

**Anne-Marie Arel-Dubeau, Fanny Longpré, Judith Noël Lezutekong et Maria-Grazia Martinoli**  
 Laboratoire de Neurobiologie Cellulaire, Département de Chimie-Biologie, Université du Québec à Trois-Rivières

## Introduction

Les maladies neurodégénératives touchent de plus en plus sévèrement notre population vieillissante. Ce sont des affections aux étiologies complexes et parfois même controversées qui impliquent la mort sélective de neurones spécifiques dans le cerveau. Considérant que la mort neuronale est irréversible, les traitements actuels sont purement symptomatiques et n'empêchent pas l'avancée de la maladie. Plusieurs travaux de recherche portent maintenant sur la neuroprotection, une voie préventive, en évaluant la capacité de certains composés à prévenir la dégénérescence neuronale. Dans notre laboratoire, les composés naturels issus de plantes, tels que les phytoestrogènes, sont étudiés pour leurs facultés antioxydantes, anti-apoptotiques et potentiellement pro-autophagiques.

Un nouveau mécanisme a récemment été reconnu comme prometteur : il s'agit de l'AUTOPHAGIE CELLULAIRE. Par cette voie de dégradation massive, il serait possible de se débarrasser des agrégats protéiques toxiques caractéristiques des maladies de Parkinson, d'Alzheimer et d'Huntington. (1) De plus, dans le syndrome Parkinsonien, la présence d'un important stress oxydant et de dommages aux mitochondries ont été observés. Par la dégradation des mitochondries défectueuses via l'autophagie, il pourrait être réalisable d'atténuer les effets nocifs du stress oxydant sur les neurones. (3)

## Références

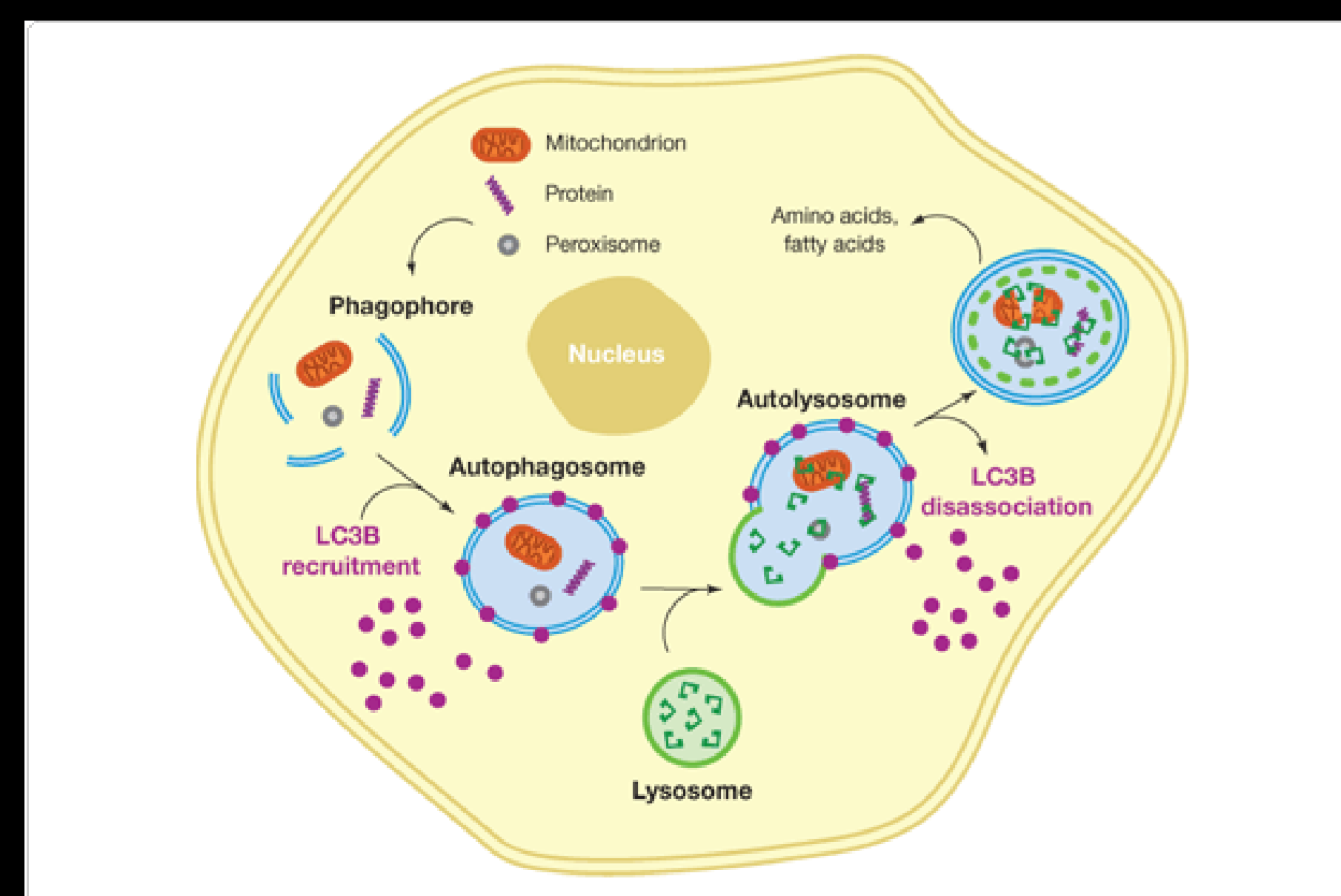
- (1) Banerjee, R. *et al.* *Autophagy in neurodegenerative disorders: pathogenic roles and therapeutic implications.* Trends in Neurosciences, Déc. 2010, 33;12.
- (2) Narendra, D. *et al.* *Parkin is recruited selectively to impaired mitochondria and promotes their autophagy.* Journal of Cell Biology, Nov. 2008, 183;5.
- (3) Scherz-Shouval, R. *et al.* *Regulation of autophagy by ROS: physiology and pathology.* Trends in Biochemical Sciences, Jan. 2011, 36;1.

