Zeitschrift: Parkinson : das Magazin von Parkinson Schweiz = le magazine de Parkinson Suisse = la rivista di Parkinson Svizzera

Herausgeber: Parkinson Schweiz

Band: - (2013)

Heft: 109: Diffizile Suche nach der Ursache von Parkinson = La difficile recherche des causes du Parkinson = La difficile ricerca dell'origine del Parkinson

Artikel: Les profilers du Parkinson

Autor: Rauch, Judith

DOI: https://doi.org/10.5169/seals-815485

Nutzungsbedingungen

Die ETH-Bibliothek ist die Anbieterin der digitalisierten Zeitschriften. Sie besitzt keine Urheberrechte an den Zeitschriften und ist nicht verantwortlich für deren Inhalte. Die Rechte liegen in der Regel bei den Herausgebern beziehungsweise den externen Rechteinhabern. Siehe Rechtliche Hinweise.

Conditions d'utilisation

L'ETH Library est le fournisseur des revues numérisées. Elle ne détient aucun droit d'auteur sur les revues et n'est pas responsable de leur contenu. En règle générale, les droits sont détenus par les éditeurs ou les détenteurs de droits externes. Voir Informations légales.

Terms of use

The ETH Library is the provider of the digitised journals. It does not own any copyrights to the journals and is not responsible for their content. The rights usually lie with the publishers or the external rights holders. See Legal notice.

Download PDF: 27.04.2025

ETH-Bibliothek Zürich, E-Periodica, https://www.e-periodica.ch

Les profilers du Parkinson

Un neurologue d'Ulm et un chimiste de Constance cherchent des protéines grâce auxquelles il serait possible de prédire une démence en cas de Parkinson. Les deux scientifiques ont peut-être fait une découverte bien plus importante. Judith Rauch*.

* **Judith Rauch** est journaliste. Elle a rédigé le présent article pour la revue spécialisée « Bild der Wissenschaft plus ».

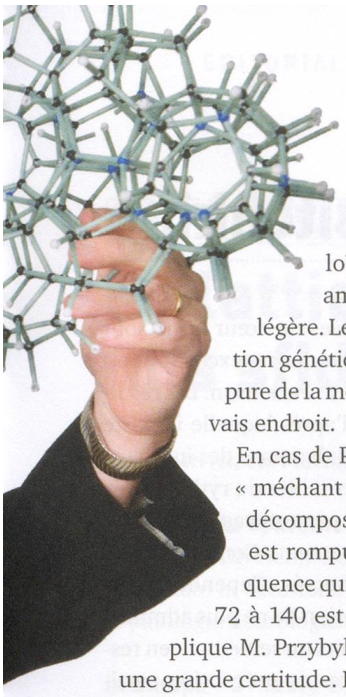
Lorsqu'on aborde le sujet de la maladie de Parkinson avec le Prof. Dr Dr hc. Michael Przybylski, chimiste à Constance, il devient très vite formel : « Comment apparaissent ces célèbres agrégats de protéines qui se forment dans le cerveau ?», demande-t-il. « Comment naissent-ils sur le plan chimique ? »

En effet, le modèle est le même, que le trouble cérébral s'appelle Parkinson, Alzheimer ou Creutzfeldt-Jakob : des protéines s'agglutinent alors qu'elles ne sont pas censées le faire. Elles forment des agrégats composés de 10 000 à 100 000 molécules identiques ou similaires. Les proportions de ces formations deviennent si massives qu'elles envahissent des réseaux entiers de neurones. De plus en plus de fonctions cessent ; la mémoire est également affectée. Par chance, pas toujours : dans le cadre du Parkinson, qui se caractérise d'abord par des troubles moteurs ou des douleurs, « seuls » 30 % des patients risquent la démence pendant l'évolution de la maladie.

