

M/S : médecine sciences



Protéine du prion cellulaire et forme scrapie : laquelle sera la plus toxique ?

Cellular and scrapie prion proteins : which is the more toxic isoform ?

Sylvain Lehmann et Ollivier Milhabet

Volume 20, numéro 5, mai 2004

URI : <https://id.erudit.org/iderudit/008414ar>

[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

Lehmann, S. & Milhabet, O. (2004). Protéine du prion cellulaire et forme scrapie : laquelle sera la plus toxique ? *M/S : médecine sciences*, 20(5), 514–515.

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.

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

de déficience en VKOR. Sans entrer dans le détail, le gène codant pour la VKOR a été localisé dans une région du génome comprenant 190 séquences potentiellement codantes, et située sur le chromosome 16 chez l'homme, 1 chez le rat et 7 chez la souris. En ne tenant compte que des séquences qui codaient pour une protéine transmembranaire, catégorie dans laquelle on rangeait la VKOR présente dans le réticulum endoplasmique, le nombre de gènes candidats se réduisait à 13. Il était troublant de constater que la résistance à la Warfarine et la déficience en VKOR semblaient résulter d'anomalies dans des régions orthologues chez l'homme, le rat, et la souris. En faisant le pari *a priori* risqué que la résistance à la Warfarine résultait également d'une mutation de la VKOR, il devenait techniquement possible d'isoler son gène. Effectivement, deux études parues récemment dans *Nature* ont formellement identifié la VKOR, du moins son composant essentiel [7, 8]. Toutes deux sont directement issues des possibilités qu'offre aujourd'hui la génomique. La première, qui émane de laboratoires européens, a démasqué le gène codant pour la VKOR en comparant systématiquement les exons issus de phénotypes

normaux, déficients, ou résistants à la warfarine, chez l'homme, le rat, et la souris [7]. Cette étude a également fourni la première explication moléculaire d'un mécanisme de résistance à la warfarine: la VKOR mutée est moins efficace que son homologue normal, et elle est relativement insensible à la Warfarine. La deuxième étude, en provenance des États-Unis, n'a pas tiré parti de l'analyse des patients, mais a utilisé la technique d'interférence par ARN pour spécifiquement et systématiquement éteindre l'expression de chacun des treize ARNm candidats dans des cellules (lignée A549 de carcinome du poumon) exprimant fortement la VKOR et sensibles à la Warfarine [8]. Les deux études arrivent à la même conclusion : la VKOR est une petite protéine transmembranaire de 163 acides aminés n'appartenant à aucune famille de protéines connue. Dans les deux articles, l'identification formelle de la VKOR a été faite en conférant à des cellules, par la transfection de l'ADNc codant pour la protéine candidate, la capacité de retransformer son époxyde en vitamine K. Que cette molécule soit seule en cause, ou fasse partie d'un complexe protéique plus important comme on le suspecte, n'est pas encore déterminé, mais quoiqu'il en soit,

elle a un rôle déterminant. Cette découverte ouvre la voie à la caractérisation du mécanisme moléculaire de cette enzyme, mais aussi à la création de nouveaux antagonistes de la vitamine K, et à un crible moléculaire plus complet des mutations conduisant à une anomalie du fonctionnement du cycle de la vitamine K. ♦

The VKOR target for warfarin identified

RÉFÉRENCES

1. Wu SM, Cheung WF, Frazier D, Stafford DW. Cloning and expression of the cDNA for human gamma-glutamyl carboxylase. *Science* 1991 ; 254 : 1634-6.
2. Dahlback B. Blood coagulation. *Lancet* 2000 ; 355 : 1627-32.
3. Mann KG, Nesheim ME, Church WR, et al. Surface-dependent reactions of the vitamin K-dependent enzyme complexes. *Blood* 1990 ; 76 : 1-16.
4. Bell RG. Metabolism of vitamin K and prothrombin synthesis: anticoagulants and the vitamin K-epoxide cycle. *Fed Proc* 1978 ; 37 : 2599-604.
5. Kohn MH, Pelz HJ. A gene-anchored map position of the rat warfarin-resistance locus, *Rw*, and its orthologs in mice and humans. *Blood* 2000 ; 96 : 1996-8.
6. Fregin A, Rost S, Wolz W, et al. Homozygosity mapping of a second gene locus for hereditary combined deficiency of vitamin K-dependent clotting factors to the centromeric region of chromosome 16. *Blood* 2002 ; 100 : 3229-32.
7. Rost S, Fregin A, Ivaskevicius V, et al. Mutations in VKORC1 cause warfarin resistance and multiple coagulation factor deficiency type 2. *Nature* 2004 ; 427 : 537-41.
8. Li T, Chang CY, Jin DY, et al. Identification of the gene for vitamin K epoxide reductase. *Nature* 2004 ; 427 : 541-4.
9. Sadler JE. Medicine: K is for coagulation. *Nature* 2004 ; 427 : 493.

