinho SA, Pellman D. A mechanism linking extra centrosomes to chromosomal instability. *Nature* 2009 ; 460 : 278-82.
12. Thompson SL, Compton DA. Proliferation of aneuploid human cells is limited by a p53-dependent mechanism. *J Cell Biol* 2010 ; 188 : 369-81.
13. Holland AJ, Fachinetti D, Zhu Q, et al. The autoregulated instability of Polo-like kinase 4 limits centrosome duplication to once per cell cycle. *Genes Dev* 2012 ; 26 : 2684-9.

NOUVELLE

La collectrine : un nouveau composant du système rénine-angiotensine ?

Antoine Bril¹, Michel Félétou²

Le système rénine-angiotensine (SRA) : une grande famille

Le système rénine-angiotensine (SRA) est certainement le système hormonal le plus important impliqué dans la régulation de la pression artérielle, et il a fait l'objet d'études innombrables depuis la description par Tigerstedt et Bergman en 1898 [1] des effets vasopresseurs d'un extrait rénal. Le SRA, physiologiquement essentiel au maintien de la volémie, de la natrémie et de la pression artérielle, est impliqué dans de nombreuses pathologies cardiovasculaires, y compris l'hypertension artérielle [11, 12]. Classiquement, ce système circulant implique deux étages avec la transformation, par la rénine produite par le rein, de l'angiotensinogène (produit par le foie) en peptide inactif, l'angiotensine-I, lui-même substrat de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ACE-1 ou ACE) qui libère le peptide

actif « final », l'angiotensine II ; ce dernier agit principalement - via le récepteur AT-1 - sur le rein (rétention sodée, sécrétion d'aldostérone) et la paroi vasculaire (vasoconstriction, prolifération et différenciation des cellules musculaires lisses). Cette vision d'un SRA circulant s'est complexifiée au fil du temps avec l'identification d'un SRA tissulaire et d'un SRA au niveau central [2, 3], ainsi que de toute une famille de peptides biologiquement actifs. L'enzyme de conversion de l'angiotensine est non seulement le nœud du SRA, mais elle joue également un rôle primordial dans le système kallikréines-kinines (Figure 1) et, finalement, peut se comporter comme un récepteur membranaire et déclencher une cascade de signalisation intracellulaire [4]. Toutefois, sont maintenant établis comme faisant partie du SRA : (1) un système tissulaire, avec en particulier l'angio-

¹ Recherche et développement, Institut de recherches internationales Servier, 53, rue Carnot, 92150 Suresnes, France ;
² Unité de recherche et de découverte cardiovasculaire, Institut de recherches Servier, 11, rue des Moulineaux, 92150 Suresnes, France.
michel.feletou@fr.netgrs.com
antoine.bril@fr.netgrs.com

tensine (1-12), fonctionnant de façon indépendante du système circulant, (2) le récepteur de la rénine (et de son précurseur la prorénine), qui transmet certaines des actions biologiques de cet enzyme, ainsi que des systèmes de contre-régulation impliquant, d'une part, (3) l'angiotensine II stimulant le sous-type de récepteur AT-2, et, d'autre part, (4) la voie engageant l'ACE-2, la génération d'angiotensine (1-7) et la stimulation du récepteur Mas (Figure 1).

La collectrine, un homologue de l'ACE-2, est impliquée dans la régulation hydrosodée

La collectrine (Tmem27 ou Nx-17), une protéine de 222 acides aminés, est un des nouveaux éléments récemment identifiés du SRA. Cette glycoprotéine transmembranaire possède 50 % d'homologie avec l'ACE-2, mais ne comporte pas de domaine catalytique [5]. Elle est

