

le médiateur hypothalamique des effets de l' α -LA? L'injection intrapéritonéale d' α -LA réduit l'activité de l'AMPK hypothalamique et plus particulièrement l'activité relayée par la sous-unité catalytique $\alpha 2$ dans le noyau arqué sans affecter l'AMPK- $\alpha 2$ du noyau paraventriculaire ou de l'aire hypothalamique latérale. Les effets pondéraux de l' α -LA sont bien secondaires à une réduction de l'activité de l'AMPK- $\alpha 2$ puisque les effets de l' α -LA sur la prise alimentaire sont abolis lors de la co-injection intracérébro-ventriculaire d' α -LA et d'un activateur de l'AMPK (dénommé AICAR) ou lors de l'injection intrapéritonéale d' α -LA chez des rats exprimant dans l'hypothalamus une forme constitutive-ment active d'AMPK.

L'activité de l'AMPK- $\alpha 2$ hypothalamique est contrôlée par l'acide gras α -LA. Qu'en est-il pour le glucose, autre substrat énergétique majeur? L'injection intracérébro-ventriculaire de glucose (5 mg) chez des rats à jeun depuis 24 heures réduit l'activité de l'AMPK- $\alpha 2$. À l'inverse, l'injection intrapéritonéale de 2-désoxyglucose (qui inhibe l'utilisa-

tion du glucose intracellulaire, mimant ainsi une carence en glucose) chez des rats nourris augmente malgré tout leur prise alimentaire *via* une augmentation de l'activité de l'AMPK- $\alpha 2$ hypothalamique. L'effet du 2-désoxyglucose n'était plus retrouvé chez des rats exprimant un dominant négatif de l'AMPK dans l'hypothalamus.

L'ensemble de ces données montre que l'AMPK hypothalamique participe à la régulation de la prise alimentaire et de la dépense énergétique et que des substrats aussi divers que certains acides gras (comme l' α -LA) et le glucose modulent l'activité de cette enzyme. Globalement, l' α -LA et le glucose réduisent l'activité de l'AMPK- $\alpha 2$ hypothalamique alors que la carence en glucose active l'enzyme, confirmant que l'AMPK- $\alpha 2$ est bien un régulateur énergétique à l'échelon de l'hypothalamus. Les conséquences des modifications d'activité de l'AMPK- $\alpha 2$ sont considérables, touchant la prise alimentaire et la dépense énergétique (même si les mécanismes exacts de leur régulation sont encore inconnus). De plus, contrairement à l'article publié

par l'équipe de B.B. Kahn [3] quelques mois auparavant, et qui suggérait que les effets centraux de la leptine sont relayés par l'AMPK, l'article de M.S. Kim *et al.* démontre clairement que la régulation de l'AMPK hypothalamique est indépendante des principaux régulateurs hypothalamiques connus de la machine-rie énergétique et de la prise alimentaire (leptine, POMC, CRH, NPY), suggérant que l'inhibition de l'AMPK pourrait être une nouvelle voie thérapeutique dans la prise en charge de l'obésité. \diamond

Hypothalamic AMP-activated protein kinase, a regulator of body weight and food intake

RÉFÉRENCES

1. Kim MS, Park JY, Namkoong C, *et al.* Anti-obesity effects of α -lipoic acid mediated by suppression of hypothalamic AMP-activated protein kinase. *Nat Med* 2004; 10: 727-33.
2. Viollet B, Andreelli F, Jorgensen SB, *et al.* The AMP-activated protein kinase alpha2 catalytic subunit controls whole-body insulin sensitivity. *J Clin Invest* 2003; 111: 91-8.
3. Minokoshi Y, Alquier T, Furukawa N, *et al.* AMP-kinase regulates food intake by responding to hormonal and nutrient signals in the hypothalamus. *Nature* 2004; 428: 569-74.

NOUVELLE

Les exosomes : des convoyeurs de prions ?

