

NOUVELLE

Vers l'utilisation des pseudo-prions contre les maladies neurodégénératives

Marc Dhenain^{1,2}, Marina Celestine^{1,2},
Muriel Jacquier-Sarlin³, Alain Buisson³

¹ CNRS, Université Paris-Saclay, Commissariat à l'énergie atomique et aux énergies alternatives (CEA), Laboratoire des maladies neurodégénératives, Fontenay-aux-Roses, France.

² CEA, Direction de la recherche fondamentale (DRF), Institut de biologie François Jacob MIRCen, Fontenay-aux-Roses, France.

³ Univ. Grenoble Alpes, Inserm U1216, Grenoble Institut neurosciences (GIN), Grenoble, France.

marc.Dhenain@cns.fr

alain.Buisson@univ-grenoble-alpes.fr

Transmission iatrogène de maladies neurodégénératives : des prions à la maladie d'Alzheimer

En 1966, une maladie étonnante appelée Kuru a été décrite en Papouasie-Nouvelle-Guinée. Certains aborigènes développaient des troubles neurologiques mortels en se contaminant à la suite de la consommation du corps des défunts de leur tribu lors de rites anthropophagiques mortuaires. La maladie était transmissible expérimentalement en inoculant, par voie intracérébrale, le cerveau de personnes malades à des animaux [1]. La transmission alimentaire d'une maladie neurologique a de nouveau été observée lors de la « crise de la vache folle » dans les années 1990. Des personnes ayant mangé de la viande bovine contaminée par la maladie de la vache folle ont développé une maladie

neurodégénérative et en sont mortes. Le point commun entre ces deux maladies est qu'il s'agit de maladies à prions. Elles sont causées par l'accumulation intracérébrale d'une protéine « prion » (PrP) mal conformée, c'est-à-dire dont la structure tridimensionnelle est anormale [2]. Les protéines synthétisées par les cellules doivent être correctement repliées afin de remplir leurs fonctions. Au cours des maladies neurodégénératives à prions, les protéines prions cellulaires normales (PrP^c) se replient anormalement et deviennent pathogènes (PrP^{sc}, abréviation de « protéine prion de la scrapie »¹) [2] (Figure 1A, 1B). Ces protéines

aberrantes se propagent dans le cerveau en interagissant avec des protéines normales PrP^c, auxquelles elles transfèrent leur forme anormale [3] (Figure 1C). La présence de ces protéines toxiques provoque la mort des cellules neuronales. Étonnamment, les protéines PrP^{sc} ne sont transmissibles qu'en présence de protéines prions natives PrP^c, qu'elles transforment en prions pathogènes PrP^{sc}. Comme les maladies à prions, certaines maladies neurodégénératives liées au vieillissement sont caractérisées par l'accumulation dans le cerveau de peptides pathologiques. Dans la maladie d'Alzheimer, il s'agit du peptide β -amyloïde (A β), qui s'accumule dans la matrice extracellulaire sous forme de plaques séniles (Figure 2A), et de la protéine tau, qui s'accumule dans les cellules neurales (Figure 2B). La

¹ La scrapie (ou tremblante du mouton) désigne une encéphalomyélite du mouton due à une protéine prion mal conformée.

