

adjacents, alors que dans les arches bêta, les deux brins bêta adjacents interagissent non par des liaisons hydrogène entre des groupes peptidiques, mais majoritairement par des interactions de plus courte portée, dites de van der Waals, entre les groupes latéraux des acides aminés. Des liaisons hydrogène existent, mais entre les arches bêta. En d'autres termes, les fibres amyloïdes sont des empilements axiaux d'arches bêta scellées par des liaisons hydrogène.

Pour former l'arche bêta, une chaîne doit comporter au moins une douzaine d'acides aminés. *In vitro*, à des concentrations très élevées, il est possible de former des fibres amyloïdes avec des chaînes plus courtes, mais à notre connaissance, aucun cas de maladie n'est causé par des peptides courts. Cela suggère que seuls les peptides longs, capables de former des arches bêta, sont dangereux pour la santé humaine.

Des arches fragiles, mais des fibres stables

Aucune des dizaines de milliers de structures de protéines identifiées n'est semblable à l'arcade bêta. Quelles propriétés différencient cette structure des protéines normales ? En premier lieu, les arcades bêta présentent l'incomparable pouvoir de croître indéfiniment ; elles sont toujours prêtes à se joindre comme les blocs d'un jeu de construction, alors que les protéines natives ont une taille bien définie. Autre différence majeure, alors que la structure des protéines normales est stabilisée par un noyau hydrophobe (des acides aminés hydrophobes, dits non polaires), les arcades bêta sont stabilisées non seulement par des acides aminés hydrophobes, mais aussi par des acides aminés à groupes latéraux hydrophiles (polaires), l'asparagine et la glutamine. Les fibrilles étant des empilements non décalés d'arcades, les liaisons hydrogène entre ces groupes latéraux hydrophiles forment une sorte de pilier à l'intérieur des fibrilles, jouant un rôle similaire à la structure d'acier qui stabilise le béton armé.

Enfin, la troisième différence entre les arches bêta et les protéines natives réside dans le polymorphisme des fibres. Habituellement, si la séquence de la protéine est capable de former une structure stable, elle est unique. Dans le cas des arcades bêta, la même séquence peut former un grand nombre de fibrilles différentes. Par

exemple, le coude de l'arche bêta n'est pas toujours au même endroit. Et selon la localisation du coude, les fibrilles auront des morphologies différentes (chaque fibrille s'assemble uniquement à partir de la même arche bêta). Ces fibrilles se distinguent soit en nombre de protofibrilles enroulées, soit en degrés d'enroulements. Une seule séquence protéique peut donner plusieurs types de fibrilles différents selon l'environnement et l'amorce de la réaction de polymérisation.

De nombreuses protéines portent à la fois des acides aminés polaires et non polaires, et seraient donc susceptibles de former des arcades bêta. Pourquoi de telles structures ne se déposent-elles pas dans tout l'organisme ? La raison envisagée est qu'une arche bêta isolée est une structure très fragile, qui se forme accidentellement et disparaît sous la seule influence du mouvement thermique. Pour s'agréger, l'arche bêta a besoin d'un noyau stable, ce qui nécessiterait d'associer plusieurs de ces « fragiles » arches bêta – un événement peu probable. Déchiffrer le mécanisme qui préside à la formation de ces briques constitue une étape essentielle pour comprendre l'origine des maladies associées aux structures amyloïdes. Dans le cas des maladies à prions, de telles structures en provenance d'une personne atteinte, par contact, ingestion ou injection, pénètrent dans le corps sain et l'infectent.

Déjà, ces résultats ouvrent de nouvelles pistes de diagnostic et de traitement. La découverte de la structure de base universelle des fibrilles devrait aider au développement de médicaments ciblés qui ralentiront ou bloqueront la formation de fibres amyloïdes. En outre, la connaissance des structures délétères permettrait de déterminer la prédisposition des personnes aux maladies neurodégénératives et aux démences par l'analyse informatique de leur génome. Des méthodes sont en cours de développement pour prédire quelles séquences de protéines peuvent former des arcades. Toutefois, un tel dépistage n'aura d'intérêt que le jour où l'on disposera d'un traitement efficace de ces maladies.

Les recherches actuelles se concentrent sur les structures intermédiaires qui conduisent aux fibrilles. Composées de seulement quelques protéines anormales, elles présentent une toxicité élevée, fatale aux cellules de l'organisme. Elles pourraient être la clé pour comprendre l'apparition des fibrilles amyloïdes. ■

■ LES AUTEURS



Andrey KAJAVA est directeur de recherche du CNRS au sein du Centre de recherche de biochimie macromoléculaire (CRBM, UMR 5237), à Montpellier.

Jean-Pierre LIAUTARD est directeur de recherche INSERM à la retraite. Il poursuit ses travaux au Centre d'études d'agents pathogènes et biotechnologies pour la santé, à l'Université Montpellier 2.

■ BIBLIOGRAPHIE

A. Ahmed et A.V. Kajava, **Breaking the amyloidogenicity code: methods to predict amyloids from amino acid sequence**, *FEBS L.*, vol. 587, pp. 1089-1095, 2013.

A. V. Kajava *et al.*, **Beta-arcades: recurring motifs in naturally occurring and disease-related amyloid fibrils**, *FASEB J.*, vol. 24, pp. 1311-1319, 2010.

R. Nelson et D. Eisenberg, **Structural models of amyloid-like fibrils**, *Adv. Protein Chem.*, vol. 73, pp. 235-282, 2006.

A. V. Kajava *et al.*, **A model for Ure2p prion filaments and other amyloids: the parallel superpleated beta-structure**, *PNAS*, vol. 101, pp. 7885-7890, 2004.

T. L. Benzinger *et al.*, **Propagating structure of Alzheimer's beta-amyloid (10-35) is parallel beta-sheet with residues in exact register**, *PNAS*, vol. 95, pp. 13407-13412, 1998.

Les Des agrégats

Simon Dujardin, Laetitia Troquier, Morvane Colin et Luc Buée

Il est aujourd'hui établi que le premier facteur de risque de certaines démences neurodégénératives telles que la maladie d'Alzheimer est l'âge. Néanmoins, à l'heure actuelle, aucun marqueur fiable de ces pathologies n'existe. Elles ne sont réellement diagnostiquées qu'*a posteriori*, avec la mise en évidence, lors d'un examen d'autopsie du cerveau, de lésions caractéristiques. Ces lésions étaient connues et étudiées dès le début du XX^e siècle, mais leurs constituants n'ont commencé à être identifiés que dans les années 1980.

