

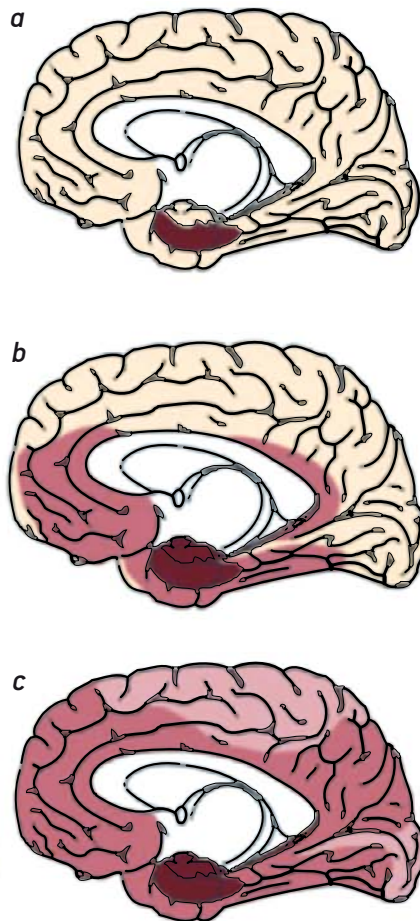
microtubules. Juste après leur synthèse, les protéines tau subissent des modifications. Notamment, elles sont phosphorylées : des enzymes ajoutent un groupe phosphate à certains de leurs acides aminés. Il existe 85 sites potentiels de phosphorylation sur la protéine tau, soit environ 20 pour cent de 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

lié à des agrégats de tau qui pourrait avoir été provoqué par une infection des neurones par le virus. Et la maladie de Guam, une paralysie musculaire progressive qui touche principalement les habitants de l'île de Guam, dans le Pacifique, serait due à des toxines présentes sur l'île.

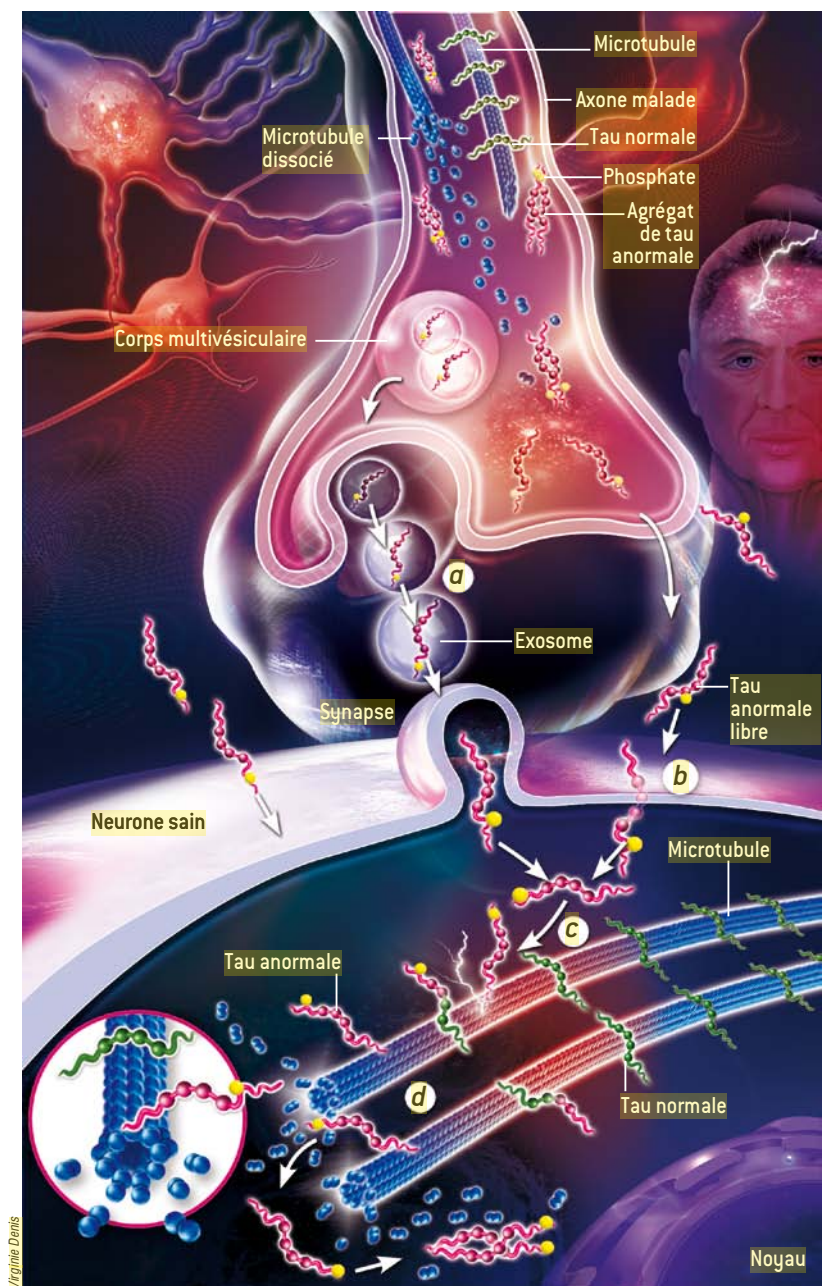
Plusieurs formes de tauopathie, enfin, sont liées à une modification génétique directe sur le gène de tau, telle une mutation, ou indirecte sur d'autres gènes, avec pour conséquences un dérèglement du métabolisme qui perturbe le fonctionnement des neurones ou un épissage alternatif anormal de l'ARN de tau (l'intermédiaire entre le gène et la protéine). L'épissage alternatif est le mécanisme qui permet aux cellules de produire différentes protéines – les isoformes de tau, par exemple – à partir d'un même gène : certaines parties du gène, nommées exons, sont traduites ou non en acides aminés, et la perturbation de l'épissage modifie l'équilibre entre les différentes isoformes produites.