Benoît Février, Hubert Laude, Graça Raposo, Didier Vilette

> Peu étudiées jusqu'au récent épisode de l'encéphalopathie spongiforme bovine, les maladies à prions - ou encore encéphalopathies spongiformes transmissibles - sont des maladies neurodégénératives à l'issue invariablement fatale qui touchent aussi bien l'homme (maladie de Creutzfeldt-Jakob) que l'animal [1]. La conversion, dans les tissus infectés, d'une protéine cellulaire, la PrP, en une isoforme conformationnelle anormale et pathologique est un événement central

de ces affections. La PrP anormale (ou PrP^{Sc}) serait non seulement à l'origine de la neurodégénérescence [2] et des dysfonctionnements neurologiques observés dans ces maladies mais aussi, selon l'hypothèse dite « de la protéine seule », l'agent infectieux [3]. La conversion de la PrP en PrP^{Sc}, *via* une interaction des deux isoformes, constituerait ainsi le mode de multiplia-

B. Février, G. Raposo :
UMR144-CNRS, Institut Curie,
26, rue d'Ulm, 75248 Paris
Cedex 05, France.
H. Laude, D. Vilette : Inra,
Unité de Virologie
et immunologie
moléculaires,
78350 Jouy-en-Josas,
France.
graposo@curie.fr
vilette@jouy.inra.fr

tion de ces agents infectieux non conventionnels. Si les lésions dégénératives observées en phase terminale sont restreintes au système nerveux central, ce tissu ne constitue pas pour autant le siège exclusif de la multiplication des prions. Dans la grande majorité des cas, les contaminations ont en effet lieu par voie périphérique, le plus souvent par voie orale. Après franchissement de la barrière intestinale, l'agent infectieux se multiplie dans diverses formations lymphoïdes (ganglions, rate...), puis colonise le système nerveux central *via* les trajets nerveux



qui relie les organes lymphoïdes à la moelle épinière [4]. Des trajets alternatifs, impliquant les fibres sympathiques qui innervent la paroi intestinale, permettent cependant aux prions d'envahir le cerveau sans multiplication préalable dans les tissus lymphoïdes. L'identification de certains des tissus périphériques assurant la multiplication et/ou le transport des prions vers l'organe cible - le cerveau - est à l'évidence essentielle à la compréhension de la pathogénie de ces maladies [5]. Cependant - et en raison de la nature très particulière de ces agents - les mécanismes précis mis en jeu pour assurer leur dissémination dans l'organisme restent très mal compris. Une fois les cellules infectées, la forme normale de la PrP ainsi que son isoforme anormale sont présentes à la surface cellulaire [6]. Dès lors, un contact membranaire est-il suffisant pour qu'une cellule s'infecte au contact d'une cellule infectée? Peut-on, au contraire, imaginer que des prions soient sécrétés et qu'ils infectent des cellules cibles éloignées? Ces deux cas de figure peuvent-ils coexister?

Des travaux publiés récemment font état de formes libres de l'agent infectieux, sécrétées par des cellules infectées [7]. En utilisant des cultures de cellules infec-

tables par les prions (lignées Rov et Mov), nous avons montré que ces cultures excrètent la forme normale de la PrP cellulaire, quand elles ne sont pas infectées, et la forme anormale PrP^{Sc} après infection par une souche de prions ovins. Le fractionnement par ultracentrifugation à 100 000 g du milieu conditionné nous a permis de montrer que les deux isoformes de la PrP sont associées à des petites vésicules membranaires qui, sur la base de leur morphologie, de leur taille (50 à 90 nm), de leur composition protéique et lipidique et de leur densité, possèdent les caractéristiques des exosomes. Les exosomes sont de très petites vésicules d'origine endosomique sécrétées par certaines cellules lors de la fusion des endosomes tardifs multivésiculaires avec la membrane plasmique [8]. L'inoculation de ces vésicules exosomiques à l'animal confirme la présence de prions infectieux associés à ces vésicules. Ces travaux - en accord avec des observations plus anciennes localisant la PrP^{Sc} dans les endosomes tardifs et les lysosomes des cellules infectées [6] - montrent que la fusion de compartiments intracellulaires avec la membrane plasmique permet la sécrétion de prions infectieux associés aux membranes exoso-

