

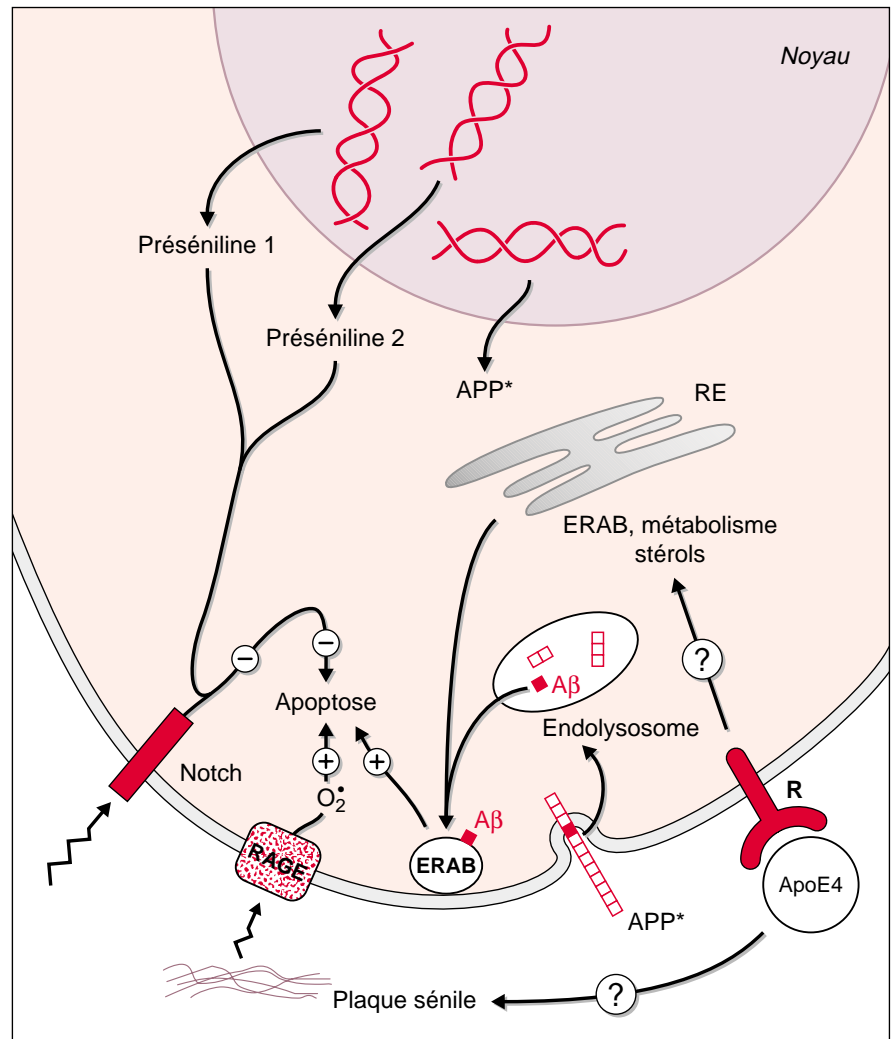
Un partenaire du peptide amyloïde est-il son complice dans l'atteinte neuronale ?

L'une des lésions les plus caractéristiques de la maladie d'Alzheimer est l'accumulation de plaques amyloïdes formées de fibrilles de peptide amyloïde Aβ de 40 ou 42 acides aminés issues de la dégradation de la protéine amyloïde APP (m/s n° 6, vol. 6, p. 606) [1]. Cette substance amyloïde

extracellulaire est probablement neurotoxique, notamment en stimulant le récepteur RAGE dont l'activation par le peptide Aβ engendre la formation de radicaux actifs de l'oxygène (m/s n° 11, vol. 12, p. 1262). Cependant, des signes de neurotoxicité précèdent l'accumulation des plaques

amyloïdes extracellulaires et des expériences *ex vivo* ont démontré une neurotoxicité du peptide Aβ soluble (m/s n° 2, vol. 8, p. 180) et suggéré que Aβ intracellulaire lui-même pourrait être toxique (m/s n° 4, vol. 11, p. 627). Les mécanismes de cette toxicité ne sont pas connus. Yan

