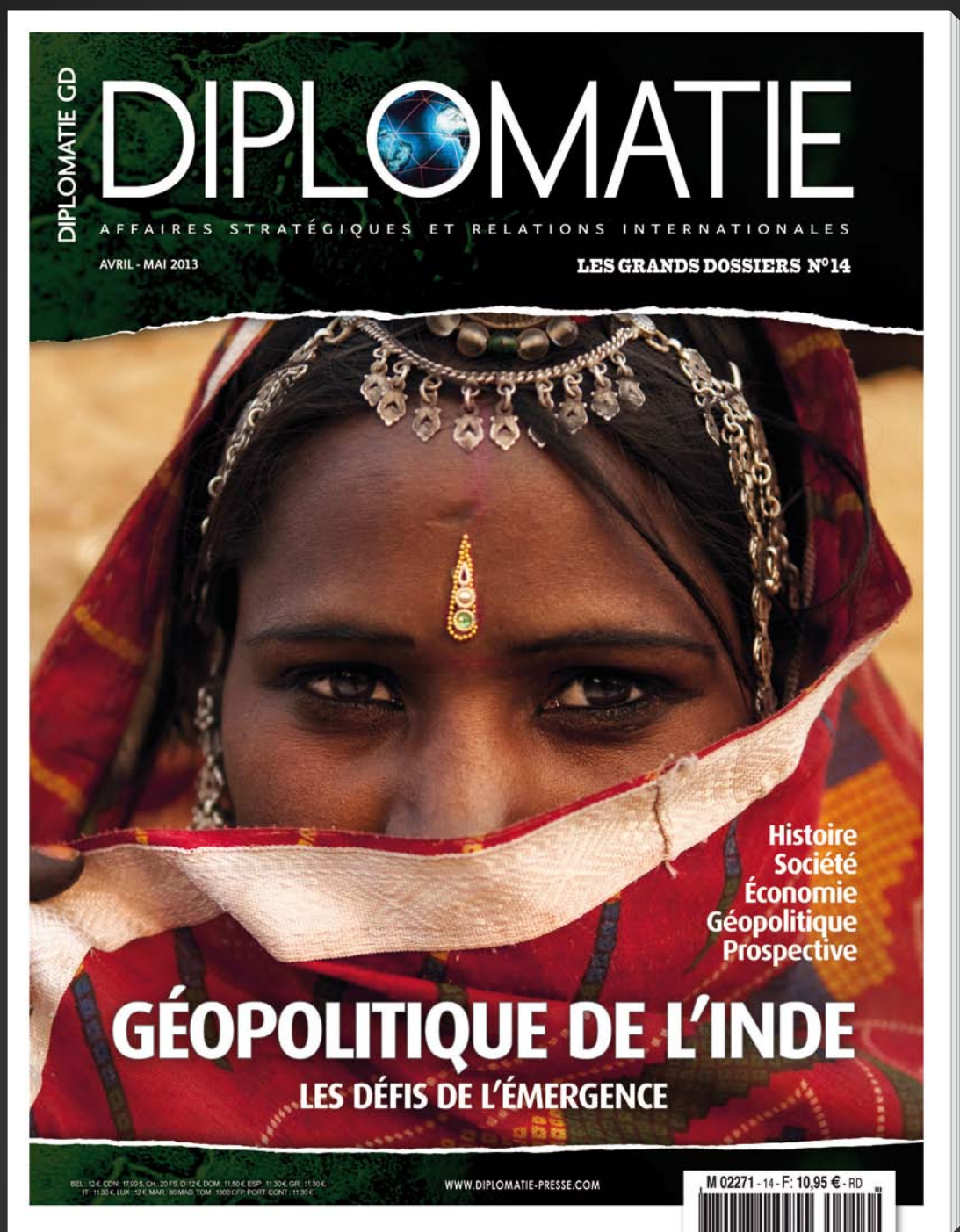


En vente chez votre marchand de journaux



100 pages • Format 23x30 cm • 10,95 € (codification Presstalis : 02271)

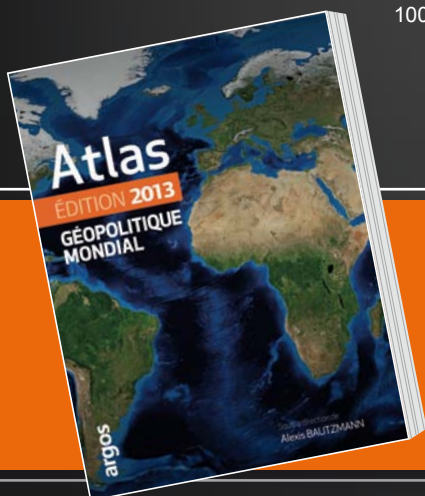
Commandez DIPLOMATIE sur Internet

WWW.GEOSTRATEGIQUE.COM

Et ne manquez pas en librairie

ATLAS GÉOPOLITIQUE MONDIAL 2013

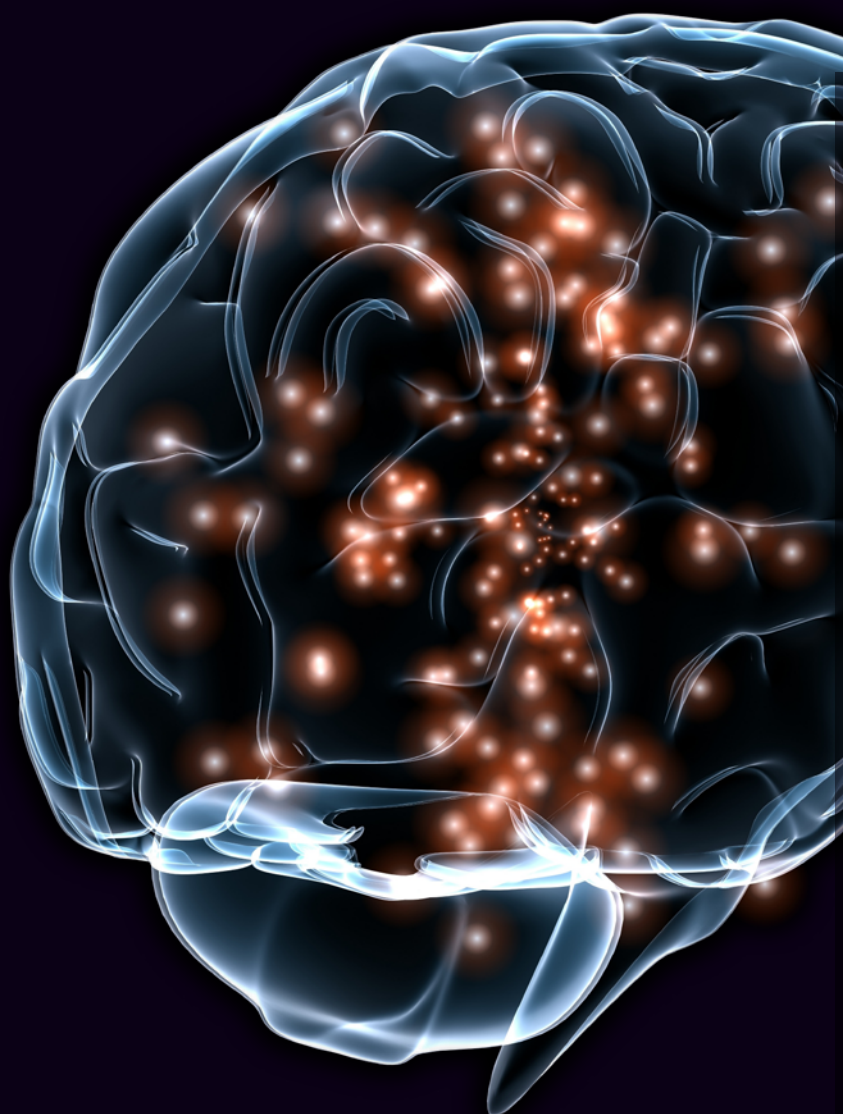
270 cartes et graphiques pour décrypter toute l'actualité internationale
(Éditions ARGOS/AREION - Diffusion PUF - 23x30 cm - 212 pages - 22,50 €)



ALZHEIMER, PARKINSON, HUNTINGTON...

