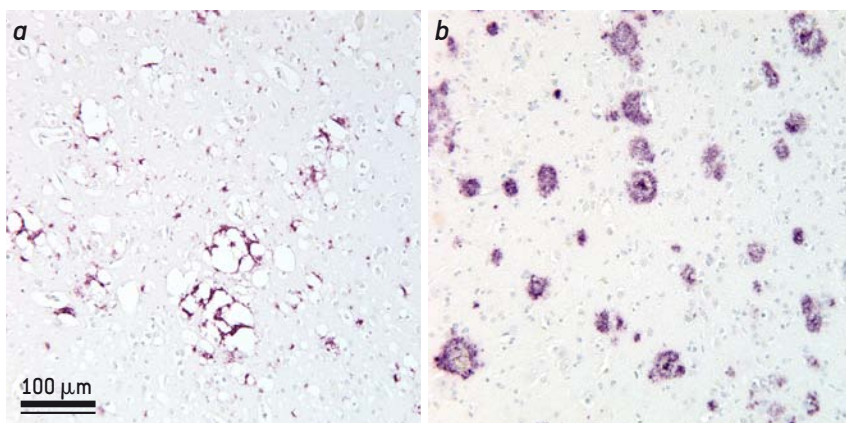




1. LES MALADIES À PRIONS (a) et la maladie d'Alzheimer (b) sont caractérisées par une accumulation anormale de certaines protéines dans le cerveau. Sur une coupe du cerveau d'un patient décédé de la maladie de Creutzfeldt-Jakob, des agrégats de la protéine prion (en violet) sont associés à de vastes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

fin de la période d'incubation habituelle de trois à cinq mois. Les résultats furent décevants : aucun « amorçage » de formation de plaques n'est apparu au bout de cette période. Récemment, cependant, S. Prusiner, Jan Stöhr, Kurt Giles et leurs collègues à l'Université de Californie, à San Francisco, ont injecté des fibres synthétiques de peptide bêta-amyloïde dans le cerveau de souris transgéniques produisant, comme les nôtres, la protéine APP. Après plus de six mois d'incubation, ces souris présentaient des dépôts de peptide bêta-amyloïde dans le cerveau. Bien que le résultat soit moins flagrant qu'avec les peptides bêta-amyloïde produits par l'homme, ces découvertes confortent l'idée que le peptide bêta-amyloïde agrégé, pur, à lui seul, en l'absence d'autres facteurs, est capable de déclencher la formation d'importants dépôts de peptide bêta-amyloïde dans le cerveau.

Plus récemment, nous nous sommes intéressés aux caractéristiques des graines de peptide bêta-amyloïde qui leur permettent de déclencher la formation d'agrégats protéiques dans le cerveau. Dans les

extraits cérébraux, la majeure partie des peptides bêta-amyloïde étant sous la forme de longues fibres insolubles, nous pensions que ces fibres seraient les graines les plus efficaces. Les résultats nous ont surpris.

Petites et grosses graines

Par centrifugation, nous avons séparé les extraits cérébraux en deux parties : au fond du tube se sont concentrés les éléments insolubles, principalement les fibres de peptide bêta-amyloïde ; au-dessus, formant un liquide clair, sont restées les formes solubles du peptide bêta-amyloïde, c'est-à-dire la forme mal repliée et non encore agrégée en fibres. Comme prévu, la majorité du peptide bêta-amyloïde a été retrouvé au fond du tube. Et injectée dans le cerveau de souris transgéniques, cette fraction entraînait l'agrégation du peptide bêta-amyloïde des souris aussi efficacement que l'extrait de cerveau entier. Mais injectée à son tour à d'autres souris, la partie soluble, elle aussi, a déclenché une

forte agrégation du peptide bêta-amyloïde des souris et la formation de plaques, alors qu'elle contenait moins d'un millième de la quantité du peptide bêta-amyloïde de la fraction insoluble.

Cette variabilité de la taille des graines de bêta-amyloïde est à la fois une bonne et une mauvaise nouvelle. La mauvaise nouvelle est que les petits assemblages solubles se déplacent plus facilement dans le cerveau que les longues fibres insolubles, et constituent ainsi des « graines » particulièrement efficaces. D'un autre côté, et c'est une bonne nouvelle, des expériences ont montré que l'enzyme protéinase-K, qui a peu d'effets sur les fibres de peptide bêta-amyloïde, détruit facilement les petits assemblages solubles. Cette sensibilité à cette enzyme suggère que des traitements à base de protéinase-K pourraient éliminer les graines solubles. En outre, étant solubles, ces petites graines devraient être détectables dans les fluides corporels et ainsi servir de sentinelles pour un diagnostic précoce de la maladie d'Alzheimer, bien avant l'apparition des symptômes ;

L'INCROYABLE RECORD DE FELIX BAUMGARTNER



Toutes les coulisses du fantastique exploité !
SPACE DIVE revient avec des images inédites
sur les 5 années de préparation qui ont permis
à Felix Baumgartner d'entrer dans la légende.



LE DOCUMENTAIRE ÉVÉNEMENT PRODUIT
PAR LA BBC ET NATIONAL GEOGRAPHIC

DÉJÀ DISPONIBLE EN DVD



Rejoignez Showshank Films sur

facebook