

Biologie des maladies neuro-dégénératives.

Stéphane Lado

INSERM 340
Faculté de Médecine de Grenoble
- La Tronche -

Résumé

Les maladies neuro-dégénératives les plus fréquentes sont subdivisées en amyloïdopathies (maladie d'Alzheimer, maladies à prions), en alpha-synucléinopathies (maladie de Parkinson, maladie à corps de Lewy, atrophie multisystématisée) et en tauopathies (démence fronto-temporale, paralysie supra-nucléaire progressive, dégénérescence cortico-basale).

La maladie d'Alzheimer est caractérisée par l'accumulation de peptide A β , produit de dégradation de l'APP. Cette accumulation aboutit à la formation de plaques amyloïdes. Ces plaques semblent impliquées dans l'apparition d'une dégénérescence neurofibrillaire, ces deux types de lésions étant cytotoxiques et aboutissant à la mort neuronale.

Les alpha-synucléinopathies sont dues à une accumulation d' α -synucléine s'agrégant pour former des corps de Lewy. Cette accumulation a un effet toxique en entraînant un dysfonctionnement mitochondrial aboutissant à la mort neuronale.

Les tauopathies sont dues à des dysfonctions de la protéine tau. Il n'est pas clairement déterminé si la maladie est la conséquence d'une désorganisation du cytosquelette ou bien d'une toxicité directe de la protéine accumulée. Les conséquences sont une dégénérescence gliale et neuronale.

Amyloïdopathie / Alpha-synucléinopathie / Tauopathie / APP / Dégénérescence neuro-fibrillaire / Alpha-alphasynucléine / Protéasome / Protéine tau

INTRODUCTION

⇒ Les maladies neuro-dégénératives ont été longtemps classées en fonction de leur profil clinique (démence, syndrome extra pyramidal...). La ten-

dance actuelle est de les distinguer en fonction de leur profil physiopathologique. Cette classification n'est pas exempte de réserves, en particulier en raison d'une connaissance imparfaite des mécanismes qui les régissent. Néanmoins c'est sous cet aspect que nous aborderons les prin-

cipales d'entre elles. Ces maladies sont séparées en trois entités principales, à savoir ce qu'il est convenu d'appeler les tauopathies, les alpha-synucléinopathies et les amyloïdopathies. Les tauopathies comprennent la démence fronto-temporale, la paralysie supra nucléaire progressive et

Correspondance : Stéphane Lado
INSERM 340 - Faculté de Médecine de Grenoble - 38700 LaTronche
Tel Bureau : 04 76 63 71 02 - Tel Secrétariat : 04 76 63 71 03 - Fax : 04 76 63 71 42 - E-mail : stephane@lado.fr

la dégénérescence cortico-basale. Les alpha-synucléinopathies regroupent la maladie de Parkinson idiopathique, l'atrophie multisystématisée et la maladie à corps de Lewy. Les amyloïdopathies sont représentées essentiellement par la maladie d'Alzheimer. Les maladies à prions (au premier rang desquelles la maladie de Creutzfeldt-Jacob) sont agrégées à ce dernier groupe. En raison de leur rareté, nous ne les détaillerons pas dans cet exposé.

MALADIE D'ALZHEIMER

[1-8]

⇒ En raison de son importante prévalence le groupe le plus étudié est celui des amyloïdopathies, à savoir la maladie d'Alzheimer. Dans cette maladie, la protéine "Amyloid Precursor Protein" (APP) (gène localisé sur le chromosome 21) joue un rôle central. La fonction physiologique en est inconnue, toutefois il semble que cette protéine transmembranaire ait une structure de récepteur. Cette protéine est dégradée par deux voies enzymatiques possibles. Par la première voie l'APP est clivée dans sa portion N-terminale par l'α-sécrétase. Le fragment libre, dit α-APP, soluble, est libéré dans le milieu extra-cellulaire et n'a pas d'implication connue en pathologie à ce jour. La fraction transmembranaire restante est clivée au niveau de la région membranaire par des protéases présentant une activité γ-sécrétase. Le fragment extra-membranaire libéré (p3) est soluble et n'a pas de rôle connu non plus en pathologie. L'activité γ-sécrétase est assurée par les protéines préséniline-1 (gène localisé sur le chromosome 14) et préséniline-2 (gène localisé sur le chromosome 1). Ces deux dernières protéines, outre leur rôle sur la dégradation de l'APP sont également impliquées dans la régulation de NOTCH (protéine du contrôle de la différenciation et de la prolifération cellulaire), du transport intracellulaire et de l'apoptose. La seconde voie de dégradation de l'APP fait appel non pas à l'alpha mais à la β-sécrétase (ou BACE : β-amyloid cleaving enzyme,