Quand des protéines de type prion détruisent le cerveau

p. 28 - Les graines de la démence, par Lary Walker et Mathias Jucker • p. 36 - Quand des protéines s'agrègent dans le cerveau, par Andrey Kajava et Jean-Pierre Liautard • p. 42 - Les tauopathies : des agrégats dans les neurones, par Simon Dujardin, Laetitia Traquier, Morvane Colin et Luc Buée



Les démences liées au vieillissement représentent aujourd'hui l'un des principaux enjeux de santé publique. Selon l'Organisation mondiale de la santé, 35,6 millions de personnes étaient atteintes d'une telle maladie dans le monde en 2010, dont 1,1 million en France. Et leur nombre devrait doubler tous les 20 ans. Cet enjeu est d'autant plus important que les traitements dont on dispose sont souvent peu efficaces, notamment parce que l'on comprend mal les causes biologiques de ces pathologies.

Toutefois, les neurobiologistes ont mis en évidence un mécanisme qui leur est commun : le cerveau de la plupart des personnes atteintes présente des lésions constituées d'agrégats de protéines mal repliées. Qui plus est, ces protéines transmettent, de proche en proche, leur conformation anormale aux protéines naturellement fabriquées par l'organisme, comme le font les prions, les protéines pathogènes de la maladie de la vache folle : l'anomalie mortelle se propage peu à peu à tout le cerveau (voir page 28).

Aujourd'hui, l'étude de ces agrégats de protéines est au cœur des recherches sur ces démences, avec l'espoir de mettre en évidence les étapes de leur formation et, partant, de nouvelles façons, mieux ciblées, d'enrayer la progression de la maladie. Les recherches se concentrent essentiellement sur deux aspects : l'analyse de la structure des agrégats (voir page 36) et l'étude des mécanismes conduisant à l'agglutination des protéines (voir page 42). Ce dossier fait le point sur ces recherches et sur les stratégies thérapeutiques qu'elles laissent entrevoir.

Marie-Neige Cordonnier



Une agglutination progressive de protéines toxiques, similaire à celle causée par le prion, serait la cause des maladies d'Alzheimer et de Parkinson, ainsi que d'autres maladies neurodégénératives.

Observé au microscope, un échantillon de tissu cérébral provenant d'un patient atteint de la maladie d'Alzheimer présente d'étranges amas de protéines à l'intérieur et à l'extérieur des neurones. D'où viennent-ils et pourquoi sont-ils si nombreux ? Surtout, quel est leur lien avec cette maladie ? En recherchant des réponses, les neuroscientifiques ont découvert que les agrégats de protéines détectés chez les individus atteints de la maladie d'Alzheimer, mais aussi de nombre d'autres maladies neurodégénératives, se comportent comme les prions, les protéines toxiques qui détruisent le cerveau dans la maladie de la vache folle (l'encéphalopathie spongiforme bovine) et son équivalent humain.

Les prions sont des versions mal repliées, mais stables, d'une protéine naturellement présente dans les neurones. Ils ont la particularité d'entraîner, de proche en proche, le repliement incorrect de ces protéines et leur agglutination. Au cours des dix dernières années,

les scientifiques ont montré qu'un tel processus serait à l'œuvre non seulement dans des maladies rares telles que la maladie de la vache folle et son équivalent humain, la maladie de Creutzfeldt-Jakob, mais aussi dans les principales maladies neurodégénératives, dont les maladies d'Alzheimer et de Parkinson, la sclérose latérale amyotrophique ou maladie de Charcot et les démences des footballeurs et des boxeurs ayant subi des commotions cérébrales.

Les maladies d'Alzheimer et de Parkinson ne se transmettent pas d'un individu à l'autre, comme la grippe. Mais en fournissant un suspect commun à nombre de pathologies cérébrales, elles ouvrent de nouvelles pistes thérapeutiques. Elles suggèrent que des médicaments qui seraient développés pour ralentir la progression de la maladie d'Alzheimer pourraient être utiles, tels quels ou transformés, dans la maladie de Parkinson et d'autres maladies neurodégénératives.

Les prions : des protéines pathogènes

Ces nouvelles idées n'auraient pas vu le jour sans la découverte des prions. Tout a commencé au début du XVIII^e siècle avec la première description d'une étrange maladie mortelle du mouton, caractérisée notamment par des tremblements et nommée tremblante du mouton. Plus tard, quand les scientifiques ont commencé à étudier cette maladie, ils ont observé au microscope que le système nerveux central des moutons atteints est criblé de trous qui donnent au cerveau un aspect spongieux. Dans les années 1930, des chercheurs français et britanniques ont montré que la tremblante se transmet d'un mouton à un autre. Toutefois, l'agent infectieux restait mystérieux : le temps d'incubation entre l'exposition et l'apparition des symptômes était bien plus long que pour les agents pathogènes classiques tels les bactéries et les virus, et aucune réaction immunitaire ne se déclenchait.

Ces singularités suggéraient que les suspects habituels n'étaient pas en cause, mais pendant les 20 années suivantes, on n'apprit rien de plus sur ce qui demeurerait une obscure maladie vétérinaire. Dans les années 1950, cependant, William Hadlow, un vétérinaire américain qui travaillait alors à Compton, en Angleterre, observa le même aspect spongieux dans le cerveau de personnes atteintes d'une étrange maladie,

le kuru. Cette maladie neurodégénérative évolutive, qui frappe principalement le peuple Fore des hauts plateaux de Papouasie-Nouvelle-Guinée, se manifeste par un déclin progressif des fonctions mentales et de coordination, entraînant le décès. Peu après, on découvrit que le kuru des Fore résultait de l'anthropophagie rituelle des parents morts, dont certains l'étaient de cette maladie. La pathologie se transmettait donc par un agent « infectieux » qui, d'une façon ou d'une autre, atteignait le cerveau *via* le tube digestif ou peut-être par des écorchures.

L'ESSENTIEL

■ La maladie de la vache folle et d'autres maladies similaires apparaissent quand des protéines anormales, les prions, transmettent leur anomalie, de proche en proche, aux protéines normales dont ils dérivent.

■ Chez l'homme, les maladies d'Alzheimer, de Parkinson, de Charcot et nombre d'autres se propageraient de façon similaire dans le cerveau, sans pour autant être contagieuses.

■ La compréhension des mécanismes sous-jacents devrait ouvrir de nouvelles pistes thérapeutiques.

Dans les années 1960, le médecin Carleton Gajdusek, de l'Institut américain de la santé, et ses collègues ont confirmé que cette maladie est contagieuse : le kuru peut être transmis par l'injection directe de matériel cérébral provenant de victimes de cette maladie dans le cerveau de primates non humains. L'équipe de Gajdusek a aussi mis en lumière des similitudes anatomopathologiques entre le kuru et la maladie de Creutzfeldt-Jakob, un type de démence à évolution rapide qui touche un individu

sur un million dans le monde. Gajdusek montra que, comme le kuru, la maladie de Creutzfeldt-Jakob est transmissible aux primates bien que, la plupart du temps, elle apparaisse spontanément.

Dans les années 1980 enfin, le neurologue Stanley Prusiner, de l'Université de Californie à San Francisco, identifia l'agent responsable de la tremblante du mouton et de formes apparentées, rassemblées sous le nom d'encéphalopathies spongiformes (en raison de l'apparence spongieuse du cerveau). L'agent infectieux est une version anormalement repliée d'une protéine des neurones nommée PrP. Pour le distinguer des virus, bactéries, champignons et autres agents pathogènes connus, S. Prusiner nomma prion cet agent, pour *proteinaceous infectious particle* (particule protéique infectieuse). Lorsque S. Prusiner proposa qu'une protéine puisse transmettre des maladies, il déclencha une énorme controverse. Néanmoins, il reçut en 1997 le prix Nobel de physiologie et médecine pour ses travaux sur les prions.

Des protéines de type prion dans nombre de démences

Selon des recherches récentes sur la maladie d'Alzheimer et d'autres maladies neurodégénératives, ces pathologies, même si elles ne se propagent pas d'un individu à l'autre, apparaîtraient et se développeraient dans le cerveau de façon similaire, c'est-à-dire par un « ensemencement protéique pathogène ». Comme les prions responsables de la tremblante du mouton et des maladies apparentées, les « graines » protéiques peuvent être libérées, absorbées et transportées par les cellules, ce qui expliquerait comment la maladie se propage dans le cerveau. Les protéines de type prion se révèlent ainsi la cause commune de tout un ensemble de maladies variées.

