



**HAL**  
open science

# L'optineurine et les dysfonctionnements mitochondriaux dans la neurodégénérescence

Baptiste D'urso, Robert Weil, Pierre Génin

► **To cite this version:**

Baptiste D'urso, Robert Weil, Pierre Génin. L'optineurine et les dysfonctionnements mitochondriaux dans la neurodégénérescence. *Médecine/Sciences*, 2024, 40 (2), pp.167-175. 10.1051/medsci/2023220 . hal-04481134

**HAL Id: hal-04481134**

**<https://hal.science/hal-04481134>**

Submitted on 27 Feb 2024

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

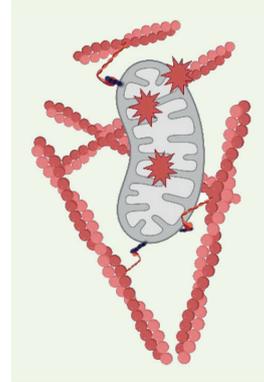
► L'optineurine (OPTN) est une protéine multifonctionnelle jouant un rôle crucial en tant que récepteur dans l'autophagie sélective. Les mutations du gène *OPTN* sont liées à des maladies telles que le glaucome à tension normale et la sclérose latérale amyotrophique. L'OPTN exerce une fonction essentielle dans la dégradation sélective des mitochondries endommagées. Ce processus est requis pour empêcher leur accumulation, la production d'espèces réactives de l'oxygène et la libération de facteurs pro-apoptotiques. Le contrôle de la qualité de la mitophagie est orchestré par la kinase PINK1 et la ligase de l'ubiquitine cytosolique Parkin, dont les mutations sont associées à la maladie de Parkinson. Cette revue met en lumière des perspectives récentes soulignant le rôle de l'OPTN dans la mitophagie et son implication potentielle dans les maladies neurodégénératives. ◀

## L'optineurine

L'optineurine (OPTN pour *optic neuropathy inducing protein*) est une protéine cytosolique de 577 acides aminés (de masse moléculaire 67 kDa), impliquée dans des fonctions cellulaires aussi diverses que la régulation de la voie de signalisation impliquant NF- $\kappa$ B (*nuclear factor-kappa B*), le trafic membranaire, l'exocytose, le transport vésiculaire, la réorganisation du cytosquelette, le contrôle du cycle cellulaire, la réponse au stress du réticulum endoplasmique (RE), ou encore l'autophagie [1]. La diversité de ces fonctions est assurée par le large éventail de protéines avec lesquelles l'OPTN interagit. La structure de l'OPTN, présentant des homologies avec celle de NEMO (NF- $\kappa$ B essential modulator), le modulateur essentiel de la voie de signalisation de NF- $\kappa$ B), comporte deux domaines en superhélice, un domaine C-terminal UBD (*ubiquitin-binding domain*),

# L'optineurine et les dysfonctionnements mitochondriaux dans la neurodégénérescence

Baptiste D'Urso<sup>1,2</sup>, Robert Weil<sup>1</sup>, Pierre Génin<sup>1</sup>



<sup>1</sup>CIMI-Paris, UPMC UMRS CR7 - Inserm U1135 - CNRS EMR8255, Faculté de médecine Sorbonne Université site Pitié-Salpêtrière, Paris, France.

<sup>2</sup>Sorbonne Université, Faculté des sciences et ingénierie, Paris, France. pierre.genin@sorbonne-universite.fr

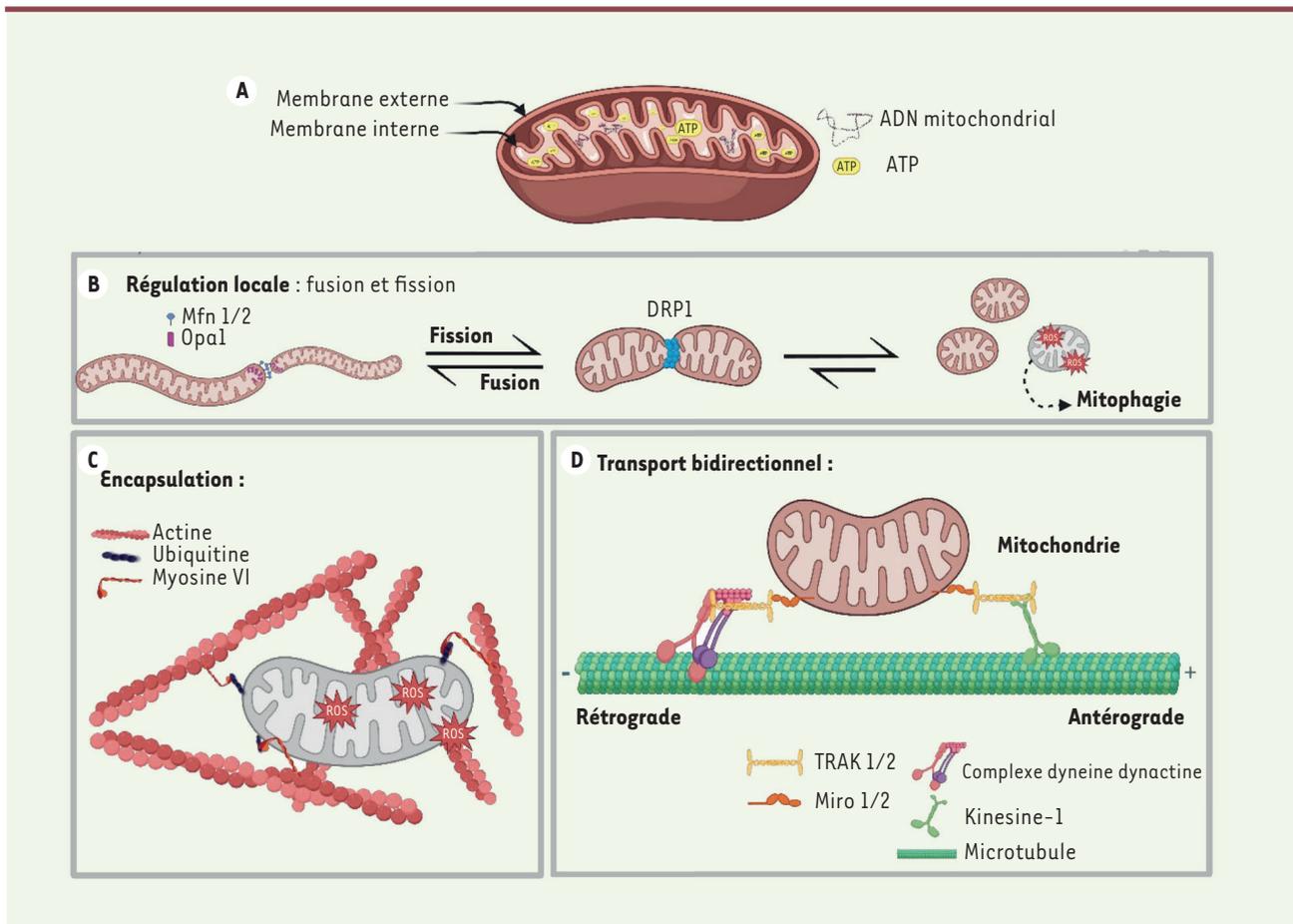
retrouvé dans les protéines de la famille ABIN (*A20 binding and inhibitor of NF $\kappa$ B*) et la protéine CEP55 (*centrosomal protein 55*), et un doigt de zinc permettant à l'OPTN de se lier à des protéines modifiées par ubiquitination. Cependant, l'OPTN diverge de NEMO par la présence d'une région « insert » de 166 acides aminés située dans sa région N-terminale. Cette région contient un domaine leucine-zipper et une région LIR (*LC3-interacting region*) qui lie les membres de la famille LC3 (*microtubule-associated protein 1A/1B-light chain 3*) et GABARAP (*GABA type A receptor-associated protein*).