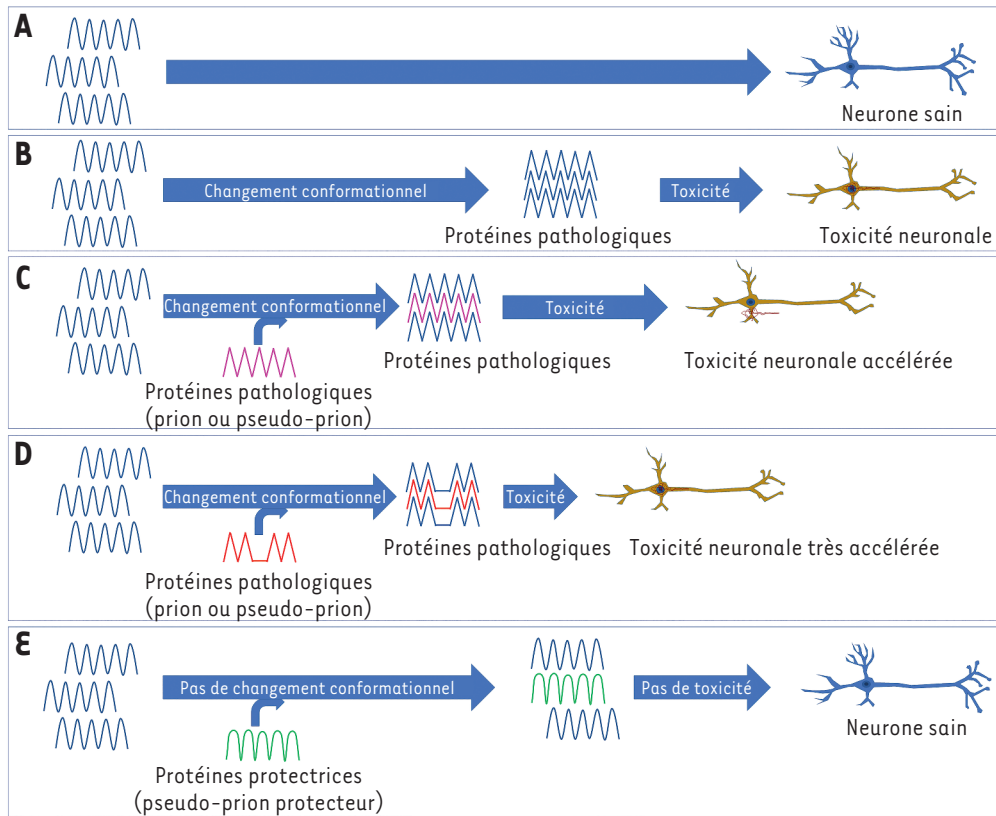


Figure 1. Prions, pseudo-prions, effet de souche, et neuroprotection par des pseudo-prions. **A.** Des protéines sont produites constamment par les cellules de notre cerveau. Elles contribuent notamment à la survie et au fonctionnement des neurones. **B.** Une protéine peut changer de conformation, notamment lorsque sa concentration augmente, comme dans le cas du peptide amyloïde β ($A\beta$) ou de la protéine tau, et devenir toxique pour les neurones, qui vont alors dégénérer. **C.** L'apport de protéines pathologiques (appelées prions ou pseudo-prions) exogènes peut accélérer la transformation de protéines normales en protéines anormales et l'apparition d'un processus toxique pour les neurones. **D.** Des protéines pathologiques de formes anormales différentes peuvent accélérer la transformation de protéines normales en protéines anormales également différentes, mais toujours toxiques pour les neurones : c'est l'effet de souche. **E.** Inversement, certaines protéines de forme différente peuvent empêcher la transformation de protéines normales en protéines anormales et toxiques : c'est l'effet pseudo-prion protecteur.

propagation de la maladie d'Alzheimer par exposition d'un tissu cérébral sain à des peptides amyloïdes pathologiques a été montrée par la mise en évidence de lésions liées à l'accumulation de $A\beta$ chez des individus ayant reçu des greffes de dure-mère contaminées [4] ou de l'hormone de croissance extraite de cadavres humains [5]. De plus, la maladie d'Alzheimer humaine a pu être transmise expérimentalement à des primates non humains par inoculation d'extraits de cerveaux d'individus atteints de la maladie : les troubles comportementaux constatés chez ces primates étaient en effet accompagnés de la présence de plaques amy-

loïdes et d'une tauopathie [6, 7]. Cette transmission de type prion des protéines β -amyloïde et tau impliquées dans la maladie d'Alzheimer a conduit à les qualifier de « pseudo-prions » (Figure 1C).