Parmi eux, la protéine tau suscite un intérêt particulier depuis que, en 1985, le neuropathologiste Jean-Pierre Brion, de la Faculté de médecine de Bruxelles, a montré que cette protéine est le principal constituant des neurones en dégénérescence neurofibrillaire dans la maladie d'Alzheimer. Ces neurones sont envahis d'amas protéiques en forme de filaments qui bloquent le fonctionnement neuronal. Grâce à des anticorps spécifiques de la protéine tau, des agrégats de cette protéine ont aussi été identifiés dans diverses maladies neurodégénératives, rassemblées désormais

L'ESSENTIEL

- **Maladie d'Alzheimer, démence du boxeur, dystrophie myotonique de type 1 : d'origines diverses, ces maladies sont toutes caractérisées par l'agrégation d'une protéine, tau, dans les neurones.**
- **Des formes anormales de la protéine se propagent entre les neurones et contaminent le cerveau à la façon des prions.**
- **Plusieurs pistes thérapeutiques sont en cours de développement. Elles visent à éviter que la protéine devienne anormale, à détruire les formes anormales ou à assurer les fonctions de tau perturbées.**

sous le nom de tauopathies (étymologiquement maladies de tau), proposé à la fin des années 1990 par l'équipe de Michel Goedert, de l'Université de Cambridge, en Grande-Bretagne.

Aujourd'hui, les mécanismes qui aboutissent à l'agrégation de tau et à la formation de ces lésions demeurent inconnus. Néanmoins, des hypothèses se dessinent, issues de l'étude structurale et fonctionnelle de la protéine tau et des agrégats de tau. Cette meilleure compréhension de la protéine tau et de ses dysfonctionnements pourrait ouvrir de nouvelles pistes thérapeutiques.

Contrairement au peptide bêta-amyloïde qui compose les plaques séniles (l'autre lésion typique de la maladie d'Alzheimer), la protéine tau était déjà connue lorsque son implication dans cette maladie a été découverte, et l'on avait même une idée assez précise de son rôle. Tau est un acronyme désignant une protéine neuronale associée aux microtubules (*tubulin associated unit* en anglais), de longs polymères dynamiques qui contribuent à l'architecture des cellules. Se prolongeant jusqu'aux extrémités des bras cellulaires, ils servent aussi de rails

tauopathies

dans les neurones

Dans la maladie d'Alzheimer et bien d'autres pathologies cérébrales, une protéine anormale, tau, s'agrège et se propage de neurone en neurone. Son étude ouvre de nouvelles pistes thérapeutiques.

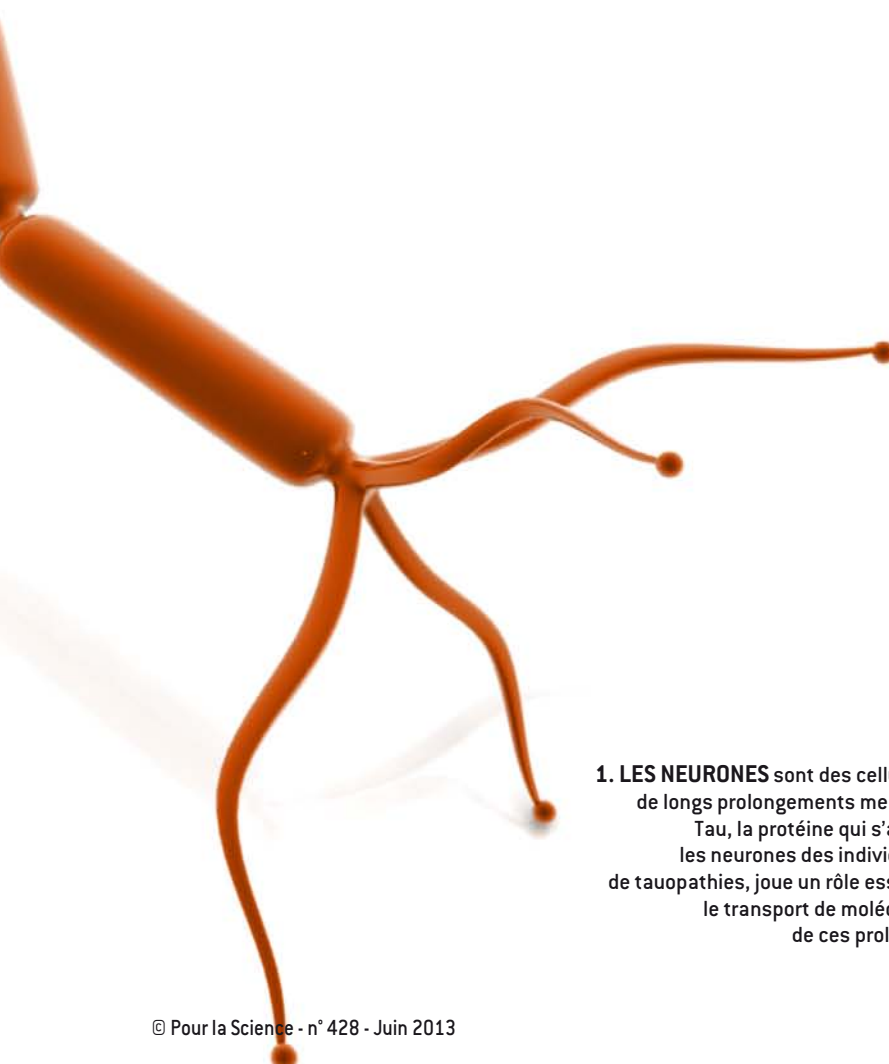
pour le transfert de molécules d'un endroit à un autre. La protéine tau a été décrite en 1975 comme un facteur permettant la polymérisation des microtubules, c'est-à-dire l'assemblage d'une petite protéine, la tubuline, en ces longs filaments.

Depuis, l'étude des mécanismes génétiques présidant à la synthèse de cette protéine ont permis de préciser son rôle. Les protéines tau sont uniquement synthétisées dans les neurones (*voir la figure 1*). Dans le cerveau humain adulte, elles sont localisées dans les corps cellulaires et les prolongements neuronaux, notamment les axones, des prolongements neuronaux qui assurent la connexion entre les neurones. Les protéines tau existent sous six formes, dites isoformes, produites à partir d'un gène unique situé sur le chromosome 17.

Des protéines qui stabilisent les microtubules

Les six isoformes de la protéine tau produites se distinguent par des variations aux deux extrémités de la protéine. À l'extrémité dite N-terminale, certaines isoformes présentent une séquence supplémentaire de 29 ou 58 acides aminés, les constituants de base des protéines. Orientée vers l'extérieur du microtubule, cette région déterminerait l'espace entre microtubules adjacents. À l'autre extrémité, dite C-terminale, les isoformes présentent trois ou quatre domaines formés de séquences répétées de 31 acides aminés (*voir la figure 4*). C'est par ces domaines répétés que les protéines tau se lient aux microtubules. Les trois isoformes qui comportent un quatrième domaine répété sont celles qui se lient le mieux à ces polymères.

