

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 demeurait 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