

**M/S : médecine sciences**



# Réticulum endoplasmique, protéasome et maladies à prions Scrapie, proteasome and endoplasmic reticulum

Florence Béranger, Alain Mangé et Sylvain Lehmann

Volume 19, numéro 8-9, août–septembre 2003

Diabète

URI : <https://id.erudit.org/iderudit/007101ar>

[Aller au sommaire du numéro](#)

Éditeur(s)

SRMS: Société de la revue médecine/sciences  
Éditions EDK

ISSN

0767-0974 (imprimé)  
1958-5381 (numérique)

[Découvrir la revue](#)

Citer cet article

Béranger, F., Mangé, A. & Lehmann, S. (2003). Réticulum endoplasmique, protéasome et maladies à prions. *M/S : médecine sciences*, 19(8-9), 778–780.

Tous droits réservés © M/S : médecine sciences, 2003

Ce document est protégé par la loi sur le droit d'auteur. L'utilisation des services d'Érudit (y compris la reproduction) est assujettie à sa politique d'utilisation que vous pouvez consulter en ligne.

<https://apropos.erudit.org/fr/usagers/politique-dutilisation/>

**é**rudit

Cet article est diffusé et préservé par Érudit.

Érudit est un consortium interuniversitaire sans but lucratif composé de l'Université de Montréal, l'Université Laval et l'Université du Québec à Montréal. Il a pour mission la promotion et la valorisation de la recherche.

<https://www.erudit.org/fr/>

9. Wagner E, Lykke-Andersen J. mRNA surveillance: the perfect persist. *J Cell Sci* 2002; 115: 3033-8.
10. Maquat LE. Molecular biology. Skiing toward nonstop mRNA decay. *Science* 2002; 295: 2221-2.
11. Wang J, Chang YF, Hamilton JI, Wilkinson MF. Nonsense-associated altered splicing: a frame-dependent response distinct from nonsense-mediated decay. *Mol Cell* 2002; 10: 951-7.
12. Maquat LE. Nasty effects on fibrillin pre-mRNA splicing: another case of ESE does it, but proposals for translation-dependent splice site choice live on. *Genes Dev* 2002; 16: 1743-53.
13. Brogna S, Sato TA, Rosbash M. Ribosome components are associated with sites of transcription. *Mol Cell* 2002; 10: 93-104.
14. Andrulis ED, Werner J, Nazarian A, Erdjument-Bromage H, Tempst P, Lis JT. The RNA processing exosome is linked to elongating RNA polymerase II in drosophila. *Nature* 2002; 420: 837-41.
15. Herbert A, Wagner S, Nickerson JA. Induction of protein translation by ADAR1 within living cell nuclei is not dependent on RNA editing. *Mol Cell* 2002; 10: 1235-46.

## NOUVELLE

### Réticulum endoplasmique, protéasome et maladies à prions

Florence Béranger, Alain Mangé, Sylvain Lehmann

Institut de Génétique Humaine, UPR CNRS1142, 141, rue de la Cardonille, 34396 Montpellier Cedex 5, France.  
sylvain.lehmann@igh.cnrs.fr

Chez l'homme, les encéphalopathies spongiformes subaiguës transmissibles (ESST), ou maladies à prions, forment un groupe d'affections neurodégénératives comprenant la maladie de Creutzfeldt Jakob (CJD), le kuru, le syndrome de Gerstmann-Sträussler-Scheinker (GSS) et l'insomnie familiale fatale (pour revue, voir [1]). Les prions sont constitués principalement, voire exclusivement, d'une protéine nommée PrP<sup>Sc</sup>. Cette protéine correspond à la forme altérée et pathogène d'une protéine normale, la PrP<sup>C</sup>, et est principalement détectée dans le cerveau de personnes atteintes d'ESST. Elle possède une conformation différente de la PrP<sup>C</sup> et peut être mise en évidence grâce à ses propriétés biochimiques particulières: insolubilité dans les détergents et résistance aux protéases.

La PrP<sup>C</sup> est une glycoprotéine ubiquitaire exprimée plus particulièrement dans les neurones du système nerveux central. Au cours de sa biosynthèse, la PrP<sup>C</sup> est

modifiée de façon post-traductionnelle avant d'être ciblée vers la membrane plasmique, où elle est impliquée dans un cycle d'endocytose et de recyclage membranaire.