(gène localisé sur le chromosome 11). Par cette enzyme, le fragment distal de l'APP est clivé (fragment β-APP). Ce fragment est plus court que le fragment α-APP. Ce fragment est soluble et non toxique. Le fragment transmembranaire restant est clivé par le complexe γ-sécrétase. Le fragment extracellulaire libéré est appelé Aβ-40 ou Aβ-42 suivant le site de clivage de la γ-sécrétase et la longueur du fragment obtenu. Il s'agit d'une voie de dégradation physiologique et ces fragments protéiques sont normalement dégradés. Toutefois, ce fragment est peu soluble et a une forte tendance à s'agréger, en particulier dans sa forme Aβ-42. Des mutations des gènes préséniline-1, préséniline-2 et APP sont impliquées dans de rares cas de maladies d'Alzheimer familiales à début précoce. Ces mutations aboutissent à la production exacerbée de peptide Aβ, essentiellement sous forme Aβ-42 qui est la plus toxique. Dans les cas de maladie sporadique (les plus fréquents), les facteurs aboutissant à l'accumulation de ce peptide ne sont pas connus.

En pathologie, les peptides Aβ s'agrégent donc pour former des plaques amyloïdes. A noter que l'homozygotie apoε4/ε4 constitue un facteur de risque de développement de maladie d'Alzheimer. Ce génotype favoriserait l'agrégation du peptide Aβ. La sévérité de la maladie et la topographie de la perte neuronale ne sont toutefois pas corrélées à la densité en plaques amyloïdes. Il semblerait d'après les travaux les plus récents que ces lésions seraient surtout corrélées aux concentrations en fragments Aβ libres, ce qui suggérerait que l'accumulation sous forme de plaques serait un mécanisme (partiel) de défense. D'autres protéines à l'implication pathologique mal définie sont présentes dans la plaque amyloïde (composant non amyloïde). L'α-macroglobuline γ a été isolée ainsi que l'α-synucléine. L'enzyme de dégradation de l'insuline, produite par les neurones et la microglie faciliterait la dégradation et la clairance du peptide Aβ.

Au contact de la plaque, on note une augmentation du stress oxydatif et

une augmentation de l'inflammation aboutissant à l'apoptose des neurones adjacents. Ce mécanisme est augmenté de façon indirecte par la stimulation de l'activité des neurones glutamatergiques à proximité des lésions. Cette augmentation de l'excito-toxicité renforce les mécanismes précédemment décrits aboutissant à l'apoptose. De plus, la présence de plaques amyloïdes, en favorisant l'entrée du Ca²⁺ dans les neurones, augmentent la phosphorylation des protéines tau intra-cytoplasmiques. Ces protéines tau sont impliquées dans la stabilisation des microtubules qui sont essentielles pour le transport axonal rapide. Cette hyperphosphorylation fait perdre à la protéine tau sa fonction, ce qui aboutit à la désorganisation du cytosquelette dont la traduction histologique est la dégénérescence neurofibrillaire. Ce processus entraîne la mort neuronale. La régulation de la phosphorylation de la protéine tau est en partie régulée par la glycogène synthase kinase-3 (GSK-3).

La destruction neuronale ainsi obtenue dans la maladie d'Alzheimer affecte les différents réseaux neuronaux de façon plus ou moins précoce, les neurones les plus vulnérables étant les neurones cholinergiques. Les neurones sérotoninergiques et noradrénergiques sont ensuite les plus sensibles à la maladie qui progressivement finit par concerner l'ensemble de l'encéphale.

MALADIE DE PARKINSON ET AUTRES SYNUCLÉINOPATHIES

[6-9]

⇒ Le groupe des α-synucléinopathies regroupe l'atrophie multi-systématisée, la maladie à corps de Lewy et surtout la maladie de Parkinson. Dans ces trois maladies, l'accumulation d'α-synucléine joue un clairement un rôle central et présente une toxicité bien établie. L'étude de formes familiales de la maladie de Parkinson a permis de mieux comprendre les mécanismes impliqués dans les formes sporadiques de la maladie de Parkinson. Ces mécanismes que nous allons décrire semblent être communs aux

différentes α -synucléinopathies, la différence résidant dans la topographie et la chronologie des structures cérébrales atteintes.

L' α -synucléine est une protéine du cytoplasme ayant spontanément tendance à s'agréger. Cette agrégation peut apparaître en cas de défaillance de différents mécanismes de contrôle de cette protéine. Le premier est le maintien de la protéine au contact des membranes lipidiques. La mutation de glucocérébrosidase modifie la structure membranaire, entraînant une augmentation de la concentration cytoplasmique d' α -synucléine. La mutation de l' α -synucléine elle-même est impliquée dans des formes familiales de maladie de Parkinson. L'accumulation d' α -synucléine cytoplasmique et finalement son agrégation peut également être favorisée par un défaut de dégradation. En ce sens, des mutations de protéines du protéasome (parkine et ubiquitin C terminal hydrolase) entraînent une diminution de la clairance d' α -synucléine d'où l'accumulation de la protéine et in fine une maladie de Parkinson.

