

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.

Synapse

Petits agrégats de peptide bêta-amyloïde

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.

Plaque sénile

Dendrite gonflée

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).