Des mutations de l'OPTN ont été associées au glaucome à tension normale et à la sclérose latérale amyotrophique, et des variations d'expression de son gène ont également été liées au développement de la maladie de Paget des os<sup>1</sup> et à la maladie de Crohn (une maladie inflammatoire chronique du tube digestif). En plus de son rôle dans la xénophagie, processus cellulaire conduisant à la destruction des pathogènes cytosoliques, et l'agrégophagie, pour celle des agrégats de protéines, l'OPTN a également été identifiée comme un des récepteurs essentiels de la mitophagie, un mécanisme d'autophagie sélectif de dégradation et de recyclage des mitochondries défectueuses.

De par l'importance croissante des études montrant l'impact des dérèglements des fonctions mitochondriales dans le développement des maladies neurodégénératives, cette revue décrit les liens mis en évidence récemment entre le rôle clé de la protéine OPTN dans la régulation de l'homéostasie des mitochondries et les maladies associées à cette fonction.

Vignette (© Pierre Génin).

<sup>1</sup> La maladie de Paget des os, se caractérise par une réparation osseuse anormalement rapide, ce qui peut occasionner l'affaiblissement et une croissance excessive des os.



**Figure 1. Structure et dynamique mitochondriales.** **A.** Les mitochondries se composent d'une membrane externe et d'une membrane interne, délimitant trois milieux distincts : le cytoplasme de la cellule, l'espace intermembranaire mitochondrial et la matrice mitochondriale. Chaque mitochondrie contient plusieurs dizaines de nucléoïdes, chacun portant une ou plusieurs copies de l'ADN mitochondrial. **B-D.** Le maintien de l'intégrité fonctionnelle des mitochondries est un processus dynamique, constitué de la biogénèse, de la fusion, de la fission, du transport bidirectionnel et de la mitophagie. **B.** La fusion des membranes mitochondriales est médiée par trois GTPases de la superfamille des dynamines : Mfn1, Mfn2, pour la membrane externe, et Opa1 pour la membrane interne, alors que la fission mitochondriale fait intervenir la GTPase liée à la dynamine, Drp1. **C.** Lors de la mitophagie, la protéine myosine VI est recrutée aux mitochondries endommagées et ubiquitinées, favorisant l'assemblage d'une « cage » composée d'actine pour isoler et prévenir une nouvelle fusion des mitochondries dysfonctionnelles [54]. **D.** Le transport des mitochondries dépend principalement du réseau de microtubules. Les moteurs moléculaires se lient à la surface des mitochondries via les protéines réceptrices Miro1 et Miro2, deux GTPases transmembranaires qui interagissent avec les kinésines par l'intermédiaire des protéines Milton (Trak1 et Trak2). Les complexes Miro-Milton-kinésine assurent le transport antérograde des mitochondries le long des microtubules jusqu'au site de demande énergétique. Le transport rétrograde est quant à lui dépendant du complexe Miro-Milton-dyneine/dynactine. GTPase : guanosine triphosphatase ; Mfn1/2 : mitofusine 1/2 ; Opa1 : optic atrophy 1 ; Drp1 : dynamin-related protein 1 ; Miro1/2 : mitochondrial Rho GTPases 1/2 ; TRAK1/2 : trafficking kinesin-binding protein 1.

## Les fonctions mitochondriales

Au sein de la cellule, la fonction principale de la mitochondrie est la phosphorylation oxydative qui permet la production d'ATP. Celle-ci nécessite le couplage entre le transfert d'électrons dans la membrane mitochondriale interne et la translocation de protons à travers cette même membrane. Outre leur rôle dans la production d'énergie sous forme d'ATP, les mitochondries sont impliquées dans

de nombreux autres processus, comme le métabolisme des acides aminés et celui des lipides, l'homéostasie calcique, mais aussi dans d'autres fonctions cellulaires, comme l'induction de l'apoptose, l'inflammation tissulaire ou encore la signalisation antivirale. Le métabolisme énergétique mitochondrial contrôle en particulier le rythme du développement neuronal, et un dysfonctionnement de ce métabolisme conduit à une maladie neurodéveloppementale [2].

### La dynamique mitochondriale (Figure 1A)

Le maintien de l'intégrité fonctionnelle des mitochondries est un processus dynamique qui fait intervenir leur biogénèse, leur fusion, leur fission, leur transport bidirectionnel, et la mitophagie. L'état énergétique cellulaire est étroitement lié à la morphologie du réseau mitochondrial : un réseau fusionné, dans lequel les mitochondries sont reliées entre elles, est associé à une production énergétique plus importante qu'un réseau fissionné, dans lequel les mitochondries sont individualisées [3]. À l'inverse, la fission mitochondriale participe à l'activation de l'apoptose et augmente le flux mitophagique (c'est-à-dire le déplacement des mitochondries au sein du cytoplasme). Dans les cellules non neuronales, un stress énergétique léger induit la fusion mitochondriale, ce qui permet de maintenir la viabilité cellulaire. Dans les cellules neuronales, un réseau hautement interconnecté est généralement observé dans le soma et le compartiment dendritique, facilitant la réponse à une demande énergétique élevée et au maintien des réservoirs de calcium ( $\text{Ca}^{2+}$ ) dans les régions à forte densité de synapses [4]. Les mitochondries situées dans les axones ont ainsi une taille réduite, probablement pour favoriser leur transport sur des distances plus longues avant d'atteindre les sites présynaptiques où elles apportent l'énergie permettant la libération des neurotransmetteurs. Dans les neurones, la biogénèse mitochondriale fait intervenir un mécanisme propre à ces cellules : le processus de remplacement des mitochondries situées à une longue distance de l'axone à partir du soma nécessite en effet plusieurs jours pour être achevé [5].

### La fission et la fusion mitochondriales (Figure 1B)

Les molécules impliquées dans la fission (c'est-à-dire la fragmentation mitochondriale) et la fusion des mitochondries sont bien caractérisées. La fission mitochondriale fait intervenir la GTPase liée à la dynamine Drp1 (*dynamamin-related protein 1*) qui est recrutée à la membrane externe des mitochondries grâce aux récepteurs Mff (*mitochondrial fission factor*) et MIEF (*mitochondrial elongation factor*) (MIEF1/MiD51 et MIEF2/MiD49). La fusion des membranes mitochondriales implique quant à elle, trois autres GTPases de la superfamille des dynamines : Mfn1, Mfn2 (*mitofusin 1/2*), pour la membrane mitochondriale externe, et Opa1 (*optic atrophy 1*) et ses isoformes pour la membrane mitochondriale interne [3].

### Le transport bidirectionnel (Figure 1D)

Le transport des mitochondries nécessite l'activité de moteurs moléculaires associés au réseau de microtubules, bien que le transport le long d'autres éléments du cytosquelette puisse également se produire. Les moteurs moléculaires sont connectés à la surface de la mitochondrie par l'intermédiaire des protéines réceptrices Miro (*mitochondrial Rho GTPase*) 1 et Miro2, deux GTPases transmembranaires localisées dans la membrane externe de la mitochondrie. Miro1 et Miro2 interagissent avec des kinésines<sup>2</sup> par l'intermédiaire des protéines Milton, également connues sous le nom de Trak1 et Trak2. Ces complexes Miro-

Milton-kinésine assurent le transport antérograde des mitochondries (du soma vers la terminaison), le long des microtubules, jusqu'au site de demande énergétique. Le transport rétrograde (de la terminaison vers le soma) est quant à lui assuré par le complexe Miro-Milton-dynéine/dynactine. La dynamique du transport mitochondrial est régulée par la signalisation calcique, la demande énergétique locale, la stabilité des microtubules et l'état des mitochondries [6]. À noter que l'augmentation du trafic mitochondrial, i.e. la reprise du transport des mitochondries stationnaires endommagées depuis les axones vers le compartiment somato-dendritique, protège contre la dégénérescence axonale [7].

