



Paris, le 26 janvier 2010

Communiqué de presse

Une nouvelle piste de recherche dans la lutte contre la maladie d'Alzheimer et les démences

Une équipe de l'Inserm dirigée par Etienne-Emile Baulieu (Unité Inserm 788 « Stéroïdes, neuroprotection et neurorégénération », Université Paris XI) vient de caractériser au niveau cellulaire et moléculaire l'interaction entre la protéine Tau, dont la forme anormale est impliquée dans de nombreuses pathologies neurodégénératives, et une protéine très abondante dans le cerveau appelée FKBP52. La meilleure compréhension sur les plans biochimique et fonctionnel de cette interaction pourrait permettre de mieux cerner les mécanismes de la neurodégénération induite par la protéine Tau en cause dans de très nombreuses démences, généralement associées au vieillissement du cerveau.

Ces travaux paraissent dans les *Proceedings of the National Academy of Science (PNAS)*, accessibles *online* cette semaine à l'adresse www.pnas.org/cgi/doi/10.1073/pnas.0914957107.

La maladie d'Alzheimer est l'une des principales causes de démence chez les personnes âgées ; elle se manifeste par la perte des fonctions mentales dont la mémoire. Cette pathologie du cerveau comme d'autres maladies qui entraînent chez un grand nombre de personnes âgées une démence très sévère touchent actuellement plus de 25 millions de personnes dans le monde¹ et plus de 800 000 en France. Elles sont répertoriées comme des maladies dont la prise en charge compte parmi les plus coûteuses pour les sociétés des pays développés.

La protéine Tau est l'un des acteurs majeurs de nombreuses démences que l'on appelle Tauopathies. Naturellement présente dans le système nerveux central, Tau joue un rôle important dans le bon fonctionnement des neurones. Sous sa forme anormale, hyperphosphorylée, la protéine Tau perturbe le fonctionnement des cellules neuronales, favorisant le développement de la maladie d'Alzheimer mais aussi de plusieurs autres formes de maladies neurodégénératives. L'amas de protéine Tau dans le cerveau anormale se manifeste notamment sous forme des « buissons » (*tangles* en anglais).

L'équipe de recherche d'Etienne-Emile Baulieu (au sein de l'Unité 788, dirigée par Michael Schumacher), en collaboration avec Michel Goedert² –à l'origine de la caractérisation en 1988 de la protéine Tau dans la maladie d'Alzheimer–, viennent d'identifier une interaction entre la protéine Tau dysfonctionnelle, et une autre protéine, la FKBP52.

Grâce à des outils biochimiques et de biologie moléculaire, les chercheurs ont établi qu'il existait une liaison physique spécifique entre ces 2 protéines présentes dans le cerveau. Ils ont démontré *in vitro* que la protéine FKBP52 supprimait l'activité de la protéine Tau, et donc empêchait son rôle dans l'assemblage des microtubules, dont on connaît le rôle dans le transport des molécules nutritives et informatives dans la cellule. Les chercheurs observent en effet qu'une forte expression de FKBP52 empêche l'accumulation de protéine Tau dans les cellules nerveuses.

Ces travaux s'inscrivent dans le prolongement des recherches que M. Baulieu mène depuis de

¹ Source : Rapport OMS – *Troubles neurologiques, défis pour la santé publique* (2007)

² Medical Research Council Laboratory of Molecular Biology, Cambridge, RU

nombreuses années sur les stéroïdes du système nerveux (« neurostéroïdes ») qui l'ont conduit à s'intéresser à leurs mécanismes d'action et au vieillissement du cerveau. C'est d'ailleurs dans ce cadre que son équipe avait mis en évidence, en 1992, la protéine FKBP52 sans pour autant en élucider la fonction. FKBP52 est une protéine de la famille des immunophilines, qui sont des récepteurs intracellulaires de composés immunosuppresseurs. Cette famille de protéines qui a la particularité de posséder des propriétés immunomodulatrices a été retrouvée dans de nombreux désordres neurologiques, suggérant, dans ce contexte, de nouvelles fonctions distinctes.

« Cette nouvelle activité 'anti-Tau' de FKBP52 nécessite de réexaminer les fonctions de cette protéine, initialement identifiée comme modulateur de récepteur d'hormones stéroïdiennes, écrivent les auteurs. L'interaction décrite dans cet article mérite d'être rapidement étudiée plus en détails » concluent-ils.

Aujourd'hui, plusieurs collaborations nationales et internationales vont être menées afin de valider les pistes thérapeutiques et diagnostiques pour la maladie d'Alzheimer. Ces travaux de recherche seront soutenus financièrement par la Fondation Vivre longtemps et l'Institut Baulieu. (<http://www.institut-baulieu.org/>).

Pour en savoir plus

Source

“A Role for FKBP52 in Tau Protein Function”

Béatrice Chambraud*, Elodie Sardin*, Julien Giustiniani*, Omar Dounane*, Michael Schumacher*, Michel Goedert§ and Etienne-Emile Baulieu*¶.

* Unité mixte de recherche Inserm 788, Université Paris XI, Kremlin Bicêtre, France.

§ Medical Research Council Laboratory of Molecular Biology, Cambridge, United Kingdom.

¶ Collège de France, Paris, France.

PNAS, early edition 25 janvier 2010

www.pnas.org/cgi/doi/10.1073/pnas.0914957107

Contact(s) chercheur(s)

Etienne Emile Baulieu, Membre de l'Académie des sciences dont il fut Président en 2003-2004

Tel : 01 49 59 18 82

Mel : etienne.baulieu@inserm.fr

Béatrice Chambraud

Tel : 01 49 59 18 91

Mel : beatrice.chambraud@inserm.fr