

COMMUNICATION

Le rôle des défaillances de la protéolyse intracellulaire dans l'étiopathogénie de certaines maladies dégénératives humaines

MOTS-CLÉS : PROTÉOLYSE

Role of defective intracellular proteolysis in human degenerative diseases

KEY-WORDS (Index medicus): PROTEOLYSIS

L'auteur déclare ne pas avoir de liens d'intérêt en relation avec le contenu de cet article.

Christian NEZELOF *

RÉSUMÉ

Alors que la synthèse des protéines a été et est toujours l'objet d'incessantes enquêtes, leur dégradation, connue sous le nom de protéolyse, est comparativement moins étudiée. La protéolyse est sous double commande : l'autophagie, assurée par les lysosomes et le système Ubiquitine-Protéasome (UPS). L'UPS met en jeu l'ubiquitine, une petite molécule de soixante-seize acides-aminés, présent dans toutes les cellules eucaryotes, qui assure l'identification (ou mieux l'adressage) de la protéine à dégrader et son transport vers le protéasome. Celui-ci, tel un composteur, en assure la dissection enzymatique. Cette dégradation, telle une vis sans fin, libère l'ubiquitine, les peptides et acides-aminés qui deviennent disponibles pour un nouveau cycle. Pour faire obstacle à une activité protéasique spontanée et indésirable, ces systèmes sont finement régulés par une cascade d'activités enzymatiques. Celles-ci se comptent par plusieurs centaines et représentent des « points faibles » et ouvrent des possibilités thérapeutiques. Parallèlement aux lysosomes qui « travaillent » en milieu acide, le système UPS assure 80 à 90 % de la protéolyse des protéines à vie brève et veille en permanence, comme les molécules chaperons, à la bonne conformation, donc à la fonction des protéines cellulaires. La protéolyse laisse sur place des déchets, des scories, qui, s'ils sont insolubles, précipitent sous forme de corps inclus ou aggresomes. Répertoriés depuis longtemps par les pathologistes, ils intéressent plus particulièrement les cellules à vie longue : neurones, histiocytes, cellules musculaires, etc. Les dépôts pigmentaires, faits de résidus lipidiques peroxydés représentent le chef de file de ces inclusions, dont la composi-

* Membre de l'Académie nationale de médecine ; e-mail : christian.nezelof@wanadoo.fr

Tirés à part : Professeur Christian NEZELOF, même adresse

Article reçu le 23 mars 2012, accepté le 12 novembre 2012

tion chimique est infiniment variable et ne peut servir de base scientifique à une classification. Les défaillances de ces systèmes de clairance sont nombreuses et varient avec la durée de vie des cellules atteintes et surtout le type de protéolyse. Il est proposé de séparer :

- *Les défaillances lysosomiales. Ce sont des affections héréditaires. Elles touchent toutes les cellules, qui sont peu ou prou encombrées de dépôts d'un matériel homogène non ou mal métabolisé. Elles frappent essentiellement les sujets jeunes ;*
- *Les défaillances du système UPS. Contrairement aux précédentes, ces affections sont sporadiques. Liées à l'accumulation avec le temps de sous-produits hétérogènes et éventuellement cytotoxiques, elles frappent essentiellement les cellules à vie longue, en particulier les cellules nerveuses et affectent avant tout les sujets âgés. À titre d'hypothèse, les principales maladies neurodégénératives, de la DMLA, avec ses Drusen, à la maladie de Parkinson et d'Alzheimer peuvent trouver leur origine dans une défaillance de ce système.*

SUMMARY

Although intracellular protein synthesis has been studied extensively, protein degradation and disposal, known as proteolysis, has been relatively neglected. Modern studies which led two Nobel prizes (de Duve in 1950 and Herschko, Rose and Ciechanover in 1980) established that proteolysis is ensured by two separate but complementary mechanisms: lysosomes responsible for auto and heterophagy and the Ubiquitin-Proteasome System (UPS). The UPS involves ubiquitin, a small molecule consisting of 76 amino acids found in all eukaryotic cells that ensures the identification of the protein to be degraded and its transport to the proteasome, an intracellular complex with enzymes which degrade unneeded or damaged proteins. The proteasome, acting as a composting agent, ensures the enzymatic dissociation of the protein. In this degradation process, as infinite screw, ubiquitin, peptides and amino acids are released and made available for a new cycle. Knowledge of the UPS and its related disorders is continually expanding. Concurrent with lysosomes which work in acidic environment, it is currently known that the UPS provides 80 % to 90 % of the proteolysis of the short-life proteins and ensures, as chaperon-molecules, the right conformation and hence the correct function of the proteins. The proteolytic activity generates abnormal residues (tau protein, amyloid and related proteins) and various soluble and insoluble wastes. Some are precipitated as inclusion-bodies or aggregosomes, identified years ago by pathologists. These aggregosomes affect almost exclusively long-lived cells (nervous and muscular, macrophages). Pigment deposits, such as lipofuscines made by the peroxydation of cell membranes, are the most abundant. Due to their diverse chemical composition, they cannot be employed for a scientific classification. Failures of these systems are numerous. They vary not according to the chemical nature of the abnormal protein and wastes but the life span of the targeted cells and the nature of proteolysis. In this article, therefore, the following distinction should be made :