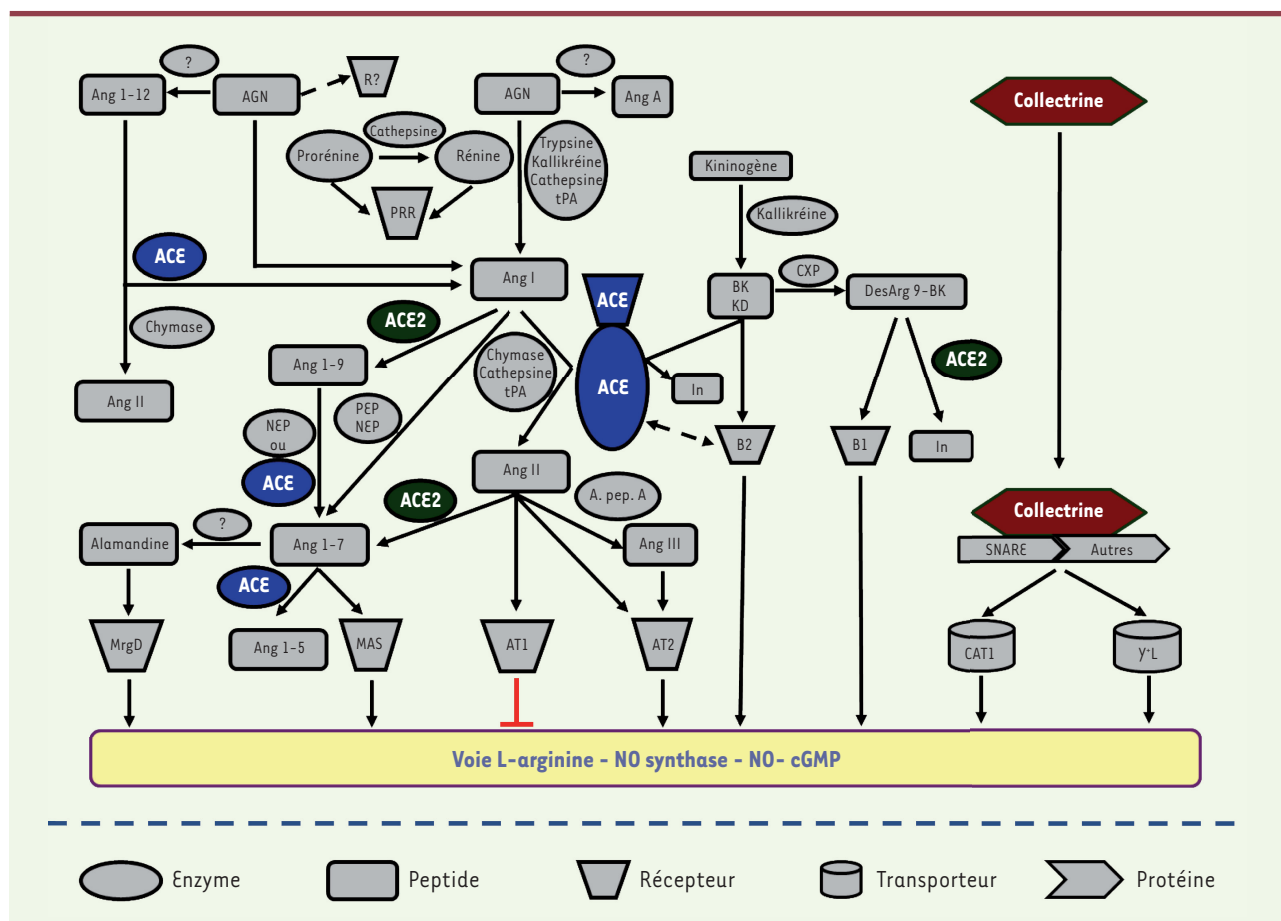


Figure 1. Le système rénine-angiotensine. Le système rénine angiotensine « traditionnel » ainsi que ses nouveaux membres sont présentés. De plus, les interconnexions avec le système kallikréine-bradykinine sont montrées. ACE : enzyme de conversion de l'angiotensine ; ACE2 : enzyme de conversion de l'angiotensine-2 ; AGN : angiotensinogène ; ANG : angiotensine ; AT1, AT2 : sous-types de récepteurs 1 et 2 à l'angiotensine II ; B1, B2 : sous-types de récepteurs 1 et 2 à la bradykinine ; BK : bradykinine ; cGMP : guanosine monophosphate cyclique ; DesArg9-BK : des-arginine-9-bradykinine ; CAT1 : transporteur d'acides aminés cationiques 1 (γ^+) ; CXP : carboxypeptidase ; KD : kallidine ; In : fragments inactifs ; A. pep. A : aminopeptidase A ; MAS : récepteur à l'angiotensine oncogène Mas ; MrgD : récepteur couplé à la protéine G liée à MAS type D (*Mas-related G protein-coupled receptor D*) ; NEP : endopeptidase neutre ; Autres : autres protéines comme les snapines (protéines synaptosomales) ; NO : monoxyde d'azote ; PEP : prolyl endopeptidase ; PRR : récepteur de la (pro)rénine R : récepteur ; SNARE : récepteur soluble de la protéine associée au facteur sensible à la N-éthylmaleimide (*soluble N-ethylmaleimide-sensitive factor attachment protein receptor*) ; t-PA : activateur du plasminogène tissulaire ; γ^+ L : transporteur d'acides aminés γ^+ L.

