

isoformes de la protéine. En outre, certaines approches sont développées pour stabiliser les microtubules. Enfin, l'idée émergente du caractère propagateur de la protéine tau ouvre la voie à des traitements souvent réservés aux protéines extracellulaires, telle l'immunothérapie.

Trois approches sont envisagées pour empêcher l'hyperphosphorylation de la protéine tau. La première consiste à utiliser des inhibiteurs de certaines enzymes – des kinases – impliquées dans la phosphorylation de tau. La kinase la plus étudiée dans ce contexte est GSK3. Plusieurs classes d'inhibiteurs de cette kinase ont été testées, parmi lesquelles le chlorure de lithium, les thiazoles, les thiadiazolidinones, les maleimides, les paullones ou encore les indirubines. Le chlorure de lithium, inhibiteur non spécifique de GSK3, réduit la phosphorylation de tau et son agrégation *in vivo*. Il est actuellement en essai clinique de phase II, et les premiers résultats indiquent une amélioration des capacités cognitives chez les patients traités.

Plus récemment, administré à des souris produisant la protéine tau humaine, un nouvel inhibiteur de GSK3, le *Tideglusib*, a permis de réduire la phosphorylation de tau et d'améliorer les capacités cognitives des animaux. Ce composé est actuellement

en essai clinique de phase II. Des agents non sélectifs tels que SRN-003-556 (*Sirenade Pharmaceuticals*) réduisent aussi la phosphorylation de tau et améliorent les déficits moteurs chez des souris transgéniques.

La deuxième approche cible une autre famille d'enzymes impliquées dans la phosphorylation de tau, les phosphatases. En 2011, Michael Voronkov et ses collègues, dans le New Jersey aux États-Unis, ont augmenté l'activité de l'une d'elles, la PP2A, et ont ainsi diminué la phosphorylation de la protéine tau chez des rats.

La dernière approche consiste à moduler la glycosylation, c'est-à-dire l'ajout d'un sucre à la protéine tau. En effet, la présence de ces sucres sur certains sites diminue la phosphorylation. Ainsi, un traitement avec du *Tiamet-G*, qui augmente la glycosylation, a permis de réduire la phosphorylation de tau dans des cultures cellulaires et chez des rats.

Diminuer l'agrégation de tau

Bien que les agrégats de tau ne soient plus considérés comme les seules formes toxiques de la protéine – la protéine tau hyperphosphorylée libre serait aussi délétère –, ils perturbent le fonctionnement des

cellules, notamment en séquestrant des protéines. Plusieurs molécules diminuent l'agrégation de tau. Le premier composé identifié comme tel, le bleu de méthylène (de la classe des phénothiazines, connu sous le nom de *Rember™*), est particulièrement prometteur. En 2009, un essai clinique de phase II a montré que cette molécule améliore les fonctions cognitives des patients traités. Un essai clinique en phase III est actuellement en cours avec une nouvelle formulation du bleu de méthylène. Les biologistes doivent aussi vérifier que cette approche par dissolution des agrégats de tau n'entraîne pas la libération d'espèces solubles potentiellement plus toxiques.

Incapable de remplir son rôle stabilisateur des microtubules, la protéine tau pathogène participerait à la dégénérescence neuronale en provoquant la dépolymérisation de ces rails et, par là-même, un déficit de transport axonal. Cette hypothèse a conduit plusieurs équipes à étudier les effets de molécules qui stabilisent les microtubules. Le *paclitaxel* et d'autres dérivés du taxol, des anticancéreux, ont permis de rétablir le transport axonal en augmentant la stabilité des microtubules *in vivo*.

Toutefois, le *paclitaxel* et la plupart des dérivés du taxol traversent difficilement la

Une tauopathie génétique : la dystrophie myotonique de type I

La dystrophie myotonique de type I ou maladie de Steinert est l'une des rares tauopathies pour lesquelles on ait compris la cascade d'événements qui relient la cause de la maladie à ses caractéristiques, en particulier l'accumulation de protéines tau anormales. Une mutation est à l'origine de cette maladie génétique rare qui atteint les muscles, le cerveau et de nombreux autres organes et systèmes biologiques.

Cette mutation se situe dans la région non codante du gène d'une enzyme nommée DMPK. L'ARN produit à partir du gène *DMPK* muté – l'intermédiaire qui, normalement, est traduit en l'enzyme DMPK – est rendu toxique par la mutation. Il s'accumule dans le noyau et forme, avec des protéines, des inclusions nucléaires. Les protéines séquestrées ne remplissent plus leur fonction, en particulier celle de réguler un mécanisme moléculaire

essentiel à la diversification des protéines exprimées, l'épissage alternatif.

L'épissage alternatif, qui permet de produire différentes protéines à partir d'un gène unique en omettant certaines régions de l'ARN (la molécule intermédiaire à partir de laquelle sera synthétisée la protéine), est un mécanisme finement régulé lors du développement ou selon les tissus. Il conduit à la sélection alternative de petites séquences qui seront incluses ou pas dans la séquence de l'ARN qui sera finalement traduite. Dans la dystrophie myotonique, la dérégulation de l'épissage alternatif modifie les séquences sélectionnées, si bien que l'organisme produit plusieurs protéines d'ordinaire exprimées seulement pendant le stade fœtal.

Cette transformation contribue à expliquer l'atteinte de plusieurs organes. Le changement qui touche le récepteur à l'insuline serait la cause du

diabète de type II associé à la maladie. Celui de la troponine T cardiaque expliquerait l'arythmie cardiaque. L'expression de l'isoforme fœtale de l'amphiphysine 2 / Bin 1, une protéine essentielle à la structuration des fibres musculaires, est probablement responsable de la faiblesse musculaire. Et la myotonie est due à la perte de l'expression du canal chlore CLC-1.

La protéine tau, quant à elle, perd sa diversité : seule une isoforme est produite, la plus petite. Cette perturbation de l'épissage alternatif de tau, associée à celle d'autres protéines du cerveau (le précurseur du peptide bêta-amyloïde, l'autre protéine qui s'agrège dans la maladie d'Alzheimer, ou le récepteur NMDA, impliqué dans les échanges moléculaires entre neurones), contribue certainement au développement de la dégénérescence neurofibrillaire et aux atteintes des fonctions cognitives chez l'adulte porteur de la maladie.

Un autre mécanisme, découvert récemment, pourrait contribuer à la physiopathologie de la dystrophie myotonique de type I. L'ARN produit à partir du gène *DMPK* muté contient plus de 50 fois le même motif (motif CUG), alors qu'il apparaît moins de 25 fois dans l'ARN sain. Par erreur, la machinerie de traduction reconnaît ces motifs et les traduit en un peptide non fonctionnel (une polyamine). Les peptides ainsi produits s'accumulent et forment des agrégats toxiques. Le lien avec les agrégats de tau, s'il existe, demeure inconnu.

De fait, de plus en plus d'études suggèrent que l'altération du métabolisme des ARN joue un rôle non négligeable dans de nombreuses pathologies humaines.

Nicolas Sergeant
Directeur de recherche INSERM
UMR 837, à Lille