Le rôle principal de la protéine tau est de réguler l'assemblage et la stabilité des



1. LES NEURONES sont des cellules munies de longs prolongements membranaires. Tau, la protéine qui s'agrège dans les neurones des individus atteints de tauopathies, joue un rôle essentiel dans le transport de molécules le long de ces prolongements.

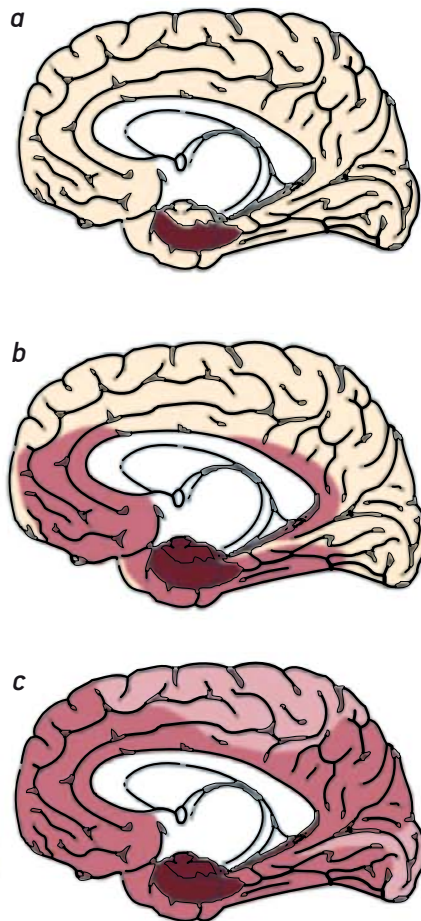
microtubules. Juste après leur synthèse, les protéines tau subissent des modifications. Notamment, elles sont phosphorylées : des enzymes ajoutent un groupe phosphate à certains de leurs acides aminés. Il existe 85 sites potentiels de phosphorylation sur la protéine tau, soit environ 20 pour cent de la protéine. Cette phosphorylation de tau régule sa liaison aux microtubules : les protéines tau phosphorylées déstabilisent les microtubules et entraînent leur dépolymérisation et, inversement, les protéines tau déphosphorylées les stabilisent.

Dans un neurone, les microtubules servent au transport de vésicules et de molécules le long des axones. Ce matériel biologique approvisionne selon les besoins les différentes régions du neurone, notamment les synapses, zones de connexion entre les neurones. Ainsi, en régulant la stabilité des microtubules *via* la phosphorylation des protéines tau, le neurone contrôlerait le remodelage des synapses. Cette plasticité synaptique est une activité essentielle dans les processus mnésiques et l'établissement des réseaux neuronaux.

Six isoformes de tau

Dans la maladie d'Alzheimer, les six isoformes de la protéine tau s'agrègent dans les neurones sous forme de filaments appariés en hélice. L'analyse de ces filaments montre que les protéines tau y sont trop phosphorylées. Ainsi, on a émis l'hypothèse que cette hyperphosphorylation de la protéine tau entraîne la dépolymérisation des microtubules et une perturbation du transport dans les axones. Depuis, les neurobiologistes ont montré que la phosphorylation anormale des protéines tau est une caractéristique commune à toutes les tauopathies et pourrait expliquer le dysfonctionnement neuronal associé.

Toutefois, l'analyse biochimique des agrégats de tau dans les différentes tauopathies a aussi montré d'importantes variations, d'une maladie à l'autre, dans la nature des isoformes agrégées. Dans la maladie de Steele-Richardson (un syndrome parkinsonien progressif entraînant une perte d'équilibre, de vue, de mobilité, de déglutition et de la parole), seules les isoformes à quatre domaines de liaison aux microtubules s'agrègent. Les amas s'accumulent dans le cortex moteur et le néocortex associatif, en particulier frontal, deux régions du cortex cérébral, la



2. PROGRESSION SPATIO-TEMPORELLE des agrégats de la protéine tau dans la maladie d'Alzheimer. Les lésions liées à l'agrégation de tau sont d'abord observées dans la région entorhinale et l'hippocampe [a], puis dans le néocortex temporal [b]. Elles s'étendent ensuite dans tout le néocortex associatif [c].

substance grise périphérique de chaque hémisphère.

À l'inverse, dans une forme rare de démence frontotemporale, la maladie de Pick, qui conduit à une atrophie des lobes frontotemporaux, seules s'agrègent les isoformes de la protéine tau à trois domaines de liaison aux microtubules. Ces variants sont essentiellement présents dans les régions frontotemporales et la formation hippocampique. Les protéines tau s'agrègent en structures pathologiques, les corps de Pick. Ces amas sphériques sont principalement localisés dans les petits neurones du néocortex et les neurones granulaires du gyrus denté de l'hippocampe.

Ces différences entre les maladies suggèrent que les sous-populations de neurones n'expriment pas toutes les mêmes isoformes de la protéine tau. Ainsi, les neurones concernés dans la maladie de Pick sont ceux qui n'expriment que les isoformes de tau à trois domaines de liaison aux microtubules. Par extension, il a été suggéré que les neurones atteints dans la maladie de Steele-Richardson sont certains neurones pyramidaux du néocortex associatif, qui n'exprimeraient que les isoformes à quatre domaines de liaison aux microtubules. Et les neurones qui dégénèrent dans la maladie d'Alzheimer sont principalement les grands neurones pyramidaux du néocortex associatif, lesquels exprimeraient les six isoformes de la protéine tau.

Les tauopathies : de multiples origines

L'étude des agrégats a ainsi permis de définir la signature de chaque tauopathie : chacune est caractérisée par la formation et l'hyperphosphorylation de certaines isoformes de la protéine tau, associées à des sous-populations neuronales particulières. Pourquoi et comment ces agrégats se forment-ils et se propagent-ils de neurone en neurone ? Diverses causes ont été répertoriées (voir la figure 3).

Des tauopathies peuvent apparaître après un traumatisme crânien : plusieurs boxeurs, joueurs de foot et de hockey ont développé de telles démences à la suite de chocs répétés reçus durant les matchs. Des éléments pathogènes extérieurs ont aussi provoqué des tauopathies : parmi les victimes de la grippe espagnole, plusieurs ont développé un syndrome parkinsonien

lié à des agrégats de tau qui pourrait avoir été provoqué par une infection des neurones par le virus. Et la maladie de Guam, une paralysie musculaire progressive qui touche principalement les habitants de l'île de Guam, dans le Pacifique, serait due à des toxines présentes sur l'île.

