Paris, le 22 janvier 2015 - Une équipe du CEA vient de découvrir un rôle bénéfique de la **protéine prion** chez les **mammifères**. La forme normale de cette protéine, dont la forme anormale est célèbre pour provoquer des encéphalopathies spongiformes, est naturellement présente chez les mammifères. Selon les chercheurs, elle possède un **rôle protecteur dans les cellules en activant les mécanismes de réparation des lésions de l'ADN**. Ces résultats ont été publiés dans Nucleic Acids Research.

Des chercheurs du CEA1 ont mis en évidence le rôle bénéfique de la forme normale2 de la protéine prion (PrP) naturellement exprimée dans de nombreuses cellules de mammifères, en particulier les neurones. Selon les expériences qu'ils ont menées in vivo et in vitro, la présence de la PrP agirait sur un des mécanismes principaux de réparation de l'ADN.

L'équipe de chercheurs a exposé des rongeurs modèles incapables de produire de la PrP et des rongeurs témoins, qui la produisent naturellement, à un agent génotoxique, le méthyl-méthane sulfonate (MMS)3. Dans le cerveau des témoins, ce traitement conduit à une augmentation de l'expression de la PrP et à l'activation d'une enzyme clé de la réparation de l'ADN (APE1). Dans le cerveau des rongeurs modèles dépourvus de PrP, l'activité de APE1 (initialement plus faible que chez les témoins en l'absence de stress génotoxique), reste inchangée et l'ADN endommagé n'est pas réparé. Ces premières conclusions mettent en évidence l'implication de la PrP dans une étape clé de la réparation de l'ADN.

Les chercheurs ont confirmé ces résultats in vitro en exposant au MMS des neurones provenant des deux types de rongeur. La mort cellulaire plus élevée chez ceux dépourvus de PrP confirme le rôle protecteur de la protéine. Des résultats similaires ont été obtenus sur des cellules de neuroblastomes4 humains exposés au MMS. Ils suggèrent que la surexpression de la PrP observée dans plusieurs types

1 Institut de radiologie cellulaire et moléculaire (IRCM - CEA / Inserm / Université Paris Diderot / Université Paris Sud) et Institut des maladies émergentes et des thérapies innovantes (CEA-IMETI) du CEA.
2 La forme anormale de la protéine prion est connue pour être l'agent responsable des encéphalopathies spongiformes (maladies de la vache folle, de Creutzfeldt-Jacob, tremblante du mouton…).
3 Agent chimique provoquant des dommages de l'ADN similaires à ceux induits par des traitements de chimiothérapie.
4 Cellules neuronales cancéreuses, support disponible pour la recherche sur le cerveau humain. de cancers, notamment les gliomes, est impliquée dans leur résistance aux chimiothérapies : les agents génotoxiques utilisés dans ces traitements provoquent des lésions de l'ADN dans les cellules cancéreuses, mais induiraient également une surexpression de la PrP stimulant la réparation de l'ADN. La forme normale de la protéine prion pourrait constituer une cible lors de chimiothérapies pour contourner la résistance des cancers à ce type de traitements.