Le premier indice d'un rapprochement possible de ces maladies remonte aux années 1960, quand les biologistes ont remarqué des similitudes entre les modifications du cerveau qui se produisent dans les maladies à prions et celles qui apparaissent dans d'autres maladies neurodégénératives, en particulier la maladie d'Alzheimer. Cette maladie, qui est la cause la plus courante de démence chez les personnes âgées, apparaît insidieusement et

progresses durant de nombreuses années, privant la victime de sa mémoire, de sa personnalité et, enfin, de sa vie. L'incidence de la maladie d'Alzheimer double tous les cinq ans après l'âge de 65 ans, atteignant près d'un adulte âgé de 85 ans sur trois.

Depuis longtemps, les biologistes avaient compris que l'agrégation des protéines joue un rôle important dans le développement de cette maladie. En 1906, le neurologue allemand Aloïs Alzheimer a été le premier à associer la démence qui porte son nom à deux anomalies du cerveau : des plaques séniles situées à l'extérieur des cellules (on sait aujourd'hui que ce sont des amas d'un fragment protéique nommé peptide bêta-amyloïde, voir l'article page 36) et des enchevêtrements de fibrilles (des filaments constitués d'agrégats d'une protéine nommée tau, voir l'article page 42) situés à l'intérieur des neurones. Observées au microscope électronique, ces protéines forment de longues fibres – des chaînes de polymères de peptides bêta-amyloïde ou de protéines tau.

■ LES AUTEURS



Lary WALKER est professeur au Centre national de recherche sur les primates Yerkes à Atlanta, aux États-Unis, et professeur associé de neurologie à l'Université Emory, à Atlanta.

Mathias JUCKER est professeur à l'Institut Hertie pour la recherche clinique sur le cerveau, à l'Université de Tübingen, en Allemagne, et au Centre allemand pour les maladies neurodégénératives, à Tübingen.

Des protéines mal repliées

À la fin des années 1960, l'équipe de Gajdusek recommença ses tests sur la transmissibilité, cette fois-ci de la maladie d'Alzheimer : les biologistes injectèrent du matériel cérébral provenant d'individus atteints de la maladie d'Alzheimer dans le cerveau de primates non humains. Indépendamment, une équipe de l'Université de Cambridge, en Angleterre, entreprit un peu plus tard des expériences similaires. Aucune des deux équipes n'a pu conclure que les primates avaient développé la maladie. Néanmoins, les chercheurs britanniques ont observé qu'après une incubation d'au moins cinq ans, les plaques séniles étaient plus abondantes chez les ouistitis qui avaient reçu la matière cérébrale que chez les autres.

Le peptide bêta-amyloïde mal replié et agrégé agit-il comme une « graine » déclenchant une réaction en chaîne commençant par le repliement anormal des peptides bêta-amyloïde voisins et aboutissant aux dépôts protéiques caractéristiques de la maladie d'Alzheimer ? Pour le savoir, nous avons envisagé d'ensemencer le cerveau de singes avec des agrégats de peptides bêta-amyloïde – ou agrégats amyloïdes. Toutefois, les temps d'incubation, fort longs, nous en ont découragés. La technique est venue à

notre secours au milieu des années 1990, quand on a réussi à modifier génétiquement des souris pour qu'elles synthétisent la protéine humaine à partir de laquelle le fragment bêta-amyloïde est produit dans les cellules : l'APP (protéine précurseur de l'amyloïde). Ces animaux dits transgéniques ne présentent pas toutes les caractéristiques de la maladie d'Alzheimer (qui semble spécifique de l'homme), mais ils offrent des avantages considérables : petits, faciles à conserver, ils ont une durée de vie courte et développent tous des agrégats amyloïdes à peu près au même âge.

Dans nos études, nous nous sommes concentrés sur le peptide bêta-amyloïde plutôt que sur la protéine tau, car même si les agrégats amyloïdes et les amas neurofibrillaires de tau contribuent tous deux à la neurodégénérescence des neurones dans la maladie d'Alzheimer, le repliement anormal du peptide bêta-amyloïde semble un catalyseur clé du développement de cette pathologie. De fait, nombre des facteurs de risque génétiques connus de la maladie d'Alzheimer influent sur les processus cellulaires impliqués dans la production, le repliement, l'agrégation ou l'élimination du peptide bêta-amyloïde. Les mutations génétiques les plus fréquentes altèrent l'APP ou les enzymes qui découpent cette protéine en fragments, dont le peptide bêta-amyloïde. On sait aussi que les agrégats amyloïdes apparaissent très tôt dans la maladie d'Alzheimer : on détecte aujourd'hui dans le cerveau des signes de la maladie une décennie ou plus avant que les symptômes n'apparaissent.

Connaissant le rôle catalyseur de l'accumulation du peptide bêta-amyloïde mal replié dans la maladie d'Alzheimer, nous avons recherché quel facteur déclenche l'agrégation de ces protéines dans le cerveau. La première question à laquelle nous avons tenté de répondre était la suivante : des extraits de tissu cérébral provenant de patients décédés de la maladie d'Alzheimer pouvaient-ils déclencher l'agrégation du peptide bêta-amyloïde dans le cerveau des souris transgéniques produisant l'APP humaine ? En d'autres termes, pouvait-on reproduire, dans notre système expérimental, le phénomène de transmission observé par l'équipe de Gajdusek dans le cas des prions ? En utilisant les méthodes mises au point pour l'étude de ces prions, nous avons d'abord prélevé de petits échantillons de cerveau de patients morts de

DES PROTÉINES MAL REPLIÉES QUI SE PROPAGENT

Les protéines qui adoptent une conformation anormale et entraînent dans leur sillage d'autres protéines à faire de même sous-tendent de nombreuses maladies neurodégénératives, dont la maladie d'Alzheimer. Dans la maladie d'Alzheimer, un fragment protéique, le peptide bêta-amyloïde, est mal replié et agit comme une « graine » en déclenchant une réaction en chaîne : de proche en proche, les peptides bêta-amyloïde se replient mal et forment des amas de diverses tailles qui endommagent, puis détruisent les neurones.

Effet domino

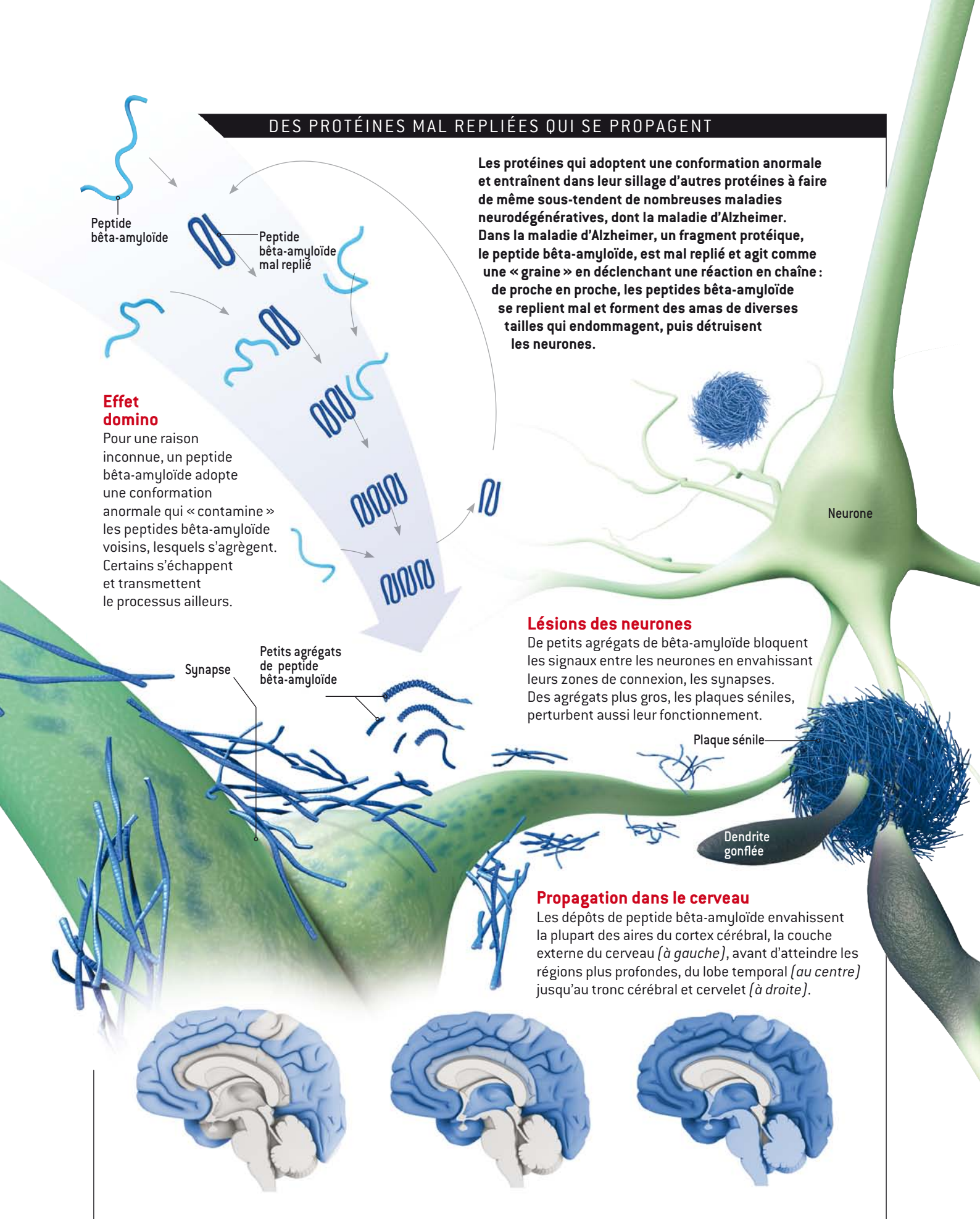
Pour une raison inconnue, un peptide bêta-amyloïde adopte une conformation anormale qui « contamine » les peptides bêta-amyloïde voisins, lesquels s'agrègent. Certains s'échappent et transmettent le processus ailleurs.