- *Lysosomal failures. They represent hereditary metabolic disorders involving all categories of cells. They are characterized by the accumulation of homogeneous material related to the underlying disease. Young people are predominantly affected.*
- *UPS failures. They represent sporadic conditions principally involving long-lived cells. The accumulated material is heterogeneous, composed of abnormal proteins and various « garbage-like » waste, including pigments. The elderly are predominatly affected,*

suggesting an epigenetic wear and tear process. Hypothetically, most the sporadic neurodegenerative diseases, from retinal macular degeneration and its associated drüsen to Alzheimer's disease, Parkinson's disease may represent fairly good examples of the UPS deficit.

Alors que les études de biologie cellulaire contemporaines se sont concentrées sur la synthèse protéique, en ont défini les différentes étapes, de la transcription à la traduction, en ont précisé le rôle respectif du génome et des ribosomes, comparativement peu d'études ont été consacrées à la protéolyse, c'est-à-dire la dégradation orchestrée de ces mêmes protéines, l'élimination des déchets et la réutilisation éventuelle des restes.

Depuis longtemps, les recherches isotopiques ont montré que les structures protéiques des cellules sont en perpétuel renouvellement. En permanence, il y a une dynamique de synthèse et de dégradation, dont l'aboutissement est l'entretien du fonctionnement cellulaire c'est-à-dire la production de matériel spécifique, à savoir l'élaboration de protéines de soutien du cytosquelette, des grains de sécrétion, de transmission de messages, etc. [1, 2]

Il est bien établi que cette dégradation protéique est assurée par des protéases, pepsine, trypsine, cathepsines, caspases, etc. Ces protéases sont à la fois très variées et puissantes. Elles détruiraient rapidement les cellules et les structures environnantes si elles n'étaient pas bridées et jugulées, bref soumises à une régulation dont les mécanismes commencent à être déchiffrés. À l'exemple des phénomènes biologiques comme la coagulation sanguine, l'activation du complément, ces contrôles font appel à des levées d'obstacles, à l'ouverture d'écluses et à l'intervention de molécules, sortes de navettes, autorisant ou interdisant l'emprunt de certaines voies métaboliques. L'individualisation de ces différentes étapes, les raisons des alternances de feux rouges ou verts, autorisant ou non la protéolyse, représentent autant de cibles thérapeutiques potentielles. Elles commencent seulement à être analysées [1-5]

En priorité, cette protéolyse s'adresse à des protéines anormales ou identifiées comme anormales par des molécules types, dites « chaperons » qui servent de référence ou de « patron » et confirment ou non la conformité de la molécule en question. Ainsi sont identifiées les erreurs de synthèse, les protéines tronquées, mal repliées sur elles-mêmes, offrant en trois dimensions un visage atomique différent des protéines normales. Dans les mêmes conditions, les protéines normales sont triées et recyclées, gardant les peptides ou acides aminés normaux et éliminant les déchets qui sont rejetés hors de la cellule et repris par les macrophages du voisinage vers la circulation sanguine ou lymphatique. Cette activité protéolytique n'est possible qu'au travers d'une dépense d'énergie fournie par l'ATP.

Grossièrement, en dehors des molécules chaperons et d'autres processus mal connus, deux systèmes protéolytiques essentiels ont été à ce jour individualisés :

- Le système autophagique, dit lysosomal, mis en évidence par de Duve, Claude et Palade, isolé dans les années 1950 ;
- Le système Ubiquitine-Protéasome (UPS) individualisé dans les années 1980 par Ciechanover, Hershko et Rose.

Ces découvertes ont valu à ces auteurs le Prix Nobel.

