

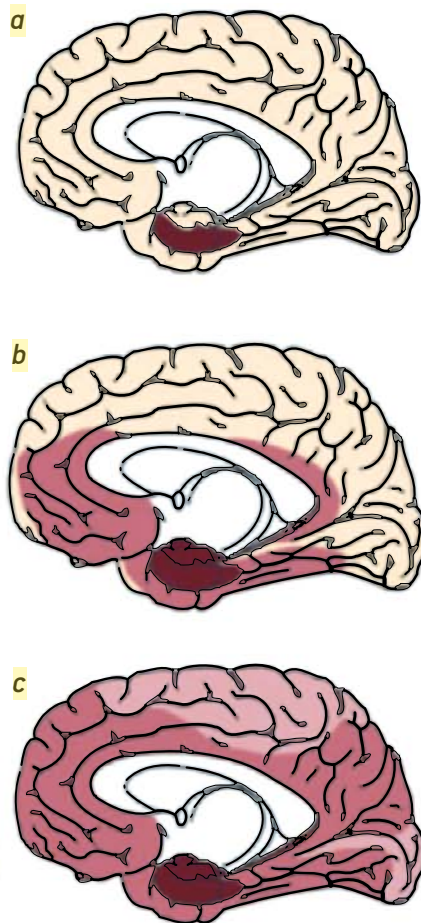
microtubules. Juste après leur synthèse, les protéines tau subissent des modifications. Notamment, elles sont phosphorylées : des enzymes ajoutent un groupe phosphate à certains de leurs acides aminés. Il existe 85 sites potentiels de phosphorylation sur la protéine tau, soit environ 20 pour cent de la protéine. Cette phosphorylation de tau régule sa liaison aux microtubules : les protéines tau phosphorylées déstabilisent les microtubules et entraînent leur dépolymérisation et, inversement, les protéines tau déphosphorylées les stabilisent.

Dans un neurone, les microtubules servent au transport de vésicules et de molécules le long des axones. Ce matériel biologique approvisionne selon les besoins les différentes régions du neurone, notamment les synapses, zones de connexion entre les neurones. Ainsi, en régulant la stabilité des microtubules *via* la phosphorylation des protéines tau, le neurone contrôlerait le remodelage des synapses. Cette plasticité synaptique est une activité essentielle dans les processus mnésiques et l'établissement des réseaux neuronaux.

Six isoformes de tau

Dans la maladie d'Alzheimer, les six isoformes de la protéine tau s'agrègent dans les neurones sous forme de filaments appariés en hélice. L'analyse de ces filaments montre que les protéines tau y sont trop phosphorylées. Ainsi, on a émis l'hypothèse que cette hyperphosphorylation de la protéine tau entraîne la dépolymérisation des microtubules et une perturbation du transport dans les axones. Depuis, les neurobiologistes ont montré que la phosphorylation anormale des protéines tau est une caractéristique commune à toutes les tauopathies et pourrait expliquer le dysfonctionnement neuronal associé.

Toutefois, l'analyse biochimique des agrégats de tau dans les différentes tauopathies a aussi montré d'importantes variations, d'une maladie à l'autre, dans la nature des isoformes agrégées. Dans la maladie de Steele-Richardson (un syndrome parkinsonien progressif entraînant une perte d'équilibre, de vue, de mobilité, de déglutition et de la parole), seules les isoformes à quatre domaines de liaison aux microtubules s'agrègent. Les amas s'accumulent dans le cortex moteur et le néocortex associatif, en particulier frontal, deux régions du cortex cérébral, la



2. PROGRESSION SPATIO-TEMPORELLE des agrégats de la protéine tau dans la maladie d'Alzheimer. Les lésions liées à l'agrégation de tau sont d'abord observées dans la région entorhinale et l'hippocampe [a], puis dans le néocortex temporal [b]. Elles s'étendent ensuite dans tout le néocortex associatif [c].

substance grise périphérique de chaque hémisphère.

À l'inverse, dans une forme rare de démence frontotemporale, la maladie de Pick, qui conduit à une atrophie des lobes frontotemporaux, seules s'agrègent les isoformes de la protéine tau à trois domaines de liaison aux microtubules. Ces variants sont essentiellement présents dans les régions frontotemporales et la formation hippocampique. Les protéines tau s'agrègent en structures pathologiques, les corps de Pick. Ces amas sphériques sont principalement localisés dans les petits neurones du néocortex et les neurones granulaires du gyrus denté de l'hippocampe.

Ces différences entre les maladies suggèrent que les sous-populations de neurones n'expriment pas toutes les mêmes isoformes de la protéine tau. Ainsi, les neurones concernés dans la maladie de Pick sont ceux qui n'expriment que les isoformes de tau à trois domaines de liaison aux microtubules. Par extension, il a été suggéré que les neurones atteints dans la maladie de Steele-Richardson sont certains neurones pyramidaux du néocortex associatif, qui n'exprimeraient que les isoformes à quatre domaines de liaison aux microtubules. Et les neurones qui dégénèrent dans la maladie d'Alzheimer sont principalement les grands neurones pyramidaux du néocortex associatif, lesquels exprimeraient les six isoformes de la protéine tau.

Les tauopathies : de multiples origines

L'étude des agrégats a ainsi permis de définir la signature de chaque tauopathie : chacune est caractérisée par la formation et l'hyperphosphorylation de certaines isoformes de la protéine tau, associées à des sous-populations neuronales particulières. Pourquoi et comment ces agrégats se forment-ils et se propagent-ils de neurone en neurone ? Diverses causes ont été répertoriées (voir la figure 3).

Des tauopathies peuvent apparaître après un traumatisme crânien : plusieurs boxeurs, joueurs de foot et de hockey ont développé de telles démences à la suite de chocs répétés reçus durant les matchs. Des éléments pathogènes extérieurs ont aussi provoqué des tauopathies : parmi les victimes de la grippe espagnole, plusieurs ont développé un syndrome parkinsonien