Au total, cette α -synucléine s'agrège pour former des inclusions intracytoplasmiques, les corps de Lewy. Cette accumulation protéique et ces corps de Lewy semblent directement impli-

qués dans l'altération du fonctionnement mitochondrial, se traduisant par une augmentation de production de radicaux libres et une déplétion en ATP. Ces modifications métaboliques aboutissent à la mort cellulaire. Un argument en faveur de cette voie métabolique finale est l'existence d'une mutation de PINK1, protéine kinase mitochondriale, provoquant une maladie de Parkinson sans corps de Lewy sur le plan histologique.

L'intérêt et l'originalité de ce modèle physiopathologique est de s'affranchir de toute relation avec le mécanisme dopaminergique. Cela est en accord avec le fait que les neurones dopaminergiques ne sont pas les seules structures atteintes dans la maladie de Parkinson, ni même les premières (les plus précocement atteintes sont le noyau dorsal du vague et le bulbe olfactif).

TAUOPATHIES [8, 10]

⇒ Ce cadre nosologique comprend la démence fronto-temporale (dont la maladie de Pick), la paralysie supranucléaire progressive et la dégénérescence cortico-basale. La maladie d'Alzheimer dans laquelle nous avons vu l'implication de la protéine

tau est considérée par certains comme une tauopathie à part entière.

La protéine tau contient une région de 31 acides aminés en C-terminal pouvant être répétée 3 ou 4 fois, ces variations étant obtenues par épissage alternatif de l'ARNm. Plus de cent mutations ont été individualisées au cours de ces maladies. En pathologie, il semble y avoir un déséquilibre de production en faveur de l'isoforme à 4 répétitions. Les conséquences physiopathologiques sont mal connues. L'isoforme à 4 répétitions présente une interaction plus forte avec les microtubules. Il est possible que cet excès de stabilisation des microtubules ait un rôle promoteur dans le développement de la maladie. Une autre hypothèse est que l'isoforme à 4 répétitions se trouvant en excès dans le cytoplasme s'accumule ; s'ensuit une hyperphosphorylation de la protéine puis un assemblage en filaments. Il semble bien que cette protéine en excès soit toxique, sans que l'on sache si elle provient des filaments eux-mêmes ou bien de la forme non assemblée. Cette protéine tau, normalement confinée à l'axone se trouve redistribuée dans le corps cellulaire et les dendrites. L'aboutissement du processus est l'apoptose des neurones et surtout du tissu glial adjacent.

Biology of neurodegenerative diseases

Most common neurodegenerative diseases are divided into amyloidopathies (Alzheimer disease, prion related diseases), alpha-synucleinopathies (Parkinson disease, dementia with Lewy bodies, multiple system atrophy) and tauopathies (frontotemporal dementia, supranuclear palsy, corticobasal degeneration).

A produce of APP metabolism is A β peptide. Its aggregation leads to formation of senile plaque. These plaques are involved into the apparition of neurofibrillary tangles. These two types of lesions are cytotoxic and provoke neuron death.

Alpha-synucleinopathies are due to α -synuclein which is aggregated into Lewy bodies. α -synuclein accumulation has a toxic effect on mitochondrial metabolism and it leads to neuronal death.

Tauopathies are due to abnormalities of tau protein. It is not clear whether disease is due to cytoskeleton disorganization or to direct toxicity of accumulated tau protein. However it leads to glial and neuronal death.

Amyloidopathy / Alpha-synucleinopathy / Tauopathy / APP / Neurofibrillary tangles / Alpha-synuclein / Proteasom / Tau protein

RÉFÉRENCES

1. De la Monte SM and Wands JR. Review of insulin and insulin-like growth factor expression, signaling, and malfunction in the central nervous system : Relevance to Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis* 2005;7(1);45-61.
2. Mattson MP. Pathways towards and away from Alzheimer's disease. *Nature* 2004;430(7000);631-9.
3. MacRaidl CA et al. Non-fibrillar components of amyloid deposits mediate the self-association and tangling of amyloid fibrils. *J Biol Chem* 2004;279(20);21038-45.
4. Cummings JL. Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 2004;351(1);56-67.
5. Avila J. The influence of aging in one tauopathy: Alzheimer's disease. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)* 2004;52(6);410-3.
6. Lovestone S and McLoughlin DM. Protein aggregates and dementia: is there a common toxicity? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002;72(2);152-61.
7. Nussbaum RL and Ellis CE. Alzheimer's disease and Parkinson's disease. *N Engl J Med* 2003;348(14);1356-64.
8. Ritchie K and Lovestone S. The dementias. *Lancet* 2002;360(9347);1759-66.
9. Wenning GK et al. Multiple system atrophy. *Lancet Neurol* 2004;3(2);93-103.
10. Goedert M and Jakes R. Mutations causing neurodegenerative tauopathies. *Biochim Biophys Acta* 2005;1739(2-3);40-50.