très conservée dans l'arbre phylogénique et principalement exprimée au niveau rénal dans les tubules proximal et collecteur, mais également dans d'autres types cellulaires comme les cellules β du pancréas, épithéliales intestinales, rétinienne et endothéliales. La collectrine est une molécule chaperonne formant des complexes multimériques avec d'autres protéines, telles les complexes SNARE (*soluble N-ethylmaleimide-sensitive factor attachment protein receptor*), qui sont impliqués dans la

régulation de l'exocytose (comme celle de l'insuline) et qui sont associés à la régulation des transporteurs d'acides aminés [6]. Chez les rongeurs, l'expression rénale de la collectrine est augmentée après néphrectomie subtotale et en réponse à une diète hypersodée, suggérant que cette protéine pourrait jouer un rôle dans la régulation de la pression artérielle [7]. Cechova *et al.* [8] ont récemment élucidé ce mécanisme intégrant ainsi la collectrine au sein de la grande famille du SRA.

Rôle de la collectrine dans la régulation de l'activité de la NO-synthase

Collectrine et transport de la L-arginine

La délétion du gène codant pour la collectrine entraîne une hypertension, une sensibilité exagérée au sodium, une dérégulation de la relation pression artérielle/natriurèse et une dysfonction endothéliale. Cette dernière est caractérisée par un découplage de la synthèse de monoxyde d'azote

endothéliale (eNOS ou NOS3)¹, attribuable à une moindre dimérisation de l'enzyme NOS et entraînant une diminution de la production de NO et une augmentation de la génération d'anions superoxyde. Les cellules endothéliales provenant de souris déficientes pour le gène de la collectrine sont caractérisées par une réduction du transport de la L-arginine et une diminution de l'expression à la membrane plasmique de ses transporteurs, γ^+ (CAT1) et γ^+L (γ^+LAT1). Les effets délétères de l'inactivation du gène de la collectrine sont partiellement corrigés par un traitement avec un anti-oxydant (tempol) agissant comme piègeur d'anions superoxyde, ou une supplémentation avec de la L-arginine. La collectrine jouerait donc un rôle important dans la régulation de l'homéostasie sodée et de la pression artérielle en contrôlant le transport cellulaire de la L-arginine, substrat de la NO-synthase.

La concentration intracellulaire en L-arginine peut être réduite par des mécanismes ciblant soit son transport, soit sa dégradation (arginase II). Ainsi, il a été montré que lors d'une inhibition du transport de la L-arginine, la NO synthase endothéliale est découplée et génère des anions superoxyde. Ceci peut se produire dans trois situations : (1) par la génération, dans des situations pathologiques, d'analogues de la L-arginine telle l'ADMA (diméthyle arginine asymétrique), entrant en compétition avec le transporteur (et agissant également comme inhibiteur de la NOS) ; (2) expérimentalement, en augmentant la concentration d'un compétiteur comme la L-lysine, et (3) lors de situa-

tions où l'activité de l'arginase II² est augmentée (par exemple en situation de stress oxydatif).

NO et balance sodée dans le rein

Les effets du NO, associés à l'activation de la NOS endothéliale (NOS3), dans la régulation du système cardiovasculaire ont été largement explorés (effets vasodilatateur, anti-thrombotique, anti-inflammatoire). Cependant, dans le rein, au niveau du tube collecteur, la NOS neuronale (NOS1) joue un rôle clé dans la régulation de la balance fluide/électrolytes [9]. Le NO est donc également un facteur natriurétique et diurétique qui peut influencer la balance sodée en dehors de ses effets hémodynamiques. Une altération de l'équilibre du NO chez les animaux déficients en collectrine pourrait donc partiellement expliquer les modifications de pression artérielle et de sensibilité au sodium qui sont observées [8]. Il est intéressant de constater, une fois encore, l'importance du NO dans la régulation de multiples fonctions physiologiques. D'ailleurs, les différents éléments du SRA convergent, directement ou indirectement, pour inhiber ou activer cette voie essentielle : L-arginine - NO-synthase - NO - guanylate cyclase soluble - guanosine monophosphate cyclique (Figure 1).