LE SYSTÈME AUTOPHAGIQUE / LYSOSOMIAL

Le système autophagique, lysosomal, le premier individualisé, procède de la phagocytose plus généralement nommée endocytose. Après une période initiale, bien analysée par Wang et Kionsky [6] et l'article récent de Kevin Moreau [7], c'est une séquestration d'une partie du cytoplasme et de ses organites, qui s'isole et est conduit, vers les lysosomes (étymologiquement : corps digestifs), structures corpusculaires isolés par une double membrane, où « dorment » une cinquantaine d'enzymes hydrolytiques dont l'activité s'exerce à un pH acide (4,5 à 5,0). Ce sont essentiellement des endopeptidases et plus particulièrement des cathepsines dont l'angle d'attaque et la spécificité varient avec le type et la fonction de la cellule et la disponibilité des acides aminés, rendant compte de la diversité chimique et morphologique des résidus. Bien entendu, pour prévenir une mise en route et un emballement des activités protéasiques, celles-ci sont produites à l'état de zymogène ou mises sous le contrôle d'inhibiteurs permanents dont la levée obéit à des signaux mal connus. Des invaginations membranaires, des corps multivésiculaires, des empreintes digitiformes au microscope électronique, témoignent de cette activité. Cette activité est très puissante puisqu'elle est capable de résorber des corps étrangers, a fortiori des structures protéiques devenues étranges ou étrangères (protéine tau, alpha-synucléine, huntingtine, etc.). Des races de souris (Atg5 et Atg7) dont le système autophagique est défaillant ont été isolées. Elles contribuent à montrer que le processus d'endocytose est très complexe et repose sur la coordination d'une trentaine de gènes codant pour une quinzaine de protéines [7] et fait, souvent mais pas toujours, intervenir des molécules intermédiaires du type ubiquitine ou similaire. Le système autophagique/lysosome a été bien étudié chez les êtres unicellulaires. Il est phylogénétiquement bien conservé. Chez les êtres multicellulaires, l'hétérophagocytose est dévolue à certaines catégories cellulaires, les leucocytes, dont la durée de vie est généralement brève et soumis à un renouvellement permanent. Cependant, ce système est présent dans toutes les cellules et l'apoptose, ou mort programmée de la cellule, en est la forme la plus extrême et achevée, avec un but l'homéostasie cellulaire.

LE SYSTÈME UBIQUITINE-PROTÉASOME

Le système ubiquitine-protéasome (UPS) est d'individualisation plus récente. Né de l'incapacité de rendre compte de l'existence d'une protéolyse dans des cellules dépourvues de lysosomes, son domaine d'activité est plus large et concerne, préférentiellement des protéines à renouvellement rapide. La monographie récente d'Olivier Coux et collaborateurs en donne une bonne analyse [4]. Les travaux de Ciechanover et de nombreux auteurs ont montré qu'il s'agit d'un processus complexe et comportant plusieurs étapes. La première consiste en l'identification et le marquage (on dit aussi l'adressage, le timbrage) de la protéine à éliminer, par une petite molécule de soixante-seize acides-aminés, nommée ubiquitine, aboutissant à une mono puis poly-ubiquitylation de cette protéine, représentant une sorte d'octroi ou de laissez-passer vers la deuxième étape. Celle-ci conduit la protéine dûment poly-ubiquitylinée au protéasome, une sorte de composteur où sont concentrées et rangées la plupart des protéases nécessaires à la dégradation des protéines en peptides et acides-aminés.

Ceux-ci sont à leur tour débarrassés de leur ubiquitine (de-ubiquitylation) rendant disponibles et réutilisables non seulement l'ubiquitine mais aussi les acides-aminés pour la synthèse de nouvelles protéines. Dans ce système, dont le but est l'homéostasie, comparable à la roue ou Samara Bouddhiste, l'économie et le recyclage des restes, l'ubiquitine sert de navette ou de vis sans fin. Il n'est possible que grâce à une cascade d'activités enzymatiques synchronisées, que les chercheurs ont divisé en trois. E1, *ubiquitin-activating enzyme*, E2, *conjugated-enzyme*, transférant l'ubiquitine activée vers de nouvelles molécules d'ubiquitine et E3, *ubiquitin-ligase*, coopérant avec E2 pour catalyser la protéine convenablement ubiquitynilée. Dans ces conditions, seules les protéines convenablement poly-ubiquitynilées peuvent être dégradées. Les protéines mono ou mal ubiquitynilées échappent à la protéolyse [1-3].

Le génome humain code pour deux E1, approximativement quarante E2 et six cents ligases, assurant ainsi une régulation très fine et une source possible d'erreurs. Le nombre d'enzymes de de-ubiquitynilation, en majorité des kinases, des cysteine-protéases, des phosphatases est mal connu. L'ubiquitin-Carboxy terminal-Hydrolase (UCHL1), une ligase présente seulement dans les neurones, est la mieux caractérisée grâce à son effondrement dans les troubles de mémoire [8].

L'ubiquitine est une petite molécule de 8500 d. Initialement découverte parmi les facteurs de croissance et de différenciation des cellules lymphoïdes du thymus par Gédéon Goldstein [9], L'ubiquitine était, pensait-on, présente dans toutes les cellules, d'où son nom. Ce sont les travaux de Ciechanover, d'Hershko et de Rose qui l'ont retrouvée et ont montré son rôle crucial dans la dégradation protéique et ont réduit la présence aux seules cellules eucaryotes.