miques. Ces travaux suggèrent donc que les exosomes - vecteurs potentiels de communication intercellulaire - participent à la dissémination des prions dans l'organisme. L'hypothèse d'une infection à distance soulevée par ce travail pourrait rendre compte de la progression de l'infection en cas de discontinuité physique des partenaires cellulaires permissifs (Figure 1). Pour autant, la mise en évidence de formes libres de l'agent infectieux n'exclut pas d'autres modes de transfert des prions. La présence de PrP anormale à la surface des cellules infectées pourrait, par contacts de membrane à membrane, déclencher les premiers événements de conversion à la surface des cellules cibles. L'infection pourrait alors progresser de proche en proche, entre cellules adjacentes, et il n'est d'ailleurs pas exclu que les exosomes puissent également jouer un rôle dans un tel processus. Les mécanismes impliqués dans la séquestration de la PrP^{Sc} dans les exosomes - ceux qui contrôlent la fusion des endosomes multivésiculaires avec la membrane plasmique et le mode de transfert des exosomes vers d'autres cellules - sont autant de champs d'investigation qui restent à explorer. À terme, ces études pourraient permettre de mieux appréhender les mécanismes participant à la propagation des prions. ♦

Exosomes : carriers de prions ?

RÉFÉRENCES

1. Collinge J. Prion diseases of humans and animals: their causes and molecular basis. *Annu Rev Neurosci* 2001; 24: 519-50.
2. Chiesa R, Harris DA. Prion diseases: what is the neurotoxic molecule? *Neurobiol Dis* 2001; 8: 743-63.
3. Prusiner SB. Molecular biology of prion diseases. *Science* 1991; 252: 1515-22.
4. Aguzzi A, Heppner FL, Heikenwalder M, et al. Immune system and peripheral nerves in propagation of prions to CNS. *Br Med Bull* 2003; 66: 141-59.
5. Aguzzi A. Prions and the immune system: a journey through gut, spleen, and nerves. *Adv Immunol* 2003; 81: 123-71.
6. Harris DA. Cellular biology of prion diseases. *Clin Microbiol Rev* 1999; 12: 429-44.
7. Fevrier B, Vilette D, Archer F, et al. Cells release prions in association with exosomes. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004; 101: 9683-8.
8. Fevrier B, Raposo G. Exosomes: endosomal-derived vesicles shipping extracellular messages. *Curr Opin Cell Biol* 2004; 16: 415-21.

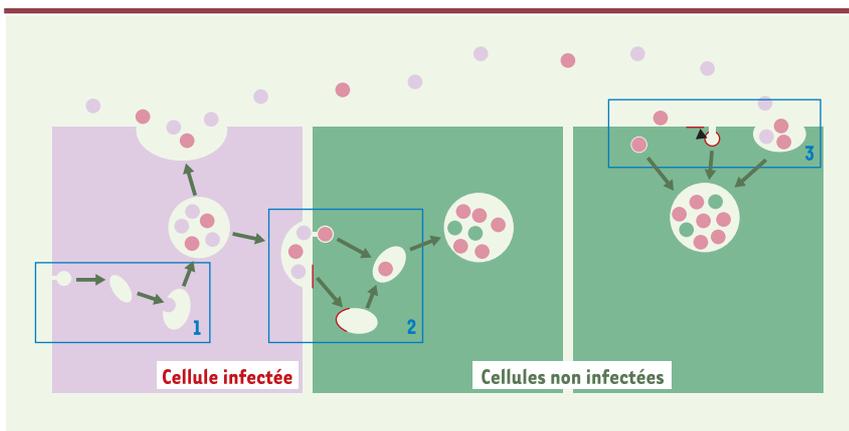


Figure 1. Mécanismes possibles du transfert intercellulaire des exosomes. Les exosomes correspondent aux vésicules intraluminales des endosomes. Ces vésicules sont produites au cours de la maturation des endosomes (1). Dans la cellule infectée (en violet), la PrP^{Sc} (rose foncé) est portée par les vésicules au sein des cellules. Ces vésicules ont la possibilité d'être sécrétées dans le milieu extracellulaire et sont alors appelées « exosomes ». Ces exosomes peuvent transmettre la PrP^{Sc} à la cellule voisine (2), ou à distance (3). Les cellules non infectées (en vert) vont recevoir la PrP^{Sc} par un processus qui reste à démontrer: fusion de la vésicule avec la surface cellulaire, endocytose de vésicule entière ou phagocytose de plusieurs vésicules.