

Maladie d'Alzheimer, protéine G, AMP cyclique et apoptose

De rares formes familiales de maladie d'Alzheimer sont liées au chromosome 21 ; il s'agit dans tous les cas de mutation du gène *APP*, codant pour le précurseur du peptide β -amyloïde [1]. Les transcrits de ce gène sont engendrés par toute une série d'épissages alternatifs dont le plus fréquent aboutit, dans les tissus nerveux, à la forme *APP*₆₉₅. Les mutations du gène *APP* à l'origine de maladie d'Alzheimer familiale impliquent pratiquement toutes la valine 642, qui peut être transformée en isoleucine, en phénylalanine ou en glycine. Afin d'étudier les mécanismes pathogéniques déclenchés par la synthèse de ces protéines mutées, une importante équipe de chercheurs japonais (Tokyo et Ibaraki) et américains (Charlestown, MA, USA) a transfecté une lignée cellulaire hybride neuronale avec des vecteurs d'expression commandant la synthèse, soit de la protéine *APP*₆₉₅ normale, soit de ces variants mutés [2]. Les mutants entraînent une fragmentation de la chromatine, stigmata de l'apoptose, ce que ne fait pas la protéine normale. Cette induction de l'apoptose n'est pas liée à la sécrétion dans le milieu du peptide β -amyloïde, puisque l'ajout de ce dernier en grande concentration dans des cultures n'a aucun effet. En revanche, la délétion dans les protéines mutantes d'un peptide allant de l'histidine 657 à la lysine 676, connu pour interagir avec la grande protéine G trimérique *G*₀, abolit l'effet pro-apoptotique. Des inhibiteurs de la protéine *G*₀, soit la toxine de *Bordetella pertussis*, soit des

mutants dominants en *trans* de la protéine *G*₀, ont le même effet d'inhibition de l'apoptose provoquée par les mutants. En conséquence, le mécanisme de la neuropathogénicité du gène muté *APP* pourrait n'être pas directement lié à l'accumulation de peptide β -amyloïde, mais plutôt à une activation anormale relayée par une protéine *G*₀, aboutissant à l'apoptose. Cette observation rappelle celle de certaines formes de rétinite pigmentaire dans lesquelles la rhodopsine, une protéine G trimérique, est mutée, ce qui cause son activation constitutive (*m/s* n° 5, vol. 12, p. 655). L'intérêt pratique évident de ces observations, si elles sont confirmées, est qu'elles orientent les recherches thérapeutiques vers les inhibiteurs de l'activation anormale de protéines *G*₀ dans les neurones. Outre l'induction de l'apoptose, l'un des mécanismes de la neurotoxicité d'une hyperactivité de la protéine *G*₀ pourrait être de perturber les systèmes neuronaux dépendants de l'AMPc. On sait, en effet, que la protéine *G*₀ se comporte comme un antagoniste de la protéine *G*_s, stimulatrice de l'adénylyl cyclase et que l'AMPc joue un rôle essentiel dans de nombreuses fonctions neuronales et dans les processus mnésiques (*m/s* n° 7, vol. 2, p. 407 ; n° 5, vol. 8, p. 491 ; n° 8, vol. 11, p. 1175). Cette hypothèse est confirmée par une étude de Ikezu *et al.* (Charlestown, MA, USA) qui montrent que la transfection de cellules en culture par le gène *APP* muté sur le codon 642 inhibe la réponse de gènes contrôlés en *cis* par des éléments de

réponse à l'AMPc (CRE) [3]. Ainsi, la protéine *APP* pourrait-elle être considérée non seulement comme le précurseur du peptide β -amyloïde, mais aussi comme un récepteur membranaire [3] dont les mutants avec gain de fonction, associés à de rares formes familiales de maladie d'Alzheimer, entraînent une activation à effet dominant de la protéine *G*₀, dont les conséquences seraient, d'une part, une induction de l'apoptose, d'autre part, une inhibition de la régulation de gènes normalement contrôlés par l'AMPc. La conséquence de cette dernière anomalie serait une perturbation des processus de plasticité synaptique et de mémorisation, mimant un peu les symptômes provoqués chez la souris par l'inactivation des deux allèles du gène *Crebp* par recombinaison homologue et s'ajoutant aux désordres d'une apoptose neuronale pathologique [4].

A.K.

1. Octave J, Macq A, Philippe B. Le précurseur du peptide amyloïde de la maladie d'Alzheimer. *médecine/sciences* 1995 ; 11 : 1251-9.
2. Yamatsujit T, Matsui T, Okamoto T, *et al.* G protein-mediated neuronal DNA fragmentation induced by familial Alzheimer's disease-associated mutants of APP. *Science* 1996 ; 272 : 1349-52.
3. Ikezu T, Okamoto T, Komatsuzaki K, Matsui M, Martyn JAJ, Nishimoto I. Negative transactivation of cAMP response element by familial Alzheimer's mutants of APP. *EMBO J* 1996 ; 15 : 2468-75.
4. Bourtchuladze R, Frenguelli B, Blendy J, Cioffi D, Schutz G, Silva AJ. Deficient long term memory in mice with a targeted mutation of the cAMP-responsive element-binding protein. *Cell* 1994 ; 79 : 59-68.