

SET: UN LIEN ENTRE APP ET TAU

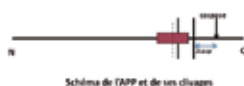
BIOLOGIE & SANTÉ 2011



Acronyme: SET et Alzheimer

Neuro 2006 Coordinateur: B.Allinquant Partenaire: C. Duyckaerts

Contexte



Nous avons observé:

- 1) que le domaine du Précurseur du Peptide Amyloïde (APP) démasqué après clivage par une caspase (Jcasp ou J), surexprimé dans des neurones in vitro et in vivo via un vecteur d'intériorisation induisait une apoptose (Bertrand et al., 2001, Mol Cell Neurosci, 18 : 503-511)
- 2) que SET protéine multifonctionnelle pouvant être un inhibiteur de l'acétylation des histones, un facteur de transcription ou encore un activateur de la phosphorylation de tau se liait au peptide internalisé et était un acteur de cette apoptose (Madeira et al., 2005, FASEB J 19 : 1905-1907). En parallèle SET se délocalisait du noyau vers le cytoplasme comme en pathologie d'Alzheimer (Tanimukai et al., 2005, Amer. J. Pathol. 166 : 1761-1771).

Objectifs

Ils sont centrés sur la délocalisation de SET, puisqu'observée en pathologie

- 1) Quel est le signal responsable de cette délocalisation dans notre modèle
- 2) Quelles sont les conséquences physiologiques de cette délocalisation
- 3) En pathologie d'Alzheimer peut-on retrouver, comme dans notre modèle, de l'APP caspase clivée et de la délocalisation de SET dans les mêmes neurones

Résultats

A) Signal responsable de la délocalisation de SET



Nous avons observé dans notre modèle :

- 1) une augmentation rapide d'APP et d'APLP2 à la surface
- 2) que cette augmentation était sous la dépendance de la protéine PAT1 se liant très précocement au peptide internalisé et acteur de la mort neuronale
- 3) a) que cette augmentation d'APP et d'APLP2 à la surface était dose-dépendante du peptide internalisé et proportionnelle de la mort induite
b) que la diminution de l'APP et l'APLP2 endogènes à la surface diminuait la mort neuronale
- 4) que la délocalisation de SET était diminuée lors de la diminution d'APP et d'APLP2 à la surface par diminution de PAT1 et/ou diminution d'APP et d'APLP2 endogène

Conclusions :

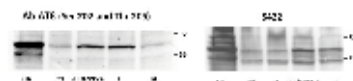
Dans ce modèle l'augmentation d'APP et d'APLP2 à la surface PAT1 dépendante détermine le signal de mort qui induit la délocalisation de SET du noyau vers le cytoplasme.

B) Conséquences physiologiques de la délocalisation de SET

SET étant capable d'activer la phosphorylation de tau soit par activation de cdk5 soit par inhibition de la phosphatase 2A (PP2A), phosphatase impliquée dans la déphosphorylation de tau et dont l'activité est diminuée en pathologie d'Alzheimer, nous avons recherché les conséquences de la présence de SET dans le cytoplasme sur la phosphorylation de tau.

Nous avons internalisé soit la protéine recombinante SET, soit le peptide J dans des tranches de cerveau de souris adulte maintenues en survie pendant 6h sous oxygénation. Dans les deux cas, nous avons observé une hyperphosphorylation de tau à des sites observés en pathologie d'Alzheimer.

Un mutant de J (JA) n'induisant pas de mort neuronale et donc pas de délocalisation de SET ne présentait pas cette hyperphosphorylation. L'acide okadaïque (OA), inhibiteur pharmacologique de la PP2A a été utilisé comme témoin positif de l'hyperphosphorylation observée.

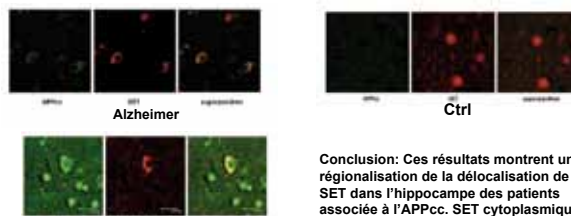


Conclusion: Ces résultats suggèrent que la présence de SET dans le cytoplasme conduit à l'hyperphosphorylation de tau, vraisemblablement par inhibition de la PP2A.

C) SET et APP caspase clivée en pathologie

Dans l'hippocampe de patients âgés contrôles, l'APPcaspase clivée (APPcc) est localisée aux terminaisons et SET est dans le noyau.

Dans l'hippocampe de patients Alzheimer (Braak 6), on retrouve une délocalisation de SET dans CA1 > CA3> gyrus dentelé. L'APPcc est présente dans le cytoplasme surtout dans CA1>CA3 et dans les terminaisons au niveau du gyrus dentelé. Il existe de nombreux neurones dans CA1 avec une colocalisation cytoplasmique de APPcc et de SET. Lorsque SET est dans le cytoplasme, il existe une hyperphosphorylation de tau.



Conclusion: Ces résultats montrent une régionalisation de la délocalisation de SET dans l'hippocampe des patients associée à l'APPcc. SET cytoplasmique favorise l'hyperphosphorylation de tau.

Conclusions Générales

SET peut être un facteur reliant les clivages de l'APP à l'hyperphosphorylation de tau et à la mort neuronale. (APP, oligomères Aβ, APPcc, hyperphosphorylation de tau, mort neuronale)

Publications

- Briand S, Facchinetti P, Clamagirand C, Madeira A, Pommet JM, Pimplikar SW, Allinquant B (2011) PAT1 induces cell death signal and SET mislocalization into the cytoplasm by increasing APP/APLP2 at the cell surface. *Neurobiol Aging* 32 : 1099-1113.
- Chasseigneaux S, Clamagirand C, Briand S, Rose C, Allinquant B : SET in the cytoplasm Induces tau hyperphosphorylation (en préparation)
- Facchinetti P, Contremoulins V, Sazdovitch V, Duyckaerts C, Allinquant B : SET/I2PP2A and APP caspase cleaved regionalisation in the hippocampus of Alzheimer patients (en préparation)

CONTACT :

bernadette.allinquant@inserm.fr

