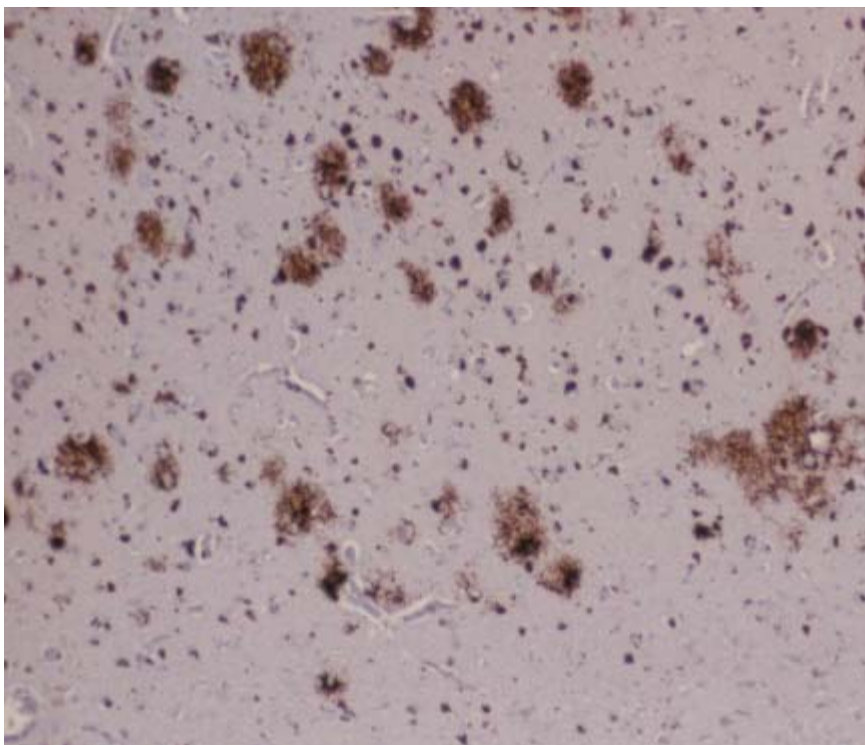




E. Kasiri

**1. LA MALADIE D'ALZHEIMER** atteint des millions de personnes dans le monde. Cette maladie est l'une des démences neurodégénératives dont les ravages augmentent à mesure que la population vieillit.



P. St George-Hyslop

**2. LES PLAQUES AMYLOIDES** (les amas sombres), ici vues au microscope optique, sont l'un des premiers signes de la maladie d'Alzheimer, bien qu'elles ne soient pas directement liées à la gravité de la démence.

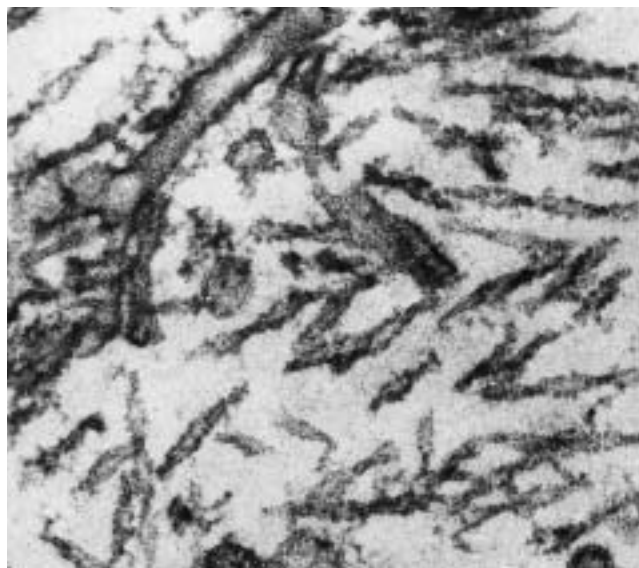
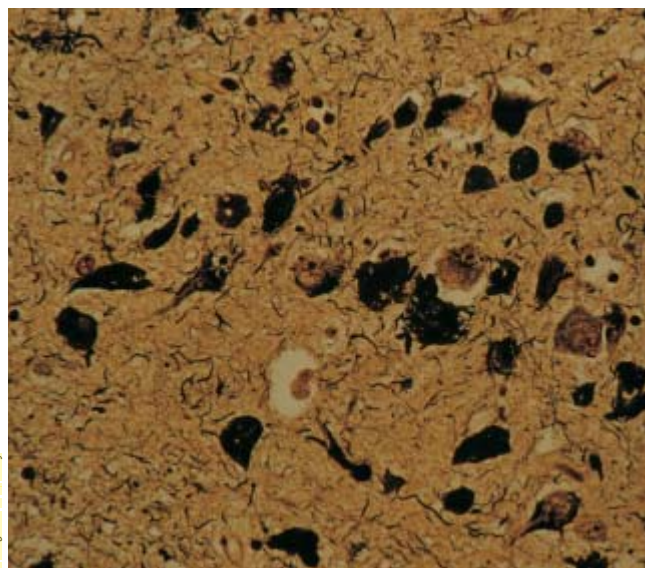
cortex cérébral quand les malades sont atteints de la maladie d'Alzheimer ; leur apparition précède celle des amas neurofibrillaires.