Figure 1. **Schéma récapitulatif hypothétique de la physiopathologie de la maladie d'Alzheimer.** En cas de mutation (et au cours de la sénescence), la protéine précurseur amyloïde APP* est dégradée, probablement dans les endosomes et les lysosomes, en peptide amyloïde Aβ intracellulaire qui s'accumule. Ce peptide se complexse à ERAB, une hydroxystérol déshydrogénase du réticulum endoplasmique qui est alors « transloquée » à la membrane plasmique sous la forme d'un complexe ERAB/Aβ. Peut-être à la suite d'une perturbation du métabolisme des stérols qui pourrait être modulé aussi par la nature de l'isoforme de l'apo E (apoE4), cette délocalisation est neurotoxique. Les apolipoprotéines E pourraient également intervenir sur la polymérisation des fibrilles amyloïdes. La neurotoxicité pourrait induire l'apoptose, inhibée par un signal Notch dans lequel les molécules présénilines 1 et 2 pourraient intervenir. Ces molécules pourraient aussi être des agents directement anti-apoptotiques, et certains ont proposé qu'elles agiraient plutôt dans le transit cellulaire d'APP et du peptide Aβ. Les fibrilles de peptide amyloïde Aβ, sécrété ou résultant de la mort neuronale, forment les plaques séniles qui stimulent les récepteurs RAGE (des neurones et/ou de la glie), accroissant alors la neurotoxicité par production de radicaux actifs de l'oxygène (O₂*). Un rôle protecteur de l'apo E2 contre ces radicaux oxygène a été suggéré. R : récepteur.



et al., de New York (USA) en collaboration avec des chercheurs d'Arabie Saoudite, du Japon et de l'Arizona, ont donc décidé, afin de trouver des pistes pour comprendre les mécanismes de la neurotoxicité de A β intracellulaire, de cloner des partenaires de ce peptide par la technique des doubles hybrides dans la levure. C'est ainsi que fut identifié un ADNc codant pour la protéine ERAB dont la séquence suggère qu'elle est une enzyme de type hydroxystéroïde déshydrogénase de 262 acides aminés. Cette protéine ERAB est normalement localisée au niveau du réticulum endoplasmique mais, en cas d'accumulation de peptides A β dans la cellule, est relocalisée au niveau de la face interne de la membrane plasmique [2]. C'est ce phénomène qui semble associé aux manifestations de neurotoxicité qui sont inhibées par un anticorps anti-ERAB introduit dans les cellules à l'aide de liposomes, et exacerbées par l'hyperexpression, à la fois, du peptide β amyloïde et de la protéine ERAB. Quoique cette protéine soit de synthèse ubiquitaire, elle est particulièrement abondante dans les neurones, et s'accumule en grande quantité à proximité des lésions observées dans les maladies d'Alzheimer. S'il est vrai que cette protéine est une enzyme intervenant dans le métabolisme des stéroïdes, sa fonction, essentielle pour la survie cellulaire pourrait être perturbée par sa complexation avec le peptide β amyloïde

