

Décentralisation du programme apoptotique : une caspase dans le réticulum

L'apoptose est un mécanisme fondamental impliqué dans plusieurs processus physiologiques et pathologiques. Il met en jeu différents compartiments cellulaires, de nombreux médiateurs, et des cascades de protéolyse impliquant des protéases à cystéine, les caspases [1]. Ces protéases principalement cytosoliques sont elles-mêmes activées par protéolyse à la suite de signaux provenant soit de la mitochondrie, soit de la membrane plasmique. Le signal mitochondrial consiste en un relargage de protéines comme le cytochrome c et a pour cible la pro-caspase 9 [2], alors que le signal membranaire est déclenché par l'activation de récepteurs comme Fas et le récepteur du TNF α et a pour cible la pro-caspase 8 [3] (figure 1). Ces deux compartiments, mitochondrie et membrane plasmique, sont considérés comme des « centres » d'intégration des signaux des *stress* et de déclenchement du processus apoptotique. Mais cet équilibre stratégique bipolaire commence à être perturbé par la montée en puissance d'un nouvel acteur, le réticulum endoplasmique.

Le rôle du réticulum endoplasmique dans les *stress* cellulaires est établi depuis plusieurs années. Diverses conditions entraînant la surexpression de protéines ou la dénaturation des protéines en cours de maturation dans cet organelle provoquent une réaction cellulaire déclenchant la synthèse de protéines chaperones et, dans certains cas, une libération du calcium et un *stress* oxydant [4, 5]. Ce *stress* du réticulum peut conduire au déclenchement du processus apoptotique dont le mécanisme était jusqu'à présent mal connu. Alors qu'on pensait qu'il pouvait être relayé par la

mitochondrie, les travaux récents de Nakagawa *et al.* suggèrent un nouveau mécanisme dans lequel le réticulum tient un rôle plus central [6]. Les auteurs se sont intéressés à une nouvelle caspase, la caspase 12. Des études par microscopie confocale suggèrent que cette enzyme est principalement localisée dans le réticulum endoplasmique sous forme d'un précurseur, la pro-caspase 12. Ce précurseur est activé par protéolyse lorsque des cellules sont traitées par des composés capables de déclencher un *stress* du réticulum endoplasmique: tunicamycine (inhibiteur de la N-glycosylation) et bréfeldine A (inhibiteur du transport protéique du réticulum vers le Golgi) (*m/s* 2000, n° 1, p. 112-5). La caspase 12 est aussi activée par des composés qui augmentent le Ca²⁺

intracellulaire, la thapsigargine et l'ionophore A23187. Ces résultats ont été validés *in vivo* chez des souris sauvages et des souris chez lesquelles le gène de la caspase 12 a été invalidé. En effet la tunicamycine provoque l'apoptose des cellules épithéliales rénales chez les premières mais pas chez les secondes, confirmant le rôle de la caspase 12 dans la survenue de l'apoptose. Dans une autre série d'expériences, les auteurs ont recherché si la caspase 12 pouvait être impliquée dans la neurotoxicité induite par la protéine amyloïde- β (A β). Cette protéine possède en effet des récepteurs localisés dans le réticulum endoplasmique et induit le processus apoptotique, mécanisme qui pourrait jouer un rôle dans la pathogénie de la maladie d'Alzheimer. Ces études ont