### La mitophagie

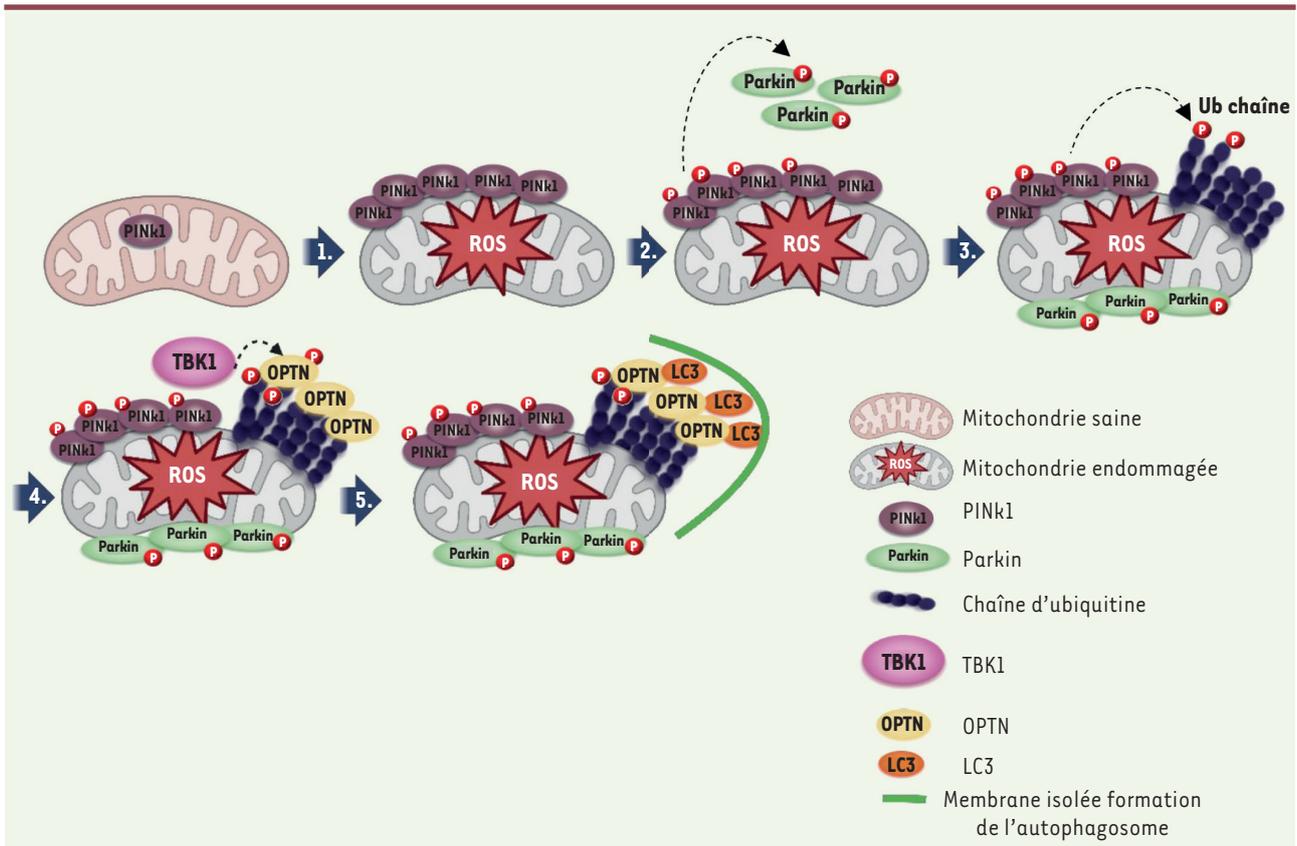
#### Rôle physiologique de la mitophagie

La mitophagie représente un mécanisme de contrôle qualité permettant la reconnaissance des mitochondries défectueuses, âgées ou en excès, et leur élimination sélective [3]. Il existe un équilibre étroitement régulé entre dégradation et biogénèse des mitochondries, en lien avec les signaux métaboliques cellulaires. L'accumulation de mitochondries endommagées étant toxique pour la cellule, elles seront rapidement éliminées par mitophagie. En plus de l'élimination sélective des mitochondries endommagées, la mitophagie est également nécessaire pour ajuster le nombre de mitochondries aux besoins métaboliques de la cellule, pour assurer l'homéostasie des mitochondries, et à certains stades de différenciation cellulaire, comme lors du développement des globules rouges. La mitophagie est particulièrement importante dans les neurones, car en l'absence de division cellulaire, ces cellules accumuleraient des mitochondries endommagées et inefficaces, constituant une menace pour leur viabilité [8].

#### Mitophagie et survie cellulaire

L'élimination des mitochondries endommagées est importante pour la survie des cellules et pour prévenir l'accumulation des espèces réactives de l'oxygène (ROS) et l'induction de l'apoptose [3]. La mitophagie a en effet été associée à la mort cellulaire et aux lésions tissulaires. Par ailleurs, la mitochondrie joue un rôle clé dans l'orchestration de l'apoptose, notamment à la suite d'un stress environnemental. Les signaux proapoptotiques intracellulaires déclenchent la perméabilisation de la membrane mitochondriale, conduisant à la libération cytosolique de facteurs induisant l'apoptose (tels que le cytochrome c) [9].

<sup>2</sup> Les kinésines font partie des moteurs moléculaires linéaires qui se déplacent le long des microtubules dans les cellules.



**Figure 2. Mécanismes moléculaires de la mitophagie.** Lors d'un stress mitochondrial, l'importation de la kinase PINK1 dans la membrane interne des mitochondries est bloquée, entraînant l'accumulation de PINK1 non clivée sur la membrane externe (1). PINK1 phosphoryle la E3 Ubiquitine (Ub) ligase cytosolique Parkin (2), qui est alors recrutée aux mitochondries (3). Une fois activé par PINK1, Parkin conjugue des chaînes d'Ub aux protéines mitochondriales de la membrane externe qui sont, à leur tour, phosphorylées par PINK1. Les chaînes d'Ub ainsi formées constituent des plateformes pour le recrutement des récepteurs de la mitophagie tels que la protéine OPTN (4). La phosphorylation des adaptateurs d'autophagie par la kinase TBK1 augmente leurs activités de liaison à l'Ub et leurs affinités pour les protéines LC3/GABARAP localisées à la membrane des autophagosomes en formation (5). PINK1 : *phosphatase and tensin homolog-induced putative kinase 1* ; TBK1 : *TRAF family member-associated NF-kappa-B activator-binding kinase 1* ; OPTN : *optic neuropathy-inducing protein* ; LC3 : *microtubule-associated protein 1A/1B - light chain 3* ; GABARAP : *Gamma-aminobutyric acid receptor-associated protein* ; ROS : reactive oxygen species ; Ub : ubiquitine.

