

Nouveau mécanisme concernant la formation d'inclusions lors du phénomène de neurodégénérescence

“L’incapacité, pour les neurones, à éliminer efficacement les agrégats protéiques peut jouer un rôle dans certaines formes d’affections des neurones moteurs qui sont provoquées par des mutations touchant l’activité de la dynéine” rapporte David Rubinsztein et ses collègues de l’Institut de Recherche Médicale de Cambridge. Les chercheurs montrent que les anomalies de la machinerie dynéine altèrent l’élimination autophagique des inclusions protéiques dans les neurones. “Nos résultats” dit Rubinsztein, “suggèrent que l’accélération du processus de clairance des inclusions protéiques pourrait être une stratégie thérapeutique dans le cas des maladies neurodégénératives comme la maladie de Huntington ou la maladie familiale de Parkinson”.

La base moléculaire de la plupart des affections des neurones moteurs est inconnue, mais des mutations dans les gènes qui régulent le transport médié par la dynéine, sont responsables de pathologies semblables chez la souris et chez l’homme. “Dans les cellules,” explique Rubinsztein, “les dynéines agissent comme des ‘engins de transport cargo le long des lignes ferroviaires’ ou microtubules depuis la périphérie de la cellule vers son centre”. Le fait à l’origine de l’étude en cours menée par Rubinsztein, a été l’observation de la formation d’agrégats intra neuronaux chez des souris porteuses de mutations du gène codant la dynéine ; ces agrégats ressemblaient à ceux rencontrés dans les maladies de Huntington et de Parkinson, même si la huntingtine et l’alpha-synucléine, respectivement, étaient normales chez ces souris. “Nous voulions savoir pourquoi les agrégats se formaient dans ce modèle souris et comment, exactement, les cellules éliminent normalement les inclusions protéiques”, dit Rubinsztein. “Nous savions que les agrégats protéiques, sont éliminés de la cellule par autophagie, un processus au cours duquel la cellule englobe une partie de son cytosol dans une membrane à double feuillet, et le transporte vers les lysosomes pour être dégradé ; alors est-ce que des anomalies de la fonction de la dynéine peuvent ralentir le phénomène d’autophagie ?”

Les chercheurs ont réalisés des expériences d’inhibitions génétique et chimique de la fonction de la dynéine sur des tissus en culture, et sur les modèles souris et mouche de maladie de Huntington, et ont ainsi montré que des anomalies de la dynéine ralentissent l’élimination autophagique des inclusions protéiques [Nat Genet. 2005 Jul ;37(7) :771-776]. “Dans les cellules présentant des mutations du gène codant la dynéine, les autophagosomes se sont formés”, dit Rubinsztein, “mais ils n’arrivaient pas à fusionner efficacement avec les lysosomes. C’est comme si la cellule arrive à charger des ordures sur un camion et que ce camion reste bloqué quelque part, dans un embouteillage, sur le chemin de la décharge.”

“Les agrégats et les inclusions sont des marqueurs de nombreuses maladies neurodégénératives”, remarque Erika Holzbaur (Université de Pennsylvanie, Philadelphie, Etats-Unis), “et cet article décrit une nouvelle voie intéressante qui peut être impliquée dans le processus pathogène.” Elle ajoute “qu’une meilleure compréhension de la formation d’agrégats et des processus qui peuvent inhiber la capacité des cellules à éliminer les agrégats, est cruciale pour améliorer les essais sur les médicaments neuroprotecteurs”.

Les mutations de la dynéine altèrent la clairance autophagique des inclusions protéiques

Les mutations qui touchent le mécanisme moteur de la dynéine sont suffisantes pour provoquer une maladie du neurone moteur. On ne sait pas pourquoi il y a des agrégats ou des inclusions dans les tissus atteints chez la souris porteuse de telles mutations, et dans la plupart des formes d'affections des neurones moteurs chez l'homme. Ici, nous identifions un nouveau mécanisme impliqué dans la formation d'inclusions en montrant que la diminution de la fonction de la dynéine altère la clairance autophagique des agrégats protéiques. Nous montrons que les mutations touchant la machinerie de la dynéine accroissent la toxicité de la mutation qui provoque la maladie de Huntington chez les modèles de mouche et de souris. De plus, la perte de fonction de la dynéine aboutit à la formation précoce d'agrégats de huntingtine mutée et augmente les taux du marqueur LC3-II de l'autophagosome, à la fois dans les cellules en culture et dans les modèles de souris; ceci est compatible avec l'altération de la fusion autophagosome-lysosome.