De même, le protéasome est un vaste complexe, grossièrement cylindrique de 20 S ou 26 S, abritant une chambre protéolytique, où sont concentrées les activités protéa-

siques. Il est présent dans le cytoplasme et le noyau de toutes les cellules eucaryotes. Parmi les facteurs agissant sur son activité ou non activité, on trouve des cytokines, en particulier l'interféron gamma, grâce à la médiation de NF-kappaB et d'autres molécules à identifier. Suivant son état fonctionnel est représenté par une série d'anneaux de 19 S et de 26 S, selon qu'on y ajoute un couvercle, formé d'anneaux concentriques, qui sert à faire le tri des protéines ubiquitynilées et où sont concentrées les enzymes de de-ubiquitynilation [3].

Ces données acquises expérimentalement sur des cellules isolées ou des êtres unicellulaires sont bien entendu extensibles aux métazoaires et sans doute à l'homme. Par le nombre élevé des activités enzymatiques, la restriction fonctionnelle à certains acides-aminés, même à leur position dans la molécule, ces systèmes illustrent bien la complexité des systèmes de régulation alliant à la fois les freins à l'emballlement spontané et le caractère étroit des voies d'activation.

Bien qu'on admette que l'UPS soit responsable de 80 à 90 % de la protéolyse et s'adresse préférentiellement à des protéines à vie courte, le système autophagique n'est responsable que de 10 à 20 % et concerne plus des protéines à longue durée de vie [4, 5]. Les deux systèmes protéolytiques œuvrent parallèlement et partagent même l'usage de certaines molécules, comme l'ubiquitine. Ainsi, il a été montré qu'une même protéine modifiée, comme la protéine tau, habituellement dégradée par le 26S protéasome, pouvait être le substrat du système lysosomal. Des molécules intermédiaires (P.62 ; LC3) serviraient d'adaptateurs. Cependant, Ciechanover y insiste dans la protéolyse, l'essentiel appartient à l'UPS, le système autophagique/lysosomal n'intervient qu'en seconde ligne [1, 2].

LES DÉFAILLANCES DES SYSTÈMES PROTÉOLYTIQUES

À l'exemple des déficits immunitaires dans l'immunologie, des saignements dans l'homéostasie sanguine, il peut arriver que la pathologie vienne conforter et éclairer la physiologie et que les défaillances de dégradation protéique puissent à la fois confirmer la réalité de certaines étapes et offrir de nouvelles voies d'explications à des maladies dégénératives. C'est là, ouvrir un nouveau chapitre où les hypothèses prennent le pas sur les faits.

Les défaillances de ces systèmes de dégradation peuvent s'exprimer de façons différentes suivant le type et les fonctions des cellules incriminées.

La durée de vie de la cellule touchée est cruciale. Dans les cellules à courte durée de vie, souvent nommées labiles, telles que les cellules fibroblastiques, les cellules épithéliales, les cellules des centres hématopoïétiques, les défaillances de dégradation sont sans effet, les cellules moribondes étant immédiatement remplacées par de nouvelles cellules issues de l'activité régénératrice des éléments souches. Dans les cellules stables, telles que les cellules parenchymateuses du foie, du rein ou du pancréas, les effets varient avec l'âge, le de gré du déficit de la protéolyse et surtout du

nombre et de la fonction de la catégorie cellulaire. En revanche, pour les cellules permanentes, donc exposées au vieillissement, dont le renouvellement est lent ou absent, telles les cellules neuronales et les cellules musculaires, les défauts de dégradation aboutissent à terme à l'accumulation d'abord intracellulaire puis extracellulaire de dépôts, de scories.

Ces dépôts sont nommés agrégosomes ou corps inclus ou désignés par les auteurs qui ont décrit leur présence (corps de Lewy, etc.) Par leur abondance, ces dépôts peuvent devenir visibles à l'œil nu : ce sont les plaques séniles de la maladie d'Alzheimer, les Drüsen de la Dégénérescence Liée à l'Age (DMLA), l'atrophie brune du myocarde ou de la paroi intestinale et même les taches brunes cutanées nommées populairement « taches de cimetière ». Ces corps inclus ont de tout temps fasciné les chercheurs et les ont invités à voir dans leur présence et surtout dans leur nature chimique la cause ou l'expression de la cause de la maladie : protéine tau (dérivé des microtubules) et dépôts amyloïdes à plicature β dans la maladie d'Alzheimer, alpha-synucléine, dans la maladie de Parkinson et dans les démences à corps de Lewy, etc.

