

M/S : médecine sciences

Contrôler l'équilibre redox cellulaire: une fonction ubiquitaire pour la protéine prion cellulaire ?

Benoît Schneider, Mathéa Pietri, Myriam Ermonval, Sophie Mouillet-Richard et Odile Kellermann

Volume 20, numéro 1, janvier 2004

URI : id.erudit.org/iderudit/007517ar

[Aller au sommaire du numéro](#)

Éditeur(s)

SRMS: Société de la revue médecine/sciences et Éditions EDK

ISSN 0767-0974 (imprimé)

1958-5381 (numérique)

[Découvrir la revue](#)

Citer cet article

Schneider, B., Pietri, M., Ermonval, M., Mouillet-Richard, S. & Kellermann, O. (2004). Contrôler l'équilibre redox cellulaire: une fonction ubiquitaire pour la protéine prion cellulaire ?. *M/S : médecine sciences*, 20(1), 21–23.

Tous droits réservés © M/S : médecine sciences, 2004

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/>]

érudit

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. www.erudit.org



5. Kim NW, Piatyszek MA, Prowse KR, *et al.* Specific association of human telomerase activity with immortal cells and cancer. *Science* 1994; 266: 2011-5.
6. Broccoli D, Young JW, de Lange T. Telomerase activity in normal and malignant hematopoietic cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995; 92: 9082-6.
7. Meyerson M, Counter CM, Eaton EN, *et al.* hEST2, the putative human telomerase catalytic subunit gene, is up-regulated in tumor cells during immortalization. *Cell* 1997; 90: 785-95.
8. Kim NW. Clinical implications of telomerase in cancer. *Eur J Cancer* 1997; 33: 781-6.
9. Nakamura TM, Morin GB, Chapman KB, *et al.* Telomerase catalytic subunit homologs from fission yeast and human. *Science* 1997; 277: 955-9.
10. Shay JW, Wright WE. Telomerase: a target for cancer therapeutics. *Cancer Cell* 2002; 2: 257-65.
11. Vonderheide RH, Hahn WC, Schultze JL, Nadler LM. The telomerase catalytic subunit is a widely expressed tumor-associated antigen recognized by cytotoxic T lymphocytes. *Immunity* 1999; 10: 673-9.
12. Minev B, Hipp J, Firat H, *et al.* Cytotoxic T cell immunity against telomerase reverse transcriptase in humans. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000; 97: 4796-801.
13. Vonderheide RH, Anderson KS, Hahn WC, Butler MO, Schultze JL, Nadler LM. Characterization of HLA-A3-restricted cytotoxic T lymphocytes reactive against the widely expressed tumor antigen telomerase. *Clin Cancer Res* 2001; 7: 3343-8.
14. Vonderheide RH, Schultze JL, Anderson KS, *et al.* Equivalent induction of telomerase-specific cytotoxic T lymphocytes from tumor-bearing patients and healthy individuals. *Cancer Res* 2001; 61: 8366-70.
15. Nair SK, Heiser A, Boczkowski D, *et al.* Induction of cytotoxic T cell responses and tumor immunity against unrelated tumors using telomerase reverse transcriptase RNA transfected dendritic cells. *Nat Med* 2000; 6: 1011-7.
16. Nanda NK, Sercarz EE. Induction of anti-self-immunity to cure cancer. *Cell* 1995; 82: 13-7.
17. Houghton AN. Cancer antigens: immune recognition of self and altered self. *J Exp Med* 1994; 180: 1-4.
18. Vonderheide RH. Telomerase as a universal tumor-associated antigen for cancer immunotherapy. *Oncogene* 2002; 21: 674-9.
19. Hernandez J, Garcia-Pons F, Lone YC, *et al.* Identification of a human telomerase reverse transcriptase peptide of low affinity for HLA A2.1 that induces cytotoxic T lymphocytes and mediates lysis of tumor cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002; 99: 12275-80.

NOUVELLE

Contrôler l'équilibre redox cellulaire : une fonction ubiquitaire pour la protéine prion cellulaire ?