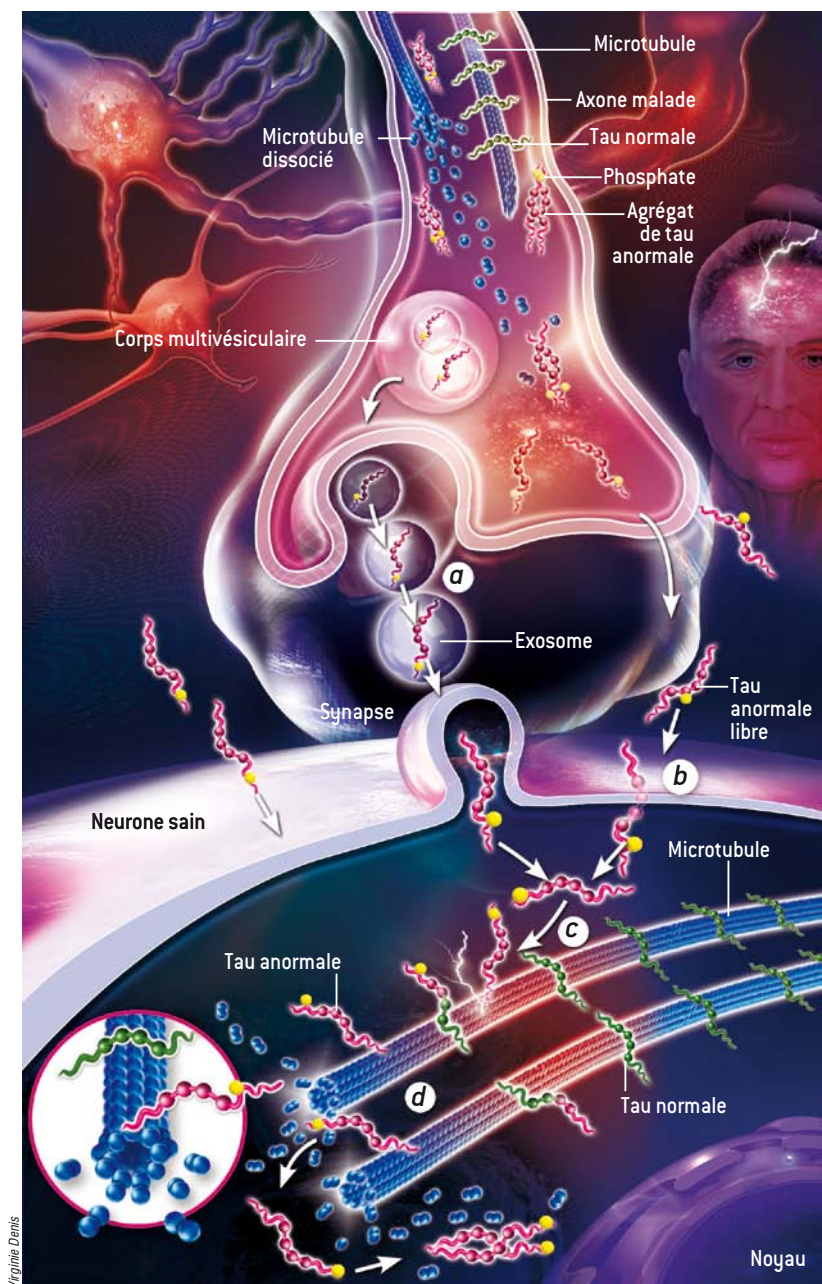
Plusieurs formes de tauopathie, enfin, sont liées à une modification génétique directe sur le gène de tau, telle une mutation, ou indirecte sur d'autres gènes, avec pour conséquences un dérèglement du métabolisme qui perturbe le fonctionnement des neurones ou un épissage alternatif anormal de l'ARN de tau (l'intermédiaire entre le gène et la protéine). L'épissage alternatif est le mécanisme qui permet aux cellules de produire différentes protéines – les isoformes de tau, par exemple – à partir d'un même gène : certaines parties du gène, nommées exons, sont traduites ou non en acides aminés, et la perturbation de l'épissage modifie l'équilibre entre les différentes isoformes produites.

Des démences liées à une mutation génétique

Les démences frontotemporales avec syndrome parkinsonien lié au chromosome 17 (FTDP-17) font partie de ces tauopathies liées à une modification génétique. Cette dénomination regroupe des pathologies neurodégénératives aux caractéristiques cliniques et neuropathologiques variées. Les seuls points communs entre les patients des différentes familles semblent être l'existence d'une démence de type frontal et la présence d'une mutation sur le gène des protéines tau.

Actuellement, une cinquantaine de mutations différentes ont été mises en évidence chez les patients atteints d'une FTDP-17. Celles-ci sont de deux sortes. Un premier groupe de mutations, toutes situées dans le domaine de liaison aux microtubules de la protéine tau ou à proximité immédiate, modifient la capacité de liaison des protéines tau aux microtubules. Les mutations du deuxième groupe sont situées sur une partie non codante du gène de tau, mais proches du site d'épissage de l'exon 10, l'exon qui code le domaine de liaison aux microtubules absent chez certaines isoformes. Ces mutations ont pour effet de modifier l'épissage de cet

LA PROPAGATION DE LA PROTÉINE TAU ANORMALE



Virginie Denis

Les maladies neurodégénératives rassemblées sous le nom de tauopathies présentent toutes une accumulation de formes anormales de la protéine tau, mal repliées et hyperphosphorylées (augmentation du nombre de phosphates associés). La protéine tau anormale se propagerait de neurone en neurone. Dans le neurone contaminé (*en haut*), des protéines tau anormales ou des agrégats de cette protéine seraient internalisés dans de grosses vésicules, les corps multivésiculaires, par invagination de petites vésicules, les exosomes. Les corps multivésiculaires transportent les exosomes vers la synapse, où ils les libèrent en fusionnant avec la membrane du neurone. Les exosomes libèrent à leur tour leur contenu, dont la protéine tau anormale, dans le neurone postsynaptique sain (*a*). Selon une autre hypothèse, des protéines tau anormales libres traverseraient directement la synapse par un mécanisme inconnu (*b*).

Dans le neurone sain (*en bas*), de proche en proche, la protéine tau anormale introduite provoquerait la phosphorylation et l'agrégation des protéines tau locales à la façon des prions (*c*). Les protéines tau anormales n'étant plus associées aux microtubules, elles déstabiliseraient ces longs filaments, entraînant leur dépolymérisation (*d*).