La forme à la fois la plus fréquente et la plus accomplie de ces dépôts intracellulaires est représentée par les dépôts pigmentaires. Nommés lipofuscines, ceroides, lipochromes, ils sont auto fluorescents et donnent une teinte brunâtre aux tissus qu'ils imprègnent. Ils doivent leur individualité plus aux caractéristiques physiques d'insolubilité dans différents solvants qu'à leurs propriétés chimiques. Tenant leur teinte brunâtre de leur richesse en lipides peroxydés, nés de la destruction des membranes, notamment des membranes mitochondriales, ils sont connus de longue date des pathologistes et associés au vieillissement, d'où leurs noms : pigment d'usure, *wear and tear pigment*, *Abnutzung Pigment*, au point que leur présence et leur abondance permettent à des ichtyologues d'évaluer l'âge de certains crustacés [10].

Parmi ces résidus, nés d'une protéolyse imparfaite, certains peuvent être insolubles et demeurer mal visibles, même au microscope électronique. Il en est probablement ainsi de la presiniline I et II, précurseur, pense-t-on, de la substance amyloïde dans les formes précoces et héréditaires de la maladie d'Alzheimer. Ces dépôts de substance amyloïde sont extracellulaires et caractérisés par un matériel fibrillaire dont la plicature moléculaire varie avec la cause (amylose AA des suppurations profondes, AL des myélomes, $A\beta$ de la maladie d'Alzheimer et de la DMLA) et la rend réfractaire à toute protéolyse. Bien que certains aient plaidé pour le rôle protecteur de ces corps inclus [11], la présence en grande abondance de ces dépôts et leurs précurseurs solubles, donc toxiques, semblent nuisibles au fonctionnement de la cellule [12, 13]. D'ailleurs, la cytotoxicité de ces dépôts pigmentaires a été démontrée expérimentalement sur des cultures de fibroblastes humains [14].

Plutôt que de concentrer les recherches sur leur nature, leur respective richesse en sucres, lipides et diverses substances assez bien individualisées (des pigments, du cholestérol, des fractions d'alpha-synucléine, d'amylose $A\beta$, de complément ont été

isolés dans la DMLA [16-18]), il semble plus raisonnable de les considérer globalement comme des dépôts de composition diverse, comme les déchets d'une poubelle domestique, réfractaires à tout recyclage. C'est probablement à tort que leur nature chimique ou leur morphologie aient servi de base de classification et aboutit à l'individualisation des taupathies qui débordent la maladie d'Alzheimer, des encéphalopathies à corps de Lewy, qui débordent la maladie de Parkinson [19, 20]. Il semble plus raisonnable de souligner leur hétérogénéité et de les regarder comme le témoin d'une protéolyse défaillante conduisant à des produits intermédiaires éventuellement cytotoxiques.

Quel système protéolytique peut-être défaillant ? L'UPS ou le système lysosomal ?

Ces deux systèmes, on l'a vu, ont en commun leur complexité, leur éventuelle complémentarité l'intervention de multiples activités enzymatiques, l'utilisation de navettes, dont la mise en activité est coordonnée par une tour de contrôle génétique et l'intervention de facteurs épigénétiques.

Parce que certaines affections obéissent à des lois génétiques Mendéliennes précises et qu'elles se développent dans l'enfance ou le jeune âge, elles sont dûment cataloguées dans les maladies métaboliques [20]. En effet, depuis longtemps ces maladies, nommées suivant les pays *storage-diseases* ou *thésaurismoses*, sont liées à des anomalies de synthèse protéique, lipidique ou glucidique. Ce sont les lipidoses, les polysaccharidoses, la maladie de Hürler, de TAY-Sachs, etc. Intuitivement, dans la genèse des lésions, on pense que les défauts de dégradation l'emportent sur ceux de la synthèse, en pensant que les activités hydrolytiques des lysosomes sont submergées par un excès de substrat. E. Gilbert y insiste en écrivant que « dans toutes ces maladies il y a aussi une panne de dégradation » [20]. De fait, dans tous les traités, ces affections sont regroupées sous l'étiquette maladies lysosomiales. Toutes ces maladies sont caractérisées par des dépôts homogènes, au moins d'une homogénéité comparable à ceux d'une usine ou d'un chantier, c'est-à-dire constitués en majorité de molécules impliquées dans l'anomalie métabolique. Ces dépôts sont parfois si abondants qu'ils sont visibles à l'œil nu. Ce sont les taches cornéennes des polysaccharidoses, de la maladie de Hürler, les taches rouge-cerise présentes au fond d'œil des lipidoses et sphingomyelinoses. Bien que ce défaut de dégradation concerne a priori toutes les cellules, ces dépôts sont plus évidents dans les cellules à vie longue ou possédant un métabolisme très actif comme les neurones ou les macrophages. *A contrario*, la présence de vacuoles claires cytoplasmiques dénonce indirectement les lymphocytes à vie longue dans certaines lipidoses et mucopolysaccharidoses.

