

Protéines Tau et maladies neurologiques

Christine Tranchant

Les six isoformes des protéines Tau, synthétisées essentiellement au niveau des neurones, jouent un rôle important dans l'assemblage des microtubules et ainsi dans la formation des axones. L'hyperphosphorylation des protéines Tau au sein des inclusions cellulaires, caractéristiques de diverses maladies neurodégénératives, pourrait témoigner d'un déséquilibre entre kinases et phosphatases. Cette hyperphosphorylation modifie le transport axonal mais son rôle exact dans la mort neuronale est encore inconnu. Les études biochimiques des protéines Tau cérébrales couplées aux études immunohistochimiques utilisant des anticorps anti-Tau ont permis d'améliorer le diagnostic neuropathologique des affections neurodégénératives.

Les maladies neurodégénératives se caractérisent par la topographie et la nature de leurs lésions neuropathologiques : perte neuronale, gliose, mais aussi, de manière inconstante, inclusions cellulaires ou extracellulaires constituées de protéines devenues résistantes à la protéolyse. Ces inclusions peuvent être des dégénérescences neurofibrillaires et constituer un des éléments du diagnostic neuropathologique de la maladie d'Alzheimer, mais elles peuvent se rencontrer également dans d'autres maladies neurodégénératives. Elles sont constituées majoritairement de protéines Tau, protéines neuronales dont le métabolisme varie en fonction des maladies. L'objectif de cet article est de décrire, à partir des données de la littérature, les caractéristiques des protéines Tau du sujet normal, leurs altérations au cours de certaines maladies neurodégénératives, en par-

ticulier la maladie d'Alzheimer, puis de tenter d'établir les relations entre ces altérations pathologiques et les mécanismes de la dégénérescence neuronale.

Les protéines Tau

Les protéines Tau constituent les principaux membres de la famille des MAP (*microtubules associated proteins*); elles ont, en microscopie électronique, un aspect de baguette (*rod-like*). Elles sont codées par un gène unique localisé sur le bras long du chromosome 17 [1]. Ce gène, d'une longueur d'environ 100 kilobases, est constitué d'au moins 15 exons (*figure 1*). L'épissage alternatif des exons 2, 3, 4A, 6, 8, 10 et 14 est à l'origine de plusieurs isoformes [2]. Au niveau cérébral, 6 isoformes de 352 à 441 résidus d'acides aminés (352, 381, 383, 410, 412, 441) sont synthétisées [3]. Leur poids moléculaire varie de 45 à 62 kDa et leur

ADRESSE

C. Tranchant: *praticien hospitalier*. Service des maladies du système nerveux et du muscle, Hôpitaux Universitaires, 1, place de l'Hôpital, 67091 Strasbourg Cedex, France.

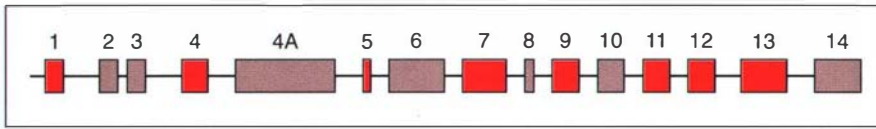


Figure 1. **Représentation schématique du gène des protéines Tau.** Les cases rouges représentent les exons constitutifs et les cases bistres les exons dont l'expression est variable (épissage alternatif) en fonction du tissu (exons 4A, 6, 8 et 14) ou du stade de maturation (exons 2, 3 et 10).

constante de sédimentation est de 2,6 S. Dans le système nerveux périphérique, des isoformes de poids moléculaire plus élevé (110 à 120 kDa) sont présentes, contenant, à l'inverse des isoformes cérébrales, les produits des exons 4A et 6 [4, 5].

Structure

La séquence des six isoformes cérébrales [3] est riche en proline, glycine, sérine et thréonine, ce qui pourrait expliquer leur stabilité à la chaleur et leur solubilité dans l'acide perchlorique. Les six isoformes diffèrent selon leurs séquences d'acides aminés (figure 2). A l'extrémité amino-terminale, après le résidu 44, il existe une insertion inconstante de 29 (exon 2) acides aminés, ou 58 (exons 2 et 3) riche en proline. Elle est de 29 acides aminés pour les isoformes 381 et 412, et de 58 acides aminés pour les isoformes 410 et 441. La partie carboxy-terminale comporte, selon les isoformes, trois ou quatre répétitions d'une séquence de 31 ou 32 résidus d'acides aminés, incluant un motif Pro-Gly-Gly-Gly dans lequel 12 résidus sont conservés.

