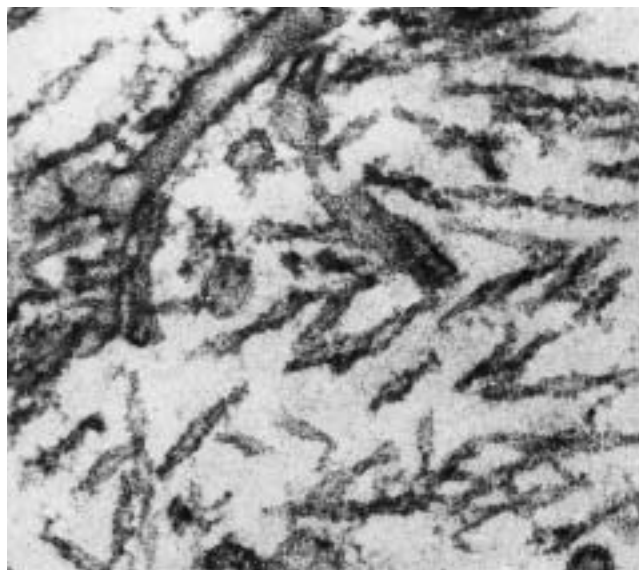
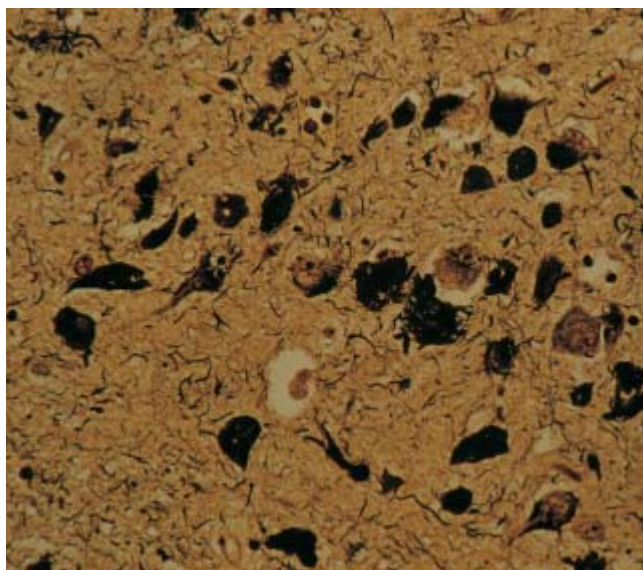




3. DES AMAS DE PROTÉINES TAU apparaissent lorsque la maladie est déjà avancée et leur présence indique une démence grave. Ils apparaissent sous la forme de triangles noirs au microscope optique (à gauche) et de paires de filaments hélicoïdaux au microscope électronique (à droite).

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