Benoît Schneider, Mathéa Pietri, Myriam Ermonval, Sophie Mouillet-Richard, Odile Kellermann

Laboratoire Différenciation cellulaire et Prions, Cnrs UPR 1983 et Institut Pasteur, 7, rue Guy Môquet, 94801 Villejuif, France. bschneid@vjf.cnrs.fr

> Les encéphalopathies spongiformes subaiguës transmissibles (ESST) constituent un groupe de maladies neurodégénératives qui provoquent inéluctablement la mort après une période d'incubation longue [1]. L'agent pathogène responsable des ESST - tremblante du mouton ou scrapie, ESB ou maladie de la vache folle et maladie de Creutzfeldt-

Jakob chez l'homme - est composé essentiellement, voire exclusivement, d'une protéine nommée PrP^{Sc} pour forme scrapie (Sc) de la protéine prion cellulaire ou PrP^C. Ces deux isoformes possèdent la même structure primaire mais des conformations différentes. La conversion de la PrP^C en sa forme scrapie serait à l'origine de la maladie.

La PrP^C est une protéine ubiquitaire, particulièrement abondante dans les neurones qui constituent les cibles des ESST. La fonction de cette protéine reste encore très énigmatique et très difficile à débusquer. Les souris PrP^{-/-} dont le gène codant pour la PrP^C a été invalidé sont viables et n'ont pas permis d'élucider le rôle physiologique de la PrP^C.

Quatre pistes sont actuellement privilégiées pour identifier la fonction de la PrP^C [2]: (1) la PrP^C participerait au métabolisme du cuivre intracellulaire; (2) la PrP^C aurait dans les neurones un rôle protecteur contre les dommages causés par les radicaux libres. Les cellules cérébelleuses issues de souris PrP^{-/-} et des cellules de neuroblastome infectées par l'agent pathogène sont en effet plus sensibles à un stress oxydant induit [3]; (3) la PrP^C serait impliquée dans les contacts intercellulaires et/ou les phénomènes d'adhérence cellulaire, puisque la PrP^C interagit avec la laminine, le récepteur de la laminine [4] et la N-CAM (*neural cell adhesion molecule*) [5]; enfin (4), notre équipe a mis en évidence une fonction de signalisation de la PrP^C [6] dans des neurones sérotoninergiques (1C11^{5-HT}) et noradrénergiques (1C11^{NE}) dérivés de la cellule souche neuroépithéliale 1C11 [7] (→).

Le ligand physiologique susceptible d'activer la PrP^C n'est pas connu. Des anticorps anti-PrP ont donc été utilisés pour mimer un signal extracellulaire. Le pontage de la PrP^C induit l'activation de Fyn, une enzyme de la famille des Src kinases. Cette voie de signalisation qui implique un complexe PrP^C-cavéoline-Fyn, est déclenchée préférentiellement par les molécules de PrP^C localisées au niveau des extensions des neurones bioaminérgiques 1C11^{5-HT} ou 1C11^{NE}.

La NADPH oxydase: une cible intracellulaire de la PrP^C

La découverte d'une voie de transduction couplée à la PrP^C nous a incités à rechercher les cibles intracellulaires activées en réponse à la ligation de la protéine prion par les anticorps. La stimulation de la PrP^C induit l'accumulation transitoire de dérivés réactifs de l'oxygène (ROS, *reactive oxygen species*). Ces ROS sont produits à des concentrations semblables non seulement par les cellules neuronales 1C11^{5-HT}

ou 1C11^{NE}, mais aussi par les cellules indifférenciées 1C11, les cellules hypothalamiques GT1-7 et les lymphocytes T BW5147. Aucune production significative de ROS n'a été observée dans les cellules Thy1⁻, dérivées de la lignée BW5147 et qui n'expriment pas PrP^C à la membrane plasmique. Pour tous les types cellulaires, la production de ROS est abolie par l'ajout dans le milieu de culture d'un inhibiteur sélectif de la NADPH oxydase,

enzyme de synthèse d'anions superoxydes (O₂⁻). Nous établissons donc un lien biochimique entre la PrP^C et la production de dérivés réactifs de l'oxygène. Le couplage de la PrP^C à la production de ROS tel qu'on l'observe dans les neurones, les lymphocytes et les cellules neuroendocrines, pourrait refléter une fonction ubiquitaire de la protéine prion dans le contrôle de l'équilibre redox de la cellule [8].