D'où viennent ces différences ? Jusqu'à présent, la recherche sur le Parkinson partait tacitement du principe que tous les patients parkinsoniens présentaient plus ou moins les mêmes types de dépôts dans le cerveau : les corps de Lewy, baptisés ainsi d'après le nom du neurologue Friedrich Lewy (1885–1950), expulsé d'Allemagne vers les États-Unis par les nazis. Ils se composent principalement d'une petite protéine habituellement soluble, l'alpha-synucléine, constituée de 140 acides aminés.

De bons et de mauvais agrégats

Mais vraisemblablement, la situation n'est pas aussi simple. « Le lien entre la démence et le dépôt est imprécis et grossier », déclare le Professeur Przybylski. Cette découverte est récente. Lors de l'analyse des agrégats typiques du Parkinson, deux groupes de recherche ont distingué deux types : ceux qui sont très toxiques pour les nerfs et les autres, dont la nocivité est moindre. « Nous devons donc supposer qu'il existe des bons et des mauvais agrégats », simplifie M. Przybylski. Ce qui intéresse à présent vivement le chimiste : « Comment sont-ils précisément composés ? » Le chercheur de protéines a déjà une hypothèse : les mauvais agrégats pourraient bien ne pas se composer d'alpha-synucléine intacte, mais d'un morceau, d'un fragment de la molécule. Le schéma serait similaire à celui de la maladie d'Alzheimer, qui présente deux formes d'évolution : une grave et une moins grave. Dans



le cas grave, la molécule responsable, la bêta-amyloïde, possède deux acides aminés de plus que la forme légère. Le responsable est une mutation génétique qui provoque une coupure de la molécule précurseur au mauvais endroit.

En cas de Parkinson, il semble que le « méchant » soit aussi un produit de décomposition : l'alpha-synucléine est rompue en son milieu. « La séquence qui contient les acides aminés 72 à 140 est le fragment décisif », explique M. Przybylski. Il peut l'affirmer avec une grande certitude. En effet, en 2010 une thèse de troisième cycle et une thèse de Master ont vu le jour entre les murs de son institut. À l'aide d'une méthode de mesure particulière très moderne, la spectroscopie de masse à mobilité ionique, la doctorante Camelia Vlad a débusqué le candidat dans le complexe de protéines des cellules du cerveau de souris génétiquement modifiées qui développent des symptômes du Parkinson à la place des humains. Elle a pour ainsi dire trouvé « l'aiguille dans la meule de foin », comme M. Przybylski aime à le comparer. Quant à l'étudiante en Master Kathrin Lindner, elle a synthétisé chimiquement un gène du fragment et veillé à ce qu'il soit déchiffré dans des cellules bactériennes. Dans ce système artificiel également, il s'est avéré que la séquence s'agglutinait plus rapidement que l'alpha-synucléine intacte.

Son responsable, le Professeur Przybylski, a déjà tiré les conséquences de sa découverte. Il développe en collaboration avec l'entreprise Boehringer Ingelheim une substance inhibitrice susceptible d'empêcher la désagrégation de l'alpha-synucléine. Une demande de brevet a déjà été déposée. Si cette substance inhibitrice permettait de développer un médicament antiparkinsonien efficace et bien toléré, il s'agirait d'une « véritable révolution », comme le fait remarquer Michael Przybylski non sans fierté.

À Constance, un neurologue est responsable des recherches : Markus Otto, professeur et chef de laboratoire à la clinique universitaire d'Ulm. La Baden-Württemberg Stiftung, qui soutient le duo de détectives depuis 2007, répond également présent. La proposition de projet ne mentionnait aucunement un nouveau médicament antiparkinsonien. L'objectif était formulé bien plus modestement : « Identifier des marqueurs neurochimiques permettant un diagnostic précoce de la démence parkinsonienne, afin d'administrer à ces patients un traitement répondant à leurs besoins spécifiques. » Tandis que son partenaire de Constance gagnait du terrain sur les détails moléculaires de l'apparition du Parkinson, M. Otto donnait une suite cohérente à l'approche diagnostique : à l'aide d'une batterie de méthodes d'examen protéomiques, il a recherché les différences dans la fluidité du liquide céphalorachidien des patients parkinsoniens déments et non déments.