### Mitophagie et Inflammation

La mitophagie est impliquée dans de nombreuses voies de signalisation contrôlant l'immunité, innée et acquise. Elle joue un rôle important pour limiter les signaux pro-inflammatoires induits par des motifs moléculaires associés aux pathogènes (PAMP), tels que les lipopolysaccharides bactériens (LPS), ou par des motifs moléculaires associés au danger (DAMP), tels que l'ATP extracellulaire ou l'accumulation de protéines mal repliées [10]. L'inflammation a été reliée à la mitophagie, principalement au niveau de l'inflammasome NLRP3 (*NLR family, pyrin domain-containing 3*). Cette plateforme multiprotéique joue un rôle clé dans la réponse immunitaire innée par sa capacité à induire la production de cytokines pro-inflammatoires comme l'IL (interleukine)-1 $\beta$  et l'IL-18. Les mitochondries sont de puissants activateurs du système immunitaire grâce à leur capacité, lorsqu'elles sont endommagées, à générer des ROS qui sont des médiateurs importants de l'activation de l'inflammasome NLRP3. Des

défauts de la mitophagie sont ainsi responsables de l'augmentation des niveaux de ROS et de l'activation élevée de l'inflammasome. Inversement, l'activation de l'inflammasome peut conduire à l'accumulation de mitochondries endommagées, soulignant les interconnexions entre l'inflammasome et la mitophagie [11]. Il existe également un lien entre la signalisation impliquant NF- $\kappa$ B (un facteur de transcription impliqué dans la production de cytokines proinflammatoires) et la mitophagie [12]. Des données récentes ont montré que la protéine NEMO est recrutée dans les mitochondries endommagées de manière dépendante de Parkin, selon une évolution temporelle similaire à celle de l'OPTN, mais à une localisation distincte [13]. Le recrutement de NEMO permet la signalisation via NF- $\kappa$ B et la production de cytokines proinflammatoires. Ces résultats

suggèrent que la mitophagie et la signalisation NF- $\kappa$ B sont activées comme des voies parallèles en réponse au stress mitochondrial.

### Les mécanismes moléculaires de la mitophagie (Figures 1C,2)

L'élimination des mitochondries peut être constitutive (pour le maintien de l'homéostasie cellulaire) ou induite (à la suite de dommages ou de stress). Lorsqu'une mitochondrie est dépolarisée ou endommagée, la protéine kinase PINK1 (*PTEN-induced kinase 1*) s'accumule à sa surface et phosphoryle les chaînes d'ubiquitine déjà présentes. La E3 ubiquitine-ligase Parkin est alors recrutée et augmente la concentration locale d'ubiquitine, afin de promouvoir le recrutement des récepteurs de l'autophagie qui relie physiquement les mitochondries à éliminer à la membrane des autophagosomes. La protéine kinase activée par l'AMP (AMPK) facilite l'élimination des mitochondries endommagées en favorisant la fission grâce à la phosphorylation du facteur de fission mitochondrial (Mff). AMPK agit également en inhibant la voie mTORC qui favorise la croissance et régule négativement la fonction des kinases ULK (*Unc-51-like kinase*) 1/2 [10]. La nature et l'origine des récepteurs de la mitophagie peuvent varier en fonction du type de mitophagie : certains récepteurs sont des protéines ou des lipides localisés dans la membrane mitochondriale, tandis que d'autres sont des protéines non mitochondriales qui se lient à la fois à des protéines ubiquitinées à la surface de la mitochondrie (via leur UBD [*ubiquitin binding domain*]) et aux membres de la famille des protéines LC3/GABARAP (appelés également ATG8 [*autophagy related gene 8*]) associés au phagophore (via la région LIR). Cinq récepteurs cytosoliques ont été identifiés : p62/SQSTM1 (*sequestosome-1*), NBR1 (*neighbor of BRCA1 gene 1*), Tax1BP1 (*Tax1 binding protein 1*), NDP52 (*nuclear dot protein 52 kDa*) et OPTN. Parmi eux, seuls les 2 derniers sont requis pour permettre la mitophagie par la voie classique qui implique PINK1 et Parkin [14]. L'OPTN et NDP52 présentent des distributions tissulaires et une régulation fonctionnelle distinctes. En effet, l'OPTN est fortement exprimée dans le cerveau, ce qui n'est pas le cas de NDP52. D'un point de vue fonctionnel, la kinase TBK1 (*TANK-binding kinase-1*) agit comme un régulateur de la mitophagie, en phosphorylant l'OPTN sur plusieurs sites pour renforcer son interaction avec LC3 et augmenter son interaction avec les chaînes d'ubiquitine décorant les mitochondries [15]. Cependant, le mécanisme par lequel NDP52 et l'OPTN participent à la mitophagie apparaît plus complexe. Une étude récente, réalisée *in vitro*, indique que l'OPTN peut agir via deux axes distincts, OPTN-ATG8 et OPTN-ATG9A, pour amorcer la formation locale de membrane autophasomale, alors que NDP52 utilise les voies NDP52-ATG8 et NDP52-FIP200 (*FAK family-interacting protein of 200 kDa*) [16]. L'interaction entre l'OPTN et ATG9A serait indépendante de TBK1 et requise pour permettre la fonction de l'OPTN dans la mitophagie [17]. TBK1 apparaît essentielle également pour le recrutement du complexe ULK1/2, alors que la fonction de NDP52 est dépendante, soit du complexe ULK1/2, soit de TBK1 lorsque ce complexe est absent.

### L'OPTN et les maladies neurodégénératives (Figure 3)

Des dysfonctionnements de la mitophagie, en lien avec des mutations et/ou des variations de l'expression de l'OPTN, sont associés à plusieurs maladies, en particulier des maladies neurodégénératives.

