

## Un pas de plus vers la pathogénie de la maladie d'Alzheimer ?

### Interactions entre préséniline-1 et $\beta$ -caténine

La découverte de mutations de la préséniline-1 dans les maladies d'Alzheimer familiales a permis d'ouvrir des pistes de recherche sur la pathogénie de la maladie (*m/s* 1995, n° 11, p. 1610). Il a vite été montré que la préséniline-1 mutante favorisait l'accumulation du peptide amyloïdogène A $\beta$ 42, un des principaux constituants de la plaque sénile (*m/s* 1997, n° 1, p. 106). Par ailleurs, le gain de fonction de la préséniline-1 mutée la fait interagir plus fortement avec la kinase GSK-3 $\beta$  et la protéine tau : cela pourrait favoriser l'hyperphosphorylation de la protéine tau et la formation des filaments en hélice neurofibrillaires de protéine tau caractéristiques des lésions neuronales de la maladie d'Alzheimer [1, 2]. Aujourd'hui c'est une étude des voies conduisant à une augmentation de l'apoptose neuronale dans la maladie qui est rapportée [3]. Récemment est apparue l'information que préséniline-1 et  $\beta$ -caténine s'associaient dans la cellule [4] ; la préséniline est une protéine à huit passages transmembranaires, localisée essentiellement dans les membranes du réticulum endoplasmique et de l'appareil de Golgi, clivée en grande partie en deux fragments amino- et carboxy-terminaux (NTF et CTF) qui forment avec la  $\beta$ -caténine un complexe de 250 kDa ; la  $\beta$ -caténine, pour sa part, est une protéine importante dans la transmission intracellulaire de nombreux signaux et la régulation de sa stabilité est un point crucial de la biologie cellulaire. Elle a deux localisations majoritaires, sous la surface cellulaire, liée à la E-cadhérine, et dans le cytoplasme [3]. Comme cela a été plusieurs fois discuté dans *m/s*, la  $\beta$ -caténine joue un double rôle : dans

l'adhérence intercellulaire, comme un des constituants des jonctions serrées entre cellules épithéliales, et comme un médiateur de la transmission du signal Wntless/Wnt [5-7]. Lorsque la kinase GSK-3 $\beta$  est inhibée sous l'effet du signal Wnt, la  $\beta$ -caténine est déphosphorylée, stabilisée et forme un complexe d'activation transcriptionnelle avec des facteurs de la famille LEF/Tcf. Préséniline-1 et  $\beta$ -caténine sont colocalisées dans le complexe de Golgi [3] et on peut imaginer que la préséniline y séquestre la  $\beta$ -caténine. Cette interaction stabiliserait la  $\beta$ -caténine, et c'est la perte de cette action de la préséniline mutée qui entraînerait la déstabilisation de la caténine : non seulement elle est en moindre abondance dans le cortex cérébral de souris transgéniques exprimant une préséniline mutée et de malades ayant une maladie d'Alzheimer familiale (- 46 %), mais on observe aussi la présence de toute une série de ses produits de dégradation. Des études *in vitro*, sur des cultures de fibroblastes provenant de souris au gène de la préséniline-1 invalidé, confirment cette observation, insistant sur la perte de cette fonction due à la mutation de PS1 ou à son absence. La diminution de la concentration de  $\beta$ -caténine a-t-elle une responsabilité dans la dégénérescence neuronale ? L'étude a été effectuée sur des cultures primaires de neurones de l'hippocampe de rat, transfectées avec des vecteurs exprimant la  $\beta$ -caténine normale, ou une construction dominante-négative dont le produit inhibe la transmission du signal qui passe par la famille LEF de facteurs de transcription [3]. L'expression

de la  $\beta$ -caténine anormale s'accompagne d'une augmentation importante de l'apoptose de ces neurones induite par la protéine fibrillaire  $\beta$ -amyloïde. La co-expression de la  $\beta$ -caténine normale supprime l'apoptose. Il faut bien souligner que l'apoptose observée dépend absolument de la présence du peptide  $\beta$ -amyloïde. L'interprétation des auteurs est que le complexe transcriptionnel actif constitué des facteurs LEF/Tcf liés à la  $\beta$ -caténine protégeraient de l'apoptose neuronale due à ce peptide.