Étant donné le nombre de plaques et leur apparition précoce au cours de la maladie, les biologistes savaient qu'en décodant les mécanismes biochimiques de leur formation, ils comprendraient mieux l'origine de la maladie d'Alzheimer. En 1984, George Glenner, de l'Université de Californie, a découvert que le composant principal des plaques amyloïdes est un peptide, c'est-à-dire un court fragment de protéine, constitué de 40 à 42 acides aminés (les éléments constitutifs des protéines). L'identification de ce peptide, nommé peptide bêta-amyloïde, a été rapidement suivie du séquençage du gène, du chromosome 21, qui code la protéine plus longue dont il est issu : la protéine précurseur bêta-amyloïde.

Bien que l'on ignore encore le rôle de cette protéine précurseur, on sait aujourd'hui qu'un grand nombre de cellules, dans des tissus différents, la synthétisent. Cette protéine, qui comporte entre 695 et 770 acides aminés, traverse la membrane cellulaire externe : un petit morceau fait saillie dans la cellule et un grand morceau dépasse dans l'espace extracellulaire. Le peptide bêta-amyloïde provient de la portion de la protéine précurseur enchâssée partiellement dans la membrane cellulaire.

La protéine précurseur peut être découpée selon deux mécanismes. Dans le premier, elle serait d'abord découpée par une enzyme, l'alpha-sécrétase, mais cette enzyme n'a pas encore été isolée. Elle serait ensuite découpée par une autre enzyme, la gamma-sécrétase. Après ces deux clivages, un peptide « inoffensif », nommé p3, est libéré (voir l'illustration page 35).

Une autre voie de fragmentation de la protéine précurseur bêta-amyloïde a lieu aussi en deux étapes. Tout d'abord, l'enzyme bêta-sécrétase découpe la protéine bêta-amyloïde : l'un des fragments est alors dégradé par l'enzyme gamma-sécrétase ; l'un des peptides libérés est le peptide bêta-amyloïde. Dans des conditions normales, la plupart des peptides bêta-amyloïdes contiennent 40 acides aminés. Cependant un petit nombre d'entre eux (moins de dix pour cent), ont deux acides aminés supplémentaires : cette forme plus longue est celle



**3. DES AMAS DE PROTÉINES TAU** apparaissent lorsque la maladie est déjà avancée et leur présence indique une démence grave. Ils apparaissent sous la forme de triangles noirs au microscope optique (à gauche) et de paires de filaments hélicoïdaux au microscope électronique (à droite).

qui donne naissance aux plaques amyloïdes qui perturbent les neurones.

