

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

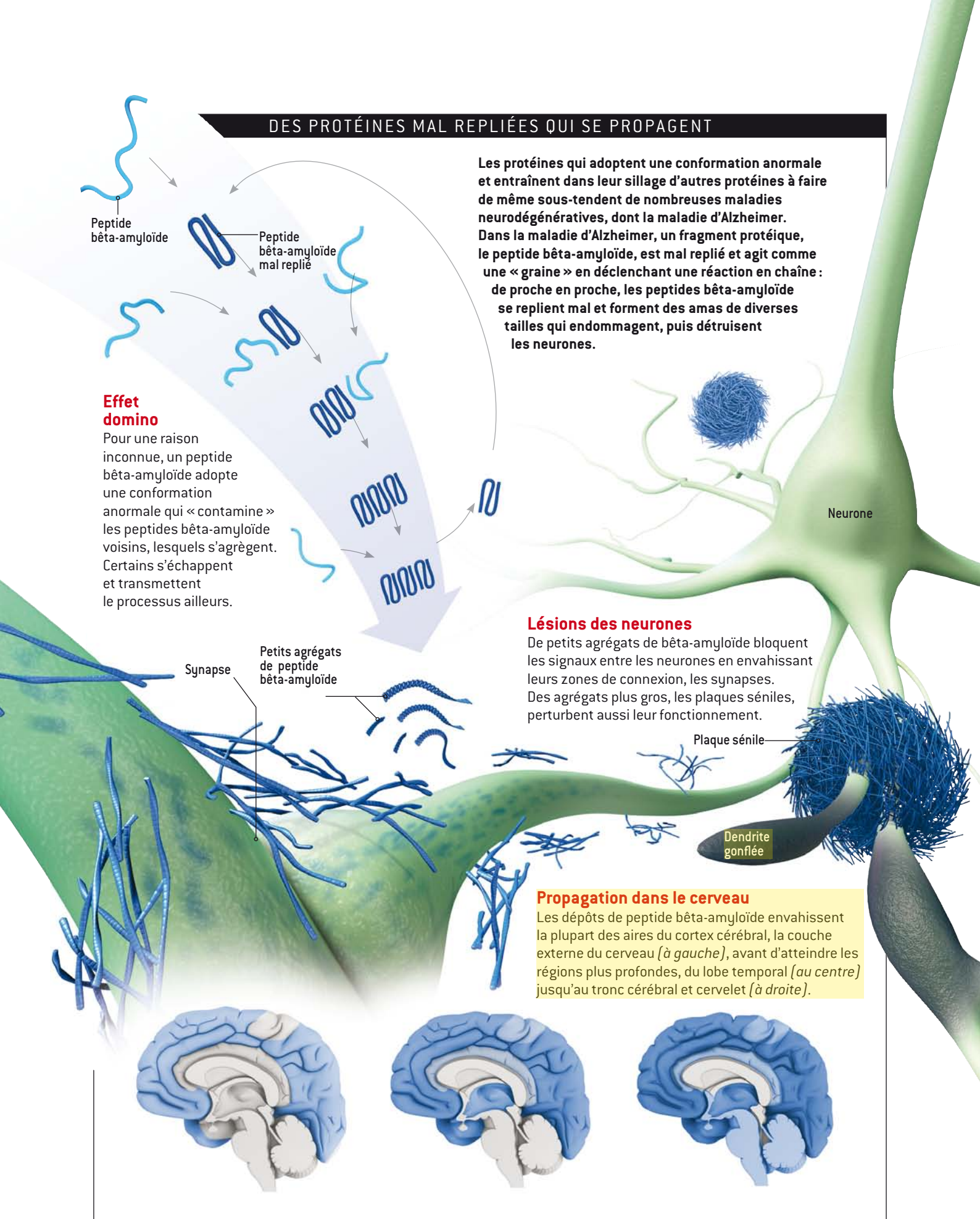
Pour une raison inconnue, un peptide bêta-amyloïde adopte une conformation anormale qui « contamine » les peptides bêta-amyloïde voisins, lesquels s'agrègent. Certains s'échappent et transmettent le processus ailleurs.

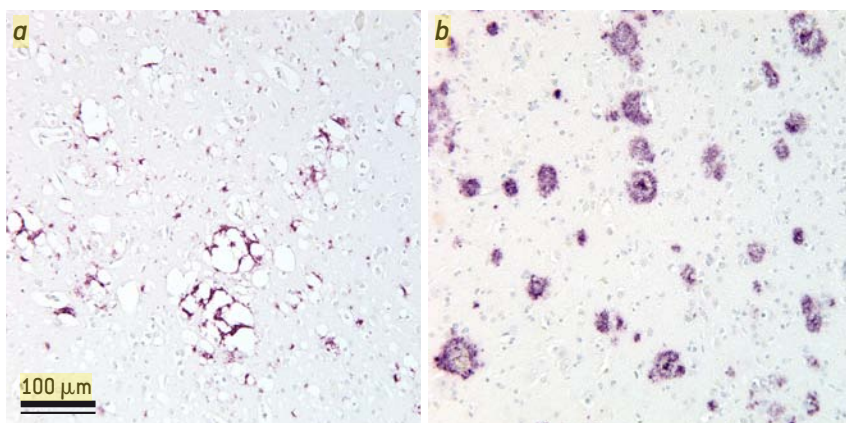
Lésions des neurones

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.