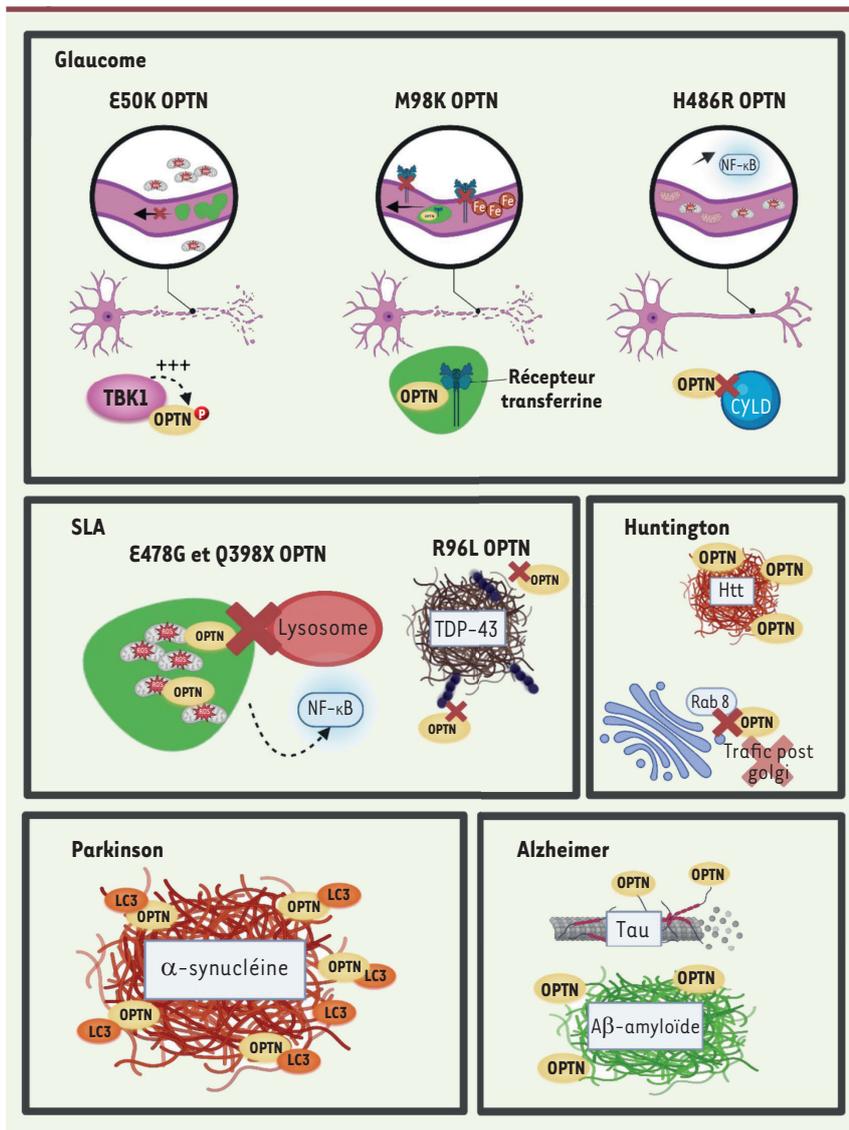
### Le glaucome à angle ouvert

Le glaucome est la seconde cause de cécité bilatérale irréversible dans le monde. Cette neuropathie est caractérisée par la perte progressive des cellules ganglionnaires de la rétine (RGC) qui constituent le nerf optique [18].

Des mutations affectant le gène codant l'OPTN ont été associées au développement de trois formes de glaucome : glaucome à tension normale (NTG), glaucome juvénile et glaucome primaire à angle ouvert [19]. Parmi les mutations cliniquement rapportées, une dizaine d'entre elles ont été définies comme causales, en particulier les mutations H26D, E50K, M98K, T202R ou H486R<sup>3</sup>. Les mutants E50K et M98K ont été les plus étudiés. Ces mutations induisent la mort des cellules ganglionnaires de la rétine [19, 20].

Les études visant à comprendre le rôle de l'OPTN dans le développement du glaucome ont cherché à définir les conséquences biologiques des mutations de cette protéine. Le mutant E50K affecte la dégradation de TDP-43 (*TAR DNA-binding protein 43*), dont les agrégats sont associés à la neurodégénérescence, et pourrait jouer un rôle important dans la maladie rétinienne glaucomateuse [21]. Cette mutation aggrave également le déficit en facteurs neurotrophiques de la rétine, entraîne des dysfonctionnements énergétiques liés à l'âge, ainsi que des perturbations de l'autophagie dans les cellules ganglionnaires de la rétine (RGC) [22, 23]. L'impact de ce mutant sur l'autophagie peut être attribué à son interaction renforcée avec TBK1 [24]. OPTN-E50K modifie également la production de ROS et entraîne une accumulation massive de mitochondries extracellulaires le long du nerf optique [25]. Le mutant E50K induit également une réduction du transport axonal rétrograde et antérograde, phénomène précurseur de la dégénérescence axonale des RGC [26]. Un mécanisme alternatif, appelé transmitophagie, sert à dégrader les mitochondries en dehors de l'axone des RGC, en les transportant dans les astrocytes avoisinants. Il a été montré récemment que ce mécanisme implique l'OPTN et son efficacité serait augmentée par la mutation E50K [25]. La mutation OPTN-M98K est, quant à elle, une mutation gain-de-fonction induisant l'autophagie du récepteur de la transferrine (TFRC), ce qui provoque la mort sélective des cellules rétinienne [27]. Une autre mutation (H486R) bloque l'interaction entre l'OPTN et la déubi-

<sup>3</sup> H26D : substitution de l'histidine [H] en position 26 en acide aspartique [D], E50K : substitution de l'acide glutamique [E] en position 50 en lysine [K], M98K : substitution de la méthionine [M] en position 98 en lysine [K], T202R : substitution de la thréonine [T] en position 202 en arginine [R], H486R : substitution de l'histidine [H] en position 486 en arginine [R].



**Figure 3. Maladies associées à l'optineurine.**

Des mutations de l'OPTN ont été associées au développement de certaines formes de glaucome. Les mutants E50K et M98K induisent la mort des cellules ganglionnaires de la rétine. Le mutant E50K perturbe l'autophagie et induit une réduction du transport axonal (représenté par les éléments en vert), alors que le mutant M98K induit l'autophagie du récepteur de la transferrine provoquant la mort sélective des cellules rétiniennes. L'impact du mutant E50K sur l'autophagie pourrait être attribué à son interaction renforcée avec TBK1. Le mutant H486R bloque l'interaction d'OPTN avec la déubiquitineuse CYLD, abolissant ainsi sa capacité à inhiber la voie de signalisation de NF-κB induite par des cytokines proinflammatoires ou par les lipopolysaccharides. Le lien entre des mutations R96L, Q398X, E478G de l'OPTN et le développement de la sclérose latérale amyotrophique (SLA) est particulièrement documenté. L'expression des mutants E478G et Q398X est responsable d'une neuroinflammation liée à une forte activité de NF-κB et d'une inhibition de la mitophagie. Dans le cas du mutant R96L, seule une accumulation importante d'agrégats TDP-43 ubiquitinés a été observée. L'OPTN est couramment détectée, avec une localisation comparable à celle du marqueur autophagique LC3, dans les corps de Lewy (dépôts anormaux d'alpha-synucléine) caractéristiques de la maladie de Parkinson. L'OPTN est également retrouvée

dans les agrégats protéiques de la maladie de Huntington et interagit avec la protéine Htt, mutée dans cette maladie. La forme altérée d'Htt délocalise l'OPTN et son partenaire d'interaction Rab8 de l'appareil de Golgi, conduisant à une perturbation du trafic post-Golgien. L'OPTN a été détectée dans les accumulations intracellulaires cérébraux de peptides Aβ-amyloïdes et Tau caractéristiques de la maladie d'Alzheimer. Associée à la mutation Tau-P301L, l'expression de l'OPTN limiterait l'apoptose, améliorerait la viabilité cellulaire et augmenterait l'élimination de la protéine Tau cytosolique. TBK1 : *TRAF family member-associated NF-kappa-B activator-binding kinase 1* ; OPTN : *optic neuropathy-inducing protein* ; CYLD : *cylindromatosis* ; SLA : sclérose latérale amyotrophique ; LC3 : *microtubule-associated protein 1A/1B- light chain 3* ; ROS : reactive oxygen species ; Htt : huntingtine ; TDP-43 : *TAR DNA-binding protein 43* ; NF-κB : *nuclear factor kappa-B* ; Fe : atome de fer.

quitinase CYLD (*cylindromatosis*), ce qui abolit la capacité de CYLD à inhiber la voie de signalisation de NF-κB induite par des cytokines proinflammatoires ou par le LPS [28]. L'insertion de deux paires de bases dans le gène *OPTN* (691-692insAG ou 2bpIns-OPTN), associée à la fois au glaucome et à la sclérose latérale amyotrophique, amplifie l'activité de TBK1 et induit une perturbation de l'autophagie susceptible de déclencher la mort cellulaire [29]. Les mécanismes moléculaires associés à la mort des cellules ganglionnaires de la rétine sont toutefois encore très mal compris.