Des démences liées à une mutation génétique

Les démences frontotemporales avec syndrome parkinsonien lié au chromosome 17 (FTDP-17) font partie de ces tauopathies liées à une modification génétique. Cette dénomination regroupe des pathologies neurodégénératives aux caractéristiques cliniques et neuropathologiques variées. Les seuls points communs entre les patients des différentes familles semblent être l'existence d'une démence de type frontal et la présence d'une mutation sur le gène des protéines tau.

Actuellement, une cinquantaine de mutations différentes ont été mises en évidence chez les patients atteints d'une FTDP-17. Celles-ci sont de deux sortes. Un premier groupe de mutations, toutes situées dans le domaine de liaison aux microtubules de la protéine tau ou à proximité immédiate, modifient la capacité de liaison des protéines tau aux microtubules. Les mutations du deuxième groupe sont situées sur une partie non codante du gène de tau, mais proches du site d'épissage de l'exon 10, l'exon qui code le domaine de liaison aux microtubules absent chez certaines isoformes. Ces mutations ont pour effet de modifier l'épissage de cet

LA PROPAGATION DE LA PROTÉINE TAU ANORMALE



Virginie Denis

Les maladies neurodégénératives rassemblées sous le nom de tauopathies présentent toutes une accumulation de formes anormales de la protéine tau, mal repliées et hyperphosphorylées (augmentation du nombre de phosphates associés). La protéine tau anormale se propagerait de neurone en neurone. Dans le neurone contaminé (*en haut*), des protéines tau anormales ou des agrégats de cette protéine seraient internalisés dans de grosses vésicules, les corps multivésiculaires, par invagination de petites vésicules, les exosomes. Les corps multivésiculaires transportent les exosomes vers la synapse, où ils les libèrent en fusionnant avec la membrane du neurone. Les exosomes libèrent à leur tour leur contenu, dont la protéine tau anormale, dans le neurone postsynaptique sain (*a*). Selon une autre hypothèse, des protéines tau anormales libres traverseraient directement la synapse par un mécanisme inconnu (*b*).

Dans le neurone sain (*en bas*), de proche en proche, la protéine tau anormale introduite provoquerait la phosphorylation et l'agrégation des protéines tau locales à la façon des prions (*c*). Les protéines tau anormales n'étant plus associées aux microtubules, elles déstabiliseraient ces longs filaments, entraînant leur dépolymérisation (*d*).

Origine traumatique	Origine infectieuse	Origine toxique	Origine génétique directe	Origine génétique indirecte
Démence pugilistique ou démence du boxeur et les encéphalites chroniques traumatiques (CST) Syndrome démentiel progressif lié à des traumatismes crâniens répétés. Fréquent chez les boxeurs et les joueurs de hockey et de football américain.	Syndrôme parkinsonien postencéphalitique (PEP) Syndrome parkinsonien, dystonie, épisodes délirants, troubles démentiels causés par le virus de la grippe espagnole.	Syndrôme parkinsonien atypique de Guadeloupe Rigidité axiale, perte d'équilibre, déclin cognitif, liés à la consommation régulière de thé et de fruits de plantes tropicales locales contenant des toxines alcaloïdes.	Démence frontotemporale avec syndrome parkinsonien liée au chromosome 17 (FTDP-17) Troubles neuropsychologiques avec syndrome parkinsonien, liés à des mutations sur le gène de tau.	Dystrophie myotonique de type 1 (DM1) ou maladie de Steinert Faiblesse musculaire, cataracte, parfois troubles cardiaques, insuffisance respiratoire et retard mental, liés à la répétition de motifs dans le gène de l'enzyme DMPK, impliqué dans l'épissage de tau.
Autisme avec comportement auto-agressif syndrome démentiel progressif lié à des traumatismes crâniens répétés que s'infligent certaines personnes autistes lors de crises.	Panencéphalite sclérosante subaiguë (SSPE) ou maladie de Van Bogaert Détérioration neuropsychologique progressive causée par le virus de la rougeole et autres virus de ce type.	Syndrôme de Guam Complexe Parkinson-sclérose latérale amyotrophique-démence qui frappe les habitants de l'île de Guam, dans le Pacifique Sud, peut-être liée à une toxine contenue dans une plante locale.	Microduplication du gène MAPT dans de rares démences frontotemporales.	Maladie de Niemann-Pick de type C Maladie génétique liée à des mutations du gène NPC1, impliqué dans le transport des lipides dans les cellules. Ces mutations entraînent l'accumulation de cholestérol dans le foie et la rate ainsi que de lipides dans les neurones. Les patients présentent des dégénérescences neurofibrillaires.

