



Communiqué de presse

Le 26^{ème} Colloque Médecine et Recherche de la Fondation Ipsen de la série Alzheimer :

« Le contrôle qualité des protéines dans les maladies neurodégénératives »

De nombreux éléments confirment l'hypothèse selon laquelle l'expression de protéines endommagées amorce une cascade d'événements moléculaires conduisant au développement de maladies neurodégénératives. Le contrôle de la qualité de ces protéines dans le protéome (ensemble des protéines exprimées dans une cellule) est donc essentiel, car la cellule est en permanence confrontée au stress environnemental et physiologique, au vieillissement et à l'expression chronique de protéines associées à une pathologie.

Paris (France), le 10 mai 2011 – Le 26^e Colloque Médecine et Recherche de la série Alzheimer, organisé par la Fondation Ipsen, a rassemblé les principaux biologistes cellulaires et moléculaires étudiant les mécanismes utilisés par les cellules pour corriger ou détruire les protéines aberrantes. Leurs travaux contribuent à une meilleure connaissance des causes de la neurodégénérescence et apportent de nouvelles pistes pour la prévention ou le traitement de ces pathologies graves. La réunion, qui a eu lieu à Paris le 9 mai 2011, était organisée par Richard Morimoto (*Northwestern University, Evanston, États-Unis*) et Yves Christen (*Fondation Ipsen, Paris, France*).

Les cellules sont des ensembles extrêmement ordonnés de molécules protéiques, chacune d'elles ayant une structure tridimensionnelle complexe, essentielle à son bon fonctionnement. A cause d'un accident, d'une mutation, d'un stress, d'une infection, d'une inflammation ou du vieillissement, certaines protéines ne se replient pas correctement au moment de leur formation, alors que d'autres subissent ultérieurement des dommages et se déforment. Si ces molécules aberrantes restent dans la cellule, elles troublent l'équilibre réglé avec précision, nécessaire au bon fonctionnement de la cellule. Un ensemble de mécanismes, connus collectivement sous le terme d'homéostasie protéique ou protéostasie, a été mis en place au cours de l'évolution afin d'identifier, isoler et détruire de telles molécules délétères. Celui-ci comprend la réponse aux protéines non repliées, qui régule le repliement des chaînes protéiques nouvellement formées, et divers moyens de marquage et de destruction des molécules endommagées, tous devant agir de concert pour maintenir la bonne santé de la cellule.

Certaines protéines posent une difficulté particulière car elles peuvent exister soit sous forme globulaire soluble, soit en feuillets plissés produisant des agrégats insolubles dans les cellules. Présente dans de nombreuses maladies dégénératives, en particulier celles du système nerveux, la protéine bêta-amyloïde qui s'accumule dans les neurones dans le cas de la maladie d'Alzheimer en est un parfait exemple. Ces protéines sont de grandes molécules possédant des caractéristiques structurales précises. Comme elles participent à plusieurs fonctions essentielles, leur agrégation augmente les réponses au stress de la cellule (Ulrich Hartl, *Max-Planck-Institut für Biochemie, Martinsried, Allemagne*). L'une de ces réponses est la production des protéines dites de choc thermique (Jeffery W. Kelly, *Scripps Research Institute, La Jolla, États-Unis* ; Hartl). Nommées d'après les expériences sur la mouche drosophile qui a conduit à leur découverte, les protéines de choc thermique constituent un type de molécules appelées chaperonnes, qui aident, surveillent et entretiennent le repliement des chaînes protéiques. Lorsqu'elles s'associent à des protéines en forme de feuillets plissés, leur disponibilité pour les fonctions normales s'en trouve réduite (Hartl). Ces

fonctions se rapportent à la manière de traiter les protéines anormales afin des les replier, les dégrader ou de les enfermer dans un organite afin d'éviter qu'elles ne provoquent des dégâts (Judith Frydman, *Stanford University, Palo Alto, États-Unis*). Une meilleure connaissance de l'organisation spatiale et temporelle de ces processus va permettre de comprendre pourquoi les agrégats de protéine provoquent la dégénérescence.