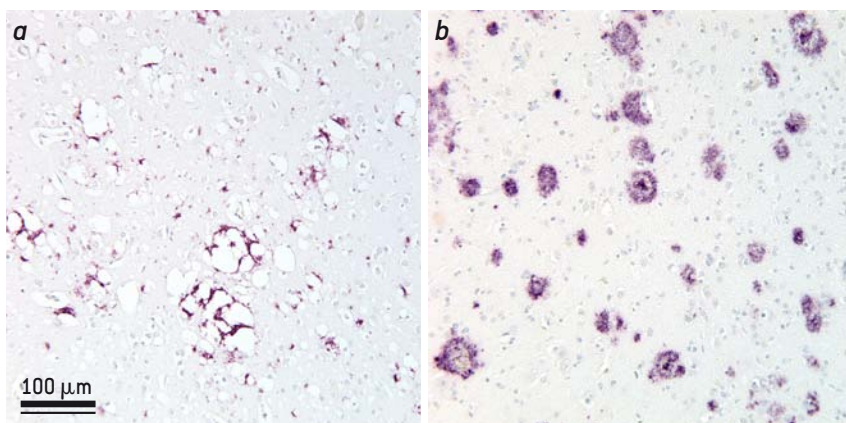
Lésions des neurones

De petits agrégats de bêta-amyloïde bloquent les signaux entre les neurones en envahissant leurs zones de connexion, les synapses. Des agrégats plus gros, les plaques séniles, perturbent aussi leur fonctionnement.

Propagation dans le cerveau

Les dépôts de peptide bêta-amyloïde envahissent la plupart des aires du cortex cérébral, la couche externe du cerveau (à gauche), avant d'atteindre les régions plus profondes, du lobe temporal (au centre) jusqu'au tronc cérébral et cervelet (à droite).





1. LES MALADIES À PRIONS (a) et la maladie d'Alzheimer (b) sont caractérisées par une accumulation anormale de certaines protéines dans le cerveau. Sur une coupe du cerveau d'un patient décédé de la maladie de Creutzfeldt-Jakob, des agrégats de la protéine prion (en violet) sont associés à de vastes vacuoles (a). Une coupe du cerveau d'un patient décédé de la maladie d'Alzheimer montre la présence de nombreuses plaques de peptide bêta-amyloïde (b, en violet).

la maladie d'Alzheimer ou de patients contrôles décédés d'autres causes. Après élimination des débris les plus gros et dilution, nous avons injecté une infime quantité de l'extrait obtenu dans le cerveau de jeunes souris transgéniques.

Définir la graine bêta-amyloïde

Les résultats furent positifs. Trois à cinq mois plus tard, avant l'âge où, d'habitude, ces souris commencent à produire des agrégats amyloïdes, de tels agrégats sont apparus dans le cerveau des souris qui avaient reçu les extraits cérébraux des patients malades. Le degré de formation des agrégats était proportionnel à la quantité de peptide bêta-amyloïde dans l'extrait cérébral injecté et au temps d'incubation. En revanche, les extraits cérébraux sains n'entraînaient pas la formation d'agrégats amyloïdes chez les souris transgéniques.

Ces expériences montraient que le dépôt de peptide bêta-amyloïde peut être amorcé par des extraits cérébraux de patients atteints de la maladie d'Alzheimer. Toutefois, rien ne prouvait que le peptide bêta-amyloïde des extraits avait été le déclencheur. Pour lever cette incertitude, nous avons répondu à une série de questions. Tout d'abord, les dépôts de peptide bêta-amyloïde observés chez les souris n'étaient-ils pas simplement le matériau injecté ? La réponse fut non : une semaine après l'injection, on ne détectait aucune trace du peptide bêta-amyloïde

agrégé dans le cerveau. Les plaques ne sont devenues apparentes qu'après un mois ou plus.

Ensuite, se pouvait-il qu'un autre composant de l'extrait de cerveau humain ait stimulé la formation des plaques, par exemple un virus ? Nous avons exclu cette hypothèse en montrant que des extraits cérébraux de souris transgéniques âgées amorcent la formation de plaques tout aussi efficacement que des extraits cérébraux humains, à condition que ces échantillons contiennent des agrégats amyloïdes en quantité. De plus, les plaques ne pouvaient être juste une réponse à une lésion du cerveau de la souris, contractée lors de l'injection de l'extrait, car lorsque celui-ci ne provenait pas de patients atteints de la maladie d'Alzheimer, aucun agrégat amyloïde n'était détecté chez les souris transgéniques avant l'âge habituel de leur apparition.

Tous ces indices désignaient un coupable : le peptide bêta-amyloïde. Nous avons donc recherché une preuve plus directe de son implication. Pour cela, nous avons éliminé le peptide bêta-amyloïde des extraits cérébraux à l'aide d'anticorps spécifiques qui retiennent cette molécule sur des microbilles magnétiques. Résultat : les extraits issus des patients atteints de la maladie d'Alzheimer n'entraînaient plus la formation d'agrégats amyloïdes chez les souris. Pas plus que des extraits cérébraux dont nous avons déplié les protéines malformées (le peptide bêta-amyloïde, notamment) à l'aide d'un acide fort. Ainsi, nous avons confirmé notre hypothèse : le peptide bêta-amyloïde mal replié est bien le déclencheur du repliement anormal d'autres peptides bêta-amyloïde et de leur agrégation.

Une question, toutefois, restait ouverte : le peptide bêta-amyloïde mal replié était-il à lui seul la graine recherchée ? Si tel était le cas, il devait être possible de déclencher la formation de plaques en utilisant du peptide bêta-amyloïde seul, synthétisé et agrégé dans un tube à essai. Les études sur les prions avaient montré que l'ensemencement avec des protéines de synthèse constituait un défi, car le matériau de laboratoire peut différer de façon subtile, mais déterminante, de celui prélevé dans le cerveau. Néanmoins, nous avons tenté l'expérience : nous avons injecté diverses formes du peptide bêta-amyloïde de synthèse agrégé dans le cerveau de nos souris transgéniques, puis nous avons attendu la

■ BIBLIOGRAPHIE

M. Polymenidou et D. W. Cleveland, **Prion-like spread of protein aggregates in neurodegeneration**, *J. of Exp. Med.*, vol. 209, pp. 889-893, 2012.

M. Jucker et L. C. Walker, **Pathogenic protein seeding in Alzheimer disease and other neurodegenerative disorders**, *Annals in Neurology*, vol. 70, n° 4, pp. 532-540, 2011.