NOUVELLE

Protéine du prion cellulaire et forme scrapie : laquelle sera la plus toxique ?

Sylvain Lehmann, Ollivier Milhavel

> Il apparaît de plus en plus évident que la forme pathologique de la protéine du prion, la PrP^{Sc}, ne peut pas, à elle seule, rendre compte des phénomènes de neurodégénérescence observés dans les maladies à prion. Il a en effet été montré que cette isoforme, résistante à la protéinase K, n'était pas toujours détectée

dans les encéphalopathies spongiformes transmissibles, en particulier dans les formes familiales humaines ou au cours de la transmission expérimentale de l'encéphalopathie spongiforme bovine. Par ailleurs, et de façon plus remarquable encore, l'accumulation de PrP^{Sc} dans le cerveau n'est pas toujours

Institut de Génétique Humaine du CNRS, 141, rue de la Cardonille, 34396 Montpellier, France et Laboratoire de Biochimie, Hôpital Saint-Éloi, 80, avenue Augustin Fliche, 34295 Montpellier Cedex 5, France.

Sylvain.Lehmann@igh.cnrs.fr

accompagnée d'une neurodégénérescence, comme le confirme un article récent [1]. En revanche, des formes intracytoplasmiques ou transmembranaires dérivées de la protéine cellulaire normale, la PrP^C, se sont révélées toxiques pour les cel-



lules neuronales aussi bien en culture cellulaire que dans des modèles animaux [2]. On peut ainsi se demander laquelle, de la forme cellulaire ou « scrapie », est la plus toxique ?

L'article récent d'A. Williamson *et al.* du Scripps Institute (La Jolla, CA, USA) [3], publié dans la revue *Science*, offre un éclairage intéressant sur ce problème. En effet, ces auteurs ont pu montrer que des anticorps bivalents dirigés contre la PrP^C induisaient, lorsqu'ils étaient injectés par voie stéréotaxique dans l'hippocampe de souris, une apoptose et des dommages neuronaux étendus au point de l'injection. Des anticorps sans relation avec la PrP^C, ainsi que des anticorps anti-PrP^C monovalents ou déjà saturés avec la protéine prion ne provoquent pas de lésions similaires. On peut donc établir un modèle dans lequel la neurodégénérescence serait liée à la perturbation ou au détournement de l'action physiologique de la PrP^C, action dépendante d'une dimérisation de la molécule (Figure 1). Il n'est pas anodin en effet que

la fonction physiologique de la protéine du prion se rapporte - dans différents modèles expérimentaux - à la survie neuronale et à la défense contre le stress oxydant, par l'intermédiaire de différentes voies de signalisation cellulaire.

Toutefois, au vu de la littérature récente, un certain nombre de questions se posent. Une première est d'ordre thérapeutique: différentes études indépendantes ont montré une abolition de la production de PrP^{Sc} *in vitro* et *in vivo* en présence d'anticorps dirigés contre la PrP [4]; dans ces études, cependant, aucun signe de toxicité n'a pu être observé, un résultat en désaccord avec les conclusions et les craintes de L. Solorosi *et al.* [3]. Certes, il ne s'agissait ni de la même voie d'administration, ni des mêmes anticorps que ceux utilisés par L. Solorosi, mais certains reconnaissent les mêmes épitopes. Un autre aspect de ces résultats est troublant et concerne les études de la fonction physiologique de la PrP^C. En effet, plu-

sieurs auteurs ont parfois utilisé pour ces études des anticorps bivalents et montré que la PrP participait à des voies de signalisation qui, loin d'être toxiques, favoriseraient au contraire la survie neuronale [5]. Comment concilier ces résultats avec ceux de L. Solorosi *et al.* ? Le fait que les épitopes ciblés soient différents suggère que des régions différentes de la PrP puissent participer à des fonctions différentes. Certains épitopes/anticorps pourraient favoriser le « blocage » fonctionnel de la PrP^C, et d'autres plutôt son activation. Enfin, on ne peut s'empêcher de penser que des résultats fonctionnels obtenus par des méthodes d'études uniquement fondées sur l'utilisation d'anticorps et/ou ne prenant en compte qu'un nombre limité d'épitopes de la protéine doivent être confirmés par d'autres approches.