New mechanism for inclusion formation in neurodegeneration

Failure to clear aggregation-prone proteins from neurons efficiently may contribute to some forms of motor neuron disease (MND) that are caused by mutations affecting dynein activity, report David Rubinsztein from the Cambridge Institute for Medical Research (UK) and his colleagues. The researchers show that defects in the dynein machinery impair the autophagic clearance of aggregation-prone proteins from neurons. "Our results", says Rubinsztein, "suggest that speeding up this clearance process in diseases where aggregation-prone proteins are mutated, such as Huntington's or familial Parkinson's disease, might provide a therapeutic strategy".

The molecular basis for most MNDs is unknown but mutations in genes that regulate dynein-mediated transport cause MND-like pathology in mice and human beings. Within cells, explains Rubinsztein, "dyneins act as engines to move cargos along

microtubule 'railway lines' from the cell's periphery towards its centre". Rubinsztein's starting place for his current study was the observation that mice with dynein mutations develop intraneuronal aggregates resembling those seen in Huntington's and Parkinson's disease, even though huntingtin and a synuclein, respectively, are normal in these mice. "We wanted to know why aggregates formed in this mouse model and exactly how cells normally remove aggregation-prone proteins", says Rubinsztein. "We knew that aggregation-prone proteins are cleared from cells by autophagy, a process where the cell enwraps part of its cytosol in a double-layered membrane and transports it to lysosomes for degradation, so could defects in dynein function slow down autophagy?"

The researchers used genetic and chemical inhibition of dynein function in tissue culture and in mouse and fly models of Huntington's disease to

show that dynein defects do indeed slow down the autophagic clearance of aggregation-prone proteins (Nat Genet; published online June 26, DOI: 10.1038/ng1591). "In cells with dynein mutations autophagosomes formed", says Rubinsztein, "but failed to fuse efficiently with lysosomes. It was like the cell could load garbage on to rubbish trucks but these got stuck in a traffic jam on the way to the dump."

"Aggregates and inclusions are hallmarks of many neurodegenerative diseases", comments Erika Holzbaur (University of Pennsylvania, Philadelphia, PA, USA), "and this paper describes an interesting new pathway that may contribute to the pathogenic process. A better understanding of aggregate formation", she adds, "and of the processes that may inhibit the cell's ability to clear aggregates, is crucial to the improved design of neuroprotective drugs".

Jane Bradbury

<http://neurology.thelancet.com> Vol 4 August 2005

<http://neurology.thelancet.com> Vol 4 August 2005

New mechanism for inclusion formation in neurodegeneration

Failure to clear aggregation-prone proteins from neurons efficiently may contribute to some forms of motor neuron disease (MND) that are caused by mutations affecting dynein activity, report David Rubinsztein from the Cambridge Institute for Medical Research (UK) and his colleagues. The researchers show that defects in the dynein machinery impair the autophagic clearance of aggregation-prone proteins from neurons. "Our results", says Rubinsztein, "suggest that speeding up this clearance process in diseases where aggregation-prone proteins are mutated, such as Huntington's or familial Parkinson's disease, might provide a therapeutic strategy".

The molecular basis for most MNDs is unknown but mutations in genes that regulate dynein-mediated transport cause MND-like pathology in mice and human beings. Within cells, explains Rubinsztein, "dyneins act as engines to move cargos along

microtubule 'railway lines' from the cell's periphery towards its centre". Rubinsztein's starting place for his current study was the observation that mice with dynein mutations develop intraneuronal aggregates resembling those seen in Huntington's and Parkinson's disease, even though huntingtin and α synuclein, respectively, are normal in these mice. "We wanted to know why aggregates formed in this mouse model and exactly how cells normally remove aggregation-prone proteins", says Rubinsztein. "We knew that aggregation-prone proteins are cleared from cells by autophagy, a process where the cell enwraps part of its cytosol in a double-layered membrane and transports it to lysosomes for degradation, so could defects in dynein function slow down autophagy?"

The researchers used genetic and chemical inhibition of dynein function in tissue culture and in mouse and fly models of Huntington's disease to

show that dynein defects do indeed slow down the autophagic clearance of aggregation-prone proteins (*Nat Genet*; published online June 26, DOI: 10.1038/ng1591). "In cells with dynein mutations autophagosomes formed", says Rubinsztein, "but failed to fuse efficiently with lysosomes. It was like the cell could load garbage on to rubbish trucks but these got stuck in a traffic jam on the way to the dump."

"Aggregates and inclusions are hallmarks of many neurodegenerative diseases", comments Erika Holzbaur (University of Pennsylvania, Philadelphia, PA, USA), "and this paper describes an interesting new pathway that may contribute to the pathogenic process. A better understanding of aggregate formation", she adds, "and of the processes that may inhibit the cell's ability to clear aggregates, is crucial to the improved design of neuroprotective drugs".

Jane Bradbury