Protéines impliquées dans les maladies neurodégénératives et « effet de souche »

Une des caractéristiques des maladies à prion est « l'effet de souche » : une même protéine prion peut avoir plusieurs repliements différents qu'elle peut transmettre à d'autres protéines (Figure 1D). Chaque assemblage peut conduire à une maladie avec des symp-

tômes spécifiques, qui sont alors transmissibles aux hôtes contaminés par cette souche [8].

Après la mise en évidence de la transmissibilité des lésions de la maladie d'Alzheimer selon un mode pseudo-prion, la question de l'existence d'un effet de souche a été posée. Des études sur les assemblages du peptide $A\beta$ produit *in vitro* ont montré que le peptide synthétique peut s'agrèger en protéines amyloïdes structurellement diverses, qui conservent leurs propriétés conformationnelles et leur toxicité cellulaire après leurs passages répétés de cellule en cellule [9]. $A\beta$ est un peptide d'une quarantaine d'acides

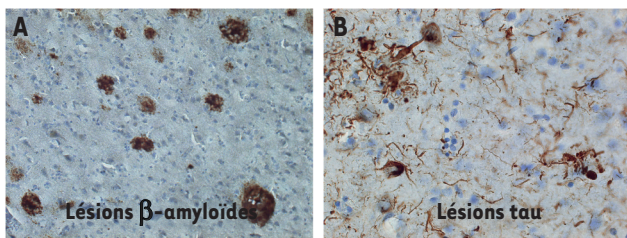


Figure 2. Lésions histologiques cérébrales dans la maladie d'Alzheimer. **A.** Les plaques amyloïdes (colorées en marron par immunohistochimie) sont liées à l'accumulation extracellulaire du peptide β -amyloïde. **B.** Les dégénérescences neurofibrillaires sont liées à l'agrégation de protéines tau (colorées en marron par immunohistochimie) dans les neurones.

aminés, issu du clivage d'une protéine transmembranaire plus longue, le pré-curseur de l'amyloïde (APP), synthétisée par les neurones. Des mutations de la protéine APP ont été identifiées chez l'homme, et ces dernières induisent soit une augmentation de la production du peptide $A\beta$, soit la production de formes mutées de ce peptide. Des expériences *in vivo* ont montré que des extraits de cerveaux de souris transgéniques dont la protéine APP comportait des mutations provoquaient des lésions spécifiques lorsqu'ils étaient inoculés à des modèles murins de la maladie [10]. De plus, les caractéristiques des lésions étaient transmissibles lors de la ré-inoculation d'extraits des cerveaux de souris préalablement inoculées [10], validant l'hypothèse d'un effet de souche avec corruption des peptides $A\beta$ natifs par les formes du peptide $A\beta$ injectées. Nous nous sommes intéressés à une mutation de APP identifiée dans la population japonaise : la mutation Osaka. Nous avons montré qu'une seule inoculation intracérébrale du peptide $A\beta$ porteur de cette mutation à des souris modèles de la maladie amyloïde aggrave les lésions histologiques caractéristiques de la maladie d'Alzheimer ainsi que le déficit cognitif [11]. Bien que l'inoculation intracérébrale d'un peptide $A\beta$ muté ne soit pas médicalement pertinente, le résultat de cette expérience suggère que la présence du peptide $A\beta$ Osaka peut accélérer une cascade d'évènements délétères, avec des conséquences cognitives plusieurs mois plus tard.