La collectrine : pertinence dans l'hypertension essentielle ?

L'hypertension associée à la délétion de la collectrine a été observée dans un modèle murin de fond génétique stabilisé 129S6 ; ces souris sont susceptibles au développement d'une hypertension, et plus particulièrement sensibles à la charge sodée. De telles observations n'avaient pas été faites chez des souris de fond génétique mixte 129S6/C57BL/6, bien que l'excrétion urinaire d'acides soit similaire dans les deux souches [7]. Des études complémentaires sont

donc nécessaires pour identifier les régulations qui protègent les animaux de fond génétique mixte de l'hypertension. Des études devront également déterminer si la collectrine est associée, chez l'homme, à la régulation de la pression artérielle en relation ou non avec la charge sodée. Le gène codant pour la collectrine est localisé dans une région du chromosome X associée à une pression artérielle élevée [10]. On sait que l'étiologie de l'hypertension artérielle chez l'homme est multigénique, dépendante de l'environnement et fréquemment associée à une sensibilité au sel, à un stress oxydant ainsi qu'à l'insulino-résistance [10]. Les observations de Cechova *et al.* [8] sur le rôle de la collectrine dans la régulation de la pression artérielle, via une réduction de la disponibilité en substrat pour la NOS et l'augmentation de la production de substances radicalaires dérivés de l'oxygène, ont été faites dans un modèle murin sensible au sel, mais elles pourraient être pertinentes dans un contexte humain. ♦

Collectrin: a new component of the renin-angiotensin system?

LIENS D'INTÉRÊT

Les auteurs déclarent avoir des liens permanents avec l'Institut de recherches Servier.

RÉFÉRENCES

1. Tigerstedt R, Bergman PG. The kidneys and the circulation. *Scand Arch Physiol* 1898 ; 8 : 223-70.
2. Kumar R, Thomas CM, Yong QC, *et al.* The intracrine renin-angiotensin system. *Clin Sci (Lond)* 2012 ; 123 : 273-84.
3. Sigmund CD. Divergent mechanism regulating fluid intake and metabolism by the brain renin-angiotensin system. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2012 ; 302 : R313-20.
4. Fleming I. Signaling by the angiotensin-converting enzyme. *Circ Res* 2006 ; 98 : 887-96.
5. Zhang H, Wada J, Hida K, *et al.* Collectrin, a collecting duct-specific transmembrane glycoprotein, is a novel homolog of ACE2 and is developmentally regulated in embryonic kidneys. *J Biol Chem* 2001 ; 276 : 17132-9.
6. Danilczyk U, Sarao R, Remy C, *et al.* Essential role for collectrin in renal aminoacid transport. *Nature* 2006 ; 444 : 1088-91.
7. Yasuhara A, Wada J, Malakauskas SM, *et al.* Collectrin is involved in the development of salt-sensitive hypertension by facilitating the membrane trafficking of apical membrane proteins via interaction with soluble N-ethylmaleimide-sensitive factor attachment protein receptor complex. *Circulation* 2008 ; 118 : 2146-55.

¹ « Dans le système vasculaire, le NO est une molécule vitale qui agit principalement en tant que vasodilatateur, mais peut également réguler la fonction de certaines protéines par S-nitrosylation. Le NO est produit dans les cellules endothéliales par l'enzyme NO synthétase endothéliale (eNOS, endothelial nitric oxide synthase) à partir de la L-arginine. Une fois produit, le NO diffuse à travers la membrane plasmique endothéliale pour atteindre les cellules musculaires lisses adjacentes où sa cible principale est l'enzyme guanylate cyclase soluble. Cette cascade d'événements aboutit à la relaxation du muscle lisse » (repris de [13]).

² L'arginase est une enzyme qui hydrolyse l'arginine en ornithine et urée. Elle est en compétition avec les NO synthétases pour le même substrat, l'arginine.



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 conformationnelle 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