### Sclérose latérale amyotrophique et démence fronto-temporale

La sclérose latérale amyotrophique (SLA) est une maladie neurodégénérative liée à la perte progressive des motoneurones cérébraux et spinaux. Elle est parfois associée à un déclin cognitif caractérisé par une démence fronto-temporale. Au niveau cellulaire, la SLA se caractérise par l'accumulation d'agrégats protéiques ubiquitinés dans les neurones moteurs, contenant

notamment la protéine TDP-43 et éventuellement l'OPTN [30]. Il a été montré récemment que des mutations de protéines contenant un domaine LIR, telles que p62 et OPTN, contribuent aux formes familiales de démence fronto-temporale et de sclérose latérale amyotrophique [31]. D'un point de vue mécanistique, plusieurs études ont suggéré que les granules de stress (agrégats de protéines cytoplasmiques induits par un stress) constituent les sites originels de la formation des agrégats pathogènes dans les neurones de la SLA [32]. La majorité (90 %) des formes de SLA sont sporadiques, et 10 % sont héréditaires. Des mutations de *SOD1*, *TDP-43*, *FUS*, ou *C9ORF72* sont présentes dans deux cas familiaux sur trois, et des mutations des gènes *UBQLN2*, *p62/SQSTM1*, *TBK1* ou *OPTN* ont été également rapportées [33]. Le lien entre OPTN et SLA est particulièrement documenté. Une diminution de l'expression de son ARNm a été observée dans le sang d'un seul patient présentant une SLA et une démence fronto-temporale, alors qu'une augmentation de son expression a été associée à d'autres mutations de gènes responsables de SLA, suggérant un effet neuroprotecteur compensatoire [34]. Les trois mutations les plus fréquentes de l'OPTN responsables de SLA sont R96L, Q398X et E478G<sup>4</sup>. L'expression des mutants OPTN-E478G et OPTN-Q398X est responsable d'une neuroinflammation avec une sécrétion accrue d'IL-1 $\beta$  (due à la perte d'inhibition de NF- $\kappa$ B) [35]. Elle perturbe également le recrutement de l'OPTN aux chaînes d'ubiquitine et inhibe la mitophagie [36]. D'un point de vue clinique, l'utilisation d'anti-IL-1 $\beta$  améliore la symptomatologie de souris transgénique OPTN-E478G [37]. L'expression chez la souris d'une mutation (OPTN-470T<sup>5</sup>), qui inhibe également la liaison aux ubiquitine, n'a pas permis d'observer de neurodégénérescence, que ce soit chez la souris jeune ou âgée [38]. Quant à l'effet de la mutation R96L-OPTN, seule une accumulation importante d'agrégats TDP-43 ubiquitinés a été observée [39]. Comme pour le glaucome, les mutations d'OPTN peuvent être associées à d'autres mutations, comme celles affectant *TBK1*, et induire alors des maladies plus précoces et/ou associées à une démence fronto-temporale [34, 40].

### La maladie de Parkinson

La maladie de Parkinson est caractérisée par une perte progressive des neurones moteurs dopaminergiques de la substance noire, entraînant, entre autres, une akinésie (difficulté à initier le mouvement), une hypertonie des membres, ainsi que des tremblements. Comme pour la SLA, cette pathologie est majoritairement sporadique (90 %) et héréditaire dans 10 % des cas. Une dizaine de gènes a été impliquée dans les formes familiales de Parkinson : *PARK1-4* (*SNCA* ;  $\alpha$ -synucléine), *PARK8* (*leucine-rich repeat kinase enzyme*, *LRRK-2*), *PARK2* (*Parkin*), *PARK6* (*PINK1*), *PARK7* (*DJ-1*), *PARK9* (*ATP13A2*) et aussi les gènes codant la glucocérébrosidase (*GBA*), *PARK17* (*VPS35*), *PARK18* (*EIF4G1*) et *PARK16*, suggérant un lien fort entre cette maladie et des dysfonctionnements mitochondriaux [41]. L'accumulation de l' $\alpha$ -synucléine

joue un rôle majeur dans la pathogenèse de la maladie de Parkinson car son accumulation provoque un stress oxydant, une perturbation du potentiel membranaire des mitochondries, une fragmentation mitochondriale, une dérégulation de l'homéostasie calcique et, *in fine*, une augmentation de la libération du cytochrome c, conduisant à la dégénérescence des neurones dopaminergiques. Bien qu'il soit courant de détecter l'OPTN dans les corps de Lewy, caractéristiques de la maladie, seuls quatre cas d'une même famille présentant une mutation OPTN-K328E<sup>6</sup>, en lien avec le développement de Parkinson, ont été rapportés [42]. L'OPTN exerce sa fonction mitophagique en aval de *PINK1* et de *Parkin*, qui ont été formellement impliqués dans le parkinsonisme. Son recrutement aux mitochondries dépolarisées dans les neurones dopaminergiques dépend de la protéine DJ-1 (ou *PARK7*), autre gène de susceptibilité à la maladie de Parkinson [43]. Il a été démontré que le pesticide Roténone et l'herbicide Paraquat, qui ciblent sélectivement le complexe I de la chaîne respiratoire mitochondriale, sont responsables de maladies de Parkinson induites [44]. Dans un modèle murin de la maladie de Parkinson, l'OPTN est enrichie dans les neurones dopaminergiques du mésencéphale ; son expression est augmentée par l'exposition au Roténone et elle présente une localisation cellulaire comparable à LC3 et aux agrégats d' $\alpha$ -synucléine [45].

### La maladie de Huntington

La maladie de Huntington est caractérisée par une neurodégénérescence, notamment au niveau du striatum, conduisant à des troubles moteurs, cognitifs et psychiatriques. L'OPTN a été identifiée dans les agrégats protéiques retrouvés dans la maladie de Huntington. Elle interagit avec l'huntingtine (*Htt*), une protéine mutée dans la maladie de Huntington [46]. L'huntingtine joue un rôle crucial dans la régulation du trafic post-Golgien vers la membrane plasmique et les lysosomes, et sa déplétion affecte l'organisation spatiale des endosomes tardifs et des lysosomes. Cette fonction de l'huntingtine semble dépendre de l'OPTN et de la petite GTPase *Rab8*, puisqu'une forme altérée de l'huntingtine, présentant une expansion anormale de polyglutamine (mHtt), délocalise l'OPTN et *Rab8* de l'appareil de Golgi qui, à son tour, altère le trafic post-Golgien vers les lysosomes [47]. L'OPTN participe à la formation des agrégats et a un rôle cytoprotecteur dans des cellules neuronales et non neuronales présentant des agrégats des protéines mutantes (mHtt et mAtax-3 [ataxine-3 mutée]) [48].

<sup>4</sup> R96L : substitution de l'arginine [R] en position 96 en leucine [L], Q398X : substitution de la glutamine [Q] en position 398 par un acide aminé quelconque, E478G : substitution de l'acide glutamique [E] en position 478 en glycine [G].

<sup>5</sup> Introduction d'un codon d'arrêt prématurée en position 470 conduisant à une protéine OPTN tronquée de son domaine de liaison aux ubiquitines.

<sup>6</sup> K328E : substitution de la lysine [K] en position 328 en acide glutamique [E].