Comment ce peptide de 42 acides aminés endommage-t-il les cellules nerveuses ? Il semble désorganiser la régulation du calcium : celui-ci pénétrerait par les membranes transpercées par le peptide bêta-amyloïde, ou bien, certains neurones qui dégénèrent entraîneraient la libération exacerbée de calcium dans les neurones cibles. Par ailleurs, il perturberait le fonctionnement des mitochondries (des éléments cellulaires qui produisent de l'énergie), qui libéreraient des radicaux oxygène, lesquels détérioreraient alors les protéines, les lipides et l'ADN. Enfin, ce peptide de 42 acides aminés libère des composés cellulaires, qui attirent des cellules immunitaires : la réaction inflammatoire locale endommage le tissu et renforce les méfaits du peptide. Malheureusement, les mécanismes restent partiels et n'expliquent pas encore toutes les étapes qui aboutissent à une démence.

## Les protéines tau

À la différence des plaques amyloïdes, les amas neurofibrillaires s'accumulent à l'intérieur des neurones. En 1963, à l'aide d'un microscope électronique, H. Kidd a montré que les amas sont des paires de filaments enroulés en hélice. Des analyses effectuées dans les années 1980 ont révélé que ces filaments sont constitués d'une protéine, la protéine tau. Elle se lie à une autre protéine, la tubuline, laquelle consti-

tue les microtubules. Ces structures tubulaires confèrent leur architecture aux cellules et participent au transport intracellulaire de diverses molécules et de constituants cellulaires, telles des vésicules et des mitochondries. Les microtubules se désagrègent rapidement en l'absence de la protéine tau.

L'association des protéines tau et de la tubuline est régulée par la phosphorylation des premières : plus elles portent de groupes phosphate, moins elles se lient aux microtubules. Dans la maladie d'Alzheimer, ces filaments anormalement phosphorylés ne remplissent plus leur rôle et s'accumulent dans le corps cellulaire et dans les ramifications des neurones, tandis que le fonctionnement des microtubules est perturbé jusqu'à entraîner la mort des cellules (voir l'illustration page 39).

Les amas anormaux de filaments ont longtemps été considérés comme une conséquence sans importance des mécanismes pathogènes. Toutefois, l'étude récente de la démence frontotemporale a remis en question cette idée reçue. Le cerveau de certains malades contient des dépôts de protéines tau. Comme dans la maladie d'Alzheimer, certaines formes de démence frontotemporale sont d'origine génétique. En 1998, Gerard Schellenberg, de l'Université de Washington, a identifié une mutation sur le gène *tau*, situé sur le chromosome 17. La présence d'une telle mutation atteste que la démence résulte parfois directement d'un fonctionnement anormal et d'une accumulation de protéines tau.

Ainsi, les amas neurofibrillaires font sans doute partie intégrante de la maladie d'Alzheimer, et ne sont pas un effet secondaire. Cette hypothèse est confirmée par le fait que plus les filaments anormaux sont nombreux, plus la démence est grave. Les mutations sur le gène *tau* modifieraient peut-être l'association des protéines tau avec la tubuline ou perturberaient les quantités de protéines tau synthétisées.

Des protéines tau s'accumuleraient, les microtubules cesseraient de fonctionner correctement et les mécanismes de transport cellulaire seraient perturbés. Les neurones ne transmettraient plus correctement les signaux électriques, ni les éléments nutritifs indispensables aux cellules. Les anomalies de la protéine bêta-amyloïde et du peptide déclenchent une série de réactions qui endommagent la protéine tau, laquelle lèse les neurones jusqu'à la démence.

## Des gènes et des mutations

La découverte de la composition des plaques et des amas, combinée aux indices génétiques, a fait notablement progresser la recherche dans ce domaine. Au moment où le gène codant la protéine bêta-amyloïde était localisé sur le chromosome 21, des études confirmaient que, dans certaines familles à risques, le chromosome 21 porte parfois une anomalie. Par ailleurs, les personnes atteintes du syndrome de Down (elles ont trois copies du chromosome 21 au lieu de