Origine traumatique	Origine infectieuse	Origine toxique	Origine génétique directe	Origine génétique indirecte
Démence pugilistique ou démence du boxeur et les encéphalites chroniques traumatiques (CST) Syndrome démentiel progressif lié à des traumatismes crâniens répétés. Fréquent chez les boxeurs et les joueurs de hockey et de football américain.	Syndrome parkinsonien postencéphalitique (PEP) Syndrome parkinsonien, dystonie, épisodes délirants, troubles démentiels causés par le virus de la grippe espagnole.	Syndrome parkinsonien atypique de Guadeloupe Rigidité axiale, perte d'équilibre, déclin cognitif, liés à la consommation régulière de thé et de fruits de plantes tropicales locales contenant des toxines alcaloïdes.	Démence frontotemporale avec syndrome parkinsonien liée au chromosome 17 (FTDP-17) Troubles neuropsychologiques avec syndrome parkinsonien, liés à des mutations sur le gène de tau.	Dystrophie myotonique de type 1 (DM1) ou maladie de Steinert Faiblesse musculaire, cataracte, parfois troubles cardiaques, insuffisance respiratoire et retard mental, liés à la répétition de motifs dans le gène de l'enzyme DMPK, impliqué dans l'épissage de tau.
Autisme avec comportement auto-agressif syndrome démentiel progressif lié à des traumatismes crâniens répétés que s'infligent certaines personnes autistes lors de crises.	Panencéphalite sclérosante subaiguë (SSPE) ou maladie de Van Bogaert Déterioration neuropsychologique progressive causée par le virus de la rougeole et autres virus de ce type.	Syndrome de Guam Complexe Parkinson-sclérose latérale amyotrophique-démence qui frappe les habitants de l'île de Guam, dans le Pacifique Sud, peut-être liée à une toxine contenue dans une plante locale.	Microduplication du gène MAPT dans de rares démences frontotemporales.	Maladie de Niemann-Pick de type C Maladie génétique liée à des mutations du gène NPC1, impliqué dans le transport des lipides dans les cellules. Ces mutations entraînent l'accumulation de cholestérol dans le foie et la rate ainsi que de lipides dans les neurones. Les patients présentent des dégénérescences neurofibrillaires.

3. QUELQUES EXEMPLES DE TAUOPATHIES associés aux diverses causes répertoriées de ces pathologies.

■ LES AUTEURS

Simon DUJARDIN, Laetitia TROQUIER et Morvane COLIN travaillent dans l'Unité INSERM U837 Alzheimer & Tauopathies à Lille, que Luc BUÉE dirige.

■ BIBLIOGRAPHIE

R. Cailliez et al., *Lentiviral delivery of the human wild-type tau protein mediates a slow and progressive neurodegenerative tau pathology in the rat brain*, *Mol. Ther.*, 2013
doi: 10.1038/mt.2013.66.

L. C. Walker et al., *Mechanisms of protein seeding in neurodegenerative diseases*, *JAMA Neurol.*, vol. 70, pp. 304-310, 2013

H. Rosenmann, *Immunotherapy for targeting tau pathology in Alzheimer's disease and tauopathies*, *Curr. Alzheimer Res.*, vol. 10, pp. 217-28, 2013.

Alzheimer. *Vivre avec la maladie et la comprendre*, *L'Essentiel Cerveau&Psycho*, février 2013.

L. Buée et al., *Tau protein isoforms, phosphorylation and role in neurodegenerative disorders*, *Brain Res. Brain Res. Rev.*, vol. 33, pp. 95-130, 2000.

exon, et donc de changer la proportion des isoformes à quatre domaines de liaison *versus* celles à trois domaines de liaison.

Un changement dans l'équilibre des isoformes de tau à trois ou quatre domaines de liaison aux microtubules pourrait expliquer qu'un excès de certaines isoformes conduise à un dysfonctionnement cellulaire et à une phosphorylation anormale. Le lien direct de ces causes avec la formation des agrégats est encore obscur. Néanmoins, il a été observé qu'en condition pathologique, la conformation de la protéine tau change, ce qui entraîne son agrégation. Ce changement de conformation est associé à une hyperphosphorylation (augmentation du nombre de sites phosphorylés ou du nombre de protéines phosphorylées) et à une phosphorylation anormale (phosphorylation de certains sites qui ne le sont pas habituellement) des isoformes de la protéine tau.

Il n'en reste pas moins que la cause de l'agrégation de la protéine tau reste un mystère. Récemment, certains neurobiologistes ont émis l'hypothèse que la cellule formerait ces agrégats pour se protéger d'espèces très toxiques de la protéine tau : les oligomères – des complexes solubles de plusieurs protéines.

Un autre point essentiel doit être éclairci. Dans certaines tauopathies sporadiques telles que la maladie d'Alzheimer, la maladie

de Steele-Richardson et la démence à grains argyrophiles (des agrégats fusiformes de tau), l'agrégation de tau suit une progression spatio-temporelle. Comment ces maladies se propagent-elles dans le cerveau ? Dans les phases précoces de la maladie d'Alzheimer, quand le patient n'a pas de trouble cognitif, l'agrégation est observée dans le cortex entorhinal et l'hippocampe. Puis les agrégats se répandent dans le néocortex temporal. Les premiers symptômes cliniques de la pathologie (troubles cognitifs, changements subtils du comportement) apparaissent à ce stade. Enfin, les lésions s'étendent dans tout le néocortex associatif, y compris les régions frontales, pariétales et occipitales (voir la figure 2).

Une propagation de type prion

Ces stades de la pathologie sont établis et caractérisés depuis plusieurs années, mais les mécanismes inhérents à cette progression spatio-temporelle restent inconnus. Mais une série d'études a conduit à formuler l'hypothèse suivante : les tauopathies ressembleraient à des maladies à prions. Comme la maladie de Creutzfeldt-Jakob, elles seraient liées à la propagation de protéines anormales (ici tau) d'un neurone à un autre, puis d'une population neuronale à une autre. De proche en proche, les pro-

téines tau pathogènes y transformeraient les protéines endogènes en protéines pathogènes, répandant ainsi progressivement la maladie dans le cerveau.

En 2009, Florence Clavaguera, dans l'équipe de Markus Tolnay à l'Université de Bâle en Suisse, et ses collègues ont montré qu'une injection d'extraits de cerveau de souris contenant des agrégats de tau chez des souris exprimant la protéine tau humaine normale entraîne le développement d'une pathologie tau chez ces souris : les agrégats étaient retrouvés non seulement au site d'injection, mais aussi à distance. Et ils contenaient des protéines tau humaines et murines. Pour la première fois, une étude suggérait que les agrégats de tau sont transmissibles d'une région du cerveau à une autre.

En 2012, deux équipes ont annoncé qu'elles avaient élaboré des modèles murins de progression spatio-temporelle des agrégats de la protéine tau *via* les synapses. Tout d'abord, les chercheurs ont fait s'exprimer, dans le cortex entorhinal de souris, une protéine tau humaine mutée, retrouvée dans certaines tauopathies familiales rares. La pathologie s'est développée peu à peu dans diverses régions de l'hippocampe liées au cortex entorhinal, suggérant le passage de la pathologie d'une région à une autre.