Dans les maladies dites sporadiques, dans lesquelles la part héréditaire est mal connue ou n'intervient que comme un facteur de vulnérabilité, les défauts de dégradation ont des caractères bien différents :

- Les dépôts visibles, contrairement au chapitre précédent, sont hétérogènes hétéroclites. Ils sont constitués de dépôts pigmentaires de protéines tronquées, de vestiges lipidiques de débris de mitochondries et de microtubules et autres scories ;

- Les dépôts sont préférentiellement évidents dans les cellules permanentes, dont la longue durée de vie permet l'accumulation ;
- Ces maladies frappent essentiellement le sujet âgé, contrastant avec le jeune âge des maladies de surcharge liées à un trouble anabolique, ce qui sous-entend que le temps et sa durée sont des facteurs nécessaires à l'accumulation des dépôts et pigments d'usure au-delà d'un certain seuil de nuisance.

La dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) est l'exemple le plus abouti de cette catégorie. L'atteinte exclusive des sujets âgés, le caractère permanent de l'épithélium rétinien et surtout l'hétérogénéité des dépôts ou Drüsen dans lesquels les analyses chimiques ont mis en évidence des pigments, de l'amylose, des protéines tau, du complément du cholestérol, en font un exemple presque caricatural. Les maladies neurovégétatives, comme la maladie d'Alzheimer, la maladie de Parkinson et autres encéphalopathies séniles sont des candidats probables. Cette pathogénie a été évoquée et soutenue par de nombreux auteurs, parmi lesquels Ciechanover *et al* [1], Nijholt *et al* [3], Riederer *et al* [5] et Duyckaerts *et al* [21].

Les arguments en faveur de cette pathogénie sont nombreux. Mais, faute d'évaluations chiffrées, comparatives et convergentes, ils sont fragiles. Parmi ces arguments, on peut citer :

- La diminution de l'activité protéasomale dans les cerveaux, notamment l'hippocampe des maladies d'Alzheimer [22] ;
- La présence d'ubiquitine dans les foyers de dégénérescence neuro-fibrillaire [23] et dans des maladies aussi cliniquement différentes que la maladie d'Alzheimer, la DMLA et la maladie de Pick ;
- La complexité et la diversité des corps de Lewy qui renferment certes de l'alpha-synucléine mais aussi de l'ubiquitine et diverses fractions de protéasome 26/20 et de molécules chaperons [24] ;
- Le chevauchement anatomo-clinique de plusieurs maladies dégénératives, en particulier l'existence de dépôts amyloïdes dans la maladie de Parkinson [21] ;
- Sur le plan expérimental, l'inhibition pharmacologique du protéasome engendre l'accumulation de la protéine tau et l'augmentation numérique des corps de Lewy [26].

Certes, la symptomatologie neurologique varie avec l'importance de dépôts et surtout les types et les activités des neurones touchés. Nijholt *et al* en ont donné un tableau comparatif [3]. Mais ces différences de localisation et d'expression clinique semblent comparativement modestes en regard de l'hétérogénéité confirmée des dépôts.

Bien qu'il ait été démontré que la protéine tau puisse être dégradée par les lysosomes [27], il semble à la lecture des travaux de Ciechanover et Riederer que le système UPS, impliqué préférentiellement dans la protéolyse des molécules à vie courte, soit la cause la plus vraisemblable. Les nombreuses activités enzymatiques, en particulier

les diverses ligases et les enzymes de de-ubiquitylation par leur nombre et leur diversité constituent autant de points faibles et de cibles possibles de défaillance. Les causes de l'inhibition ou de l'inactivation des machineries protéolytiques sont probablement multiples. L'âge, la durée, l'usure, les erreurs accidentelles de synthèse apparaissent comme des conditions nécessaires mais non suffisantes [28]. Des facteurs accessoires, à savoir une certaine fragilité ou plus exactement de vulnérabilité doivent intervenir. On peut aisément imaginer que ces facteurs accessoires ressortent du polymorphisme génétique, c'est-à-dire de la possession aléatoire de gènes protecteurs ou facilitants (ApoE 4) ainsi que les études de séquençage global les ont mis en évidence [29]. La seule différence est que cette « faiblesse » concerne le catabolisme et non l'anabolisme.