3. QUELQUES EXEMPLES DE TAUOPATHIES associés aux diverses causes répertoriées de ces pathologies.

■ LES AUTEURS

Simon DUJARDIN, Laetitia TROQUIER et Morvane COLIN travaillent dans l'Unité INSERM U837 Alzheimer & Tauopathies à Lille, que Luc BUÉE dirige.

■ BIBLIOGRAPHIE

R. Cailliez et al., *Lentiviral delivery of the human wild-type tau protein mediates a slow and progressive neurodegenerative tau pathology in the rat brain*, *Mol. Ther.*, 2013
doi: 10.1038/mt.2013.66.

L. C. Walker et al., *Mechanisms of protein seeding in neurodegenerative diseases*, *JAMA Neurol.*, vol. 70, pp. 304-310, 2013

H. Rosenmann, *Immunotherapy for targeting tau pathology in Alzheimer's disease and tauopathies*, *Curr. Alzheimer Res.*, vol. 10, pp. 217-28, 2013.

Alzheimer. *Vivre avec la maladie et la comprendre*, *L'Essentiel Cerveau&Psycho*, février 2013.

L. Buée et al., *Tau protein isoforms, phosphorylation and role in neurodegenerative disorders*, *Brain Res. Brain Res. Rev.*, vol. 33, pp. 95-130, 2000.

exon, et donc de changer la proportion des isoformes à quatre domaines de liaison *versus* celles à trois domaines de liaison.

Un changement dans l'équilibre des isoformes de tau à trois ou quatre domaines de liaison aux microtubules pourrait expliquer qu'un excès de certaines isoformes conduise à un dysfonctionnement cellulaire et à une phosphorylation anormale. Le lien direct de ces causes avec la formation des agrégats est encore obscur. Néanmoins, il a été observé qu'en condition pathologique, la conformation de la protéine tau change, ce qui entraîne son agrégation. Ce changement de conformation est associé à une hyperphosphorylation (augmentation du nombre de sites phosphorylés ou du nombre de protéines phosphorylées) et à une phosphorylation anormale (phosphorylation de certains sites qui ne le sont pas habituellement) des isoformes de la protéine tau.

Il n'en reste pas moins que la cause de l'agrégation de la protéine tau reste un mystère. Récemment, certains neurobiologistes ont émis l'hypothèse que la cellule formerait ces agrégats pour se protéger d'espèces très toxiques de la protéine tau : les oligomères – des complexes solubles de plusieurs protéines.

Un autre point essentiel doit être éclairci. Dans certaines tauopathies sporadiques telles que la maladie d'Alzheimer, la maladie

de Steele-Richardson et la démence à grains argyrophiles (des agrégats fusiformes de tau), l'agrégation de tau suit une progression spatio-temporelle. Comment ces maladies se propagent-elles dans le cerveau ? Dans les phases précoces de la maladie d'Alzheimer, quand le patient n'a pas de trouble cognitif, l'agrégation est observée dans le cortex entorhinal et l'hippocampe. Puis les agrégats se répandent dans le néocortex temporal. Les premiers symptômes cliniques de la pathologie (troubles cognitifs, changements subtils du comportement) apparaissent à ce stade. Enfin, les lésions s'étendent dans tout le néocortex associatif, y compris les régions frontales, pariétales et occipitales (voir la figure 2).

Une propagation de type prion

Ces stades de la pathologie sont établis et caractérisés depuis plusieurs années, mais les mécanismes inhérents à cette progression spatio-temporelle restent inconnus. Mais une série d'études a conduit à formuler l'hypothèse suivante : les tauopathies ressembleraient à des maladies à prions. Comme la maladie de Creutzfeldt-Jakob, elles seraient liées à la propagation de protéines anormales (ici tau) d'un neurone à un autre, puis d'une population neuronale à une autre. De proche en proche, les pro-