M. Wolfe, **Pour oublier la maladie d'Alzheimer**, *Pour la Science*, n° 346, pp. 60-66, 2006.

S. Prusiner, **Les maladies à prions**, *Pour la Science*, n° 209, pp. 42-50, 1995.

fin de la période d'incubation habituelle de trois à cinq mois. Les résultats furent décevants : aucun « amorçage » de formation de plaques n'est apparu au bout de cette période. Récemment, cependant, S. Prusiner, Jan Stöhr, Kurt Giles et leurs collègues à l'Université de Californie, à San Francisco, ont injecté des fibres synthétiques de peptide bêta-amyloïde dans le cerveau de souris transgéniques produisant, comme les nôtres, la protéine APP. Après plus de six mois d'incubation, ces souris présentaient des dépôts de peptide bêta-amyloïde dans le cerveau. Bien que le résultat soit moins flagrant qu'avec les peptides bêta-amyloïde produits par l'homme, ces découvertes confortent l'idée que le peptide bêta-amyloïde agrégé, pur, à lui seul, en l'absence d'autres facteurs, est capable de déclencher la formation d'importants dépôts de peptide bêta-amyloïde dans le cerveau.

Plus récemment, nous nous sommes intéressés aux caractéristiques des graines de peptide bêta-amyloïde qui leur permettent de déclencher la formation d'agrégats protéiques dans le cerveau. Dans les

extraits cérébraux, la majeure partie des peptides bêta-amyloïde étant sous la forme de longues fibres insolubles, nous pensions que ces fibres seraient les graines les plus efficaces. Les résultats nous ont surpris.

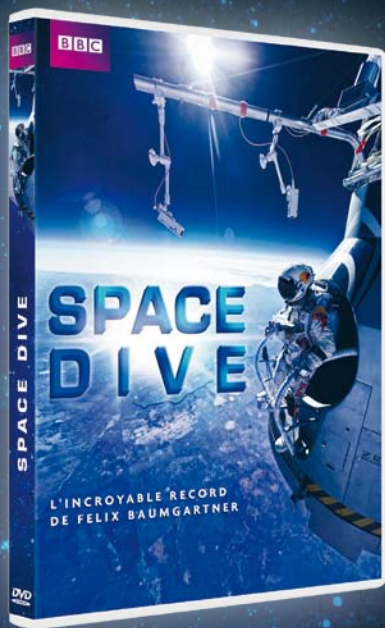
Petites et grosses graines

Par centrifugation, nous avons séparé les extraits cérébraux en deux parties : au fond du tube se sont concentrés les éléments insolubles, principalement les fibres de peptide bêta-amyloïde ; au-dessus, formant un liquide clair, sont restées les formes solubles du peptide bêta-amyloïde, c'est-à-dire la forme mal repliée et non encore agrégée en fibres. Comme prévu, la majorité du peptide bêta-amyloïde a été retrouvé au fond du tube. Et injectée dans le cerveau de souris transgéniques, cette fraction entraînait l'agrégation du peptide bêta-amyloïde des souris aussi efficacement que l'extrait de cerveau entier. Mais injectée à son tour à d'autres souris, la partie soluble, elle aussi, a déclenché une

forte agrégation du peptide bêta-amyloïde des souris et la formation de plaques, alors qu'elle contenait moins d'un millième de la quantité du peptide bêta-amyloïde de la fraction insoluble.

Cette variabilité de la taille des graines de bêta-amyloïde est à la fois une bonne et une mauvaise nouvelle. La mauvaise nouvelle est que les petits assemblages solubles se déplacent plus facilement dans le cerveau que les longues fibres insolubles, et constituent ainsi des « graines » particulièrement efficaces. D'un autre côté, et c'est une bonne nouvelle, des expériences ont montré que l'enzyme protéinase-K, qui a peu d'effets sur les fibres de peptide bêta-amyloïde, détruit facilement les petits assemblages solubles. Cette sensibilité à cette enzyme suggère que des traitements à base de protéinase-K pourraient éliminer les graines solubles. En outre, étant solubles, ces petites graines devraient être détectables dans les fluides corporels et ainsi servir de sentinelles pour un diagnostic précoce de la maladie d'Alzheimer, bien avant l'apparition des symptômes ;

L'INCROYABLE RECORD DE FELIX BAUMGARTNER



Toutes les coulisses du fantastique exploité !
SPACE DIVE revient avec des images inédites
sur les 5 années de préparation qui ont permis
à Felix Baumgartner d'entrer dans la légende.



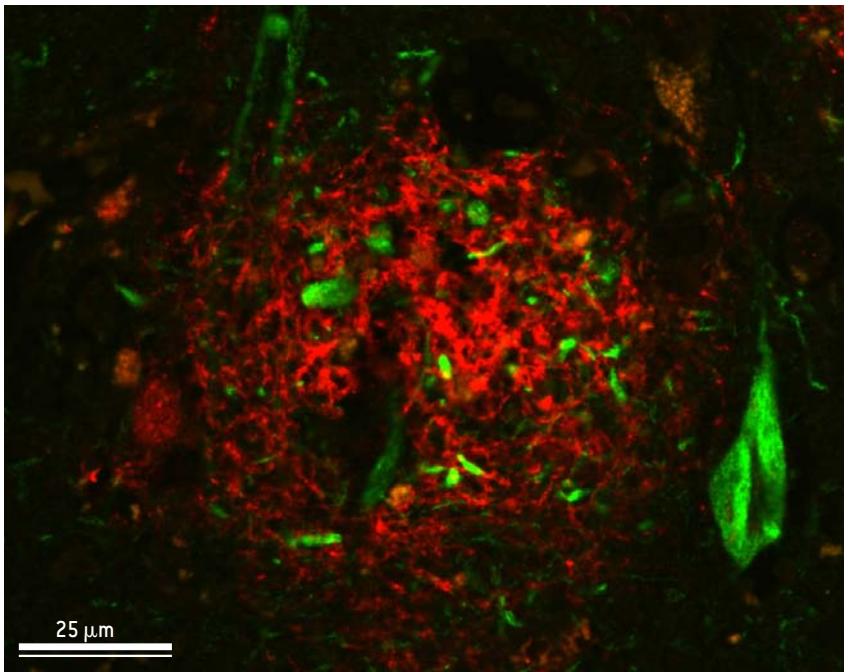
LE DOCUMENTAIRE ÉVÉNEMENT PRODUIT
PAR LA BBC ET NATIONAL GEOGRAPHIC

DÉJÀ DISPONIBLE EN DVD



Rejoignez Showshank Films sur

facebook



2. LES DEUX PRINCIPALES LÉSIONS qui caractérisent la maladie d'Alzheimer sont les agrégats de bêta-amyloïde (*en rouge*) et les enchevêtrements de neurofibrilles de protéine tau (*en vert*), ici observés en microscopie à fluorescence. À droite, le corps cellulaire d'un neurone est envahi de protéine tau agrégée. Les taches vertes parmi les agrégats amyloïdes sont des prolongements neuronaux envahis de protéine tau agrégée.

la propagation dans le cerveau semblant commencer dès les tout premiers stades de la maladie, détecter et neutraliser les petites graines de peptide bêta-amyloïde très tôt dans l'évolution de la maladie pourrait empêcher la propagation des lésions cérébrales et de la démence.

Les agrégats de protéines : parfois bénéfiques ?

Il est rare qu'un mécanisme efficace ne soit pas exploité sous différentes formes dans la nature. L'agrégation de protéines amorcée par des «graines» ne fait pas exception. Ce mécanisme apparaît non seulement dans certaines maladies, mais aussi dans des processus bénéfiques. Dans les années 1990, par exemple, Reed Wickner, de l'Institut de santé américain, a proposé que certaines protéines fongiques contribuent, par un tel mécanisme, à la survie des cellules, ce que confirment actuellement de nombreux laboratoires. En outre, selon Susan Lindquist, de l'Institut de technologie du Massachusetts, et Eric Kandel, de l'Université Columbia, la propagation «façon prion» de protéines spécifiques stabiliserait

les circuits neuronaux, favorisant ainsi la persistance de la mémoire.

