

# L'année du prion

Autor(en): **[s.n.]**

Objektyp: **Article**

Zeitschrift: **Horizons : le magazine suisse de la recherche scientifique**

Band (Jahr): - **(1996)**

Heft 31

PDF erstellt am: **11.07.2024**

Persistenter Link: <https://doi.org/10.5169/seals-551139>

## **Nutzungsbedingungen**

Die ETH-Bibliothek ist Anbieterin der digitalisierten Zeitschriften. Sie besitzt keine Urheberrechte an den Inhalten der Zeitschriften. Die Rechte liegen in der Regel bei den Herausgebern.

Die auf der Plattform e-periodica veröffentlichten Dokumente stehen für nicht-kommerzielle Zwecke in Lehre und Forschung sowie für die private Nutzung frei zur Verfügung. Einzelne Dateien oder Ausdrucke aus diesem Angebot können zusammen mit diesen Nutzungsbedingungen und den korrekten Herkunftsbezeichnungen weitergegeben werden.

Das Veröffentlichen von Bildern in Print- und Online-Publikationen ist nur mit vorheriger Genehmigung der Rechteinhaber erlaubt. Die systematische Speicherung von Teilen des elektronischen Angebots auf anderen Servern bedarf ebenfalls des schriftlichen Einverständnisses der Rechteinhaber.

## **Haftungsausschluss**

Alle Angaben erfolgen ohne Gewähr für Vollständigkeit oder Richtigkeit. Es wird keine Haftung übernommen für Schäden durch die Verwendung von Informationen aus diesem Online-Angebot oder durch das Fehlen von Informationen. Dies gilt auch für Inhalte Dritter, die über dieses Angebot zugänglich sind.

# L'année du prion

1996 aura été l'année du prion. Même si de nombreuses zones d'ombre subsistent, des découvertes importantes se succèdent dans ce domaine où des chercheurs suisses excellent.

Tout a commencé au printemps de cette année, lorsque le gouvernement britannique a annoncé qu'il était «impossible d'exclure» un lien entre la maladie de la vache folle (ou ESB = *Encéphalopathie spongiforme bovine*) et une nouvelle variante de la maladie de Creutzfeldt-Jakob. Cette variante, inconnue jusqu'ici, atteint des personnes jeunes, contrairement à la forme habituelle de la maladie. Et elle a fait des victimes surtout en Angleterre, le pays le plus touché par l'épidémie de vache folle. Faut-il donc arrêter de manger du boeuf? s'est-on inquiété à cette occasion.

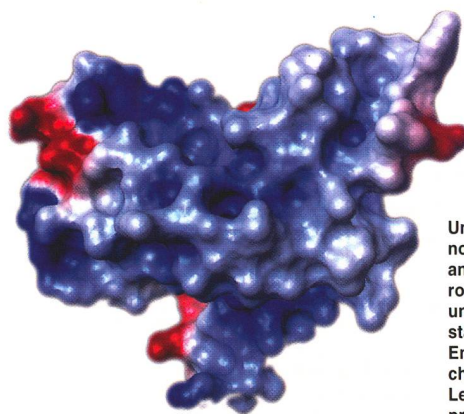
La fin de l'année arrive et cette question reste toujours sans réponse. Or, la situation risque de durer. «Pour savoir si la maladie peut se transmettre de la vache à l'homme, il faudra sans doute attendre plusieurs longues années», a déclaré Charles Weissmann le 9 octobre à Bruxelles. Professeur au Département de biologie moléculaire de l'Université de Zurich, ce pionnier des prions préside depuis fin mars un

les chercheurs, eux, n'ont pas cessé de s'intéresser à ces agents infectieux peu conventionnels. En 1980 déjà, le Prof. Stanley Prusiner (Université de Californie, San Francisco) a isolé, dans le cerveau d'un hamster de laboratoire rendu malade, des agglomérats de protéines apparemment responsables de la formation de petits trous.