## Principes

L'autophagie est un mécanisme cellulaire qui a d'abord été caractérisé dans des cas de carence nutritionnelle. En effet, par ce mécanisme, la cellule dégrade de grandes quantités de matériel cellulaire (cytosol, protéines, organites), ce qui lui permet de récupérer des matériaux de base afin de fabriquer des protéines essentielles à la survie.

Or, il a été découvert que ce mécanisme est aussi activé dans plusieurs cellules à longue durée de vie, comme les neurones, afin de permettre un roulement et un contrôle de qualité des organites, comme les mitochondries, les peroxysomes et le réticulum endoplasmique. Aussi, les protéines qui ne peuvent pas être dégradées par la voie ubiquitination-protéasome sont parfois dégradées par l'autophagie.

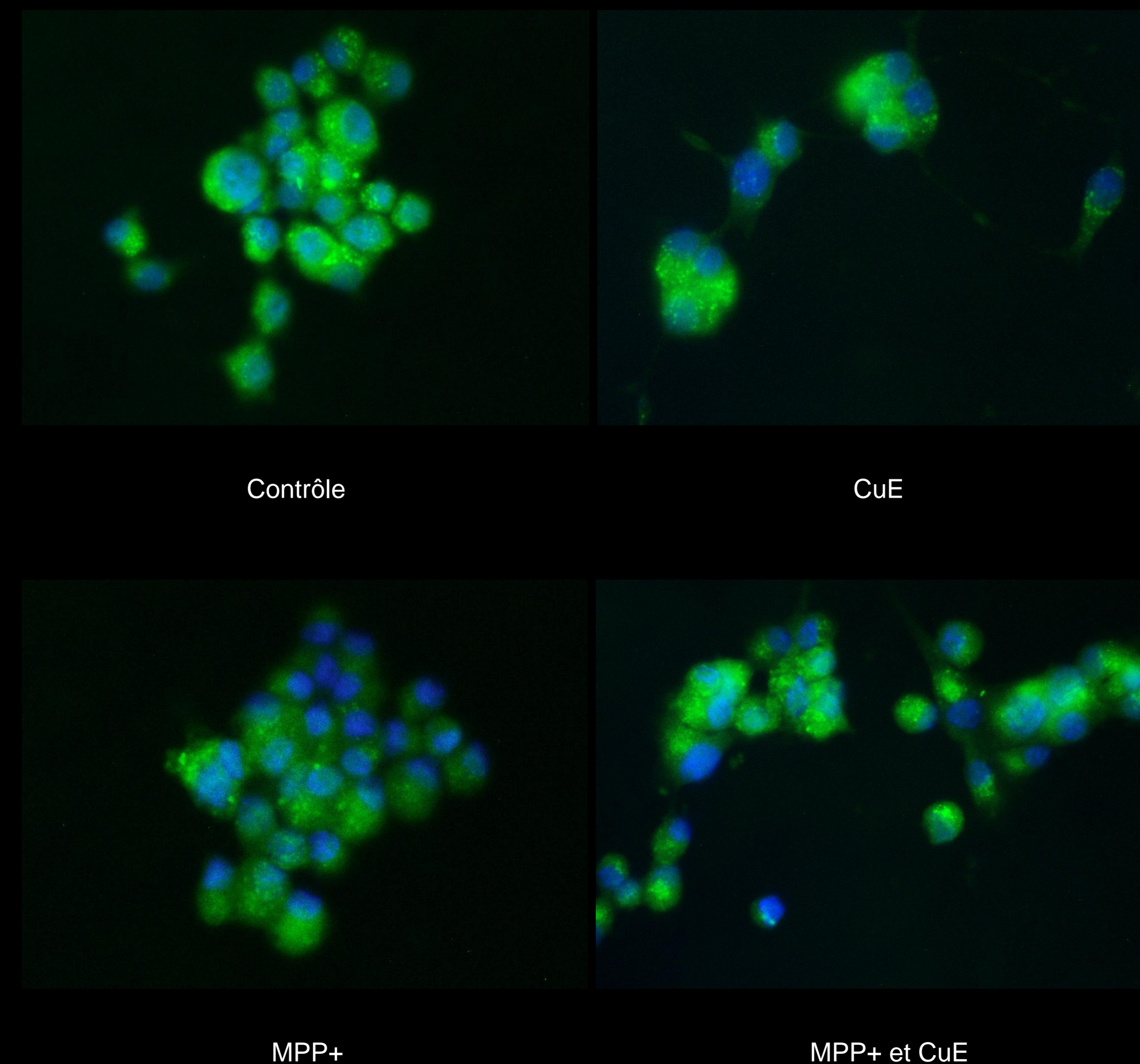
La macroautophagie, qui fait intervenir la séquestration de grandes quantités de matériel cellulaire dans une vésicule à double membrane, implique les lysosomes comme voie de dégradation. Les vacuoles autophagiques, ou AUTOPHAGOSOMES, subissent une maturation pendant laquelle ils fusionnent souvent avec des vésicules de la voie endocytique. Ces nouvelles vacuoles, les amphisomes, fusionnent ensuite avec les lysosomes et leur contenu est donc entièrement dégradé et recyclé. (1)