Le rôle des chaperonnes est connu dans le repliement initial des protéines nouvellement synthétisées, qui a lieu dans le réticulum endoplasmique, un système de tubules au sein du cytoplasme dédié à la synthèse et au repliement des protéines. La réponse aux protéines non repliées se traduit par un équilibre entre elles et les chaperonnes, en régulant le taux de transcription et de traduction de ces dernières (David Ron, *University of Cambridge, Cambridge, Royaume-Uni*). La réponse aux protéines non repliées doit également être en équilibre avec les autres voies métaboliques de protéostasie du cytosol. Des mutations ou des stress externes qui dérèglent d'autres éléments de la protéostasie, comme les agrégats de protéines insolubles telles que la bêta-amyloïde dans le cytosol, peuvent à leur tour stresser la réponse aux protéines non repliées.

La réponse aux protéines non repliées et les chaperonnes de type choc thermique se trouvent affectées dans les cellules qui contiennent des molécules mal repliées et dysfonctionnelles, mais l'activation de certaines autres protéines peut inverser cette tendance, ce qui indique que le déclin de la fonction associée à l'âge n'est pas inévitable. Le ver nématode, *Caenorhabditis elegans*, constitue un modèle utile pour analyser la protéostasie (Richard Morimoto, *Northwestern University, Evanston, États-Unis*). Un facteur de transcription très conservé tout au long de l'évolution, appelé FOXO, qui protège du vieillissement et intègre les voies métaboliques de signalisation impliquées dans la différenciation, la survie cellulaire et la protéostasie, fait actuellement l'objet d'études utilisant le nématode comme modèle de la maladie d'Huntington (Christian Neri, *Inserm U894 et Université Paris Descartes, Paris, France*). Chez ces vers modifiés, des molécules de signalisation bien connues pour leur rôle dans le développement du système nerveux compromettent l'activité de FOXO, ce qui suggère que les neurones lésés dans la maladie de Huntington pourraient s'avérer incapables d'assurer leur survie du fait d'un usage inapproprié de mécanismes impliqués dans le développement.

Une proportion importante de protéines endommagées est dégradée après séquestration dans des vésicules qui ensuite fusionnent avec des organites digestifs appelés lysosomes. Ce processus de macroautophagie, commun à toutes les cellules, a été caractérisé chez la levure, dans laquelle plus de 30 gènes sont impliqués, et des éléments de ce processus sont désormais identifiés (Daniel J. Klionsky, *University of Michigan, Ann Arbor, États-Unis*). Nombre de ces gènes ont des homologues chez les mammifères. La macroautophagie participe à des processus allant du développement embryonnaire et de la différenciation cellulaire jusqu'à la suppression tumorale et à l'élimination des micro-organismes (Noboru Mizushima, *Tokyo Medical and Dental University, Tokyo, Japon*). Différents mécanismes de formation et de localisation des organites autophages semblent être utilisés pour différentes protéines. Les détails des étapes de signalisation de deux de ces voies métaboliques sont en cours d'élucidation (Mizushima ; Christian Behl, *Universität Mainz, Mainz, Allemagne*). La macroautophagie ne représente qu'un seul des trois types d'autophagie identifiés : les autres sont la microautophagie et l'autophagie assistée par les chaperonnes (Ana Maria Cuervo, *Albert Einstein College of Medicine, Bronx, États-Unis*). Les dysfonctionnements de ces mécanismes sont des facteurs dans de nombreuses pathologies, notamment le cancer et les maladies neurodégénératives. Les différentes voies métaboliques qui participent à l'élimination des protéines pathogènes et l'influence des molécules endommagées sur le fonctionnement des différentes formes d'autophagie ont également été évoqués.