Perspectives de thérapie par des pseudo-prions protecteurs

Cependant, de très rares mutations de la protéine APP peuvent réduire le risque de développer une maladie d'Alzheimer, comme c'est le cas pour une mutation présente chez des islandais. Les personnes possédant la protéine APP islandaise, qui produit un peptide $A\beta$ muté ($A\beta_{Ice}$), présentent un moindre vieillissement cognitif et ne développent jamais la maladie d'Alzheimer. Afin de confirmer l'hypothèse d'un effet protecteur du peptide $A\beta_{Ice}$, dont la présence empêcherait la toxicité du peptide $A\beta$, nous avons analysé les conséquences de l'inoculation intracérébrale de $A\beta_{Ice}$ à une souris transgénique modèle de la maladie d'Alzheimer. Étonnamment, une seule inoculation de ce peptide a suffi pour préserver les synapses neuronales pendant plusieurs mois et limiter la perte de mémoire caractéristique de la maladie. Elle a également réduit l'apparition des lésions dues à l'accumulation de la protéine tau, ainsi que la phagocytose des éléments synaptiques par les cellules microgliales [12]. Ce constat d'un effet protecteur prolongé après une injection unique est en faveur d'un mécanisme de type pseudo-prion (Figure 1E). Il pourrait ouvrir la voie à une nouvelle catégorie de thérapies préventives pour les personnes atteintes de maladies neurodégénératives à des stades précoces : l'injection de pseudo-prions protecteurs afin d'empêcher l'évolution de la maladie. \diamond

Towards using pseudo-prions against neurodegenerative diseases

LIENS D'INTÉRÊT

Les auteurs déclarent n'avoir aucun lien d'intérêt concernant les données publiées dans cet article.

RÉFÉRENCES

- Gajdusek DC, Gibbs CJ, Alpers M. Experimental transmission of a Kuru-like syndrome to chimpanzees. *Nature* 1966 ; 209 : 794-6.
- Prusiner SB. Biology and genetics of prions causing neurodegeneration. *Annu Rev Genet* 2013 ; 47 : 601-23.
- Jucker M, Walker LC. Propagation and spread of pathogenic protein assemblies in neurodegenerative diseases. *Nat Neurosci* 2018 ; 21 : 1341-9.
- Preusser M, Strobel T, Gelpi E, et al. Alzheimer-type neuropathology in a 28 year old patient with iatrogenic Creutzfeldt-Jakob disease after dural grafting. *J Neurol Neurosurg Psy* 2006 ; 77 : 413-6.
- Duyckaerts C, Sazdovitch V, Ando K, et al. Neuropathology of iatrogenic Creutzfeldt-Jakob disease and immunoassay of French cadaver-sourced growth hormone batches suggest possible transmission of tauopathy and long incubation periods for the transmission of A pathology. *Acta Neuropathol* 2018 ; 135 : 201-12.
- Gary C, Lam S, Herard AS, et al. Encephalopathy induced by Alzheimer brain inoculation in a non-human primate. *Acta Neuropathol Commun* 2019 ; 7 : 126.
- Lam S, Petit F, Hérard A-S, et al. Transmission of amyloid- and tau pathologies is associated with cognitive impairments in a primate. *Acta Neuropathol Commun* 2021 ; 9 : 165.
- Lasmezas CI, Deslys JP, Robain O, et al. Transmission of the BSE agent to mice in the absence of detectable abnormal prion protein. *Science* 1997 ; 275 : 402-5.
- Petkova AT, Leapman RD, Guo Z, et al. Self-propagating, molecular-level polymorphism in Alzheimer's beta-amyloid fibrils. *Science* 2005 ; 307 : 262-5.
- Watts JC, Condello C, Stohr J, et al. Serial propagation of distinct strains of A β from Alzheimer's disease patients. *Proc Natl Acad Sci USA* 2014 ; 111 : 10323-8.
- Celestine M, Jacquier-Sarlin M, Borel E, et al. Long term worsening of amyloid pathology, cerebral function, and cognition after a single inoculation of -amyloid seeds with Osaka mutation. *Acta Neuropathol Commun* 2023 ; 11 : Art n° 66.
- Celestine M, Jacquier-Sarlin M, Borel E, et al. Transmissible long-term neuroprotective and pro-cognitive effects of 1-42 β -amyloid with A2T icelandic mutation in an Alzheimer's disease mouse model. *Mol Psychiatry* 2024 ; 29 : 3707-21.