

Communiqué de presse



Veillez vous enregistrer pour voir les coordonnées du contact

Des chercheurs de l'Université Paris Descartes/CNRS et de l'Université libre de Bruxelles marquent une grande avancée dans l'étude de la cystinose.

jeudi 22 novembre 2012 10:44 Libre de Bruxelles, Université

Des chercheurs de l'Université Paris Descartes/CNRS et de l'Université libre de Bruxelles marquent une grande avancée dans l'étude de la cystinose, une maladie génétique pouvant conduire notamment à une insuffisance rénale terminale.

Maladie génétique, la cystinose se caractérise par une accumulation anormale d'un acide aminé, la cystine dans plusieurs organes (reins, yeux, muscles, pancréas, cerveau), à différents âges. La cystinose est causée par le dysfonctionnement d'une protéine de transport de la membrane des lysosomes. Cette protéine, la cystinosine, assure la sortie vers le cytoplasme d'une molécule présente dans le lysosome, la cystine. Toutefois, si la cystinosine est déficiente, la cystine s'accumule à des concentrations toxiques au sein des lysosomes, ce qui conduit à des troubles multiples, en particulier au niveau des reins.

La cystinosine est le prototype d'une nouvelle famille de protéines membranaires, les protéines à motif « PQ » étudiées par Bruno Gasnier et son équipe (Université Paris Descartes/CNRS). Cette molécule a été identifiée en 1998 par Corinne Antignac, professeur à l'université Paris Descartes, et son équipe « Néphropathies héréditaires et rein en développement ».

En collaboration avec le Laboratoire de Physiologie moléculaire de la cellule, - Bruno André de l'Université libre de Bruxelles (ULB), Bruno Gasnier vient d'aboutir à une percée importante dans l'étude de la cystinose : les chercheurs ont réussi à caractériser une nouvelle protéine « PQ » du lysosome dont le rôle est de catalyser le transport vers le cytoplasme des acides aminés basiques (arginine, lysine, histidine).

Leur recherche est publiée dans la revue PNAS du 19-23 novembre.

L'existence d'une protéine assurant cette fonction métabolique chez l'homme était connue depuis une vingtaine d'années déjà mais les tentatives pour l'identifier biochimiquement et cloner son gène avaient toutes échoué jusqu'alors.

Des premières expériences menées par l'équipe du Pr. André (ULB) sur le modèle de la levure ont permis de mettre à jour trois protéines à motif « PQ » insérées dans la membrane de la vacuole (le lysosome de la levure) et impliquées dans le transport des acides aminés basiques. Des analyses bioinformatiques ont ensuite révélé que ces protéines de levure ont un équivalent chez les mammifères dont l'être humain et une collaboration avec le Dr Agnès Journet (Commissariat à l'Énergie atomique, Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale et Université Joseph Fournier, Grenoble) ont révélé sa présence sur la membrane des lysosomes.

L'équipe de Bruno Gasnier (Université Paris Descartes/CNRS) a donc entrepris l'étude de cette protéine, appelée PQLC2. Les expériences ont révélé que PQLC2 assure le transport des trois acides aminés basiques, une fonction de première importance pour le métabolisme cellulaire.

Mais quel est le lien entre cette nouvelle protéine de transport du lysosome et la cystinose, maladie génétique causée par un défaut de transport de la cystine ? Les patients atteints de la cystinose sont traités par une molécule thérapeutique, la cystéamine, qui réagit avec la cystine présente dans les lysosomes et la convertit en un composé chimiquement proche d'un acide aminé basique, la lysine qui est capable de sortir du lysosome.

L'étude publiée par les équipes française et belge démontre que cette molécule « salvatrice » est expulsée des lysosomes par ce nouveau transporteur, la protéine PQLC2. Cette découverte apporte donc un éclairage précieux sur le mécanisme de traitement des personnes atteintes de cystinose et ouvre de nouvelles perspectives de recherche sur la compréhension de cette maladie et sur de nouveaux moyens à mettre en œuvre pour la traiter plus efficacement.

Ce travail a été réalisé grâce à un soutien de la Cystinosis Research Foundation

<http://ulb.ac.be>

Informations bibliographiques complètes:

Heptahelical protein PQLC2 is a lysosomal cationic amino acid exporter underlying the action of cysteamine in cystinosis therapy

Adrien Jézégou, Elisa Llinares, Christine Anne, Sylvie Kieffer-Jaquinod, Seana O'Regan, Joëlle Aupetit, Allel Chabli, Corinne Sagné, Cécile Debacker, Bernadette Chadeaux-Vekemans, Agnès Journet, Bruno André, and Bruno Gasnier,
PNAS, 19-23 november 2012