La protéostasie n'est pas uniquement un processus intracellulaire : il existe désormais des preuves de l'implication de signaux systémiques coordonnant les réponses des cellules individuelles. Chez le ver nématode, les signaux de stress détectés par les neurones sensoriels participent à la réponse au choc thermique, et la surexcitation de cette voie métabolique peut conduire à la formation de protéines mal repliées dans les muscles (Morimoto). Les signaux de stress semblent également être transmis au sein du système nerveux central des mammifères par des molécules de signalisation qualifiées de « stress-kines » (Andy Dillin, *The Salk Institute for Biological Studies, La Jolla, États-Unis*). Élément de complexité supplémentaire : il apparaît que certaines classes de neurones sont plus vulnérables



que d'autres (Dillin ; Steve Finkbeiner, *University of California, San Francisco, États-Unis*). Des techniques spécifiquement développées pour ce type de recherche montrent que les neurones du striatum, qui meurent dans la maladie d'Huntington, sont endommagés par la protéine aberrante huntingtine, alors que les neurones corticaux ne le sont pas. Loin de participer au processus dégénératif, les inclusions cellulaires contenues dans les neurones du striatum qui caractérisent la maladie protègent en fait les neurones en emprisonnant la protéine nuisible (Finkbeiner).

Pour tous ces mécanismes, de nouvelles approches permettent d'identifier des éléments visant à établir une intervention thérapeutique, bien qu'il soit certainement très difficile d'intervenir dans de tels réseaux dont le fonctionnement équilibré est à la fois complexe et essentiel au bon fonctionnement cellulaire. Ainsi, dans le cas de la macroautophagie, son insuffisance peut provoquer la dégénérescence tandis que son fonctionnement excessif peut conduire à la mort cellulaire (Klionsky). La réponse aux protéines non repliées constitue un autre exemple. La complexité des boucles de rétrocontrôle dans lesquelles elles sont incluses implique que les conséquences de la manipulation sont difficiles à prévoir, ainsi que le révèle l'étude d'un modèle murin de sclérose latérale amyotrophique, qui a conduit à des résultats opposés à ceux attendus (Ron). Le contrôle de la qualité des protéines est donc essentiel au développement de solutions thérapeutiques pour certaines maladies neurodégénératives.

La Fondation Ipsen

Créée en 1983 sous l'égide de la Fondation de France, la Fondation Ipsen a pour vocation de contribuer au développement et à la diffusion des connaissances scientifiques. Inscrite dans la durée, l'action de la Fondation Ipsen vise à favoriser les interactions entre chercheurs et cliniciens, échanges indispensables en raison de l'extrême spécialisation de ces professions. L'ambition de la Fondation Ipsen est d'initier une réflexion sur les grands enjeux scientifiques des années à venir. La Fondation a développé un important réseau international d'experts scientifiques qu'elle réunit régulièrement dans le cadre de Colloques Médecine et Recherche, consacrés à six grands thèmes: la maladie d'Alzheimer, les neurosciences, la longévité, l'endocrinologie, l'arbre vasculaire et le cancer. Par ailleurs, en 2007, la Fondation Ipsen a initié trois nouvelles séries de réunions en partenariat: d'une part avec le *Salk Institute* et la revue *Nature* sur le thème de la complexité biologique; d'autre part, avec la revue *Nature* sur le thème « Émergence et Convergence »; et enfin, avec la revue *Cell* et le *Massachusetts General Hospital* sur le thème « *Exciting Biologies* ». Depuis sa création, La Fondation Ipsen a organisé une centaine de conférences internationales, publié 70 ouvrages chez des éditeurs de renom et 215 numéros de sa brochure d'information bimestrielle *Alzheimer Actualités*. Elle a également attribué plus d'une centaine de prix et bourses depuis sa création.

Pour plus d'informations :

Isabelle de Segonzac, Image Sept

E-mail : isegonzac@image7.fr

Tél. : +33 (0)1 53 70 74