Formation et maturation des autophagosomes (Life technologies)

## Résultats préliminaires

Dans le cadre de nos recherches sur la maladie de Parkinson, nous évaluons l'effet d'un phytoestrogène neuroprotecteur, la Cucurbitacine E, sur la formation de vacuoles autophagiques dans un modèle cellulaire de la maladie de Parkinson. Le mécanisme d'action par lequel la Cucurbitacine E exerce son effet protecteur étant encore inconnu, nous avançons l'hypothèse qu'elle pourrait stimuler l'autophagie et ainsi atténuer les dégâts oxydants du MPP+, une toxine couramment utilisée afin d'induire la maladie de Parkinson.



Visualisation des vacuoles autophagiques dans des cellules PC12 en microscopie à fluorescence

## Discussion

### Agrégats protéiques

Dans plusieurs maladies neurodégénératives, l'accumulation de protéines mal repliées et insolubles entraîne la mort cellulaire en s'opposant au mouvement normal des protéines et organites à travers les processus neuronaux. Ces protéines forment des agrégats et s'entassent, formant des corps insolubles et toxiques. L'élimination de ces déchets est donc une voie intéressante de neuroprotection et la voie autophagique est probablement la seule utile dans ce cas, puisque ces amas sont trop massifs pour l'élimination normale par le protéasome.

Les corps de Lewy, des agrégats protéiques caractéristiques de certaines démences (Shiel, William C. Jr., 2009)



### Stress oxydant

Dans certaines formes héréditaires de la maladie de Parkinson, la mutation du gène Park2, codant pour la protéine Parkin, entraîne un défaut d'élimination des mitochondries défectueuses. En temps normal, Parkin permet le marquage des mitochondries en fin de vie ou endommagées afin qu'elles soient dégradées par l'autophagie. (2) L'accumulation de mitochondries non-fonctionnelles entraîne donc l'accumulation d'espèces réactives toxiques, et donc de stress oxydant, ce qui est dangereux pour la survie cellulaire. Or, en stimulant l'autophagie, il serait possible d'accélérer la dégradation des protéines ayant subi des dégâts oxydatifs et d'ainsi réduire la toxicité entraînée par la défectuosité des mitochondries.

## Conclusion

Par sa capacité à dégrader de grandes quantités de matériel cellulaire, la voie autophagique, et la mise au point de composés pouvant la stimuler, est très prometteuse dans le développement de nouvelles stratégies visant à prévenir les maladies neurodégénératives, particulièrement pour celles qui sont liées à l'accumulation d'agrégats protéiques insolubles et au stress oxydant.