Ces zones de répétition correspondent au domaine de fixation sur les microtubules. Elles sont riches en résidus basiques. La répétition inconstante est codée par l'exon 10 et, dans les isoformes 383, 412, 441, correspond à la seconde répétition. Chez le fœtus, seules les isoformes à trois répétitions sont synthétisées, la synthèse des exons 2, 3 et 10 étant réglée au cours du développement. Les protéines Tau sont des phosphoprotéines. Leur degré de phosphorylation évolue au cours de la maturation puisque, chez le fœtus, les sites phosphorylés sont plus nombreux qu'à l'âge adulte [6].

Localisation

La protéine Tau est synthétisée essentiellement au niveau des neurones. Elle est localisée le plus souvent dans l'axone, plus rarement dans les dendrites [7] et exceptionnellement dans les corps cellulaires. En revanche, au cours des situations pathologiques, elle peut être présente dans les trois compartiments et même dans le milieu extracellulaire. Les isoformes sont réparties diffé-

remment au sein du système nerveux : les isoformes les plus petites sont plus nombreuses au niveau cérébral qu'au niveau médullaire [8] alors que les isoformes les plus lourdes prédominent au niveau du système nerveux périphérique [5].

Fonction

Les protéines Tau interviennent essentiellement dans la maturation des neurones et, en particulier, dans la formation des axones. Ainsi, la suppression de la synthèse des protéines Tau par ajout de nucléotides anti sens à des cultures de neurones cérébelleux, s'oppose à la maturation de ces neurones et à la formation des axones [9]. A l'inverse, la synthèse de protéine Tau humaine dans des cellules non neuronales de la lignée Sf9 modifie la morphologie de ces cellules en favorisant la formation de longues et fines expansions neuritiques ressemblant à des axones [10]. C'est par leur fixation aux microtubules que les protéines Tau interviennent dans la différenciation morphologique des neurones. En effet, micro-injectées dans des fibroblastes en culture, les protéines Tau augmentent la masse des microtubules dont elles renforcent la stabilité et la résistance aux agents dépolymérisants [11]. Elles favorisent la fixation du GTP sur la tubuline, étape importante de l'assemblage des microtubules [12, 13]. Les microtubules étant responsables des mouvements dirigés des organites cellulaires dans le cytoplasme, les protéines Tau participent indirectement au transport axonal.

Les expériences utilisant des formes tronquées de protéine Tau ont montré que le domaine de fixation aux microtubules correspond à la partie carboxy-terminale. La première répétition fixe les microtubules avec une affinité 75 à 200 fois plus grande que les autres répétitions [14]. Les régions adjacentes, riches en proline, sont néanmoins importantes pour une fixation optimale car l'interaction avec les microtubules est de nature ionique. En effet, des travaux récents ont montré, *in vitro*, qu'une séquence de dix acides aminés, correspondant à la région située entre les deux premières répétitions, était particulièrement impliquée dans la polymérisation des microtubules

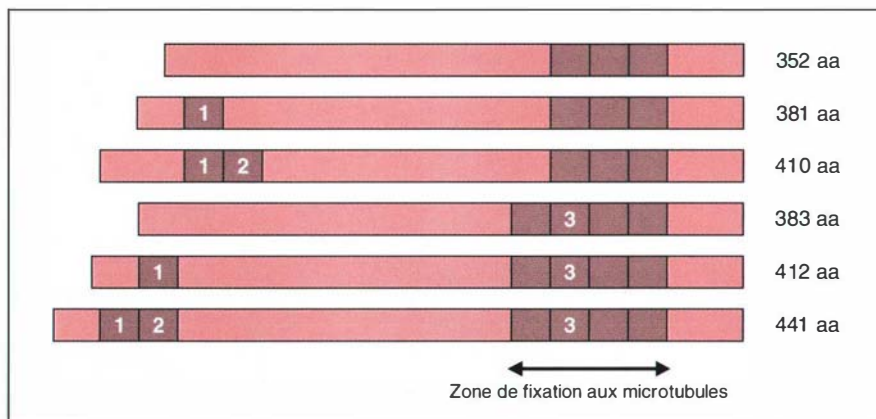


Figure 2. **Structure des six isoformes des protéines Tau.** 1, 2, 3 : insertions différenciant les 6 isoformes ; 1, 2 ; insertions de 29 acides aminés chacune ; 3 : répétition supplémentaire de 31 ou 32 acides aminés ; aa : résidus d'acides aminés. (D'après Goedert [3].)