et sa relocalisation à la membrane plasmique. On peut également se demander s'il y a une relation entre la ressemblance d'ERAB avec des hydroxystéroïdes déshydrogénases et l'élément de susceptibilité bien documenté que représente l'isoforme E4 de l'apolipoprotéine E, qui semble en effet être l'un des facteurs de risques principaux des formes sporadiques de maladie d'Alzheimer (*m/s n° 4, vol. 10, p. 470*). Pour élargir encore ces hypothèses et aboutir à un modèle tout à fait spéculatif, on peut considérer que les lésions de la maladie d'Alzheimer évoluent en plusieurs phases et sont créées par plusieurs types de mécanismes. Au cours du vieillissement, ou en cas de mutation du gène *APP*, du peptide β amyloïde est produit en quantité exagérée. Peut-être le transit intracellulaire des produits de dégradation de la protéine APP peut-il être modifié en cas de mutation des présénilines 1 et 2. La liaison du peptide A β à la protéine ERAB perturberait alors le métabolisme des hydroxystéroïdes, particulièrement chez les personnes ayant l'isoforme E4 de l'apolipoprotéine E. Cette neurotoxicité aboutirait à une apoptose, dont l'intensité pourrait dépendre d'un signal de type Notch à la transmission duquel semblent pouvoir participer les présénilines (*m/s n° 8-9, vol. 13, p. 1036*). Par ailleurs, il a été montré que la préséniline 2 semble l'homologue de la protéine ALG-3, impliquée dans le contrôle de l'apoptose (*m/s n° 4,*

vol. 12, p. 537). Peut-être la mort neuronale contribue-t-elle à l'accumulation extracellulaire du peptide A β formant les plaques amyloïdes. Cependant, celles-ci résultent plus probablement d'une sécrétion accrue de A β , suivie de sa polymérisation en fibres amyloïdes. Différents facteurs, et notamment la nature des isoformes de l'apolipoprotéine E, pourraient intervenir dans cette polymérisation de A β et dans la formation des plaques séniles. Quoi qu'il en soit, ces plaques extracellulaires amplifient l'atteinte neuronale par stimulation des récepteurs RAGE. L'intérêt des découvertes sur la pathogénie de la maladie d'Alzheimer, et d'un modèle tel celui qui vient d'être présenté, est que, malgré son caractère très hypothétique, il attire l'attention sur de nombreuses cibles potentielles sur lesquelles peuvent converger des efforts thérapeutiques d'autant plus souhaitables (et économiquement intéressants) que la maladie d'Alzheimer est probablement, dans les pays développés, la principale maladie d'avenir, à peu près au même rang que les cancers.

A.K.

1. Octave J, Macq A, Philippe B. Le précurseur du peptide amyloïde de la maladie d'Alzheimer. *Med Sci* 1995; 11: 1251-9.

2. Du Yan S, Fu J, Soto C, Chen X, Zhu H, et al. An intracellular protein that binds amyloid- β peptide and mediates neurotoxicity in Alzheimer's disease. *Nature* 1997; 389: 689-95.

■■■ BRÈVES ■■■

■■■ **Amyloïdogenèse, maladie d'Alzheimer et TGF β** . Le facteur TGF β est bien connu pour augmenter la fibrogenèse, et son implication dans plusieurs maladies fibrosantes humaines a été discutée [1-3]. Une équipe américaine de Californie montre maintenant que le TGF β pourrait également augmenter le dépôt de peptide β -amyloïde, constituant principal des plaques séniles et des plaques amyloïdes de la maladie d'Alzheimer [4]. En effet des souris transgéniques hyperexprimant le

gène précurseur de la protéine amyloïde (protéine APP) et TGF β dans le cerveau développent plus rapidement des dépôts de substances amyloïdes que des animaux simples transgéniques ne possédant que le gène *APP*. De plus, les tissus prélevés à l'autopsie chez des malades avec une maladie d'Alzheimer contiennent une quantité augmentée de messagers pour le TGF β 1 au niveau des vaisseaux sanguins. Le mécanisme de l'activation par TGF β 1 du dépôt de substances amyloïdes n'est

pas connu. Il est vraisemblable que TGF β stimule la voie de dégradation et de sécrétion de la protéine APP aboutissant à la production de peptide β -amyloïde.

[1. Grimaud J. *Med Sci* 1994; 10: 1219-21.]

[2. Cordier J. *Med Sci* 1994; 10: 1223-33.]

[3. Rosenbaum J, et al. *Med Sci* 1994; 10: 1245-52.]

[4. Wyss-Coray T, et al. *Nature* 1997; 389: 603-6.]