

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.



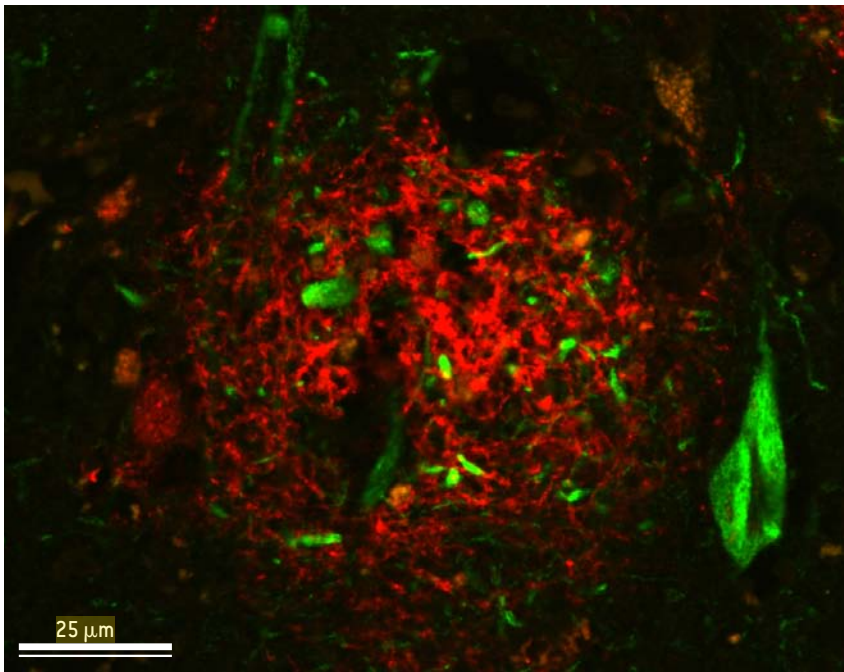
LE DOCUMENTAIRE ÉVÉNEMENT PRODUIT
PAR LA BBC ET NATIONAL GEOGRAPHIC

DÉJÀ DISPONIBLE EN DVD



Rejoignez Showshank Films sur

facebook



2. LES DEUX PRINCIPALES LÉSIONS qui caractérisent la maladie d'Alzheimer sont les agrégats de bêta-amyloïde (*en rouge*) et les enchevêtrements de neurofibrilles de protéine tau (*en vert*), ici observés en microscopie à fluorescence. À droite, le corps cellulaire d'un neurone est envahi de protéine tau agrégée. Les taches vertes parmi les agrégats amyloïdes sont des prolongements neuronaux envahis de protéine tau agrégée.

la propagation dans le cerveau semblant commencer dès les tout premiers stades de la maladie, détecter et neutraliser les petites graines de peptide bêta-amyloïde très tôt dans l'évolution de la maladie pourrait empêcher la propagation des lésions cérébrales et de la démence.

Les agrégats de protéines : parfois bénéfiques ?

Il est rare qu'un mécanisme efficace ne soit pas exploité sous différentes formes dans la nature. L'agrégation de protéines amorcée par des «graines» ne fait pas exception. Ce mécanisme apparaît non seulement dans certaines maladies, mais aussi dans des processus bénéfiques. Dans les années 1990, par exemple, Reed Wickner, de l'Institut de santé américain, a proposé que certaines protéines fongiques contribuent, par un tel mécanisme, à la survie des cellules, ce que confirment actuellement de nombreux laboratoires. En outre, selon Susan Lindquist, de l'Institut de technologie du Massachusetts, et Eric Kandel, de l'Université Columbia, la propagation «façon prion» de protéines spécifiques stabiliserait

les circuits neuronaux, favorisant ainsi la persistance de la mémoire.

Pour l'heure, les recherches se concentrent sur le rôle de ce mécanisme dans les maladies. De telles agrégations de protéines sont impliquées dans de nombreuses maladies neurodégénératives : la maladie de Parkinson (la protéine impliquée est l'alpha-synucléine), la sclérose latérale amyotrophique (deux protéines s'agrègent : la superoxyde dismutase-1 et la TDP-43), la démence fronto-temporale (impliquant aussi la protéine TDP-43), la maladie de Huntington (la protéine agrégée est la huntingtine) et les tauopathies, nom générique donné aux maladies caractérisées par l'agrégation de la protéine tau. En outre, des agrégats protéiques ont été détectés dans beaucoup d'autres maladies neurodégénératives, pour lesquelles on doit encore déterminer si ces agrégats se propagent selon le même mode que les prions.

Des mécanismes commencent à être mis en évidence. Récemment, des biologistes ont découvert que certaines protéines impliquées dans la régulation des gènes comportent un domaine semblable à un prion – c'est-à-dire une chaîne d'acides aminés (les constituants de base des protéines) qui, au voisinage de molécules lui ressemblant, leur confère une

structure similaire. Par leur nature même, ces protéines ont tendance à s'agréger – une tendance qui peut être amplifiée par certaines mutations. Selon Paul Taylor, de l'Hôpital de recherche pour enfants St. Jude à Memphis, James Shorter, de l'Université de Pennsylvanie et leurs collègues, de telles mutations dans les domaines «de type prion» des protéines hnRNP A2B1 et hnRNP A1 seraient une cause de la protéinopathie multisystème, une maladie complexe qui touche le système nerveux, les muscles et les os.

Enfin, on s'aperçoit que l'ensemencement protéique pathogène n'est pas propre au système nerveux. Il a été mis en évidence dans d'autres types de maladies, avec d'autres protéines – et la gamme des maladies se propageant selon ce principe devrait encore s'étendre.

Pour développer de nouvelles thérapies, il s'agit à présent d'établir comment des protéines mal repliées perturbent les cellules et les tissus ; cette information aiderait peut-être sinon à stopper leur agrégation, du moins à limiter les dégâts causés. Les recherches montrent que des protéines agrégées peuvent endommager les cellules de multiples façons : interactions toxiques avec les constituants cellulaires, séquestration de protéines normales loin de leurs sites d'action, etc. Nous devons aussi comprendre plus précisément comment des protéines pathogènes apparaissent et s'altèrent, et les conditions sous lesquelles elles se replient mal et deviennent des graines pathogènes. La façon dont les cellules absorbent, transportent et libèrent ces graines est aussi un élément clé de la progression des maladies associées. Enfin, une question cruciale reste ouverte : pourquoi vieillir augmente-t-il de façon si drastique le risque de développer des maladies neurodégénératives ?

Les preuves sont là : un simple changement de conformation peut transformer une protéine «amie» en dangereuse ennemie. Lors de sa conférence Nobel en 1997, S. Prusiner prédisait que les processus fondamentaux de propagation des prions seraient retrouvés dans d'autres maladies dégénératives. La dernière décennie en a apporté la confirmation : l'agrégation de protéines toxiques de type prion serait à l'origine de certaines des maladies les plus redoutées du grand âge. Elle fournit en même temps une nouvelle façon de penser ces maladies, d'où émergera peut-être le moyen d'en ralentir la progression. ■