



Les maladies neurodégénératives constituent un enjeu majeur de santé publique. Elles regroupent notamment les maladies entraînant des troubles cognitifs, telles que la maladie d'Alzheimer et la démence à corps de Lewy, ainsi que celles caractérisées par une atteinte prédominante des fonctions motrices comme la maladie de Parkinson ou la sclérose latérale amyotrophique (également appelée maladie de Charcot). L'importance de cet enjeu s'explique en grande partie par le vieillissement progressif de la population dans les pays occidentaux. Cependant, des facteurs environnementaux et des changements de mode de vie, tels que les habitudes alimentaires, le niveau d'activité physique et l'engagement social, contribuent également à la survenue et à l'évolution de ces maladies [1, 2] (→).

(→) Voir *m/s* n° 12, 2024, page 988  
 Voir *m/s* n° 6-7, 2024, page 501

Malgré l'importance croissante de cette problématique, l'arsenal thérapeutique demeure malheureusement très limité, et se trouve souvent restreint à l'accompagnement des patients ainsi qu'à des traitements symptomatiques dont l'efficacité varie selon les maladies.

La compréhension fine des mécanismes physiopathologiques de ces maladies aux niveaux cellulaire et moléculaire est indispensable à un diagnostic précis et précoce [3, 4] (→) ainsi qu'à la découverte de nouvelles approches thérapeutiques. Un apport majeur à cette compréhension est survenu, de façon inattendue, au cours des années 1990, grâce aux travaux menés depuis plusieurs décennies sur un ensemble de maladies transmissibles : les encéphalopathies à prions, parmi lesquelles figurent la maladie dite de la « vache folle » chez l'animal et, chez l'être humain, la maladie de Creutzfeldt-Jakob. Les connaissances relatives à ce groupe de maladies humaines et animales ont considérablement progressé à la suite de l'hypothèse selon laquelle ces maladies résulteraient de modifications conformationnelles d'une protéine endogène seule, désignée « prion », pour « protéine infectieuse » [5-7] (→).

(→) Voir *m/s* n° 4, 2024, page 351  
 Voir *m/s* n° 6-7, 2024, page 544

Ce concept a valu le prix Nobel de physiologie ou de médecine à son

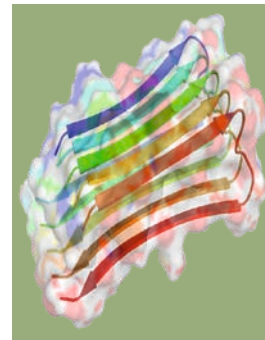
(→) Voir *m/s* n° 6-7, 2005, page 634  
 Voir *m/s* n° 3, 2009, page 307

## Série thématique Agrégation protéique : aux sources des maladies neurodégénératives

Avant-propos du coordonnateur

# Agrégation protéique : aux sources des maladies neurodégénératives

Thierry Baron 



Agence nationale de sécurité sanitaire (ANSES), Université de Lyon, Unité Maladies neuro-dégénératives et du neurodéveloppement (MN2D), Lyon, France.  
[thierry.baron@anses.fr](mailto:thierry.baron@anses.fr)

découvreur, Stanley Prusiner, en 1997. Ce chercheur avait anticipé, dès 1982, la possibilité que le mécanisme de propagation de la modification conformationnelle d'une protéine puisse être à l'œuvre dans de nombreuses maladies humaines. À partir des années 1990, un nombre considérable de travaux ont progressivement accrédité l'idée que des mécanismes similaires étaient impliqués dans les maladies neurodégénératives.

Cette série thématique d'articles a pour objectif de mettre en lumière certains aspects représentatifs de ces travaux, en prenant pour exemples la maladie de Parkinson, diverses tauopathies ainsi que la sclérose latérale amyotrophique. Ces maladies, associées à des protéines différentes ont en commun un mécanisme de propagation d'une forme anormalement repliée de ces protéines qui, comme dans le cas des maladies à prions, conduit à une progression inexorable chez les patients [8, 9] (→).