Les compartiments cellulaires où s'effectue la conversion de la PrP<sup>C</sup> en PrP<sup>Sc</sup> sont très mal définis. Afin de comprendre le rôle des différentes étapes des mouvements intracellulaires de la PrP<sup>C</sup> sur sa conversion en PrP<sup>Sc</sup>, nous avons bloqué certaines de ces étapes en surexprimant certaines protéines Rab, membres de la superfamille des proto-oncogènes Ras, qui jouent chez les mammifères un rôle important au cours du transport vésiculaire dans les cellules eucaryotes [2]. Comme les protéines Ras, les protéines Rab existent dans la cellule dans deux états, une forme inactive liée au GDP et une forme biologiquement active liée au GTP. Afin d'interférer avec les mécanismes de transport intracellulaire de la PrP<sup>C</sup> dans des lignées de neuroblastome murin infec-

tées par les prions, nous avons choisi d'utiliser d'une part la protéine Rab4, qui agit dans les processus de recyclage des récepteurs endocytés, et d'autre part la protéine Rab6, qui stimule le transport rétrograde, de l'appareil de Golgi vers le réticulum endoplasmique (RE) [3].

Nos résultats suggèrent que la conversion de la PrP<sup>C</sup> en PrP<sup>Sc</sup> s'effectue dans un compartiment intracellulaire, puisque le fait de bloquer le recyclage vers la membrane plasmique avec un mutant Rab4-GDP augmente la proportion de protéines converties. Par ailleurs, nous avons pu montrer que la stimulation du transport rétrograde vers le RE par des mutants Rab6 s'accompagne d'une accumulation de PrP<sup>Sc</sup>, ce qui suggère fortement que la conversion a lieu au niveau de ce compartiment. Dans le RE, la PrP<sup>C</sup> se trouverait en contact avec des PrP mal conformées qui provoqueraient sa conversion en protéine pathogène. Des molécules de

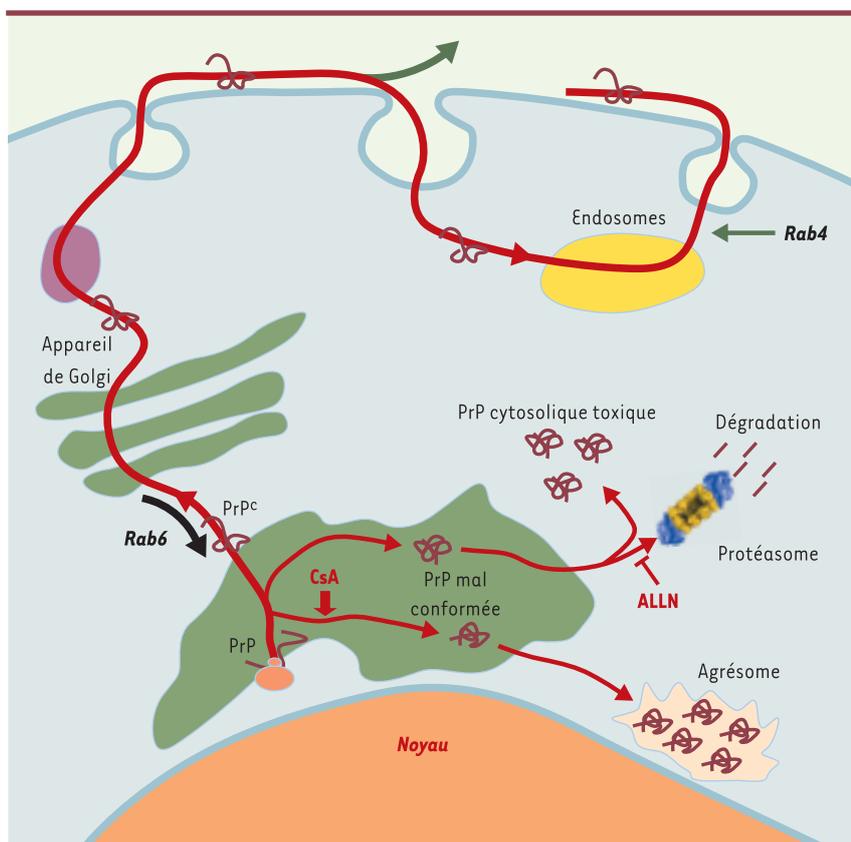
PrP<sup>Sc</sup> s'accumuleraient ainsi dans cet organe impliqué dans le repliement des protéines en cours de synthèse.