Ces résultats sont en apparence contradiction avec le rôle décrit récemment pour la protéine Armadillo, équivalent drosophilien de la  $\beta$ -caténine, par l'équipe de Eric Wieschaus (Princeton, NJ, USA) : selon ces chercheurs, le complexe Armadillo-dTcf induirait une apoptose des neurones rétiniens [8]. Ce phénomène pourrait expliquer les lésions rétiniennes associées à certaines formes de polyposes coliques familiales avec mutation du gène APC, réunies sous le nom d'hypertrophie congénitale de l'épithélium pigmentaire rétinien [8]. En effet, la perte de fonction d'APC aboutit à une stabilisation de la  $\beta$ -caténine et à une activation anormale du complexe LEF/ $\beta$ -caténine.

Au total, tous ces résultats concourent pour suggérer que les présénilines interviennent dans le contrôle de phénomènes protéolytiques : (1) les présénilines sont les homologues du gène *Sel-12* de *C. elegans*, nécessaire à la transmission du signal Notch [9] ; la fonction de ce gène peut, en effet, être complétée par *PS1* [10]. Or, la fixation sur Notch de ses ligands provoque un cli-

vage protéolytique de la région intracytoplasmique liée au facteur de transcription Su(H) (*suppressor of hairless*) [11]. (2) La préséniline 1 semble contrôler la dégradation de la  $\beta$ -caténine, et donc le signal Wnt. Cependant, on ne comprend pas encore bien si la sensibilisation des neurones à l'apoptose est un phénomène important dans la maladie d'Alzheimer, et si elle est facilitée ou plutôt inhibée par l'activation du complexe LEF/ $\beta$ -caténine.

**E.B.**

1. Takashima A, Murayama M, Murayama O, *et al.* Presenilin 1 associates with glycogen synthase kinase-3 $\beta$  and its substrate tau. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998; 95: 9637-41.
2. Tranchant C. Protéines TAU et maladies neurologiques. *Med Sci* 1997; 13: 989-97.
3. Zhang Z, Hartmann H, Do VM, *et al.* Destabilization of  $\beta$ -catenin by mutations in presenilin-1 potentiates neuronal apoptosis. *Nature* 1998; 395: 698-702.
4. Yu G, Chen F, Levesque G, *et al.* The presenilin 1 protein is a component of a high molecular weight intracellular complex that contains  $\beta$ -catenin. *J Biol Chem* 1998; 273: 16470-5.
5. Bornens M, Camonis J, Goud B, Thiéry J, Louvard D. Le nouvel âge de la cellule. *Med Sci* 1996; 12: 50-66.
6. Romagnolo B. APC: de nouveaux partenaires, de nouveaux indices... *Med Sci* 1996; 12: 1109-10.
7. Romagnolo B. APC,  $\beta$  caténine et cancer: les diaboliques. *Med Sci* 1997; 13: 872-3.
8. Ahmed Y, Hayashi S, Levine A, Wiechus E. Regulation of Armadillo by a *Drosophila* APC inhibits neuronal apoptosis during retinal development. *Cell* 1998; 93: 1171-82.
9. Levitan D, Greenwald I. Facilitation of lin-12-mediated signalling by *sel-12*, a *Caenorhabditis elegans* S182 Alzheimer's disease gene. *Nature* 1995; 377: 351-4.
10. Baumeister R, Leimer U, Zweckbronner I, Jakubek C, Grunberg J, Haass C. Human presenilin-1, but not familial Alzheimer's disease (FAD) mutants, facilitate *Caenorhabditis elegans* Notch signalling independently of proteolytic processing. *Genes Funct* 1997; 1: 149-59.
11. Schweisguth F, Israël A. Signalisation intercellulaire par le récepteur Notch: conservation de la drosophile aux mammifères. *Med Sci* 1996; 12: 155-63.