[15]. Le degré de phosphorylation des protéines Tau module leur fixation aux microtubules et, dès 1984, les études turbidimétriques ont montré que les microtubules mis en présence de protéines Tau déphosphorylées, polymérisaient plus vite et davantage que ceux mis en présence de protéines Tau phosphorylées [16]. Certains sites de phosphorylation, comme les sérines 262 et 396, pourraient jouer un rôle plus important dans cette régulation [17, 18].

Protéines Tau et pathologie

Maladie d'Alzheimer

La maladie d'Alzheimer est la cause de démence dégénérative la plus fréquente de l'adulte. Elle se définit sur le plan neuropathologique par la présence de plaques séniles, de dégénérescences neuritiques et de dégénérescences neurofibrillaires. Les plaques séniles correspondent à des dépôts de protéine $\beta A4$ (*m/s n° 6, vol. 6, p. 602*), alors que les dégénérescences neurofibrillaires et les dégénérescences neuritiques sont constituées en majorité de protéines Tau et d'ubiquitine. Dès 1963, les études ultrastructurales ont montré la présence dans les dégénérescences neurofibrillaires de paires de filaments en hélice (PHF) (*figure 3*): filaments de 10 nm de diamètre, disposés en une hélice dont le pas est d'environ 80 nm [19]. Par la suite, cette ultrastructure a été remise en question par les travaux de Ruben *et al.* [20] qui tendaient à montrer que les paires de filaments avaient l'aspect de simples rubans hélicoïdaux de 2,7 à 7,1 nm d'épaisseur plutôt que d'hélices. Actuellement, leur constitution n'est pas discutée: les paires de filaments en hélice sont formées principalement de protéines Tau pathologiques [21] (appelées ici Tau-PHF ou A68 ou ADAP) et, à un moindre degré, d'ubiquitine [22]. Les protéines Tau-PHF se distinguent des protéines Tau normales par leurs propriétés physico-chimiques: elles sont moins solubles dans l'eau, plus acides et possèdent un poids moléculaire plus élevé. Ces différences sont liées à des modifications post-traductionnelles et, notamment, à un degré de phosphorylation plus élevé des



Figure 3. **Neurones en dégénérescence, maladie d'Alzheimer.** Paires de filaments en hélice (PHF); microscopie électronique, grossissement $\times 8100$.

protéines Tau-PHF [23]. En effet, la protéine Tau-PHF obtenue par extraction à partir de cerveaux de patients atteints de maladie d'Alzheimer, migre dans un gel d'électrophorèse, en présence de SDS (sodium dodécyl sulfate), selon un triplet de trois bandes de poids moléculaire de 60, 64 et 68 K alors qu'après déphosphorylation enzymatique, son profil de migration est comparable à celui des protéines Tau normales: six bandes correspondant aux six isoformes de poids moléculaires échelonnés de 45 à 62 K [24]. L'utilisation d'anticorps spécifiques a montré que la bande de 60 K était constituée des isoformes dépourvues d'insertion à leur extrémité amino-terminale (isoformes 352 et 383), alors que la bande de 64 K était formée par les isoformes contenant une insertion de 29 acides aminés (isoformes 381 et 412) et enfin la bande 68 K par les isoformes contenant l'insertion de 58 acides aminés (isoformes 410 et 441), toutes ces isoformes étant ici phosphorylées. D'autres modifications post-traductionnelles ont également été décrites, en particulier une glycosylation du site de fixation à la tubuline dans les protéines Tau extraites de cerveaux de patients atteints de maladie d'Alzheimer [25]. Mais, même si Wille *et al.* [26] ont montré que des fragments non phosphorylés de la partie carboxy-termi-

nale des protéines Tau étaient capables, *in vitro*, de former des paires de filaments en hélice, la phosphorylation anormale des protéines Tau apparaît suffisante pour modifier leurs propriétés fonctionnelles [27]. Ainsi phosphorylées, elles se lient aux protéines Tau normales par la région des répétitions, empêchant secondairement l'assemblage des microtubules [28]. Les protéines Tau-PHF contiennent cinq à neuf moles de phosphate par mole de protéine, soit trois à quatre fois plus que les protéines Tau normales de l'adulte. Pourtant, des études réalisées extemporanément sur des biopsies cérébrales de sujet normal ont montré que la migration électrophorétique et la phosphorylation des protéines Tau normales étaient proches de celles des protéines Tau du sujet atteint de la maladie d'Alzheimer [29]. Sur les prélèvements de sujets normaux, cette phosphorylation disparaît en quelques heures sous l'action de phosphatases endogènes qui pourraient être déficientes dans la maladie d'Alzheimer. La phosphorylation de certains sites serait néanmoins spécifique de la maladie d'Alzheimer: les anticorps AT100 et Tau-1, dirigés contre les protéines Tau mais tous deux dépendants de la phosphorylation [30, 31] ne reconnaissent respectivement que, soit les protéines