Exploitant les avancées biologiques du fonctionnement cellulaire, les cliniciens, pathologistes et chercheurs ont peu à peu individualisé les déficits ou maladies d'un organite ou d'un tissu. Ainsi, ont été isolées les maladies des mitochondries, de l'appareil ciliaire, les maladies de la myéline ainsi que les maladies lysosomiales. Dans cette liste et aussi dans cette perspective, seul le système UPS demeure à ce jour orphelin. Vu son rôle écrasant dans la dégradation des protéines anormales, il est tentant d'impliquer sa responsabilité et sa défaillance dans certaines maladies dégénératives.

Comme les déficits immunitaires ont éclairé certains points des défenses immunitaires, les défaillances des systèmes d'épuration et de récupération du capital protéique peuvent en retour apporter des enseignements précieux sur leur fonction et en même temps ouvrir de nouvelles voies de recherche sur l'étiopathogénie de certaines maladies dégénératives.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] CIECHANOVER A. — Intracellular protein degradation: from a vague idea thru the lysosome and the ubiquitin-protéasome system and onto human diseases and drug targeting (Nobel Lecture). *Angew. Chem. int.*, 2005, 44, 5944-5967.
- [2] SCHWARTZ AL., CIECHANOVER A. — Targeting proteins for destruction by the ubiquitin system: implications for human pathology. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.*, 2009, 49, 73-96.
- [3] NIJHOLT D.A., DE KIMPE L., ELFRINK H.L., HOOZEMANS J.J., SCHEPER W. — Removing protein aggregates: the role of proteolysis in neurodegeneration. *Curr. Med. Chem.*, 2011, 18, 2459-2476.
- [4] COUX O. — Protéasome, ubiquitine et protéines apparentées à l'ubiquitine. Paris : Lavoisier, 2011.
- [5] RIEDERER B.M., LEUBA G., VERNAY A., RIEDERER I.M. — The role of the ubiquitin-protéasome system in Alzheimer's disease. *Exp. Biol. Med.*, 2011, 236, 268-275.
- [6] WANG C.W., KLIONSKY D.J. — The molecular mechanism of autophagy. *Mol. Med.*, 2003, 9, 65-76.
- [7] MOREAU K. — La biogenèse des autophagosomes perd de son mystère. *Med. Sci.*, 2011, 27, 1075-1077.

- [8] COOKSON M.K., HARDY J. — The persistence of the memory. *N. Engl. J. Med.*, 2006, 355, 2697-2698.
- [9] GOLDSTEIN G., SCHEID M., HAMMERLING U., BOYS E.A., SCHLESINGER D.H. NIAL H.D. — Isolation of a polypeptide that has lymphocyte differentiating properties and is probably represented universally in living cells. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1975, 72, 11-15.
- [10] WOLMAN M. — Factors affecting lipid pigment formation, In « Age pigments » éd. Solal. Elsevier Amsterdam 1981, pp 264-281.
- [11] TANAKA M., KIM Y.M., LEE G., JUNN E., IWATSUBO T., MOURADIAN M.M. — Aggregosomes formed by alpha-synuclein and synphilin-1 are cytoprotective. *J. Biol. Chem.*, 2004, 279, 1287-1304.
- [12] BALLARD C., GAUTIER S., CORBETT A., BRAYNE C., AARSLAND D., JONES E. — Alzheimer's disease. *Lancet*, 2011, 377, 1019-1031.
- [13] QUERFURTH H.N., LA FERLA F.M. — Alzheimer's disease. *N. Engl. J. Med.*, 2011, 365, 329-344.
- [14] SITTE N., HUBER M., GRUNE T., LADHOFF A., DOECKE W.D., VON ZLINICKI T., DAVIES K.J. — A protéasome inhibition by lipofuscine/ceroid during post-mitotic aging of fibroblasts. *FASEB* 2000, 28, 8189- 8198.
- [15] RUDOLPH M., MALEK G., MESSINGER J.D., CLARK M.E., WANG L., CURCIO C.A. — Sub-retinal drusenoid deposits in human retina: organisation and composition. *Exp. Eye Res.*, 2008, 87, 402-408.
- [16] WANG J., OHNO-MATSU K., KOJIMA A., SHIMADA K., SAFRANOVA O., IWATA N., SAIDO T.C., MOCHIZUKI A.M., MORITA I. — Altered function of factor1 caused by amyloid beta: implication for pathogenesis of age-related macular degeneration from drüsen. *J. Immunol.*, 2008, 181, 712-720.
- [17] KROHNE T.U., STRATMANN N.K., KOPITZ J., HOLZ F.G. — Effects of lipid products on lipofuscinosis and autophagy in human retinal pigment epithelial cells. *Exp. Eye Res.*, 2010, 90, 465-471.
- [18] LEGER F., FERMAGUT PO., CANRON MH., LEONI S., TISSON F., BEZARD E., VITAL A. — Protein aggregation in the aging retina. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.*, 2011, 1, 63-68.
- [19] DUYCKAERTS C., VERNY M., HAUW J.J. — Données récentes sur la neuropathologie des syndromes Parkinsonniens. *Revue Neuro.*, 2003, 159, 3811-3818.
- [20] GILBERT-BARNES E., BARNES L.A. — In « Metabolic diseases » p. 470. In « Potter's Pathology of the Fetus, Infant and Child », Ed ; E. Gilbert-Barnes. Mosby-Elsevier second edition.
- [21] DUYCKAERTS C., SAZDOWITZ V., SEIHEAN D. — Évolution des connaissances sur le processus pathologique de la maladie de Parkinson.. *Bull. Acad. Ntle. Méd.*, 2010, 194, 1287-1303.
- [22] KELLER J.N., HANNS K.B., MARKESBERY W.R. — Impaired protéasome function in Alzheimer's disease. *J. Neurochem.*, 2000, 75, 436-439.
- [23] PERRY C., FRIEDMAN R., SHAW G., CHAU V. — Ubiquitin is detected in neurofibrillar tangles and senile plaques neurites in Alzheimer's disease brain. *Proc. Ntl. Acad. Sci. USA*, 1987, 84, 3033-3036.
- [24] TOPHARIS G.K., RAZZAK A., GHETTI B., LILLEY K.S., SPILLANTI M.G. — Ubiquitination of alphasynucleine in Lewy bodies is a pathology event not associated with impairment of protéasome function. *J. Biol. Chem.*, 2003, 278, 44405-44411.
- [25] LAM A., PICKART C.M., ALBAN A., LANDON M., JAMIESA S., RAMAGE C., MAYER C., LAYFIELD R. — Inhibition of the ubiquitin- protéasome system in Alzheimer's disease. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2000, 97, 9902-9906.
- [26] MC NAUGHT K.S., BJORKLUND L.M., BELISAIRE A., ISACSON O., JENNER P., OLEANOW C.N. — protéasome inhibition causes nigral degeneration with inclusion bodies in rats. *Neuroreport*. 2002, 13, 1437-1444.