Toutefois, le contrôle de l'expression de tau mutée dans le seul cortex entorhinal chez ces souris n'était pas fiable. Il était possible que la protéine tau mutée ait été exprimée dans d'autres régions. Pour pallier ce biais technique, notre équipe a développé un autre modèle de la progression spatio-temporelle des agrégats de tau où le gène de la protéine tau humaine serait transmis au

rongeur par un vecteur de gène injecté dans l'hippocampe. Cette fois, le gène codait une isoforme de la protéine tau humaine sauvage, non mutée. L'utilisation d'une forme sauvage de la protéine tau présente l'avantage de se rapprocher des tauopathies sporadiques telles que la maladie d'Alzheimer, la démence à grains argyrophiles et la maladie de Steele-Richardson, où une propagation des agrégats de tau est observée (dans les tauopathies d'origine génétique, les protéines tau mutées sont exprimées dans tous les neurones et donc dans tout le cerveau, et il est difficile d'évaluer si une propagation de neurone à neurone a lieu). La protéine tau humaine a été exprimée de façon importante, ce qui a conduit à son hyperphosphorylation et à son agrégation. Avec le vieillissement des animaux, nous avons observé une propagation progressive des protéines tau humaine dans les régions cérébrales reliées, *via* des synapses, aux neurones du site d'injection, où la protéine tau humaine est exprimée. Ces différents modèles montrent donc que les protéines tau pathogènes se propagent à travers les synapses.

Très récemment, plusieurs études ont suggéré que cette propagation des lésions serait due à l'existence d'un mécanisme de transfert intercellulaire des protéines tau. *In vitro*, plusieurs études ont ainsi montré que la protéine tau est capable d'entrer dans des cellules depuis le milieu extracellulaire et d'y déclencher l'agrégation de protéines tau. C'est à la suite de tous ces résultats qu'a émergé l'hypothèse postulant que les tauopathies ressembleraient aux maladies à prions.

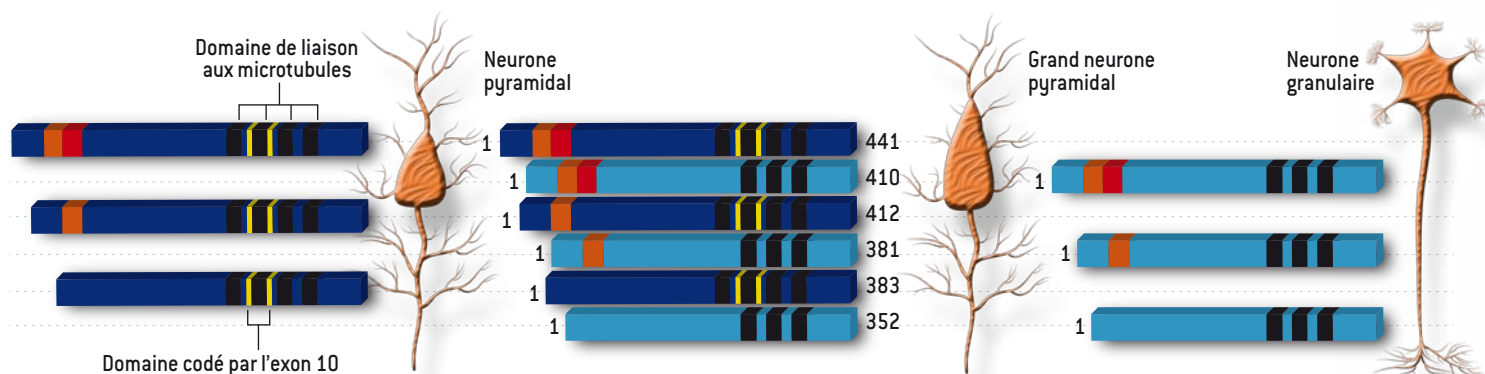
Toutefois, une telle propagation des protéines tau d'un neurone à l'autre n'est

plausible que si la protéine tau est capable de sortir d'un neurone vers le milieu extracellulaire. Quel mécanisme assure ce transfert ? Plusieurs hypothèses sont discutées aujourd'hui. Selon la plus en vogue, la protéine tau se déplacerait *via* des exosomes, de petites vésicules de 50 à 100 nanomètres de diamètre qui assurent le transfert dans la synapse, c'est-à-dire le passage de molécules entre les deux neurones connectés par la synapse. Les exosomes sont produits par invagination de la membrane de vésicules plus grosses nommées endosomes. Une partie de ces corps multivésiculaires, contenant les exosomes, peuvent être dirigés vers la membrane de la cellule, avec laquelle ils fusionnent. Les exosomes sont alors libérés dans le milieu extracellulaire (voir l'encadré page 45).

La présence de tau au sein de vésicules extracellulaires, notamment des exosomes, est encore controversée. Selon deux études réalisées en 2012, la protéine tau serait détectée dans des vésicules extracellulaires dans des modèles cellulaires non neuronaux où la protéine tau a été surexprimée. Mais d'autres études suggèrent que la protéine tau se retrouverait sous une forme libre dans le milieu extracellulaire.

Inhiber la phosphorylation de tau

Toutes ces informations sur les protéines tau et leur rôle dans les tauopathies ont suggéré différentes stratégies thérapeutiques. À ce jour, celles-ci visent à réduire l'hyperphosphorylation de tau et son agrégation ou à augmenter sa dégradation, voire à rééquilibrer les proportions des



4. CERTAINES SOUS-POPULATIONS DE NEURONES expriment des isoformes de la protéine tau qui leur sont propres. Ainsi, les neurones qui dégénèrent dans la maladie d'Alzheimer sont principalement les grands neurones pyramidaux du néocortex associatif, qui exprimeraient les six isoformes (au centre). En revanche, dans la maladie de Steele-Richardson, seules s'agrègent les iso-

formes à quatre domaines de liaison aux microtubules, exprimées par certains neurones pyramidaux du néocortex (à gauche). Dans la maladie de Pick, seules les trois autres isoformes s'agrègent, présentes dans d'autres sous-populations neuronales comme les cellules granulaires du néocortex et du gyrus denté de l'hippocampe (à droite).

isoformes de la protéine. En outre, certaines approches sont développées pour stabiliser les microtubules. Enfin, l'idée émergente du caractère propagateur de la protéine tau ouvre la voie à des traitements souvent réservés aux protéines extracellulaires, telle l'immunothérapie.

Trois approches sont envisagées pour empêcher l'hyperphosphorylation de la protéine tau. La première consiste à utiliser des inhibiteurs de certaines enzymes – des kinases – impliquées dans la phosphorylation de tau. La kinase la plus étudiée dans ce contexte est GSK3. Plusieurs classes d'inhibiteurs de cette kinase ont été testées, parmi lesquelles le chlorure de lithium, les thiazoles, les thiadiazolidinones, les maleimides, les paullones ou encore les indirubines. Le chlorure de lithium, inhibiteur non spécifique de GSK3, réduit la phosphorylation de tau et son agrégation *in vivo*. Il est actuellement en essai clinique de phase II, et les premiers résultats indiquent une amélioration des capacités cognitives chez les patients traités.