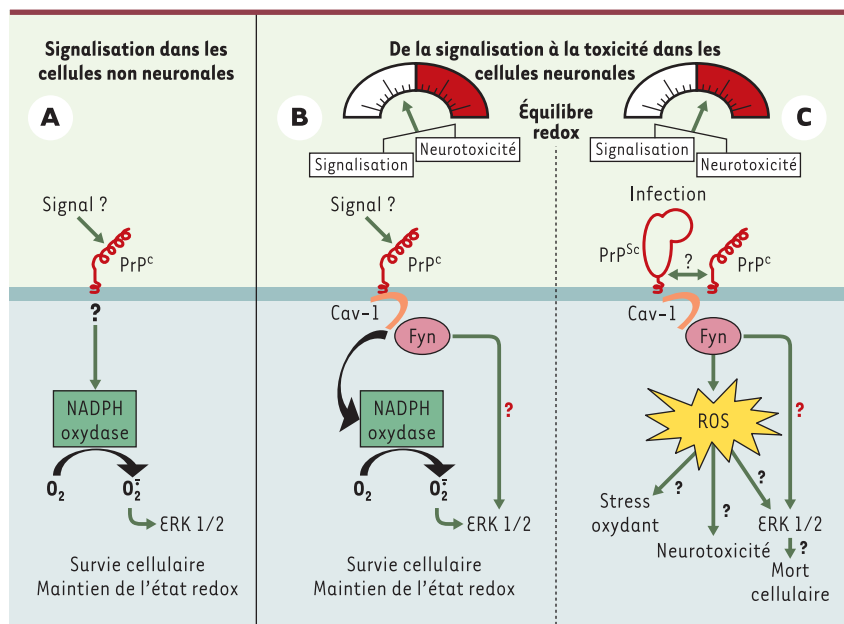


Figure 1. Voies de signalisation dépendantes de la protéine prion cellulaire (PrP^C). La PrP^C est une protéine ancrée à la surface des cellules. La stimulation de cette protéine par un signal extracellulaire, non encore identifié à ce jour, conduit au recrutement de deux cibles intracellulaires: la NADPH oxydase, une enzyme de synthèse de l'anion superoxyde (O₂⁻), et les kinases ERK1/2, des MAPK impliquées dans la prolifération, la différenciation et la survie cellulaires. **A.** Dans les cellules non neuronales, la voie de signalisation reliant la PrP^C à ERK1/2 est linéaire. Les radicaux libres (*reactive oxygen species*, ROS), produits en réponse à l'activation de la NADPH oxydase par la PrP^C, sont des seconds messagers qui contrôlent la phosphorylation de ERK1/2. **B.** Dans les cellules neuronales, la PrP^C interagit avec la cavéoline (Cav-1), une protéine membranaire. La stimulation de la PrP^C permet la formation d'un complexe de signalisation associant la PrP^C, la cavéoline et Fyn, une enzyme de la famille des Src kinases. La plate-forme PrP^C-cavéoline-Fyn gouverne à la fois la production de ROS par la NADPH oxydase et la phosphorylation de ERK1/2. Le couplage PrP^C-ERK1/2 implique au moins deux voies de signalisation, dont l'une met en jeu les radicaux libres. **C.** Dans les neurones, l'infection par la protéine prion pathogène, PrP^{Sc}, pourrait entraîner un déséquilibre de la balance redox cellulaire lié à une surstimulation des voies de signalisation normalement couplées à la PrP^C, et entraîner un état de stress oxydant chronique. Dans les maladies à prions, les ROS surproduits pourraient ainsi être des acteurs associés à la neurotoxicité et conduire *in fine* à la destruction des neurones.



Les radicaux libres : seconds messagers des voies de signalisation dépendantes de la PrP^C

Les ROS sont considérés comme des molécules toxiques à l'origine d'un stress oxydant conduisant à la mort cellulaire. Cependant, diverses données expérimentales montrent une implication des ROS dans la signalisation intracellulaire [9].

Ainsi, dans les cellules neuronales 1C11^{5-HT} et 1C11^{NE}, le précurseur 1C11, les cellules neuroendocrines GT1-7 et les lymphocytes BW5147, la stimulation de la PrP^C conduit à une phosphorylation transitoire de ERK1/2, une classe de MAPK (*mitogen-activated protein kinase*) impliquée dans la prolifération, la différenciation et la survie cellulaires [10]. L'activation de ces MAPK par la PrP^C renforce l'hypothèse selon laquelle la PrP^C contribuerait à l'homéostasie des cellules neuronales et probablement à celle des cellules lymphocytaires. Quelle relation les ROS entretiennent-ils avec ces MAPK ? Dans les cellules 1C11, GT1-7 et BW5147, une inhibition de la NADPH oxydase abolit le recrutement de ERK1/2 dépendant de la PrP^C. Ceci démontre que

les ROS induits par la stimulation de la PrP^C agissent en tant que second messager et contrôlent totalement l'activation de ERK1/2 dans les cellules non neuronales (*Figure 1A*).