- [27] FEUILLETTE S., BLARD O., LECOURTOIS M., FREBOURG T., CAMPION D., DUMANCHIN C. — Tau is not normally degraded by the protéasome. *J. Neurosci. Res.*, 2005, 80, 400-405.
- [28] LE GALL J.Y., ARDAILLOU R. — La biologie du vieillissement. *Bull. Acad. Ntle. Méd.*, 2009, 193, 402-404.
- [29] AMOYEL PH. — Facteurs de susceptibilité génétique de la maladie d'Alzheimer : de nouvelles pistes. In « Rencontres scientifiques et médicales France-Québec », Académie nationale de médecine, 24 octobre 2011.
- [30] AILLET F., RODRIGUEZ M.S., LANG U. — In « UPS, protéasome et pathologies ». In COUX O. — Protéasome, ubiquitine et protéines apparentées à l'ubiquitine. Paris : Lavoisier, 2011.

REMERCIEMENTS

L'auteur souhaite exprimer ses remerciements à T.A Seemayer, J.J. Hauw et Mad. R. Haguenauer-Tsapis pour leurs conseils et suggestions.

DISCUSSION

M. Jean-Paul TILLEMENT

S'il existe une défaillance de la protéolyse, est-elle qualitative (résistance des protéines anormales) ou quantitative (débordement de la protéolyse normale) ? Les derniers travaux cliniques avec des anticorps anti-protéines anormales n'ont donné aucun résultat. Faut-il en déduire qu'il s'agit d'une synthèse anormale de ces protéines ?

La défaillance de protéolyse est à la fois qualitative et quantitative et, dans les déficits du système lysosomal, l'anomalie concerne non seulement la dégradation, mais aussi la synthèse, comme cela a été clairement indiqué par Enid Gilbert, dans le « Potter pathology Book ». Quant au système UPS, il est possible que des protéines très anormales soient réfractaires à toute protéolyse, comme le sont certains déchets pigmentaires.

M. Jean-Louis DUFIER

La classification nosologique proposée par le Professeur Nezelof est très séduisante mais peut-elle tenir compte des maladies de surcharge en lipofuschine dans la rétine, dont la transmission est manifestement dominante, telles que la maladie de Best et les drusen dominants ?

Les maculopathies génétiques, maladie de Best, dominante et la maladie de Stagardt, récessive autosomique, sont des génocopies de la DMLA, affection considérée comme sporadique. L'abondance des dépôts lipofusciniques dans les trois exemples, suggère que la partie terminale dite dégénérative est probablement la même, bien qu'au départ une mutation génique (que je ne connais pas) est probablement en cause dans les formes familiales et selon mon hypothèse un épuisement du système ubiquitine-protéasome dans les formes communes sporadiques.