Plus récemment, administré à des souris produisant la protéine tau humaine, un nouvel inhibiteur de GSK3, le *Tideglusib*, a permis de réduire la phosphorylation de tau et d'améliorer les capacités cognitives des animaux. Ce composé est actuellement

en essai clinique de phase II. Des agents non sélectifs tels que SRN-003-556 (*Sirenade Pharmaceuticals*) réduisent aussi la phosphorylation de tau et améliorent les déficits moteurs chez des souris transgéniques.

La deuxième approche cible une autre famille d'enzymes impliquées dans la phosphorylation de tau, les phosphatases. En 2011, Michael Voronkov et ses collègues, dans le New Jersey aux États-Unis, ont augmenté l'activité de l'une d'elles, la PP2A, et ont ainsi diminué la phosphorylation de la protéine tau chez des rats.

La dernière approche consiste à moduler la glycosylation, c'est-à-dire l'ajout d'un sucre à la protéine tau. En effet, la présence de ces sucres sur certains sites diminue la phosphorylation. Ainsi, un traitement avec du *Tiamet-G*, qui augmente la glycosylation, a permis de réduire la phosphorylation de tau dans des cultures cellulaires et chez des rats.

Diminuer l'agrégation de tau

Bien que les agrégats de tau ne soient plus considérés comme les seules formes toxiques de la protéine – la protéine tau hyperphosphorylée libre serait aussi délétère –, ils perturbent le fonctionnement des

cellules, notamment en séquestrant des protéines. Plusieurs molécules diminuent l'agrégation de tau. Le premier composé identifié comme tel, le bleu de méthylène (de la classe des phénothiazines, connu sous le nom de *Rember™*), est particulièrement prometteur. En 2009, un essai clinique de phase II a montré que cette molécule améliore les fonctions cognitives des patients traités. Un essai clinique en phase III est actuellement en cours avec une nouvelle formulation du bleu de méthylène. Les biologistes doivent aussi vérifier que cette approche par dissolution des agrégats de tau n'entraîne pas la libération d'espèces solubles potentiellement plus toxiques.

Incapable de remplir son rôle stabilisateur des microtubules, la protéine tau pathogène participerait à la dégénérescence neuronale en provoquant la dépolymérisation de ces rails et, par là-même, un déficit de transport axonal. Cette hypothèse a conduit plusieurs équipes à étudier les effets de molécules qui stabilisent les microtubules. Le *paclitaxel* et d'autres dérivés du taxol, des anticancéreux, ont permis de rétablir le transport axonal en augmentant la stabilité des microtubules *in vivo*.

Toutefois, le *paclitaxel* et la plupart des dérivés du taxol traversent difficilement la

Une tauopathie génétique : la dystrophie myotonique de type I

La dystrophie myotonique de type I ou maladie de Steinert est l'une des rares tauopathies pour lesquelles on ait compris la cascade d'événements qui relient la cause de la maladie à ses caractéristiques, en particulier l'accumulation de protéines tau anormales. Une mutation est à l'origine de cette maladie génétique rare qui atteint les muscles, le cerveau et de nombreux autres organes et systèmes biologiques.

Cette mutation se situe dans la région non codante du gène d'une enzyme nommée DMPK. L'ARN produit à partir du gène *DMPK* muté – l'intermédiaire qui, normalement, est traduit en l'enzyme DMPK – est rendu toxique par la mutation. Ils s'accumulent dans le noyau et forment, avec des protéines, des inclusions nucléaires. Les protéines séquestrées ne remplissent plus leur fonction, en particulier celle de réguler un mécanisme moléculaire

essentiel à la diversification des protéines exprimées, l'épissage alternatif.

L'épissage alternatif, qui permet de produire différentes protéines à partir d'un gène unique en omettant certaines régions de l'ARN (la molécule intermédiaire à partir de laquelle sera synthétisée la protéine), est un mécanisme finement régulé lors du développement ou selon les tissus. Il conduit à la sélection alternative de petites séquences qui seront incluses ou pas dans la séquence de l'ARN qui sera finalement traduite. Dans la dystrophie myotonique, la dérégulation de l'épissage alternatif modifie les séquences sélectionnées, si bien que l'organisme produit plusieurs protéines d'ordinaire exprimées seulement pendant le stade fœtal.

Cette transformation contribue à expliquer l'atteinte de plusieurs organes. Le changement qui touche le récepteur à l'insuline serait la cause de

diabète de type II associé à la maladie. Celui de la troponine T cardiaque expliquerait l'arythmie cardiaque. L'expression de l'isoforme fœtale de l'amylophosphine 2 / Bin 1, une protéine essentielle à la structuration des fibres musculaires, est probablement responsable de la faiblesse musculaire. Et la myotonie est due à la perte de l'expression du canal chlore CLC-1.

La protéine tau, quant à elle, perd sa diversité : seule une isoforme est produite, la plus petite. Cette perturbation de l'épissage alternatif de tau, associée à celle d'autres protéines du cerveau (le précurseur du peptide bêta-amyloïde, l'autre protéine qui s'agrège dans la maladie d'Alzheimer, ou le récepteur NMDA, impliqué dans les échanges moléculaires entre neurones), contribue certainement au développement de la dégénérescence neurofibrillaire et aux atteintes des fonctions cognitives chez l'adulte porteur de la maladie.

Un autre mécanisme, découvert récemment, pourrait contribuer à la physiopathologie de la dystrophie myotonique de type I. L'ARN produit à partir du gène *DMPK* muté contient plus de 50 fois le même motif (motif CUG), alors qu'il apparaît moins de 25 fois dans l'ARN sain. Par erreur, la machinerie de traduction reconnaît ces motifs et les traduit en un peptide non fonctionnel (une polyamine). Les peptides ainsi produits s'accumulent et forment des agrégats toxiques. Le lien avec les agrégats de tau, s'il existe, demeure inconnu.

De fait, de plus en plus d'études suggèrent que l'altération du métabolisme des ARN joue un rôle non négligeable dans de nombreuses pathologies humaines.