En conclusion, l'étude du groupe de A. Williamson est une contribution importante aux recherches sur les prions, qui alimente un débat complexe en suggérant que la forme normale de la PrP participe à la toxicité, et appelle à la prudence quant à l'utilisation d'anticorps dirigés contre cette protéine dans des perspectives thérapeutiques. ♦

Cellular and scrapie prion proteins : which is the more toxic isoform ?

RÉFÉRENCES

1. Mallucci G, Dickinson A, Linehan J, *et al.* Depleting neuronal PrP in prion infection prevents disease and reverses spongiosis. *Science* 2003 ; 302 : 871-4.
2. Chiesa R, Harris DA. Prion diseases: what is the neurotoxic molecule ? *Neurobiol Dis* 2001 ; 8 : 743-63.
3. Solorosi L, Criado JR, McGavern DB, *et al.* Cross-linking cellular prion protein triggers neuronal apoptosis *in vivo*. *Science* 2004 ; 303 : 1514-6.
4. White AR, Enever P, Tayebi M, *et al.* Monoclonal antibodies inhibit prion replication and delay the development of prion disease. *Nature* 2003 ; 422 : 80-3.
5. Mouillet-Richard S, Ermonval M, Chéssier C, *et al.* Signal transduction through prion protein. *Science* 2000 ; 289 : 1925-8.
6. Lehmann S, Harris DA. Mutant and infectious prion proteins display common biochemical properties in cultured cells. *J Biol Chem* 1996 ; 271 : 1633-7.

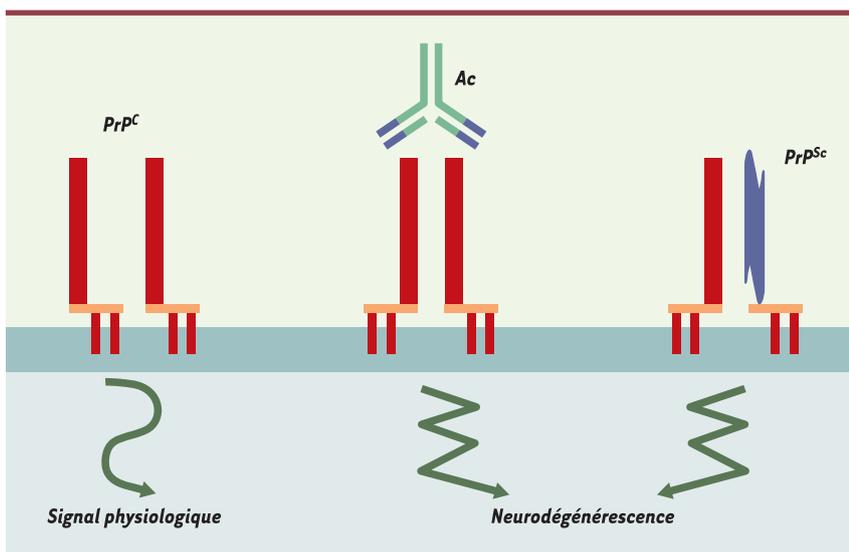


Figure 1. La fonction physiologique de la protéine du prion mise en évidence dans différents modèles est corrélée à la survie neuronale et à la défense contre le stress oxydant. Cette fonction pourrait être liée à la formation d'un complexe de signalisation associant une ou plusieurs (dimères) molécules de PrP^C et d'autres partenaires (récepteur de la laminine) non représentés ici. Le pontage *in vivo* de molécules de PrP^C par des anticorps (Ac) [3] ou la présence concomitante de PrP^C et de PrP^{Sc} au niveau de la membrane [6] pourraient entraîner l'altération du signal physiologique de la PrP^C, conduisant à un processus d'apoptose neuronale et de neurodégénérescence.