

Éditorial

Agrégation protéique : de l'exception prion à un paradigme de la neurodégénérescence

Vincent Béringue



Il fut un temps où l'agrégation protéique était perçue comme une curiosité pathologique, conséquence terminale de la dégénérescence neuronale plutôt que moteur de celle-ci. Les encéphalopathies spongiformes transmissibles (EST), ou maladies à prion, faisaient figure d'exception : des affections rares — du moins chez l'Homme — et déroutantes, dont l'agent responsable semblait défier les lois établies de l'infectiologie et de la biologie moléculaire. Qu'une protéine puisse, par un simple changement de conformation, se répliquer et propager son état structural à une protéine homologue paraissait alors presque hérétique [1]. Moins d'un demi-siècle plus tard, le paysage conceptuel s'est profondément transformé. L'idée qu'une protéine mal conformée puisse agir comme une « graine » (*seed* en anglais) et propager son état pathologique dans le tissu nerveux n'est plus confinée aux EST. Elle irrigue désormais l'ensemble du champ des maladies neurodégénératives. Alpha-synucléine dans les synucléinopathies, peptide amyloïde bêta (A β) et protéine tau (*tubulin-associated unit*) dans la maladie d'Alzheimer, et dans les tauopathies primaires, TDP-43 (*TAR DNA-binding protein 43*) dans la sclérose latérale amyotrophique : autant de protéines dont l'agrégation sous une forme mal conformée ne constitue plus seulement un marqueur histopathologique, mais un processus pathogénique dynamique, structuralement organisé et auto-entretenu [2].

Ce déplacement conceptuel marque une rupture majeure. Il s'appuie sur des observations cliniques et expérimentales convergentes : propagation anatomique parfois stéréotypée des dépôts protéiques et des lésions dans le cerveau, transmission expérimentale de phénotypes neuropathologiques à des primates non humains ou à des modèles murins transgéniques exprimant des formes sauvages ou mutées des protéines concernées, induction ou accélération de la maladie dans ces modèles après inoculation d'extraits protéiques provenant de cas cliniques, existence de conformations distinctes ou « souches » associées à des phénotypes cliniques et neuropathologiques différents. Le concept de mécanisme « *prion-like* » s'est ainsi imposé, non comme une simple analogie, mais comme un cadre explicatif unificateur. Cela intervient dans un contexte démographique et sociétal inédit. Les maladies neurodégénératives représentent aujourd'hui l'une des premières causes de dépendance dans les sociétés vieillissantes, avec un coût humain et économique considérable. Si l'agrégation protéique apparaît au cœur des processus pathogéniques,

son déclenchement et sa modulation pourraient résulter d'interactions complexes entre vulnérabilité génétique, vieillissement biologique et expositions environnementales. Pesticides, traumatismes, inflammation chronique ou altérations du microbiote intestinal figurent parmi les facteurs susceptibles de moduler le risque ou la progression de certaines protéinopathies. L'agrégation protéique apparaît ainsi non seulement comme un processus moléculaire autonome, mais aussi comme un phénomène inscrit dans un contexte biologique et environnemental plus large. L'extension du paradigme prion appelle cependant un examen critique. La première interrogation concerne la nature même de cette « infectiosité » conformationnelle. Dans les maladies à prion, la transmissibilité inter-individuelle — parfois inter-espèces — est avérée et constitue une propriété intrinsèque de l'agent pathogène. Dans les autres protéinopathies, la propagation conformationnelle est solidement démontrée expérimentalement et peut, dans des circonstances iatrogènes exceptionnelles, conduire à une transmission pathologique [3]. Aucune transmission interhumaine naturelle n'a toutefois été documentée à ce jour. Il importe donc de distinguer infectiosité au sens strict — telle qu'elle s'inscrit historiquement dans le cadre des postulats de Koch — et capacité d'ensemencement conformationnel. La précision des termes n'est pas qu'un exercice sémantique : elle conditionne à la fois notre compréhension des mécanismes et notre évaluation des risques. La démonstration d'une transmission iatrogène d'assemblages de A β invite ainsi à considérer la frontière entre maladies « infectieuses » et maladies « dégénératives » non plus comme étanche, mais comme graduelle. Cette évolution conceptuelle comporte également des enjeux de perception et de communication, en particulier lorsque des termes issus du champ infectieux sont appliqués à des maladies neurodégénératives. La deuxième question concerne la notion de « souches » conformationnelles. L'idée que différentes conformations d'une même protéine puissent engendrer des phénotypes cliniques distincts est solidement étayée pour les prions. Elle gagne aujourd'hui du terrain pour l' α -synucléine et la protéine tau. Les progrès de la cryo-microscopie électronique ont