Pour l'heure, les recherches se concentrent sur le rôle de ce mécanisme dans les maladies. De telles agrégations de protéines sont impliquées dans de nombreuses maladies neurodégénératives : la maladie de Parkinson (la protéine impliquée est l'alpha-synucléine), la sclérose latérale amyotrophique (deux protéines s'agrègent : la superoxyde dismutase-1 et la TDP-43), la démence fronto-temporale (impliquant aussi la protéine TDP-43), la maladie de Huntington (la protéine agrégée est la huntingtine) et les tauopathies, nom générique donné aux maladies caractérisées par l'agrégation de la protéine tau. En outre, des agrégats protéiques ont été détectés dans beaucoup d'autres maladies neurodégénératives, pour lesquelles on doit encore déterminer si ces agrégats se propagent selon le même mode que les prions.

Des mécanismes commencent à être mis en évidence. Récemment, des biologistes ont découvert que certaines protéines impliquées dans la régulation des gènes comportent un domaine semblable à un prion – c'est-à-dire une chaîne d'acides aminés (les constituants de base des protéines) qui, au voisinage de molécules lui ressemblant, leur confère une

structure similaire. Par leur nature même, ces protéines ont tendance à s'agréger – une tendance qui peut être amplifiée par certaines mutations. Selon Paul Taylor, de l'Hôpital de recherche pour enfants St. Jude à Memphis, James Shorter, de l'Université de Pennsylvanie et leurs collègues, de telles mutations dans les domaines «de type prion» des protéines hnRNP A2B1 et hnRNP A1 seraient une cause de la protéinopathie multisystème, une maladie complexe qui touche le système nerveux, les muscles et les os.

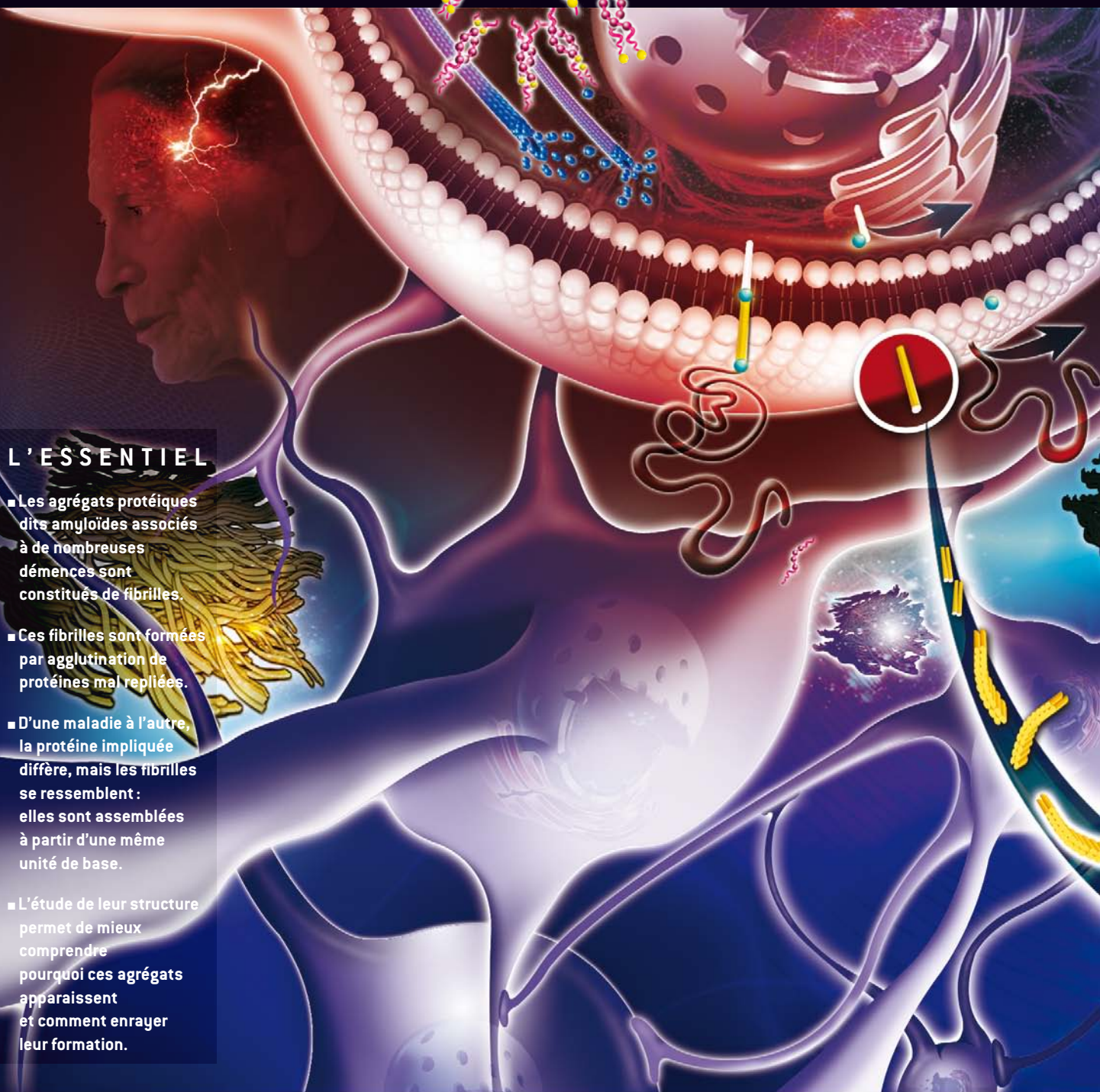
Enfin, on s'aperçoit que l'ensemencement protéique pathogène n'est pas propre au système nerveux. Il a été mis en évidence dans d'autres types de maladies, avec d'autres protéines – et la gamme des maladies se propageant selon ce principe devrait encore s'étendre.

Pour développer de nouvelles thérapies, il s'agit à présent d'établir comment des protéines mal repliées perturbent les cellules et les tissus ; cette information aiderait peut-être sinon à stopper leur agrégation, du moins à limiter les dégâts causés. Les recherches montrent que des protéines agrégées peuvent endommager les cellules de multiples façons : interactions toxiques avec les constituants cellulaires, séquestration de protéines normales loin de leurs sites d'action, etc. Nous devons aussi comprendre plus précisément comment des protéines pathogènes apparaissent et s'altèrent, et les conditions sous lesquelles elles se replient mal et deviennent des graines pathogènes. La façon dont les cellules absorbent, transportent et libèrent ces graines est aussi un élément clé de la progression des maladies associées. Enfin, une question cruciale reste ouverte : pourquoi vieillir augmente-t-il de façon si drastique le risque de développer des maladies neurodégénératives ?

Les preuves sont là : un simple changement de conformation peut transformer une protéine «amie» en dangereuse ennemie. Lors de sa conférence Nobel en 1997, S. Prusiner prédisait que les processus fondamentaux de propagation des prions seraient retrouvés dans d'autres maladies dégénératives. La dernière décennie en a apporté la confirmation : l'agrégation de protéines toxiques de type prion serait à l'origine de certaines des maladies les plus redoutées du grand âge. Elle fournit en même temps une nouvelle façon de penser ces maladies, d'où émergera peut-être le moyen d'en ralentir la progression. ■

Quand des **PROTÉINES** s'agrègent

Andrey Kajava et Jean-Pierre Liautard



L'ESSENTIEL

- Les agrégats protéiques dits amyloïdes associés à de nombreuses démences sont constitués de fibrilles.
- Ces fibrilles sont formées par agglutination de protéines mal repliées.
- D'une maladie à l'autre, la protéine impliquée diffère, mais les fibrilles se ressemblent : elles sont assemblées à partir d'une même unité de base.
- L'étude de leur structure permet de mieux comprendre pourquoi ces agrégats apparaissent et comment enrayer leur formation.