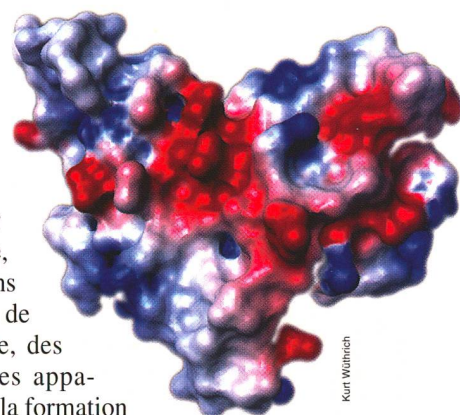
Comme ces protéines pouvaient transmettre – a priori elles toutes seules – la maladie à d'autres hamsters, il postula qu'il s'agissait là d'un agent infectieux dénué d'ADN ou d'ARN (une hérésie, pour l'époque!) et l'appela «Prion», contraction de l'anglais *Proteinaceous infectious particle*. Par la suite, le médecin américain, en collaboration avec Charles Weissmann, montra que l'agent infectieux était composé d'un seul type de protéine, qu'il nomma **PrP** (*Prion Protein*).

Cette «hypothèse de la protéine seule» a d'abord été accueillie avec scepticisme dans les milieux scientifiques, où l'on soupçonnait plutôt l'existence d'un virus passé inaperçu. Aujourd'hui, ceux qui ne sont toujours pas d'accord avec cette hypothèse sont nettement minoritaires.

Avec son équipe, Charles Weissmann a découvert le gène de la PrP chez la souris en 1985, alors qu'il travaillait déjà avec le soutien du Fonds national suisse. Grâce à ces recherches, les scientifiques savent que la PrP peut exister sous deux formes différentes: une forme normale, et une forme infectieuse. Les PrP infectieuses ont la particularité de pouvoir transformer – par contact – les PrP normales à leur image. Cela ressemble à la propagation des vampires dans les films d'horreur. On ne connaît pas exactement les étapes de



Une protéine prion (PrP) normale vue sous deux angles opposés. En rouge: les zones portant une charge électrostatique négative. En bleu: les zones chargées positivement. Les deux faces de la protéine sont chargées très différemment.



Kurt Wüthrich

Univ. Zürich



Au centre, la souris homozygote «knock out PrP» qui ne produit pas de prion dans son cerveau. A gauche: une souris hétérozygote «knock out PrP». A droite: une souris normale.

groupe d'experts mis en place par l'Union européenne. Lors de cette allocution, il a appelé les responsables européens à accroître leur soutien à la recherche. «Car il y a suffisamment d'indications de transmissibilité de l'ESB par voie orale pour que l'on agisse comme si la transmission existait», a-t-il estimé.

Si, depuis la première crise de la vache folle en 1986, les médias et les consommateurs ont oublié l'existence des prions,

cette chaîne de réactions, mais elle pourrait prendre du temps à s'amorcer, ce qui expliquerait pourquoi la plupart des maladies à prions mettent des années avant de se déclarer.

Tous les mammifères, et donc l'Homme, ont des milliards d'exemplaires de PrP normales dans leur cerveau et dans leur moelle épinière. Bovins, félins, primates ou rongeurs: tous peuvent être sujets à diverses maladies neurologiques plus ou moins comparables à la maladie de Creutzfeldt-Jakob. Ces PrP peuvent se transformer de plusieurs manières. Soit une erreur génétique les rend facilement modifiables – ce qui peut arriver spontanément ou de manière héréditaire (il existe des familles sujettes à la maladie de Creutzfeldt-Jakob et à d'autres maladies neurologiques du même type). Soit le cerveau est contaminé par des PrP anormales, en provenance d'un autre individu de la même espèce ou d'une autre espèce.

## D'une espèce à l'autre

Chez l'homme, on a décrit des cas de transmission par anthropophagie. Il y a aussi eu des cas d'infection par injection d'hormone de croissance (extraite du cerveau d'une personne décédée). Chez les vaches, la contamination est due à l'alimentation: on les a nourries avec des farines préparées avec des carcasses de moutons ou de vaches malades. Expérimentalement, on sait aussi que les moutons peuvent être contaminés en mangeant du cerveau de vaches malades. Et, par des expériences de laboratoire, on sait que les prions passent assez facilement d'un individu à l'autre au sein de la même espèce, et plus difficilement d'une espèce à l'autre.

Cependant, les prions des différentes espèces de mammifères ne sont pas tout à fait identiques, et c'est tout le problème de la contagion qui est ainsi posé. A priori, l'infection est plus probable entre deux espèces dont les prions se ressemblent. Mais l'infection peut aussi s'avérer plus facile dans un sens que dans l'autre...

