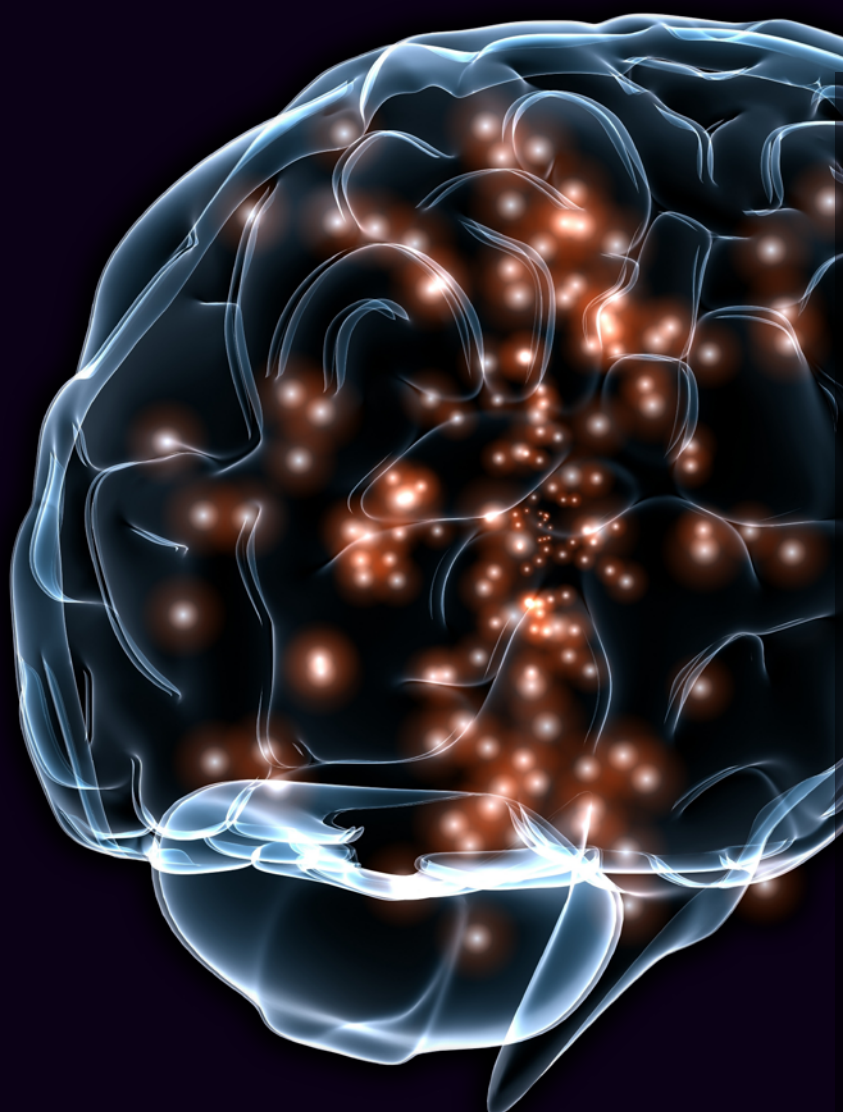


ALZHEIMER, PARKINSON, HUNTINGTON...

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

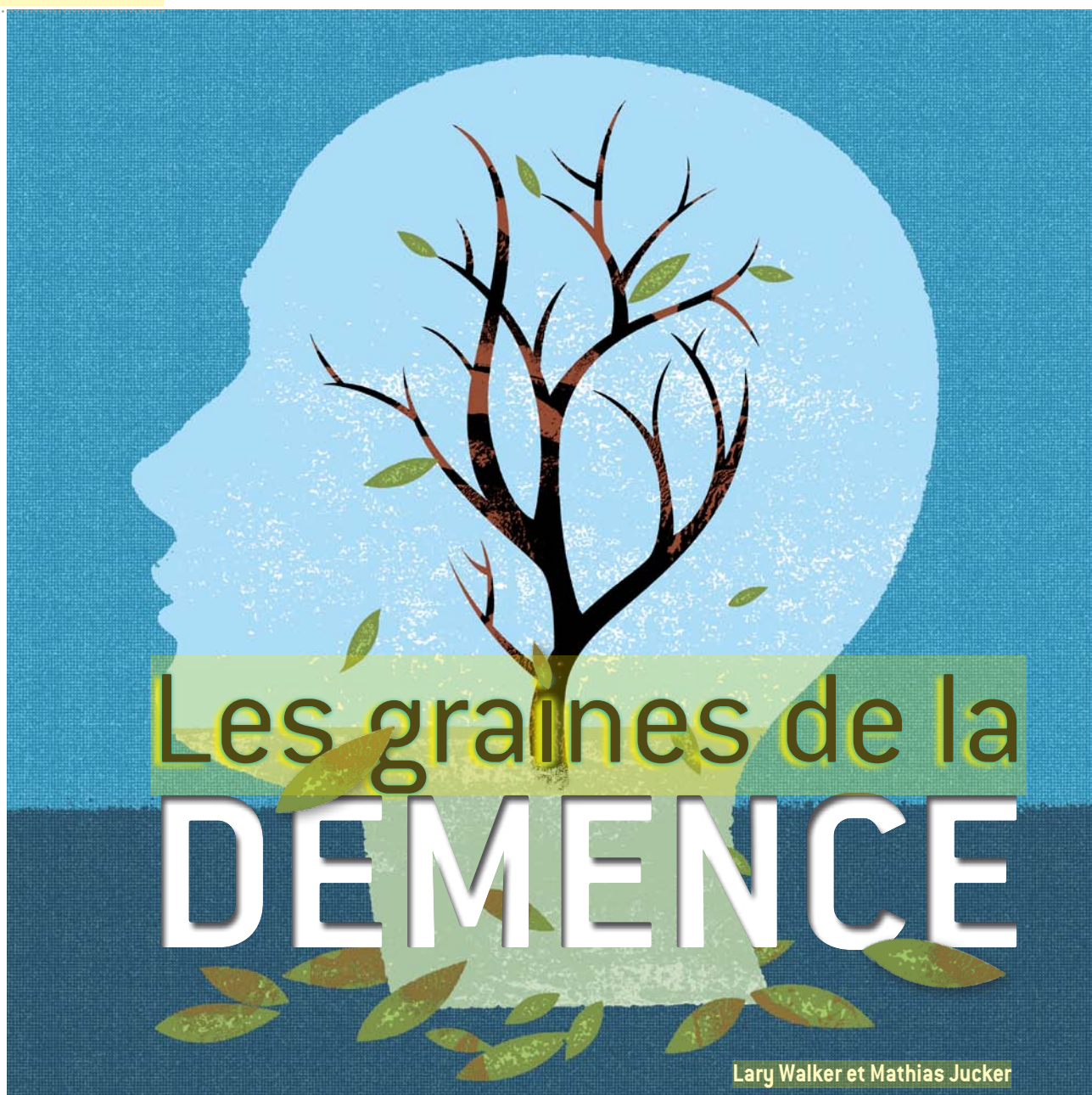


Les démences liées au vieillissement représentent aujourd'hui l'un des principaux enjeux de santé publique. Selon l'Organisation mondiale de la santé, 35,6 millions de personnes étaient atteintes d'une telle maladie dans le monde en 2010, dont 1,1 million en France. Et leur nombre devrait doubler tous 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