

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. Ils s'accumulent dans le noyau et forment, 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'amylophosphine 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

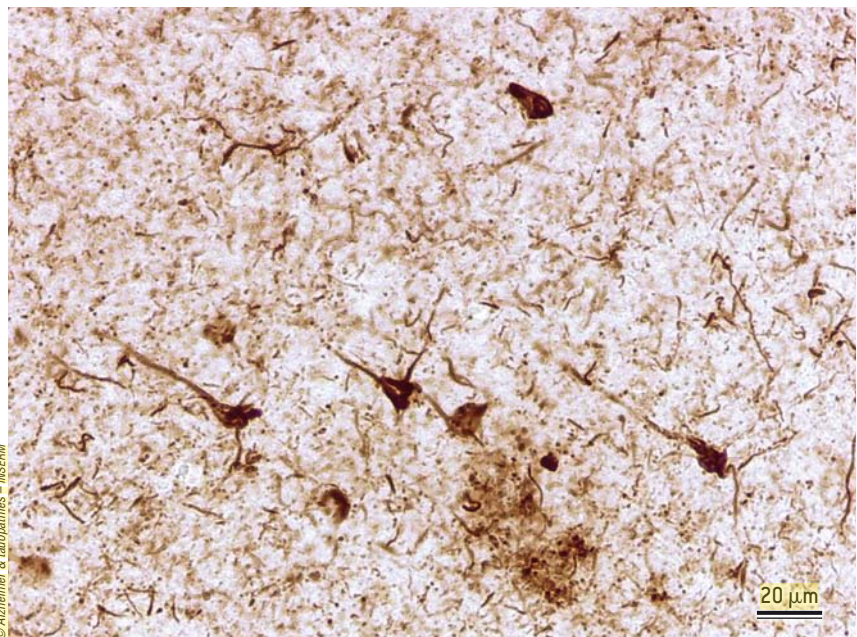
barrière hémato-encéphalique qui entoure le système nerveux central, et leur utilisation dans le traitement des cancers a parfois provoqué des lésions nerveuses périphériques. Depuis 2012, de nouveaux composés proches du taxol sont étudiés pour pallier ces difficultés. L'épothilone D notamment, en cours d'essai clinique, traverse la barrière hémato-encéphalique, augmente la densité des microtubules et améliore les capacités cognitives chez l'homme.

Une autre molécule envisagée est le peptide synthétique NAPVSIQ, qui se lie à la tubuline. Utilisée dans plusieurs modèles animaux, elle stabilise les microtubules et améliore les performances cognitives. En 2009, un essai clinique de phase II a montré l'efficacité de ce peptide, administré par le nez à des patients à un stade modéré de la maladie d'Alzheimer.

Une autre approche consiste à augmenter la dégradation des protéines tau mal repliées. Pour ce faire, on module l'activité d'une protéine impliquée dans la dégradation des protéines tau anormales : la protéine Hsp90. Un des rôles de cette protéine « chaperonne » est de détecter les protéines anormales et de les adresser aux lysosomes, des compartiments où elles seront dégradées. Ce mécanisme, dit d'autophagie médiée par les chaperonnes, contrôle notamment le repliement de tau et prépare les protéines anormales pour leur dégradation. Toutefois, il semble ne fonctionner que tant que celles-ci ne sont pas trop nombreuses. En effet, plusieurs équipes ont montré que, dans des modèles *in vitro* et *in vivo* de tauopathies, des inhibiteurs de Hsp90 diminuent la quantité de protéine tau phosphorylée. En d'autres termes, non seulement la protéine Hsp90 ne remplissait pas son rôle dans ces modèles, mais elle empêchait l'autophagie de tau d'avoir lieu.

On peut aussi directement augmenter la dégradation de la protéine tau par les lysosomes : récemment, on a montré que le tréhalose, qui favorise l'autophagie médiée par les chaperonnes, diminue l'accumulation de la protéine tau mal repliée.

On envisage même d'intervenir sur la machinerie de production des isoformes de tau afin de rééquilibrer leurs proportions. De fait, plusieurs études suggèrent qu'un défaut d'épissage et en particulier une augmentation des formes à quatre domaines de liaison aux microtubules contribueraient



5. SUR CETTE COUPE DE CERVEAU HUMAIN observée au microscope, les neurones en dégénérescence neurofibrillaire sont marqués à l'aide d'un anticorps dirigé contre la protéine tau phosphorylée (en marron).

aussi à la maladie d'Alzheimer. En 2001, en ciblant l'exon 10 (qui code le domaine de liaison aux microtubules optionnel), Bernd Kalbfuss et ses collègues, dans le Maryland aux États-Unis, ont bloqué sa traduction et réduit l'expression de protéines tau à quatre domaines de liaison. Plus récemment, une nouvelle approche nommée SMART™, reposant sur le ciblage d'un intermédiaire

Plusieurs tentatives d'immunothérapie passive ont permis de réduire l'agrégation de tau et d'améliorer le comportement des animaux traités.

de traduction du gène, a également permis de modifier le ratio des isoformes à quatre et trois domaines de liaison.

L'immunothérapie, enfin, fait l'objet de plus en plus d'attentions. Le premier essai de vaccination contre la protéine tau, en 2006, a été décevant : l'injection chez des souris de la protéine tau a engendré des lésions neuronales accompagnées de déficits cognitifs et d'une inflammation cérébrale. Cet essai montrait que l'immunothérapie dite active, par vaccination contre la protéine tau, peut engendrer une réponse auto-immune. Toutefois, depuis, plusieurs études d'immunothérapie active dirigée contre la protéine tau phosphorylée ou tronquée ont permis de réduire l'agrégation

de la protéine tau et d'améliorer les performances motrices et cognitives des animaux traités.

Toutefois, l'immunothérapie dite passive est une approche plus sûre : au lieu d'injecter une partie de la protéine anormale pour déclencher la production, par l'organisme, d'anticorps de cette protéine, on injecte directement des anticorps de la protéine anormale, lesquels provoqueront son élimination. Récemment, plusieurs tentatives d'immunothérapie passive ont permis de réduire l'agrégation de tau et d'améliorer le comportement des animaux traités. Néanmoins, les mécanismes sous-jacents de l'immunothérapie antitau, active ou passive, sont encore à élucider.

Nous n'en sommes qu'au début de la compréhension des maladies à prions, mais une chose est sûre : la protéine tau fait partie des clés incontournables dans l'étude de ces pathologies. L'ensemble de ses altérations structurales et fonctionnelles explique en grande partie les différentes pathologies démentielles avec dégénérescence neurofibrillaire. Les signatures moléculaires des protéines tau anormales sont devenues une aide au diagnostic neuropathologique, et permettront peut-être bientôt un diagnostic biologique. Et de nouvelles approches thérapeutiques naîtront sans nul doute de la compréhension de leur fonctionnement. ■