Les illustrations sont de Virginie Denis. Les molécules et simulations ont été produites à l'aide du programme PyMol, développé par W. L. Delano, The PyMol Molecular Graphics System, Delano Scientific, San Carlos, CA, 2002

dans le cerveau

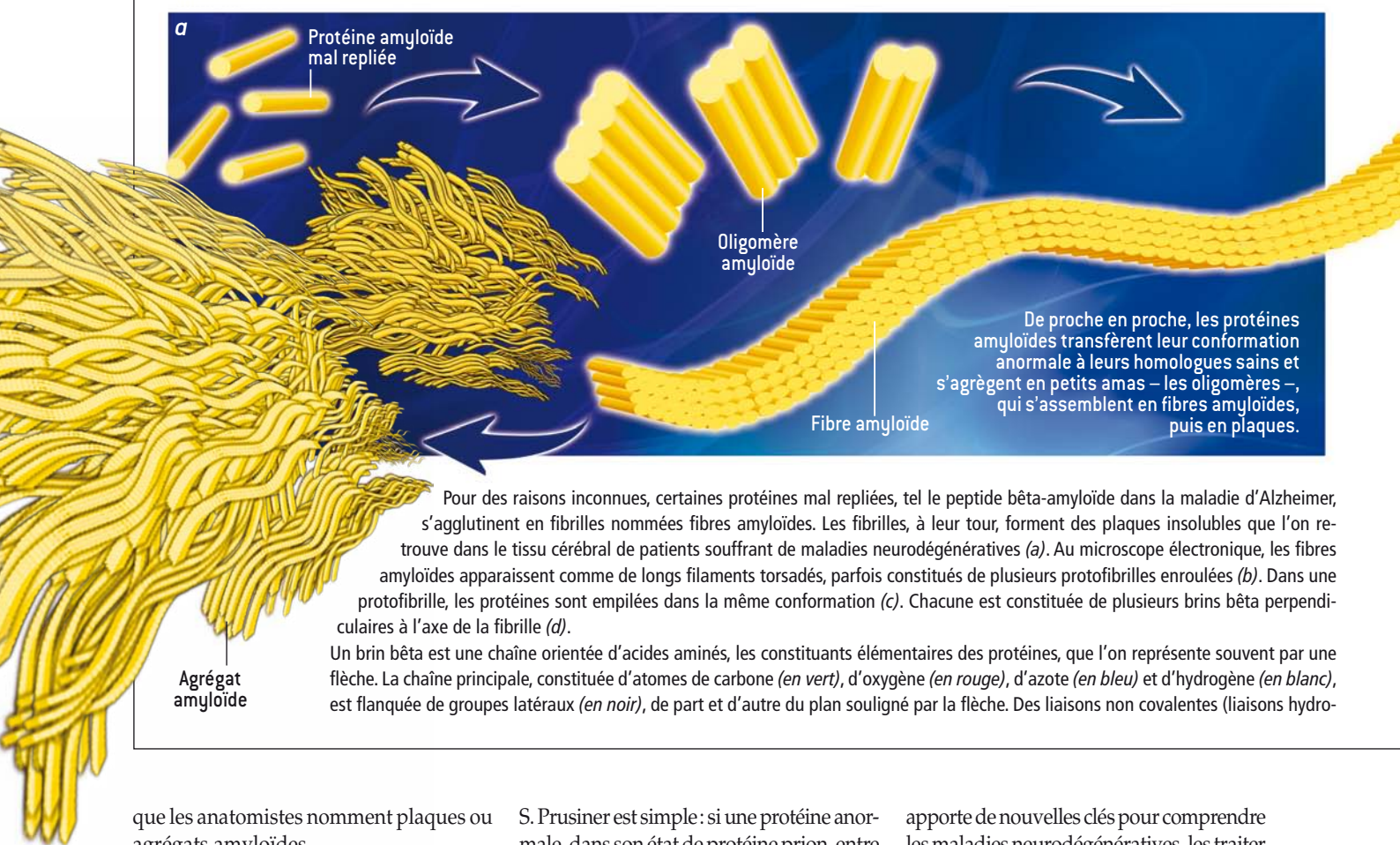
De nombreuses démences s'accompagnent de l'accumulation, dans le cerveau, de « plaques séniles ». Elles sont constituées de protéines agglutinées sous forme de fibrilles de structures similaires.

Au cours des 50 dernières années, l'espérance de vie dans les pays développés a augmenté d'un an tous les 5 ans. Aujourd'hui, les personnes vivant 80 ans ou plus ne sont pas rares. Cependant, plus l'espérance de vie augmente, plus se renforce un nouvel obstacle à l'allongement de la durée de la vie en bonne santé : les maladies neurodégénératives – maladie d'Alzheimer, maladie de Parkinson, maladie de Huntington et autres démences. Aujourd'hui, ces maladies sont incurables. Elles conduisent à l'extinction progressive des fonctions cognitives et à la mort. Et leur incidence augmente de façon spectaculaire avec le vieillissement : à 70 ans, moins d'une personne sur 40 est atteinte par l'une ou l'autre de ces maladies, alors que près d'un tiers des individus âgés de 90 ans sont touchés.

Les mécanismes moléculaires qui président à ces dégénérescences sont encore obscurs ; ils font l'objet d'intenses travaux, mais aussi de débats au sein de la communauté scientifique. Toutefois, il est aujourd'hui avéré que le cerveau de la plupart des patients décédés de maladies neurodégénératives contient des dépôts de protéines anormales

1. DANS LA MALADIE D'ALZHEIMER, deux types d'agrégats de protéines se forment : des fibrilles de protéine tau dans les neurones (*en rose en haut à gauche*), et des dépôts amyloïdes à l'extérieur (*en jaune*). Ces dépôts sont constitués d'une même molécule, le peptide bêta-amyloïde (*bâtonnet jaune*), qui, sous une forme anormale, s'agglutine en fibrilles et « contamine » de proche en proche ses homologues sains. Le rôle du peptide normal est inconnu, mais on sait qu'il s'agit d'un fragment d'une protéine de la membrane des neurones (APP, *le serpent ancré dans la membrane par un fragment jaune et blanc*), coupé par une enzyme (*bille cyan*).

LA FORMATION DES PLAQUES AMYLOÏDES



que les anatomistes nomment plaques ou agrégats amyloïdes.

Ces plaques sont formées de fibrilles de protéines nommées fibres amyloïdes. Dans chaque maladie neurodégénérative, une protéine spécifique, devenue anormale, s'agglutine en fibres amyloïdes. Par exemple, les fibres amyloïdes associées à la maladie d'Alzheimer sont composées de peptides bêta-amyloïde, fragments d'une protéine nommée APP (protéine précurseur de l'amyloïde); chez les patients atteints de la maladie de Huntington, c'est la protéine huntingtine qui est impliquée, alors que chez les personnes ayant la maladie de Parkinson s'accumulent des fibrilles constituées de la protéine alpha-synucléine.

En outre, un phénomène inattendu a été mis en évidence: les fibrilles amyloïdes de certaines protéines sont «infectieuses». Ce phénomène a été découvert en 1982 par le biochimiste américain Stanley Prusiner, qui a obtenu le prix Nobel pour cette découverte. Pour désigner ces protéines, il a proposé le nom prion (issu du terme particule protéique infectieuse en anglais). Le principe du mécanisme moléculaire de l'infection proposé par

S. Prusiner est simple: si une protéine anormale, dans son état de protéine prion, entre en contact avec ses homologues normaux dans les cellules, ceux-ci se transforment à leur tour en prions en changeant de structure. De cette façon, la protéine prion agit comme un agent infectieux qui contamine la molécule normale. Dans leur nouvelle conformation, les protéines devenues prions s'agrègent en structure fibrillaire, délétère pour le tissu cérébral.