Des études récentes ont montré que 10 % des molécules de PrP<sup>C</sup> sauvage synthétisées sont en permanence éliminées lors du « contrôle-qualité » du RE, c'est-à-dire exportées dans le cytoplasme, déglycosylées, ubiquitinylées et dégradées par le système du protéasome [4, 5]. Si l'on traite des cellules (neuroblastomes N2a ou des cellules d'ovaires de

hamster CHO) surexprimant la PrP<sup>C</sup> murine par des inhibiteurs spécifiques du protéasome, on observe une accumulation cytoplasmique de molécules de PrP<sup>C</sup> possédant certaines des propriétés biochimiques de la PrP<sup>Sc</sup>. Susan Lindquist démontre que, comme dans les modèles infectieux, ces PrP<sup>C</sup> cytosoliques anormales semblent convertir d'autres molécules de PrP<sup>C</sup> de façon autocatalytique, conduisant à une accumulation dans le cytosol de formes

mal repliées de protéines du prion [6], responsables de la mort des cellules neuronales par apoptose [7]. Cette toxicité a été confirmée dans différents modèles. Ainsi, des souris transgéniques exprimant une PrP<sup>C</sup> mutée cytosolique présentent rapidement des signes cliniques similaires à ceux qui caractérisent les patients atteints de maladie à prions, avec une neurodégénérescence cérébrale. Néanmoins, à la différence des ESST, aucune forme de PrP<sup>Sc</sup> n'a pu être mise en évidence chez ces souris, suggérant que la PrP<sup>Sc</sup> ne serait pas directement impliquée dans la mort neuronale. En revanche, ces données supposent que certaines formes de PrP<sup>C</sup> endogène deviendraient neurotoxiques lorsque les capacités fonctionnelles du protéasome sont défectueuses.

Des travaux récents approfondissent davantage les mécanismes de contrôle de la PrP au niveau du RE [8]. Dans cette étude, les auteurs se sont intéressés au rôle d'une famille de chaperons moléculaires, les cyclophilines (ou peptidylprolyl isomérases), dans le repliement de la protéine du prion. Les cyclophilines catalysent l'isomérisation des liaisons X-Pro, et peuvent être inhibées par la ciclosporine. Dans le cytoplasme de cellules traitées par la ciclosporine, la PrP s'accumule sous forme d'une protéine insoluble dans les détergents et résistante à la protéolyse, comme avec les inhibiteurs du protéasome. Ces formes de PrP cytoplasmiques échappent à la dégradation par le protéasome et s'accumulent sous forme d'agrégats périnucléaires, les agrésomes. Ces derniers ont été définis comme des inclusions cytoplasmiques périnucléaires constituées de protéines mal conformées et ubiquitinylées, enchevêtrées dans un réseau de vimentine et de filaments intermédiaires. Ces structures ont été identifiées dans certains cas d'accumulation de protéines CFTR (*cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*) ou PS1 (préséniline 1) mutées, impliquées respectivement dans la mucoviscidose et la maladie d'Alzhei-



**Figure 1. Trafic intracellulaire de la protéine du prion (PrP).** La très grande majorité (90 %) des molécules de PrP<sup>C</sup> nouvellement synthétisées et correctement repliées au niveau du RE sont transportées vers la membrane plasmique, où elles sont impliquées dans un cycle d'endocytose et de recyclage à la membrane. Au cours de ce cycle, la protéine du prion peut être soumise à un transport rétrograde vers le RE, et ce compartiment jouerait un rôle dans sa conversion en PrP<sup>Sc</sup>. Les protéines qui ne sont pas correctement repliées sont ciblées vers le protéasome puis dégradées. Lorsque la fonction du protéasome est inhibée, on observe l'accumulation de molécules de PrP cytosoliques, neurotoxiques, possédant certaines des caractéristiques biochimiques de la PrP<sup>Sc</sup>. En inhibant les cyclophilines, la ciclosporine A (CsA) induit la formation de PrP mal repliées qui ne sont pas reconnues par le protéasome et s'accumulent au niveau de structures périnucléaires, les agrésomes.

mer, et ont par la suite été intimement liées à l'apparition de nombreuses maladies neurodégénératives ou liées au vieillissement. Dans le cas des ESST, on retrouve certaines PrP porteuses de mutations responsables de GSS dans des agrésomes. Les travaux récents de l'équipe du A. Taraboulos démontrent pour la première fois qu'une protéine sauvage peut également s'accumuler au niveau des agrésomes dans le cas d'une défaillance des cyclophilines.