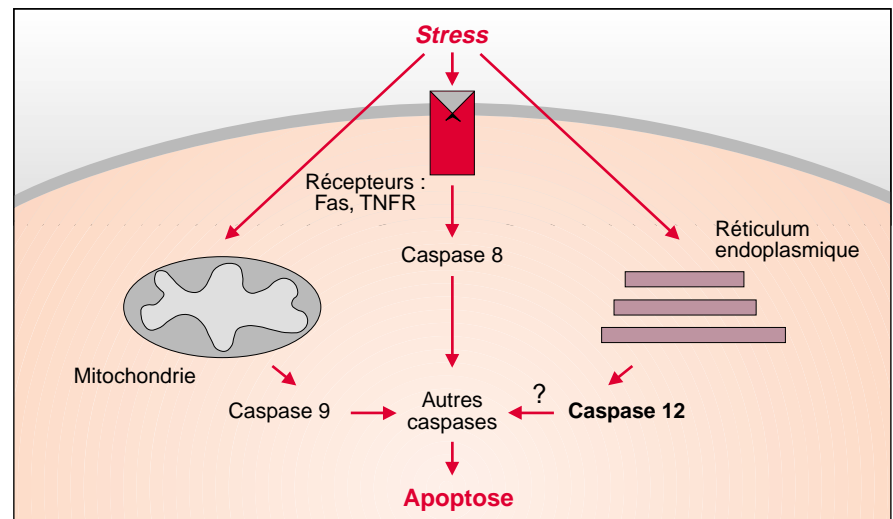


Figure 1. **Stress et activation des caspases.** Seuls les compartiments susceptibles de réagir aux stress en activant la cascade des caspases sont représentés. La mitochondrie, la membrane plasmique et le réticulum endoplasmique activent respectivement les caspases 9, 8 et 12. Des incertitudes demeurent quant aux mécanismes d'activation et aux cibles de la caspase 12.

révélé que les neurones en culture provenant des souris *caspase 12^{-/-}* sont moins sensibles à la protéine A β que ceux provenant de souris sauvages. Des résultats semblables sont observés lorsque l'expression de la caspase 12 est réduite par des oligonucléotides antisens. Même si elles sont préliminaires, ces données suggèrent un rôle du *stress* du réticulum endoplasmique dans la pathogénie de la maladie d'Alzheimer, mais elles devront toutefois être confirmées par de nouvelles approches expérimentales. Un des intérêts de ces travaux est de montrer que le réticulum endoplasmique peut non seulement être à l'origine d'un *stress* cellulaire mais aussi déclencher le processus d'apoptose. Outre des caspases, d'autres protéines impliquées dans l'apoptose, comme Bcl-2, sont aussi localisées dans cet organe, mais leur rôle dans l'apoptose dépendante du réti-

culum reste mal défini [7]. Le *stress* du réticulum étant associé à plusieurs maladies, il est tentant de considérer la caspase 12 comme une cible pharmacologique potentielle. Le fait que les souris *caspase 12^{-/-}* ne présentent pas d'anomalies phénotypiques particulières suggère que cette enzyme ne joue pas un rôle essentiel à l'état basal et, en conséquence, que son inhibition ne se traduise pas par des effets secondaires majeurs. Il apparaît maintenant nécessaire de mieux connaître les mécanismes d'activation et les cibles intracellulaires de la caspase 12.

1. Mignon A, Rouquet N, Joulin V. Les caspases, les protéases à cystéine de l'apoptose: un enjeu thérapeutique pour demain ? *Med Sci* 1998; 14: 9-17.
2. Li P, Nijhawan D, Imawati B, *et al.* Cytochrome c and dATP-dependent formation of Apaf-1/Cas-

pase-9 complex initiates an apoptotic protease cascade. *Cell* 1997; 91: 479-89.

3. Muzio M, Chinnaiyan AM, Kischkel FC, *et al.* FLICE, a novel FADD-homologous ICE/CED-3-like protease is recruited to the CD-95 (Fas/APO-1) death-inducing signaling complex. *Cell* 1996; 85: 817-27.

4. Kaufman RJ. Stress signaling from the lumen of the endoplasmic reticulum: coordination of gene transcriptional and translational controls. *Genes Dev* 1999; 13: 1211-33.

5. Pahl HL. Signal transduction from the endoplasmic reticulum to the cell nucleus. *Physiol Rev* 1999; 79: 683-701.

6. Nakagawa T, Zhu H, Morishima N, *et al.* Caspase-12 mediates endoplasmic-reticulum-specific apoptosis and cytotoxicity by amyloid- β . *Nature* 2000; 403: 98-103.

7. Mehmet H. Caspases find a new place to hide. *Nature* 2000; 403: 29-30.

Robert Barouki

Inserm U. 490, Centre universitaire des Saints-Pères, 45, rue des Saints-Pères, 75006 Paris, France.