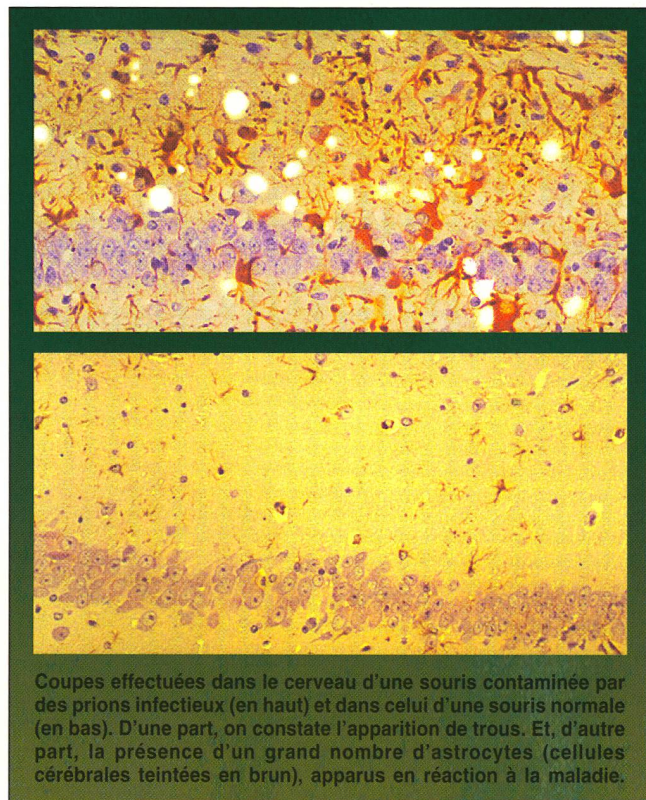
Avant d'établir un éventuel lien causal entre la consommation de viande provenant de vaches folles et une maladie humaine, les spécialistes cherchent à obtenir davantage de données épidémiologiques et à mieux connaître la protéine PrP. C'est pourquoi l'équipe du Prof. Weissmann a modifié génétiquement une lignée de souris: les rongeurs sont désormais incapables de produire des PrP dans leur cerveau. On appelle «knock-out» ces animaux de laboratoire dont certains gènes ont été inactivés. Ces souris sont donc «PrP knock-out».

«Si nos souris avaient eu un défaut évident, cela nous aurait permis de déduire la fonction du PrP dans un animal normal», confie le Prof. Weissmann. «Mais, à notre grande surprise, ces souris knock-out ont une allure et un comportement tout à fait ordinaires! C'est l'une des raisons pour laquelle on ne sait toujours pas grand chose sur les PrP normales, sinon qu'elles se fixent à la surface externe des cellules nerveuses du cerveau et de la moelle épinière.»

En revanche – justement parce qu'elles étaient en parfaite santé – ces souris knock-out se sont révélées extrêmement

utiles pour d'autres expériences menées en collaboration avec le Dr Adriano Aguzzi, de l'Hôpital universitaire de Zurich. On leur a injecté directement dans le cerveau un extrait de cerveau de souris infectée par des PrP pathogènes. Ce traitement provoque une mort rapide chez les souris normales. Mais, chez les souris knock-out, il est resté sans effet! Ceci démontre que les PrP pathogènes ne suffisent pas à provoquer la maladie et qu'il faut la présence de PrP normales.

L'hypothèse du mécanisme de conversion des PrP est renforcé par une autre expérience: lorsque les chercheurs réintroduisent le gène PrP dans les souris knock-out, les rongeurs redeviennent susceptibles à la maladie.



Le mécanisme de conversion des PrP est chaudement discuté parmi les scientifiques. «Il s'agit d'une réaction en chaîne où la structure tridimensionnelle des PrP se modifie», explique le Prof. Weissmann. «Qu'une maladie transmissible puisse être provoquée par le simple changement de forme d'une protéine est une notion tout à fait nouvelle.»

La forme des protéines: c'est la spécialité de deux équipes de l'Institut de Biologie moléculaire et de biophysique de l'École polytechnique de Zurich menées par les professeurs Ruedi Glockshuber et Kurt Wüthrich. Ces chercheurs ont récemment élucidé la structure tridimensionnelle d'une partie de la PrP qui change complètement de forme lors de la conversion (voir ci-dessus à gauche). Toutefois, ils ne savent pas encore de quelle manière ce fragment peut être impliqué dans l'apparition de la maladie.