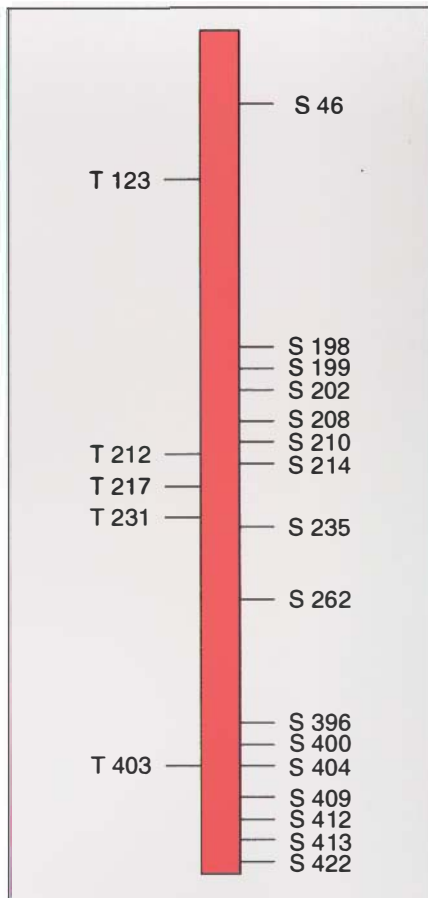


Figure 4. **Sites de phosphorylation des protéines Tau.** S: sérine; T: thréonine. (D'après Morishima-Kawashima [33].)

Tau-PHF, soit les protéines Tau issues des biopsies de sujet normal. De plus, les études réalisées par électrophorèse bidimensionnelle [32] montrent une phosphorylation plus importante et un point isoélectrique inférieur des protéines Tau-PHF, confirmant leur phosphorylation pathologique.

Les sites de phosphorylation n'ont pas été identifiés par analyse chimique directe. Cependant, on a pu décrire 21 sites de phosphorylation potentiels, soit en utilisant des anticorps dirigés contre certaines séquences des protéines Tau mais ne reconnaissant les paires de filaments en hélice qu'après l'action d'une phosphatase, soit en comparant la mobilité électrophorétique de fragments de protéine Tau phosphorylés *in vitro* sous l'effet de différentes kinases ou leur fixation aux microtubules (figure 4) [33]. Sur ces 21 sites,

18 sont situés de part et d'autre de la zone de fixation aux microtubules (Ser 198, Ser 199, Ser 202, Ser 208, Ser 210, Thr 212, Ser 214, Thr 217, Thr 231, Ser 235, Ser 396, Ser 400, Thr 403, Ser 404, Ser 409, Ser 412, Ser 413, Ser 422); un des sites est situé au niveau du premier domaine de répétition (Ser 262), et les deux derniers sont situés à l'extrémité amino-terminale (Ser 46, Thr 123). Certains de ces sites sont transitoirement phosphorylés au cours du développement (Tau fœtale), mais les propriétés des protéines Tau fœtales sont distinctes de celles des protéines Tau-PHF [34]. L'importance respective des différents sites de phosphorylation et le nombre de sites nécessaires pour modifier la structure secondaire des protéines Tau restent incertains. La phosphorylation isolée du résidu Ser 262 [17] ou du résidu Ser 416, par exemple, suffit à modifier la structure secondaire de Tau, son affinité pour les microtubules et ses propriétés immunologiques (reconnaissance par les anticorps spécifiques de Tau-PHF). La phosphorylation du résidu Ser 202 pourrait être un des premiers événements dans la formation des paires de filaments en hélice [35] mais, comme la phosphorylation du résidu Ser 396, serait inconstante [36]. De même, la phosphorylation du peptide situé entre les résidus 226 et 240 n'est retrouvée que dans moins de 50% des paires de filaments en hélice [37]. Il est donc possible que les sites de phosphorylation des protéines Tau-PHF soient variables. Plusieurs kinases interviendraient dans la phosphorylation de Tau. Les « proline kinases », qui phosphorylent les résidus sérine ou thréonine suivis d'un résidu proline, pourraient, en théorie, phosphoryler dix des sites de phosphorylation potentielle de Tau-PHF. Parmi ces « proline kinases », les MAP-kinases (*mitogen activated protein kinases*) ou la GSK-3 (*glycogen synthetase kinase-3*) ou la TPkI (*Tau protein kinase I*) [38], présentes dans des extraits de cerveaux humains, sont capables d'induire la phosphorylation des protéines Tau. *In vitro*, elles confèrent également aux protéines Tau une mobilité électrophorétique, des propriétés immunologiques et une perturbation de la fixation aux microtu-