révélé une diversité structurale insoupçonnée des fibrilles extraites de cerveaux humains, susceptible d'expliquer, au moins en partie, l'hétérogénéité clinique et anatomopathologique des maladies neurodégénératives [4]. Cette diversité complique l'approche thérapeutique : comment cibler un processus plastique, potentiellement constitué d'assemblages multiples évoluant au cours du temps ? Un troisième défi est méthodologique. Les techniques d'amplification *in vitro*, inspirées des outils développés pour les prions, permettent désormais de détecter des quantités infimes d'agrégats mal conformés et d'accéder à des signatures biochimiques susceptibles de refléter des conformations distinctes. L'intérêt de ces approches ne se limite pas à un gain de sensibilité : elles améliorent le diagnostic différentiel entre protéinopathies aux présentations cliniques parfois proches — notamment dans les troubles neurocognitifs majeurs — et permettent une détection à des stades très précoces de la maladie [5], longtemps avant son expression clinique, posant la question du statut biologique et médical des phases pré-symptomatiques. Surtout, elles ouvrent la voie à des stratégies moins invasives, fondées sur l'analyse de tissus périphériques ou de fluides biologiques accessibles (peau, muqueuse olfactive, larmes, sang, urine), alors que le diagnostic reposait autrefois principalement sur l'analyse du liquide cérébro-spinal, voire sur l'examen neuropathologique. Mais ces avancées posent une question délicate : détecter une activité d'ensemencement équivaut-il à prédire une trajectoire clinique ? La présence d'agrégats amyloïdes ne suffit pas à définir la maladie. Ainsi, une proportion substantielle de sujets âgés sans trouble neurocognitif majeur présente des dépôts de A β sans expression clinique. L'agrégation apparaît dès lors comme une condition nécessaire, mais non suffisante, dont la traduction symptomatique dépend probablement du contexte biologique de l'hôte et d'interactions complexes avec d'autres processus pathogéniques, impliquant notamment la protéine tau pour la maladie d'Alzheimer. Enfin, l'agrégation protéique ne se limite pas à une seule protéine. Les « co-amyloïdopathies » sont fréquentes, en particulier avec l'augmentation de la durée de vie de la population. Les interactions entre différentes espèces agrégées — synergie, compétition, *cross-seeding*¹ — pourraient moduler la progression des maladies neurodégénératives. Le cerveau vieillissant pourrait ainsi apparaître comme un écosystème moléculaire complexe, où plusieurs dynamiques d'agrégation coexistent et interagissent.

¹ Littéralement « ensemencement croisé » (ndlr).

L'agrégation protéique n'apparaît plus comme une simple conséquence de la neurodégénérescence, mais comme un processus central, organisé, potentiellement transmissible, au moins à l'échelle cellulaire et anatomique. Ce cadre rapproche des maladies longtemps étudiées séparément et favorise des approches transversales. Il appelle toutefois à la prudence. Toutes les agrégations ne sont probablement pas équivalentes, toutes ne relèvent pas de mêmes mécanismes, et l'agrégat visible n'est peut-être que la partie émergée d'un continuum d'espèces oligomériques aux propriétés biologiques distinctes. La clarification des mécanismes sous-jacents — structure, dynamique, diversification, dissémination et interactions (intra)cellulaires — demeure un chantier d'investigation prioritaire. À l'heure où des approches thérapeutiques ciblant notamment l' α -synucléine, tau, ou TDP-43 entrent en développement clinique, comprendre les mécanismes de l'agrégation devient plus qu'un enjeu académique : c'est une condition de succès. La série thématique que cet éditorial inaugure illustre la maturité d'un champ qui, parti de l'énigme des prions, explore désormais les fondements communs des maladies neurodégénératives. Elle rappelle que les grandes avancées naissent souvent d'exceptions qui bousculent les dogmes, et qui finissent par redéfinir la norme.

Protein aggregation: from the prion exception to a general paradigm of neurodegeneration

CONFLITS D'INTÉRÊT

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

RÉFÉRENCES

1. Prusiner SB. Novel proteinaceous infectious particles cause scrapie. *Science* 1982 ; 216 : 136-44.
2. Stopschinski BE, Diamond MI. The prion model for progression and diversity of neurodegenerative diseases. *Lancet Neurol* 2017 ; 16 : 323-32.
3. Banerjee G, Farmer SF, Hyare H, et al. Iatrogenic Alzheimer's disease in recipients of cadaveric pituitary-derived growth hormone. *Nat Med* 2024 ; 30 : 394-402.
4. Falcon B, Zhang W, Murzin AG, et al. Structures of filaments from Pick's disease reveal a novel tau protein fold. *Nature* 2018 ; 561 : 137-40.
5. Shahnawaz M, Mukherjee A, Pritzkow S, et al. Discriminating alpha-synuclein strains in Parkinson's disease and multiple system atrophy. *Nature* 2020 ; 578 : 273-7.



Vincent Beringue 

Université Paris-Saclay, INRAE, UVSQ, VIM,
Jouy-en-Josas, France.
vincent.beringue@inrae.fr

TIRÉS À PART

V. Beringue