

Résumé

Les maladies à prion font partie des maladies neurodégénératives. L'agent responsable est la protéine prion PrP^{Sc}. La conversion de la forme cellulaire native PrP^C en forme pathologique PrP^{Sc} et son agrégation sous forme de fibres amyloïde constituent des éléments clés de la physiopathologie des maladies à prion. Pourtant, les mécanismes contrôlant/favorisant cette conversion sont très mal connus. Chez la levure *Saccharomyces cerevisiae*, il n'existe pas d'homologue de la protéine PrP, mais des protéines se comportant comme des prions existent, telle que Sup35p qui est responsable du prion [PSI⁺] ou encore la protéine Ure2p qui est responsable du prion [URE3]. Lors d'études antérieures à cette thèse, le laboratoire a isolé la 6AP et le GA, des molécules actives contre les prions de levure [PSI⁺] et [URE3] et contre le prion de mammifère PrP^{Sc} dans des tests cellulaires ainsi que *in vivo* dans un modèle murin pour les maladies à prion. Ces résultats démontrent au moins certains des mécanismes de prionisation sont conservés de la levure aux mammifères. L'équipe a ensuite montré que la 6AP et le GA étaient des inhibiteurs spécifiques et compétitifs de l'activité chaperon de protéines du ribosome (ou PFAR pour Protein Folding Activity of the Ribosome). Ces résultats suggéraient donc que l'activité PFAR représente un nouveau mécanisme de prionisation conservé de la levure aux mammifères. Par ailleurs, la 6AP et le GA s'étant révélées actives dans des modèles pour d'autres maladies neurodégénératives à fibres amyloïdes, l'activité PFAR pourrait également être un acteur physiopathologique majeur de ces protéinopathies. Ma thèse avait deux objets : tester l'implication de l'activité PFAR dans l'apparition et/ou la propagation des prions et enfin identifier de nouvelles molécules antiprion et comprendre leurs mécanismes d'action. Mes résultats montrent que l'activité PFAR joue bien un rôle dans la propagation des prions de levure. En effet, l'enrichissement en PFAR favorise l'apparition spontanée du prion [PSI⁺]. Il conduit également à une instabilité accrue de ce même prion. Ainsi, l'activité PFAR ressemble à celle du chaperon de protéine Hsp104p, une protéine indispensable au maintien et à la propagation de tous les prions de levure, mais qui n'a pas d'homologue chez les mammifères. Mes résultats suggèrent que les activités PFAR et Hsp104p sont partiellement redondantes pour le maintien des prions chez la levure et que, chez les mammifères, seule l'activité PFAR jouerait ce rôle. Parallèlement, nous avons identifié de nouvelles familles de molécules antiprion, actives tant contre les prions de levure que de mammifères. Ces molécules inhibent toutes l'activité PFAR. Nos résultats contribuent ainsi à une meilleure compréhension des mécanismes de prionisation. Ils indiquent également que l'activité PFAR est une cible thérapeutique prometteuse pour les maladies à prion, mais aussi probablement pour d'autres protéinopathies beaucoup plus fréquentes.

Mots clés : prion, levure, ribosome, chaperon de protéines, Hsp104.