

Recherche UCLouvain Bruxelles

Une clé pour détecter Alzheimer avec certitude !

EN BREF :

- Aujourd'hui, **on distingue la maladie d'Alzheimer des autres maladies neuro-dégénératives** impliquant la protéine tau sur base des symptômes mais **ce diagnostic n'est pas totalement fiable**. Seule l'autopsie permet de confirmer avec certitude de quelle maladie il s'agit
- Des chercheurs de l'**Institut de neuroscience** et de l'**Institut de Duve** de l'**UCLouvain** ont **comparé la protéine tau agrégée** (au centre des préoccupations depuis 30 ans) et **la même protéine soluble**, qui pourrait être caractérisée du vivant des patients par une **ponction lombaire** (réalisable dès aujourd'hui) ou une **prise de sang** (dans le futur)
- Ils ont découvert que ce sont les **modifications de la protéine**, une fois qu'elle est produite, qui pourraient **être la clé de l'évolution vers une maladie neuro-dégénérative** ou une autre

CONTACT PRESSE : Bernard Hanseeuw, professeur à l'Institut de neuroscience de l'UCLouvain : **0475 29 04 97**, bernard.hanseeuw@uclouvain.be

Depuis des années, **les scientifiques qui tentent de mieux comprendre la maladie d'Alzheimer** ou d'autres troubles neuro-dégénératifs - des tauopathies, puisqu'elles impliquent la protéine tau - **se heurtent à une difficulté : comment diagnostiquer la maladie 'avant' de façon tout à fait fiable** puisque **seule l'autopsie permet** aujourd'hui de décrire les agrégats de protéine tau dans le cerveau et donc **de savoir avec certitude** de quel type de maladie neuro-dégénérative souffrait la personne.

Le clinicien peut, sur base des symptômes - qui dépendent des régions cérébrales touchées - déterminer de quelle pathologie il s'agit. Toutefois, la maladie se développe parfois dans des régions cérébrales inhabituelles, ce qui fausse le diagnostic. Or celui-ci est primordial puisque le traitement dépend de la pathologie.

Une équipe de scientifiques de l'**Institut de neuroscience de l'UCLouvain** conduite par le Pr **Bernard Hanseeuw**, vient de mettre au jour une piste qui ouvre des perspectives pour un **diagnostic plus fiable ante mortem** mais aussi de **possibles nouveaux traitements**. Cette étude est publiée dans [Nature Communications](#).

Les chercheurs savent de longue date que la **protéine tau existe dans différents types d'isoformes*** qui sont parfois un **peu plus longs**, parfois un **peu plus courts**. Dans la **maladie d'Alzheimer**, tous les isoformes sont malades et s'agrègent. Dans d'autres tauopathies, ce sont **soit des isoformes dits 4R** soit des **isoformes 3R** qui s'accumulent.

« **Cela fait des années**, explique le Pr Bernard Hanseeuw, **qu'on essaie de mesurer ces isoformes dans le liquide céphalo-rachidien prélevé par ponction lombaire sur les patients mais on n'y arrive pas**. Pourquoi ? Parce que dans ce liquide, on n'observe **pas de différences d'isoformes entre les tauopathies**. » Alors que dans la **protéine agrégée, prélevée lors de l'autopsie, on distingue bien les isoformes 3R et 4R**. C'est d'ailleurs ce que la littérature scientifique décrit depuis 30 ans.

Les chercheurs de l'Institut de neuroscience (IoNS) ont eu l'idée d'**explorer une autre piste** avec l'appui d'un outil puissant disponible à l'Institut de Duve de l'UCLouvain, la spectrométrie de masse, capable de caractériser les protéines. En travaillant sur du **matériel autopsique cérébral, ils se**

sont intéressés à ce qu'on appelle les modifications 'post-traductionnelles', c'est-à-dire les modifications qui touchent toute protéine produite. En vérifiant toutes les modifications, d'une part sur la protéine soluble, d'autre part sur la protéine agrégée**, ils ont découvert que **des modifications sur la protéine soluble déterminent le type d'isoformes qui s'agrègent** et donc **président au type de maladie** sur le plan biochimique.

Pour les chercheurs, ces modifications 'post-traductionnelles' sur la protéine soluble sont un **fameux encouragement à poursuivre ces recherches, cette fois sur le liquide céphalo-rachidien qui peut être directement prélevé sur le patient** afin de déterminer *ante mortem* le type d'agrégats qui se forment dans le cerveau et pouvoir tenter de traiter la pathologie correctement identifiée.

Bernard Hanseeuw souligne que **l'originalité du travail** est d'**avoir comparé la protéine soluble et les agrégats**, alors que l'essentiel des biochimistes travaillent sur les agrégats, visibles au microscope. « *Sur un plan plus fondamental, explique le chercheur, cette comparaison permet de mieux comprendre le processus d'agrégation. Notre hypothèse est que les modifications qu'on retrouve uniquement sur la protéine agrégée... provoquent sans doute l'agrégation. Et celles qu'on retrouve uniquement sur la protéine soluble empêchent probablement l'agrégation. Cela ouvre des pistes pour développer un biomarqueur, donc un diagnostic, mais aussi pour préciser quelles sont les modifications qui font que cette protéine s'agrège ou pas, soit une belle piste thérapeutique.* »

« *Ce résultat confirme, souligne le chercheur, que le problème des maladies neurodégénératives, ce n'est pas la production de ces protéines car elles sont produites normalement. Le problème, c'est l'élimination ou la modification de ces protéines une fois qu'elles ont été produites.* »

Cette recherche est soutenue par le WEL Research Institute (Welbio), le FNRS, la Fondation Médicale Reine Elisabeth et une Action de recherche concertée (FWB).

*La **fonction de la protéine tau** est de stabiliser les microtubules, donc le fil électrique des neurones ou axone. Les 4R, des isoformes un peu plus longs, fixent davantage le microtubule, ce qui donne des neurones plus stables. Les 3R la fixent un peu moins bien, ce qui donne des neurones un peu plus flexibles. Par exemple, le fœtus humain n'a que des 3R, c'est-à-dire beaucoup de flexibilité, moins de stabilité. Les **isoformes** sont des variantes de la même protéine, qui change de quelques acides aminés.

** les scientifiques ont extrait la protéine tau d'extraits cérébraux, séparé les agrégats de la fraction soluble du cerveau (le liquide interstitiel et le liquide intra-cellulaire cérébral) et analysé séparément la protéine tau agrégée et la protéine tau soluble. Dans le liquide céphalo-rachidien prélevé par ponction lombaire, seule la protéine tau soluble peut être obtenue.