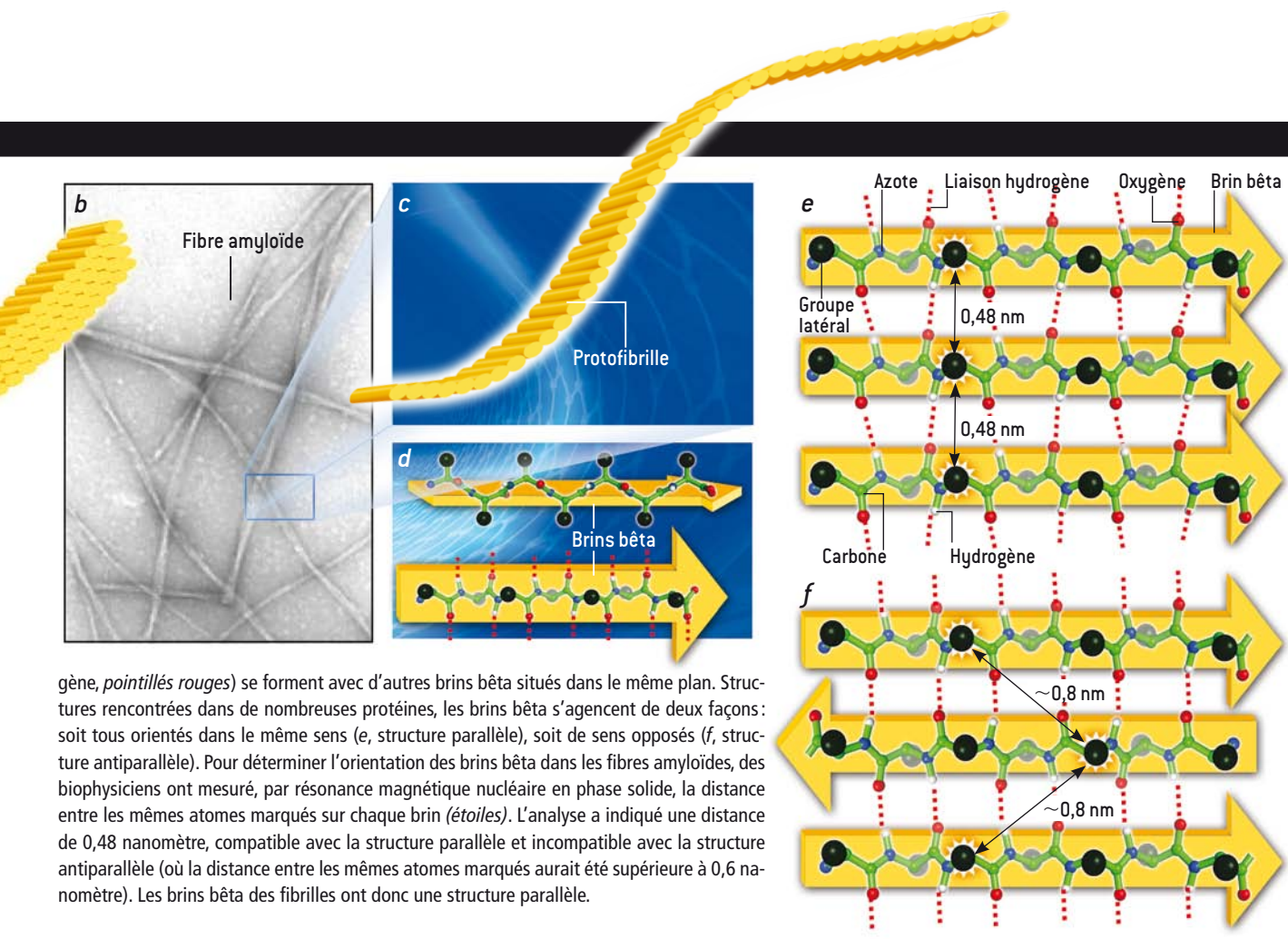
Pourquoi les protéines anormales de type prion s'agrègent-elles? Pourquoi des protéines aussi variées forment-elles toutes les mêmes structures, des fibres amyloïdes, puis des plaques? Existe-t-il un point commun aux structures des différentes protéines qui s'agrègent en fibres amyloïdes? Depuis que l'on s'est rendu compte que les maladies neurodégénératives sont presque toujours associées à la présence d'agrégats amyloïdes dans le tissu cérébral, la structure des fibres amyloïdes fait l'objet de nombreuses recherches. Les premiers résultats sont encourageants. Grâce à diverses techniques de biophysique moléculaire, une structure commune des fibres amyloïdes se dessine et

apporte de nouvelles clés pour comprendre les maladies neurodégénératives, les traiter ou, mieux, les prévenir.

Des fibres similaires d'une maladie à l'autre

Molécules essentielles à la vie, les protéines assurent la majorité des fonctions dans une cellule: elles lui donnent sa forme, servent de moteurs, de catalyseurs, de régulateurs... Elles sont toutes fabriquées selon le même principe: ce sont des chaînes de constituants élémentaires, les acides aminés, dont la séquence est codée par le génome de l'organisme. Au fil de sa synthèse, chaque protéine acquiert une structure donnée: la séquence d'acides aminés produite détermine la structure de la protéine en lui conférant une organisation tridimensionnelle – un repliement – qui lui est propre.

La structure normale – native – de la protéine est compacte et dense. La protéine ressemble à une boule (on parle de protéine globulaire). Par sa stabilité, cette structure confère à la protéine une fonction biologique spécifique. C'est aussi grâce à la stabilité

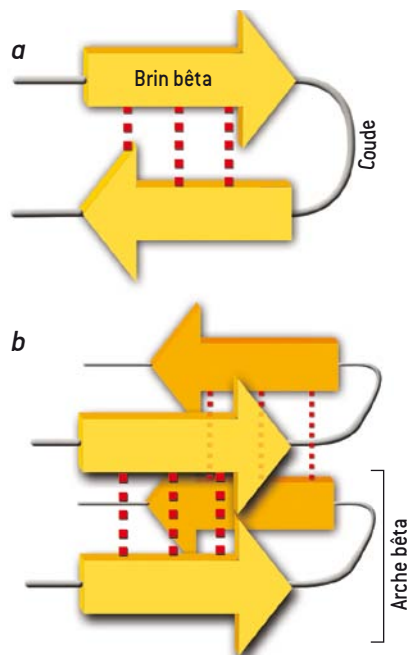


gène, *pointillés rouges*) se forment avec d'autres brins bêta situés dans le même plan. Structures rencontrées dans de nombreuses protéines, les brins bêta s'agencent de deux façons : soit tous orientés dans le même sens (e, structure parallèle), soit de sens opposés (f, structure antiparallèle). Pour déterminer l'orientation des brins bêta dans les fibres amyloïdes, des biophysiciens ont mesuré, par résonance magnétique nucléaire en phase solide, la distance entre les mêmes atomes marqués sur chaque brin (*étoiles*). L'analyse a indiqué une distance de 0,48 nanomètre, compatible avec la structure parallèle et incompatible avec la structure antiparallèle (où la distance entre les mêmes atomes marqués aurait été supérieure à 0,6 nanomètre). Les brins bêta des fibrilles ont donc une structure parallèle.

relativement faible de leur structure que les « vieilles » protéines sont reconnues et détruites par l'organisme, tandis que de nouvelles protéines synthétisées prennent la relève. Les fibres amyloïdes apparaissent lorsque certaines protéines, pour une raison encore inconnue, perdent leur structure normale : en raison d'un mauvais repliement, les protéines commencent à s'agglutiner en agrégats insolubles et très stables.

L'étude structurale des fibres amyloïdes a débuté dès les années 1960. Les premières analyses, par microscopie électronique, ont montré que toutes les fibres amyloïdes sont linéaires et ne présentent pas de ramifications (*voir l'encadré ci-dessus*). L'épaisseur de chaque fibrille est constante, mais varie en fonction de la protéine qui la constitue (entre deux et dix nanomètres). Puis la méthode de diffraction des rayons X a permis de déterminer que, dans les fibres amyloïdes, les chaînes d'acides aminés adoptent une conformation étirée nommée conformation bêta et sont positionnées perpendiculairement à l'axe des fibrilles.

Dans une même protéine, les parties en conformation bêta, reliées par des



2. DANS UNE PROTÉINE NORMALE, les brins bêta sont stabilisés par des liaisons hydrogène (*en rouge*) entre deux brins successifs, formant une épingle bêta [a]. Dans les fibres amyloïdes, en revanche, les liaisons hydrogène associent des brins bêta de structures distinctes nommées arches bêta (ici deux), formant une succession d'arches nommée arcade bêta [b].

coudes, interagissent par des liaisons non covalentes (sans partage d'électron) – des liaisons hydrogène –, formant une association de brins (brins bêta), en une structure nommée feuillet bêta. La conformation bêta est omniprésente dans les structures habituelles des protéines normales : elle fait partie, avec la conformation en « hélice alpha », des motifs les plus courants dans les protéines.

Pourquoi des structures si fréquentes au sein des protéines deviennent-elles pathologiques lorsqu'elles apparaissent chez certaines protéines ? À l'époque, les techniques ne permettaient pas de répondre. Il aurait fallu déterminer avec précision la structure atomique des fibres amyloïdes. Or les principales méthodes expérimentales utilisées pour déterminer la structure atomique des protéines n'étaient pas applicables aux fibres amyloïdes, insolubles : la résonance magnétique nucléaire nécessitait des molécules en solution (donc solubles), et l'analyse par les rayons X ne pouvait être effectuée que sur des cristaux tridimensionnels de protéines – impossibles à obtenir avec des fibrilles.