En conclusion, ces données démontrent clairement que le système de «contrôle qualité» du RE et le protéasome constituent des éléments clés dont le dysfonctionnement, lié à l'âge ou au stress, pourrait expliquer l'apparition de formes sporadiques de CJD. Par ailleurs, comme le note ces auteurs [8], des traitements fondés sur l'utilisation d'inhibiteurs du

protéasome, envisagés dans la thérapie de certains cancers, ou utilisant la ciclosporine, un immunosuppresseur d'utilisation très répandue, présentent des risques potentiels. En effet, ces composés pourraient induire la formation de PrP cytoplasmique toxique responsable de troubles neurologiques. De plus, ils devraient être utilisés avec précaution chez les personnes susceptibles de développer une ESST, telles que les personnes âgées ou les patients porteurs de mutations dans le gène de la protéine du prion. ♦

### Scrapie, protéasome and endoplasmic reticulum

#### RÉFÉRENCES

1. Collinge J. Prion diseases of humans and animals: their causes and molecular basis. *Annu Rev Neurosci* 2001; 24: 519-50.
2. Zerial M, McBride H. Rab proteins as membrane organizers. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2001; 2: 107-17.
3. Beranger F, Mange A, Goud B, Lehmann S. Stimulation of PrP(C) retrograde transport toward the endoplasmic reticulum increases accumulation of PrP(Sc) in prion-infected cells. *J Biol Chem* 2002; 277: 38972-7.
4. Yedidia Y, Horonchik L, Tzaban S, Yanai A, Taraboulos A. Proteasomes and ubiquitin are involved in the turnover of the wild-type prion protein. *EMBO J* 2001; 20: 5383-91.
5. Ma J, Lindquist S. Wild-type PrP and a mutant associated with prion disease are subject to retrograde transport and proteasome degradation. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001; 98: 14955-60.
6. Ma J, Lindquist S. Conversion of PrP to a self-perpetuating PrPSc-like conformation in the cytosol. *Science* 2002; 298: 1785-8.
7. Ma J, Wollmann R, Lindquist S. Neurotoxicity and neurodegeneration when PrP accumulates in the cytosol. *Science* 2002; 298: 1781-5.
8. Cohen E, Taraboulos A. Scrapie-like prion protein accumulates in aggresomes of cyclosporin A-treated cells. *EMBO J* 2003; 22: 404-17.

## NOUVELLE

### Migrations cellulaires : étudier le poisson-zèbre pour comprendre les métastases ?

Dora Sapède

Inserm E343 cc 103,  
Université Montpellier II,  
place Eugène-Bataillon,  
34095 Montpellier Cedex 05,  
France.  
[dora@univ-montp2.fr](mailto:dora@univ-montp2.fr)

> Les chimiokines sont une famille de peptides de 8 à 14 kDa libérés par les lymphocytes en réponse à un stimulus. L'étude fonctionnelle des chimiokines a commencé en 1987 avec l'identification de l'interleukine-8 (IL-8) [1], et a montré que ces molécules contrôlent notamment le chimiotactisme des leucocytes

durant l'inflammation [2]. Ces actions sont assurées par l'activation de récepteurs à sept domaines transmembranaires couplés aux protéines G. La position de deux cystéines amino-terminales (contiguës ou non) dans la structure de la chimiokine définit la famille du ligand (CCL, CXCL, CX3CL) et le type de récep-

teur qui le reconnaît (CCR, CXCR, CX3CR). Un des membres de la famille CXCL, identifié chez la souris dans une lignée de cellules stromales de la moelle osseuse, a été pour cette raison appelé SDF1 (*stromal-cell derived factor 1*). Outre son puissant pouvoir attractif sur les lymphocytes [3], SDF1 intervient, *via*