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).





1. LES MALADIES À PRIONS (a) et la maladie d'Alzheimer (b) sont caractérisées par une accumulation anormale de certaines protéines dans le cerveau. Sur une coupe du cerveau d'un patient décédé de la maladie de Creutzfeldt-Jakob, des agrégats de la protéine prion (en violet) sont associés à de vastes vacuoles (a). Une coupe du cerveau d'un patient décédé de la maladie d'Alzheimer montre la présence de nombreuses plaques de peptide bêta-amyloïde (b, en violet).

la maladie d'Alzheimer ou de patients contrôles décédés d'autres causes. Après élimination des débris les plus gros et dilution, nous avons injecté une infime quantité de l'extrait obtenu dans le cerveau de jeunes souris transgéniques.

Définir la graine bêta-amyloïde

Les résultats furent positifs. Trois à cinq mois plus tard, avant l'âge où, d'habitude, ces souris commencent à produire des agrégats amyloïdes, de tels agrégats sont apparus dans le cerveau des souris qui avaient reçu les extraits cérébraux des patients malades. Le degré de formation des agrégats était proportionnel à la quantité de peptide bêta-amyloïde dans l'extrait cérébral injecté et au temps d'incubation. En revanche, les extraits cérébraux sains n'entraînaient pas la formation d'agrégats amyloïdes chez les souris transgéniques.

Ces expériences montraient que le dépôt de peptide bêta-amyloïde peut être amorcé par des extraits cérébraux de patients atteints de la maladie d'Alzheimer. Toutefois, rien ne prouvait que le peptide bêta-amyloïde des extraits avait été le déclencheur. Pour lever cette incertitude, nous avons répondu à une série de questions. Tout d'abord, les dépôts de peptide bêta-amyloïde observés chez les souris n'étaient-ils pas simplement le matériau injecté ? La réponse fut non : une semaine après l'injection, on ne détectait aucune trace du peptide bêta-amyloïde

agrégé dans le cerveau. Les plaques ne sont devenues apparentes qu'après un mois ou plus.

Ensuite, se pouvait-il qu'un autre composant de l'extrait de cerveau humain ait stimulé la formation des plaques, par exemple un virus ? Nous avons exclu cette hypothèse en montrant que des extraits cérébraux de souris transgéniques âgées amorcent la formation de plaques tout aussi efficacement que des extraits cérébraux humains, à condition que ces échantillons contiennent des agrégats amyloïdes en quantité. De plus, les plaques ne pouvaient être juste une réponse à une lésion du cerveau de la souris, contractée lors de l'injection de l'extrait, car lorsque celui-ci ne provenait pas de patients atteints de la maladie d'Alzheimer, aucun agrégat amyloïde n'était détecté chez les souris transgéniques avant l'âge habituel de leur apparition.

Tous ces indices désignaient un coupable : le peptide bêta-amyloïde. Nous avons donc recherché une preuve plus directe de son implication. Pour cela, nous avons éliminé le peptide bêta-amyloïde des extraits cérébraux à l'aide d'anticorps spécifiques qui retiennent cette molécule sur des microbilles magnétiques. Résultat : les extraits issus des patients atteints de la maladie d'Alzheimer n'entraînaient plus la formation d'agrégats amyloïdes chez les souris. Pas plus que des extraits cérébraux dont nous avons déplié les protéines malformées (le peptide bêta-amyloïde, notamment) à l'aide d'un acide fort. Ainsi, nous avons confirmé notre hypothèse : le peptide bêta-amyloïde mal replié est bien le déclencheur du repliement anormal d'autres peptides bêta-amyloïde et de leur agrégation.

Une question, toutefois, restait ouverte : le peptide bêta-amyloïde mal replié était-il à lui seul la graine recherchée ? Si tel était le cas, il devait être possible de déclencher la formation de plaques en utilisant du peptide bêta-amyloïde seul, synthétisé et agrégé dans un tube à essai. Les études sur les prions avaient montré que l'ensemencement avec des protéines de synthèse constituait un défi, car le matériau de laboratoire peut différer de façon subtile, mais déterminante, de celui prélevé dans le cerveau. Néanmoins, nous avons tenté l'expérience : nous avons injecté diverses formes du peptide bêta-amyloïde de synthèse agrégé dans le cerveau de nos souris transgéniques, puis nous avons attendu la

BIBLIOGRAPHIE

M. Polymenidou et D. W. Cleveland, Prion-like spread of protein aggregates in neurodegeneration, *J. of Exp. Med.*, vol. 209, pp. 889-893, 2012.

M. Jucker et L. C. Walker, Pathogenic protein seeding in Alzheimer disease and other neurodegenerative disorders, *Annals in Neurology*, vol. 70, n° 4, pp. 532-540, 2011.

M. Wolfe, Pour oublier la maladie d'Alzheimer, *Pour la Science*, n° 346, pp. 60-66, 2006.

S. Prusiner, Les maladies à prions, *Pour la Science*, n° 209, pp. 42-50, 1995.