Dans les cellules 1C11^{5-HT} et 1C11^{NE} qui possèdent toutes les fonctions des neurones sérotoninergiques ou noradrénergiques, les ROS ne participent que partiellement à l'activation de ERK1/2. Une autre voie de signalisation recrutée par la PrP^C, indépendante de la NADPH oxydase, conduit également à la phosphorylation de ces MAPK (*Figure 1B*). L'une comme l'autre, ces voies sont contrôlées par le couplage de la PrP^C à la kinase Fyn. Un inhibiteur de Fyn bloque en effet à la fois la production de ROS et la phosphorylation de ERK1/2. Le complexe de signalisation PrP^C-Cavéoline-Fyn confère donc une spécificité à la signalisation dépendante de la PrP^C dans les neurones bioaminergiques (*Figure 1B*) [8].

La PrP^{Sc} : une bombe à retardement ?

Démasquer le rôle biologique de la protéine prion est un prérequis pour élucider comment la PrP^{Sc}, en interférant

avec la fonction « naturelle » de la PrP^C, provoque la neurodégénérescence associée aux ESST. Dans les neurones, la PrP^{Sc} pourrait séquestrer la PrP^C et la détourner de ses partenaires en abolissant sa fonction de signalisation. Inversement, la PrP^{Sc} pourrait recruter de façon constitutive les voies de signalisation normalement couplées à la PrP^C. Enfin, compte tenu du lien entre la PrP^C et la production de ROS, une dérégulation du couplage PrP^C-NADPH oxydase par la PrP^{Sc} pourrait perturber l'équilibre redox et conduire à un état de stress oxydant chronique (*Figure 1C*). Vu la latence des maladies à prions, un des enjeux majeurs reste d'élucider la nature et la séquence des événements (neurotoxicité, stress oxydant, perte de fonctions neuronales, apoptose...) qui conduisent *in fine* à la destruction des neurones. ♦

Control of cellular redox balance as an ubiquitous function of the cellular prion protein ?

REMERCIEMENTS

Ce travail a bénéficié du financement du GIS « Infections à prions ».

RÉFÉRENCES

1. Prusiner SB. Genetic and infectious prion diseases. *Arch Neurol* 1993; 50: 1129-53.
2. Martins VR, Mercadante AF, Cabral AL, Freitas AR, Castro RM. Insights into the physiological function of cellular prion protein. *Braz J Med Biol Res* 2001; 34: 585-95.
3. Milhavel O, Lehmann S. Oxidative stress and the prion protein in transmissible spongiform encephalopathies. *Brain Res Rev* 2002; 38: 328-39.
4. Hundt C, Peyrin JM, Haik S, et al. Identification of interaction domains of the prion protein with its 37-kDa/67-kDa laminin receptor. *EMBO J* 2001; 20: 5876-86.
5. Schmitt-Ulms G, Legname G, Baldwin MA, et al. Binding of neural cell adhesion molecules (N-CAMs) to the cellular prion protein. *J Mol Biol* 2001; 314: 1209-25.
6. Mouillet-Richard S, Ermonval M, Chebassier C, et al. Signal transduction through prion protein. *Science* 2000; 289: 1925-8.
7. Mouillet-Richard S, Mutel V, Loric S, Tournois C, Launay JM, Kellermann O. Regulation by neurotransmitter receptors of serotonergic or catecholaminergic neuronal cell differentiation. *J Biol Chem* 2000; 275: 9186-92.
8. Schneider B, Mutel V, Pietri M, Ermonval M, Mouillet-Richard S, Kellermann O. NADPH oxidase and extracellular regulated kinases 1/2 are targets of prion protein signaling in neuronal and nonneuronal cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003; 100: 13326-31.
9. Sauer H, Wartenberg M, Hescheler J. Reactive oxygen species as intracellular messengers during cell growth and differentiation. *Cell Physiol Biochem* 2001; 11: 173-86.
10. Grewal SS, York RD, Stork PJ. Extracellular-signal-regulated kinase signalling in neurons. *Curr Opin Neurobiol* 1999; 9: 544-53.