## La maladie d'Alzheimer

La maladie d'Alzheimer est une maladie neurodégénérative entraînant des troubles cognitifs et un déclin de la mémoire. Elle est liée à l'accumulation cérébrale de peptides A $\beta$  ( $\beta$ -amyloïde) et de la protéine Tau, ainsi que des dysfonctionnements mitochondriaux. L'OPTN a été détectée dans les enchevêtrements neurofibrillaires et les neurites dystrophiques présents dans les cellules de patients [49]. Lorsque la maladie d'Alzheimer est associée à la mutation Tau-P301L<sup>7</sup>, l'OPTN joue un rôle particulièrement important pour limiter l'apoptose, améliorer la viabilité cellulaire et augmenter la clairance de la protéine Tau cytosolique [50]. La maladie d'Alzheimer est également associée à des perturbations métaboliques, en particulier l'accumulation de cholestérol dans le cerveau. Celle-ci entraîne une diminution du flux mitophagique en lien avec un défaut de recrutement d'OPTN aux mitochondries [51]. Dans un modèle murin de la maladie d'Alzheimer, la surexpression de *PINK1*, par thérapie génique, a permis d'augmenter la mitophagie dépendante d'OPTN et du récepteur autophagique NDP52 (*nuclear dot protein 52*), limitant la perte de synapses induite par les peptides A $\beta$  et le déclin cognitif associé [52]. Le ciblage de l'OPTN a également permis la clairance des dépôts de peptides A $\beta$  dans les os de souris servant de modèle de la maladie d'Alzheimer [53]. En effet, l'inhibition de l'expression de l'OPTN et de p62 augmente la densité et la résistance osseuse, favorise la clairance des peptides A $\beta$  dans le tissu osseux et maintient l'homéostasie osseuse.

## Les autres maladies neurodégénératives

La maladie de Pick, une maladie neurodégénérative associée à une démence, est caractérisée par une dégénérescence lobulaire frontotemporale due à l'agrégation de protéine Tau dans des inclusions pathogéniques appelées corps de Pick, dans lesquelles l'OPTN peut être présente. Il en est de même pour l'atrophie multi-systémique, où la présence de l'OPTN est retrouvée dans les inclusions cytoplasmiques gliales associées aux neurones pyramidaux [49].

## Conclusion

Un nombre croissant d'études place les dysfonctionnements mitochondriaux au centre de la physiopathologie des maladies neurodégénératives. La protéine OPTN joue un rôle essentiel dans le processus de mitophagie, une voie cruciale pour la régulation de l'homéostasie des mitochondries. Une altération de l'OPTN est associée à diverses maladies neurodégénératives, telles que le glaucome et la sclérose latérale amyotrophique, provoquant soit une perte de la fonction autophagique et mitophagique, soit favorisant la fonction autophagique. Ces perturbations peuvent entraîner une accumulation de mitochondries endommagées et d'agrégats protéiques caractéristiques de ces maladies. Bien que les mécanismes impliqués nécessitent encore des investigations approfondies dans nombre de ces maladies, l'OPTN et les protéines qui lui sont associées offrent un axe de recherche prometteur pouvant faire émerger de nouvelles cibles thérapeutiques d'intérêt.  $\diamond$

## SUMMARY

### Optineurin and mitochondrial dysfunction in neurodegeneration

Optineurin (OPTN) is a multifunctional protein playing a crucial role as a receptor in selective autophagy. OPTN gene mutations are linked to diseases such as normal-tension glaucoma and amyotrophic lateral sclerosis. Recognized as a critical receptor for mitophagy, OPTN is pivotal in selectively degrading damaged mitochondria. This process is essential to prevent their accumulation, the generation of reactive oxygen species, and the release of pro-apoptotic factors. Mitophagy's quality control is governed by the PINK1 kinase and the cytosolic ubiquitin ligase Parkin, whose mutations are associated with Parkinson's disease. This review highlights recent insights emphasizing OPTN's role in mitophagy and its potential involvement in neurodegenerative diseases.  $\diamond$

### LIENS D'INTÉRÊT

Les auteurs déclarent n'avoir aucun lien d'intérêt concernant les données publiées dans cet article.

### RÉFÉRENCES

1. Weil R, Laplantine E, Curic S, Genin P. Role of Optineurin in the Mitochondrial Dysfunction : Potential Implications in Neurodegenerative Diseases and Cancer. *Front Immunol* 2018 ; 9 : 1243.
2. Lopez-Domenech G, Kittler JT. Mitochondrial regulation of local supply of energy in neurons. *Curr Opin Neurobiol* 2023 ; 81 : 102747.
3. Chen W, Zhao H, Li Y. Mitochondrial dynamics in health and disease : mechanisms and potential targets. *Signal Transduct Target Ther* 2023 ; 8 : 333.
4. Rangaraju V, Lauterbach M, Schuman EM. Spatially Stable Mitochondrial Compartments Fuel Local Translation during Plasticity. *Cell* 2019 ; 176 : 73-84 e15.
5. Van Laar VS, Arnold B, Howlett EH, et al. Evidence for Compartmentalized Axonal Mitochondrial Biogenesis : Mitochondrial DNA Replication Increases in Distal Axons As an Early Response to Parkinson's Disease-Relevant Stress. *J Neurosci* 2018 ; 38 : 7505-15.
6. Lu D, Feng Y, Liu G, et al. Mitochondrial transport in neurons and evidence for its involvement in acute neurological disorders. *Front Neurosci* 2023 ; 17 : 1268 883.
7. Huang N, Li S, Xie Y, et al. Reprogramming an energetic AKT-PAK5 axis boosts axon energy supply and facilitates neuron survival and regeneration after injury and ischemia. *Curr Biol* 2021 ; 31 : 3098-114 e7.
8. Misgeld T, Schwarz TL. Mitostasis in Neurons : Maintaining Mitochondria in an Extended Cellular Architecture. *Neuron* 2017 ; 96 : 651-66.
9. Bock FJ, Tait SWG. Mitochondria as multifaceted regulators of cell death. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2020 ; 21 : 85-100.
10. Xu Y, Shen J, Ran Z. Emerging views of mitophagy in immunity and autoimmune diseases. *Autophagy* 2020 ; 16 : 3-17.
11. Yu J, Nagasu H, Murakami T, et al. Inflammasome activation leads to Caspase-1-dependent mitochondrial damage and block of mitophagy. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2014 ; 111 : 15 514-9.
12. Albensi BC. What Is Nuclear Factor Kappa B (NF-kappaB) Doing in and to the Mitochondrion ? *Front Cell Dev Biol* 2019 ; 7 : 154.
13. Harding O, Holzer E, Riley JF, et al. Damaged mitochondria recruit the effector NEMO to activate NF-kappaB signaling. *Mol Cell* 2023 ; 83 : 3188-204 e7.
14. Uoselis L, Nguyen TN, Lazarou M. Mitochondrial degradation : Mitophagy and beyond. *Mol Cell* 2023 ; 83 : 3404-20.
15. Moore AS, Holzbaur EL. Spatiotemporal dynamics of autophagy receptors in selective mitophagy. *Autophagy* 2016 ; 12 : 1956-7.
16. Yamano K, Kikuchi R, Kojima W, et al. Critical role of mitochondrial ubiquitination and the OPTN-ATG9A axis in mitophagy. *J Cell Biol* 2020 ; 219.

<sup>7</sup> P301L : substitution de la proline [P] en position 301 de la protéine Tau en leucine [L].