Nicolas Sergeant
Directeur de recherche INSERM
UMR 837, à Lille

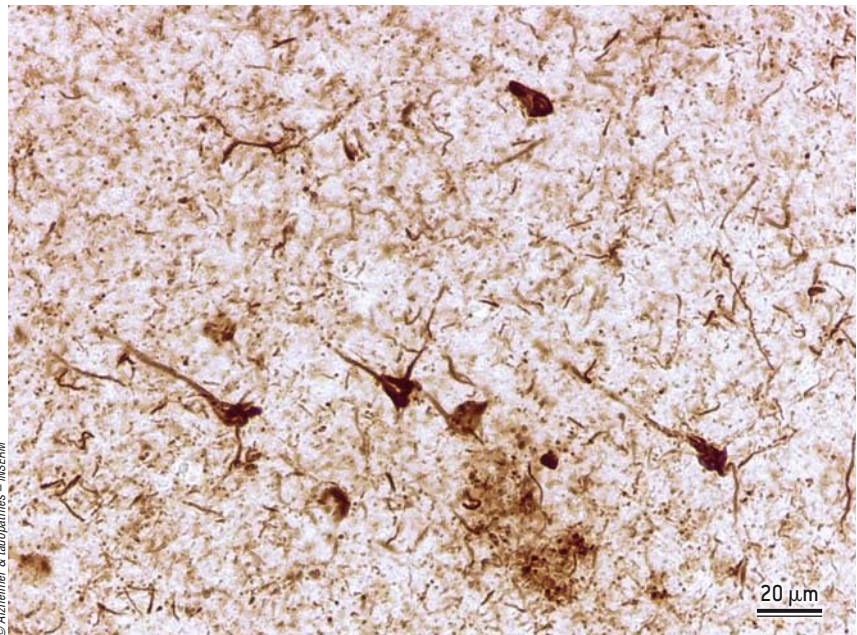
barrière hémato-encéphalique qui entoure le système nerveux central, et leur utilisation dans le traitement des cancers a parfois provoqué des lésions nerveuses périphériques. Depuis 2012, de nouveaux composés proches du taxol sont étudiés pour pallier ces difficultés. L'épothilone D notamment, en cours d'essai clinique, traverse la barrière hémato-encéphalique, augmente la densité des microtubules et améliore les capacités cognitives chez l'homme.

Une autre molécule envisagée est le peptide synthétique NAPVSIPQ, qui se lie à la tubuline. Utilisée dans plusieurs modèles animaux, elle stabilise les microtubules et améliore les performances cognitives. En 2009, un essai clinique de phase II a montré l'efficacité de ce peptide, administré par le nez à des patients à un stade modéré de la maladie d'Alzheimer.

Une autre approche consiste à augmenter la dégradation des protéines tau mal repliées. Pour ce faire, on module l'activité d'une protéine impliquée dans la dégradation des protéines tau anormales : la protéine Hsp90. Un des rôles de cette protéine « chaperonne » est de détecter les protéines anormales et de les adresser aux lysosomes, des compartiments où elles seront dégradées. Ce mécanisme, dit d'autophagie médiée par les chaperonnes, contrôle notamment le repliement de tau et prépare les protéines anormales pour leur dégradation. Toutefois, il semble ne fonctionner que tant que celles-ci ne sont pas trop nombreuses. En effet, plusieurs équipes ont montré que, dans des modèles *in vitro* et *in vivo* de tauopathies, des inhibiteurs de Hsp90 diminuent la quantité de protéine tau phosphorylée. En d'autres termes, non seulement la protéine Hsp90 ne remplissait pas son rôle dans ces modèles, mais elle empêchait l'autophagie de tau d'avoir lieu.

On peut aussi directement augmenter la dégradation de la protéine tau par les lysosomes : récemment, on a montré que le tréhalose, qui favorise l'autophagie médiée par les chaperonnes, diminue l'accumulation de la protéine tau mal repliée.

On envisage même d'intervenir sur la machinerie de production des isoformes de tau afin de rééquilibrer leurs proportions. De fait, plusieurs études suggèrent qu'un défaut d'épissage et en particulier une augmentation des formes à quatre domaines de liaison aux microtubules contribueraient



5. SUR CETTE COUPE DE CERVEAU HUMAIN observée au microscope, les neurones en dégénérescence neurofibrillaire sont marqués à l'aide d'un anticorps dirigé contre la protéine tau phosphorylée (en marron).

Plusieurs tentatives d'immunothérapie passive ont permis de réduire l'agrégation de tau et d'améliorer le comportement des animaux traités.

de traduction du gène, a également permis de modifier le ratio des isoformes à quatre et trois domaines de liaison.

L'immunothérapie, enfin, fait l'objet de plus en plus d'attentions. Le premier essai de vaccination contre la protéine tau, en 2006, a été décevant : l'injection chez des souris de la protéine tau a engendré des lésions neuronales accompagnées de déficits cognitifs et d'une inflammation cérébrale. Cet essai montrait que l'immunothérapie dite active, par vaccination contre la protéine tau, peut engendrer une réponse auto-immune. Toutefois, depuis, plusieurs études d'immunothérapie active dirigée contre la protéine tau phosphorylée ou tronquée ont permis de réduire l'agrégation

de la protéine tau et d'améliorer les performances motrices et cognitives des animaux traités.

Toutefois, l'immunothérapie dite passive est une approche plus sûre : au lieu d'injecter une partie de la protéine anormale pour déclencher la production, par l'organisme, d'anticorps de cette protéine, on injecte directement des anticorps de la protéine anormale, lesquels provoqueront son élimination. Récemment, plusieurs tentatives d'immunothérapie passive ont permis de réduire l'agrégation de tau et d'améliorer le comportement des animaux traités. Néanmoins, les mécanismes sous-jacents de l'immunothérapie antitau, active ou passive, sont encore à élucider.

Nous n'en sommes qu'au début de la compréhension des maladies à prions, mais une chose est sûre : la protéine tau fait partie des clés incontournables dans l'étude de ces pathologies. L'ensemble de ses altérations structurales et fonctionnelles explique en grande partie les différentes pathologies démentielles avec dégénérescence neurofibrillaire. Les signatures moléculaires des protéines tau anormales sont devenues une aide au diagnostic neuropathologique, et permettront peut-être bientôt un diagnostic biologique. Et de nouvelles approches thérapeutiques naîtront sans nul doute de la compréhension de leur fonctionnement. ■

La vie intérieure des *amas* *stel*

L'ESSENTIEL

- Les étoiles se forment en amas, au sein de nuages de gaz et de poussière.
- On observe plusieurs types d'amas dans la Voie lactée. Ils sont caractérisés par des structures et des évolutions différentes.
- La masse du nuage de poussière à l'origine de l'amas en détermine le type. Elle joue sur l'équilibre entre contraction et expansion dans l'amas.
- Les amas dits ouverts gardent une cohésion pendant plusieurs centaines de millions d'années après la disparition du nuage qui les a engendrés.

NASA, ESA, AURA et Caltech

LES PLÉIADES constituent un amas « ouvert ». Les étoiles les plus brillantes de l'image forment un des groupes les plus stables de la Voie lactée.