Ces travaux ont largement bénéficié des progrès importants obtenus dans la compréhension des maladies à prions au cours des décennies précédentes, y compris grâce à l'apport de nouvelles méthodologies, comme les techniques d'amplification *in vitro* pour détecter et caractériser des anomalies de repliement protéique [10, 11]. La série vise également à illustrer l'hypothèse selon laquelle la conformation, variable mais spécifique à chaque protéine [12] (→), constitue un déterminant majeur du degré de sévérité de

(→) Voir *m/s* n° 1, 2022, page 45  
 Voir *m/s* n° 4, 2013, page 343

(→) Voir *m/s* n° 3, 2016, page 233

ces maladies chez les patients. Ces nouvelles connaissances laissent d'ores et déjà entrevoir la possibilité de détecter la maladie plus précocement, comme l'illustre l'un des articles consacrés aux troubles du sommeil caractéristiques précédant l'apparition de la maladie de Parkinson, et permettent d'envisager des stratégies thérapeutiques visant à freiner la propagation des formes protéiques anormalement repliées. Enfin, sera également abordé le défi que représente la complexité, largement reconnue, d'un grand nombre de ces maladies, marquées par la présence de copathologies impliquant plusieurs protéines, et qui interroge sur les mécanismes étiologiques en cause chez les patients. Ce phénomène ne se limite pas aux seules maladies neurodégénératives, comme l'illustre l'un des articles concernant le lien entre le diabète de type 2 et la maladie de Parkinson. L'éclairage apporté par ces articles demeure toutefois limité au regard de l'abondante littérature disponible sur le sujet et du fort essor de ce domaine de recherche. Nous espérons que cette série thématique apportera néanmoins des clés de compréhension utiles au lecteur et nous remercions tous les auteurs qui y ont contribué. ♦

**Protein aggregation: at the origins of neurodegenerative diseases**

#### CONFLITS D'INTÉRÊT

L'auteur déclare qu'il n'a aucun conflit d'intérêt.

#### RÉFÉRENCES

1. Neuffer J, Samieri C. Un meilleur mode de vie est associé à un moindre risque de démente et un moindre déclin cognitif quelle que soit la susceptibilité génétique pour la maladie d'Alzheimer. *Med Sci (Paris)* 2024 ; 40 : 988-90.
2. Jacqmin-Gadda H, Joly P. Lutter contre l'hypertension, le diabète et l'inactivité physique pour prévenir la démente. *Med Sci (Paris)* 2024 ; 40 : 501-4.
3. Delaby C, Lehmann S. Vers un diagnostic biologique sanguin de la maladie d'Alzheimer ? *Med Sci (Paris)* 2024 ; 40 : 351-60.
4. Hazart D, Rolli-Derkinderen M, Delhomme B, et al. L'intestin, lanceur d'alerte, dans les prémices de la maladie de Parkinson *Med Sci (Paris)* 2024 ; 40 : 544-9.
5. Prusiner SB. Novel proteinaceous infectious particles cause scrapie. *Science* 1982 ; 216 : 136-44.
6. Bousset L, Melki R. Protéines prions : propriétés de repliement et d'agrégation. *Med Sci (Paris)* 2005 ; 21 : 634-40.
7. Toupet K, Lehmann S. L'information cachée dans le repliement des protéines : il n'y a pas que la protéine prion de mammifère qui se « prionise ». *Med Sci (Paris)* 2009 ; 25 : 307-10.
8. Bezard E, Dehay B. Maladie de Parkinson : le rôle de la synucléine. *Med Sci (Paris)* 2022 ; 38 : 45-51.
9. Vaccaro A, Parker JA. Formes sauvages et mutées de TDP-1/TDP-43 dans la SLA : rôles respectifs dans la propagation de la neurodégénérescence. *Med Sci (Paris)* 2013 ; 29 : 343-5.
10. Saborio GP, Permanne B, Soto C. Sensitive detection of pathological prion protein by cyclic amplification of protein misfolding. *Nature* 2001 ; 411 : 810-3.
11. Wilham JM, Orru CD, Bessen RA, et al. Rapid end-point quantitation of prion seeding activity with sensitivity comparable to bioassays. *PLoS Pathog* 2010 ; 6:e1001217.
12. Sargent D, Baron T. Assemblages d'alpha-synucléine : existe-t-il différentes souches ? *Med Sci (Paris)* 2016 ; 32 : 233-6.

---

#### TIRÉS À PART

T. Baron