## RÉFÉRENCES

17. Nguyen TN, Sawa-Makarska J, Khuu G, et al. Unconventional initiation of PINK1/Parkin mitophagy by Optineurin. *Mol Cell* 2023 ; 83 : 1693-709 e9.
18. Allingham RR, Liu Y, Rhee DJ. The genetics of primary open-angle glaucoma : a review. *Exp Eye Res* 2009 ; 88 : 837-44.
19. Liu Y, Allingham RR. Molecular genetics in glaucoma. *Exp Eye Res* 2011 ; 93 : 331-9.
20. Sirohi K, Kumari A, Radha V, Swarup G. A Glaucoma-Associated Variant of Optineurin, M98K, Activates Tbk1 to Enhance Autophagosome Formation and Retinal Cell Death Dependent on Ser177 Phosphorylation of Optineurin. *PLoS One* 2015 ; 10 : e0138289.
21. Zhang S, Shao Z, Liu X, et al. The E50K optineurin mutation impacts autophagy-mediated degradation of TDP-43 and leads to RGC apoptosis in vivo and in vitro. *Cell Death Discov* 2021 ; 7 : 49.
22. Liu X, Hou M, Zhang S, et al. Neuroprotective effects of bone marrow Sca-1 (+) cells against age-related retinal degeneration in OPTN E50K mice. *Cell Death Dis* 2021 ; 12 : 613.
23. Liu X, Wang Q, Shao Z, et al. Proteomic analysis of aged and OPTN E50K retina in the development of normal tension glaucoma. *Hum Mol Genet* 2021 ; 30 : 1030-44.
24. Sirohi K, Swarup G. Defects in autophagy caused by glaucoma-associated mutations in optineurin. *Exp Eye Res* 2016 ; 144 : 54-63.
25. Jeong Y, Davis CO, Muscarella AM, et al. Glaucoma-associated Optineurin mutations increase transmitophagy in the vertebrate optic nerve. *bioRxiv* 2023 May 30 : 2023.05.26.542507. doi : 10.1101/2023.05.26.542507.
26. Hou M, Shao Z, Zhang S, et al. Age-related visual impairments and retinal ganglion cells axonal degeneration in a mouse model harboring OPTN (E50K) mutation. *Cell Death Dis* 2022 ; 13 : 362.
27. Sirohi K, Chalasani ML, Sudhakar C, et al. M98K-OPTN induces transferrin receptor degradation and RAB12-mediated autophagic death in retinal ganglion cells. *Autophagy* 2013 ; 9 : 510-27.
28. Nagabhushana A, Bansal M, Swarup G. Optineurin is required for CYLD-dependent inhibition of TNFalpha-induced NF-kappaB activation. *PLoS One* 2011 ; 6 : e17477.
29. Medchalmi S, Tare P, Sayyad Z, Swarup G. A glaucoma- and ALS-associated mutant of OPTN induces neuronal cell death dependent on Tbk1 activity, autophagy and ER stress. *FEBS J* 2021 ; 288 : 4576-95.
30. Neumann M, Sampathu DM, Kwong LK, et al. Ubiquitinated TDP-43 in frontotemporal lobar degeneration and amyotrophic lateral sclerosis. *Science* 2006 ; 314 : 130-3.
31. Chu CT. Mechanisms of selective autophagy and mitophagy : Implications for neurodegenerative diseases. *Neurobiol Dis* 2019 ; 122 : 23-34.
32. Li YR, King OD, Shorter J, Gitler AD. Stress granules as crucibles of ALS pathogenesis. *J Cell Biol* 2013 ; 201 : 361-72.
33. Kwiatkowski TJ, Jr., Bosco DA, Leclerc AL, et al. Mutations in the FUS/TLS gene on chromosome 16 cause familial amyotrophic lateral sclerosis. *Science* 2009 ; 323 : 1205-8.
34. Pottier C, Rampersaud E, Baker M, et al. Identification of compound heterozygous variants in OPTN in an ALS-FTD patient from the CREAtE consortium : a case report. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener* 2018 ; 19 : 469-71.
35. Nakazawa S, Oikawa D, Ishii R, et al. Linear ubiquitination is involved in the pathogenesis of optineurin-associated amyotrophic lateral sclerosis. *Nat Commun* 2016 ; 7 : 12547.
36. Moore AS, Holzbaur EL. Dynamic recruitment and activation of ALS-associated TBK1 with its target optineurin are required for efficient mitophagy. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2016 ; 113 : E3349-58.
37. Hu WB, Wang X, Pang ZL, et al. Neutralizing peripheral circulating ILLbeta slows the progression of ALS in a lentivirus-infected OPTN (E478G) mouse model. *Animal Model Exp Med* 2023 ; 6 : 18-25.
38. Mohovic N, Peradinovic J, Markovinovic A, et al. Neuroimmune characterization of optineurin insufficiency mouse model during ageing. *Sci Rep* 2023 ; 13 : 11840.
39. Kakahana T, Takahashi M, Katsuragi Y, et al. The optineurin/TIA1 pathway inhibits aberrant stress granule formation and reduces ubiquitinated TDP-43. *iScience* 2021 ; 24 : 102733.
40. Mou Y, Li M, Liu M, et al. OPTN variants in ALS cases : a case report of a novel mutation and literature review. *Neurol Sci* 2022 ; 43 : 5391-6.
41. Deng H, Wang P, Jankovic J. The genetics of Parkinson disease. *Ageing Res Rev* 2018 ; 42 : 72-85.
42. Dominguez J, Yu JT, Tan YJ, et al. Novel Optineurin Frameshift Insertion in a Family With Frontotemporal Dementia and Parkinsonism Without Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Front Neural* 2021 ; 12 : 645913.
43. Imberechts D, Kinnart I, Wauters F, et al. DJ-1 is an essential downstream mediator in PINK1/parkin-dependent mitophagy. *Brain* 2022 ; 145 : 4368-84.
44. Tanner CM, Kamel F, Ross GW, et al. Rotenone, paraquat, and Parkinson's disease. *Environ Health Perspect* 2011 ; 119 : 866-72.
45. Wise JP, Jr., Cannon J. From the Cover : Alterations in Optineurin Expression and Localization in Pre-clinical Parkinson's Disease Models. *Toxicol Sci* 2016 ; 153 : 372-81.
46. Schwab C, Yu S, McGeer EG, McGeer PL. Optineurin in Huntington's disease intranuclear inclusions. *Neurosci Lett* 2012 ; 506 : 149-54.
47. Sahlender DA, Roberts RC, Arden SD, et al. Optineurin links myosin VI to the Golgi complex and is involved in Golgi organization and exocytosis. *J Cell Biol* 2005 ; 169 : 285-95.
48. Moharir SC, Raghawan AK, Ramaswamy R, Swarup G. Autophagy-independent cytoprotection by optineurin from toxicity of aggregates formed by mutant huntingtin and mutant ataxin-3. *J Biochem* 2022 ; 171 : 555-65.
49. Osawa T, Mizuno Y, Fujita Y, et al. Optineurin in neurodegenerative diseases. *Neuropathology* 2011 ; 31 : 569-74.
50. Xu Y, Liu Y, Chen X, et al. OPTN attenuates the neurotoxicity of abnormal Tau protein by restoring autophagy. *Transl Psychiatry* 2022 ; 12 : 230.
51. Roca-Agujetas V, Barbero-Camps E, de Dios C, et al. Cholesterol alters mitophagy by impairing optineurin recruitment and lysosomal clearance in Alzheimer's disease. *Mol Neurodegener* 2021 ; 16 : 15.
52. Du F, Yu Q, Yan S, et al. PINK1 signalling rescues amyloid pathology and mitochondrial dysfunction in Alzheimer's disease. *Brain* 2017 ; 140 : 3233-51.
53. Duan R, Hong CG, Chen ML, et al. Targeting autophagy receptors OPTN and SQSTM1 as a novel therapeutic strategy for osteoporosis complicated with Alzheimer's disease. *Chem Biol Interact* 2023 ; 377 : 110462.
54. Kruppa AJ, Kishi-Itakura C, Masters TA, et al. Myosin VI-Dependent Actin Cages Encapsulate Parkin-Positive Damaged Mitochondria. *Dev Cell* 2018 ; 44 : 484-99 e6.

TIRÉS À PART

P. Génin



**Tarifs d'abonnement m/s - 2024**

**Abonnez-vous**

**à médecine/sciences**

**> Grâce à m/s, vivez en direct les progrès des sciences biologiques et médicales**

---

**Abonnez-vous sur**

**www.medecinesciences.org**



