

La molécule et les maladies : les protéines infectieuses.

Ronald MELKI

*Laboratoire d'Enzymologie et Biochimie Structurales,
CNRS, Gif-sur-Yvette, France*

Pour être fonctionnelles, les protéines que nos cellules synthétisent doivent acquérir des formes bien définies. De nombreuses protéines perdent leurs fonctions à la suite d'un stress cellulaire et au cours du vieillissement. Certaines s'agrègent alors à l'intérieur ou l'extérieur des cellules. Ces agrégats protéiques sont la signature moléculaire de maladies dégénératives dévastatrices qui non seulement affectent la qualité et l'espérance de vie mais occasionnent des coûts exorbitants (plus de 15 milliards d'euros par an en France), en constante augmentation.

Le déclin des fonctions du cerveau dans la plupart des maladies neurodégénératives est dû à l'agrégation de protéines. Certains de ces agrégats ont la propriété de s'amplifier en recrutant des protéines fonctionnelles. Ils sont de ce fait considérés comme pathogènes et dénommés prions, pour protéines infectieuses. Cette caractéristique était jusqu'à récemment circonscrite à une protéine unique responsable des maladies de Creutzfeldt-Jacob chez l'homme, la tremblante chez le mouton et l'encéphalopathie spongiforme, ou maladie de la vache folle, chez les bovins.

Plusieurs équipes de recherche, dont la mienne, ont montré depuis 2009 que des protéines dont l'agrégation est associée aux maladies d'Alzheimer, de Parkinson, de Huntington se propagent dans le cerveau contribuant à la neurodégénérescence¹. Une fois libérés par la mort de neurones où ils se sont accumulés, les agrégats protéiques sont libérés. Ils se lient alors aux neurones avoisinants, traversent leurs parois et amorcent l'agrégation des protéines des cellules saines. Cela entraîne la dégénérescence des neurones du cerveau de proche en proche. De plus, il a été montré que l'agrégation d'une même protéine sous différentes formes entraîne des pathologies distinctes²⁻³.

La compréhension des mécanismes d'agrégation et de propagation des protéines pathogènes, à l'échelle moléculaire, permet de concevoir de manière raisonnée des outils thérapeutiques. De plus, comme ces agrégats protéiques transitent entre neurones, ils peuvent être ciblés par des approches thérapeutiques. Les mécanismes de formation et de propagation d'agrégats protéiques pathologiques et les pistes thérapeutiques développées en ce moment seront présentés et discutés.

Références :

- 1- Brundin P, Melki R, Kopito R. Prion-like transmission of protein aggregates in neurodegenerative diseases. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 11, 301-7 (2010)
- 2- Bousset L, Pieri L, Ruiz-Arlandis G, Gath J, Jensen PH, Habenstein B, Madiona K, Olieric V, Böckmann A, Meier BH, Melki R. Structural and functional characterization of two alpha-synuclein strains. *Nat Commun.* 4, 2575 (2013)
- 3- Sanders DW, Kaufman SK, DeVos SL, Sharma AM, Mirbaha H, Li A, Barker SJ, Foley AC, Thorpe JR, Serpell LC, Miller TM, Grinberg LT, Seeley WW, Diamond MI. Distinct tau prion strains propagate in cells and mice and define different tauopathies. *Neuron* 82, 1271-88 (2014)

Mots Clés : protéines infectieuses, neurodégénérescence, maladies d'Alzheimer, de Parkinson et de Huntington.