« Protéomique » est l'une des formules magiques des sciences biologiques modernes. Une seule cellule peut contenir dans différentes proportions plus de 100 000 protéines différentes, qui exécutent leurs tâches spécifiques. Les méthodes d'analyse qui permettent non seulement d'identifier les différentes protéines, mais également d'en définir la quantité, ont été extrêmement perfectionnées ces dernières années.

Triple offensive contre les « protéines parkinsoniennes »

L'électrophorèse sur gel est encore utilisée (à Ulm également) : les protéines sont séparées en fonction de leur taille et de leur charge sur une surface recouverte de gel de 25 centimètres sur 20. Elles forment des taches sur lesquelles se regroupent les protéines dont les propriétés sont similaires. Deuxième arme : les processus de séparation immunologiques, qui recourent aux anticorps, ont également fait leurs preuves pour « trouver l'aiguille dans la meule de foin ». À cette fin, Markus Otto collabore volontiers avec ses collègues de l'Institut Max-Planck de médecine expérimentale de Göttingen, autour du Dr Olaf Jahn, et avec le chimiste Michael Przybylski en ce qui concerne « l'analyse protéomique des affinités ». Troisième arme : les procédés de spectroscopie de masse, qui supposent l'utilisation d'un appareil de Boehringer Ingelheim. Le procédé iTRAQ (Isobaric Tags for Related and Absolute Quantitation) permet également de séparer les protéines de poids moléculaire très proche en les fixant à différentes étiquettes chimiques (tags).

Difficile à croire : un état d'excitation euphorique règne également à Ulm. La triple offensive contre les protéines des patients parkinsoniens avec et sans démence a révélé un candidat altéré en cas de démence. M. Otto se refuse à tout commentaire quant à l'identité de cette « protéine X ». Il révèle seulement qu'il s'agit d'une molécule de protéine relativement petite, susceptible d'exister sous une « isoforme » altérée. En d'autres termes, elle est repliée différemment que chez les sujets sains ou chez les parkinsoniens qui ne souffrent pas de démence. D'après M. Otto, en identifiant le facteur X il n'a pas seulement trouvé le marqueur recherché pour le diagnostic précoce d'une démence parkinsonienne. « Nous avons également des indices d'un mécanisme qui se déroule différemment en cas de maladie de Parkinson. »

Le neurologue n'a pas peur des défis. « En laboratoire, on doit oser les ratages », dit-il. Au moment de la demande, rien ne laissait croire que le projet onéreux de protéomique donnerait des résultats tangibles. À présent, il semble que son partenaire Przybylski et lui n'aient rien raté, mais bel et bien réussi deux coups en un de manière imprévue. ■

Le Professeur Dr Markus Otto (à gauche sur la photo) est professeur de neurologie et responsable du service de consultation externe de l'école supérieure de neurologie, clinique universitaire d'Ulm. Ce spécialiste de la « protéomique » recherche par diverses méthodes d'analyse les biomarqueurs pour le diagnostic différentiel et précoce de différentes maladies neurologiques telles que le Parkinson, la maladie d'Alzheimer et la sclérose latérale amyotrophique (SLA).

Le Professeur Dr Dr h.c. Michael Przybylski (à droite sur la photo, avec un modèle de protéine) développe dans le laboratoire de chimie analytique et d'analyse structurale des biopolymères de l'Université de Constance de nouvelles méthodes pour les applications biomédicales. À l'aide de spectromètres de masse haute définition, il recherche les protéines responsables de maladies telles qu'Alzheimer ou Parkinson. Grâce à « l'analyse protéomique des affinités » développée dans son laboratoire, il identifie ces protéines plus rapidement qu'auparavant – et propose des approches thérapeutiques.

Photos : Wolfram Scheible pour Bild der Wissenschaft