bules comparables à celles de Tau-PHF. Au sein des MAP kinases, la protéine kinase p40-ERK, réglée par des stimulus externes et sensible à l'ATP, pourrait être particulièrement impliquée [39]. Parmi les kinases qui n'appartiennent pas à la classe des « proline kinases », la caséine kinase I est actuellement un des meilleurs candidats pour la phosphorylation des 11 sites qui ne sont ni sérine-proline, ni thréonine-proline [40].

Le rôle des phosphatases apparaît majeur dans la déphosphorylation rapide des protéines Tau chez le sujet normal [29]. L'activité de ces enzymes pourrait être diminuée dans la maladie d'Alzheimer et favoriser la formation de Tau-PHF. L'acide okadaïque, qui inhibe différentes phosphatases (essentiellement les phosphatases PP1 et PP2A), augmente la formation de Tau-PHF dans les cultures de cellules neuronales [41]. L'activité de ces deux phosphatases est effectivement diminuée dans les cerveaux de sujets atteints de maladie d'Alzheimer. *In vitro*, elles sont capables de déphosphoryler les sérines 199, 202, 396 et 404 et, pour la phosphatase PP2A, également la sérine 46; aucune de ces deux phosphatases n'agit sur la phosphorylation de la sérine 235 [42]. La phosphatase PP2B (ou calcineurine) déphosphoryle l'ensemble des sites sérine 46, 199, 202, 235, 396 et 404 [43]. Sa présence a pu être montrée au niveau des microtubules, suggérant qu'elle puisse jouer un rôle dans la déphosphorylation de Tau. Cependant, bien que les études immunohistochimiques aient montré une diminution de l'immunomarquage des neurones en souffrance dans la maladie d'Alzheimer [44], la concentration globale en PP2B n'a pas été trouvée diminuée dans les cerveaux des sujets atteints de maladie d'Alzheimer [45]. L'ensemble des résultats obtenus dans les études *post-mortem* doit cependant être interprété avec réserve, sachant que les activités enzymatiques sont très instables. Au stade actuel des connaissances, il est probable que le degré de phosphorylation des protéines Tau dépend de l'équilibre entre plusieurs kinases et plusieurs phosphatases. Leur rôle respectif dans la formation des paires de filaments en hélice reste encore hypothétique.

La phosphorylation des protéines Tau est la première étape de la formation des paires de filaments en hélice. Ces paires de filaments existent à différents degrés de maturation, essentiellement définis par leur solubilité dans le SDS. A un stade précoce, les filaments sont constitués essentiellement de protéines Tau anormalement phosphorylées et sont encore solubles. Par la suite, les protéines Tau-PHF perdent leur extrémité amino-terminale et se conjuguent à l'ubiquitine [46, 47]. La protéolyse de la partie amino-terminale, mais peut-être aussi l'intervention de certaines enzymes dont la transglutaminase [48], favorisent l'agrégation des paires de filaments en hélice qui deviennent insolubles. L'ubiquitine se fixe alors au niveau des sites de fixation aux microtubules ; seule une faible proportion est présente sous forme de chaîne polyubiquitinée qui constitue, dans le cycle de l'ubiquitine, le signal de dégradation. La partie centrale des paires de filaments en hélice, résistante à la protéolyse, est essentiellement constituée des répétitions de la partie carboxy-terminale des protéines Tau.

La relation entre formation des plaques séniles et dégénérescence neurofibrillaire reste imprécise, mais des travaux récents ont confirmé l'interdépendance des deux phénomènes. En effet, dans des cultures de cellules neuronales, l'injection de formes fibrillaires de protéine β A4 favorise la phosphorylation des protéines Tau [49] et, inversement, la protéine Tau interagit avec la protéine précurseur de la protéine β A4 (APP) et pourrait ainsi favoriser la formation de protéine β A4 [50]. Enfin, le phénotype E4 de l'apolipoprotéine E qui interviendrait dans la formation des plaques séniles pourrait, parallèlement, favoriser la phosphorylation des protéines Tau [51].

Les autres maladies neurodégénératives

La présence de protéines Tau anormalement phosphorylées n'est pas spécifique de la maladie d'Alzheimer. Des études biochimiques réalisées à partir d'extraits de cerveaux solubili-

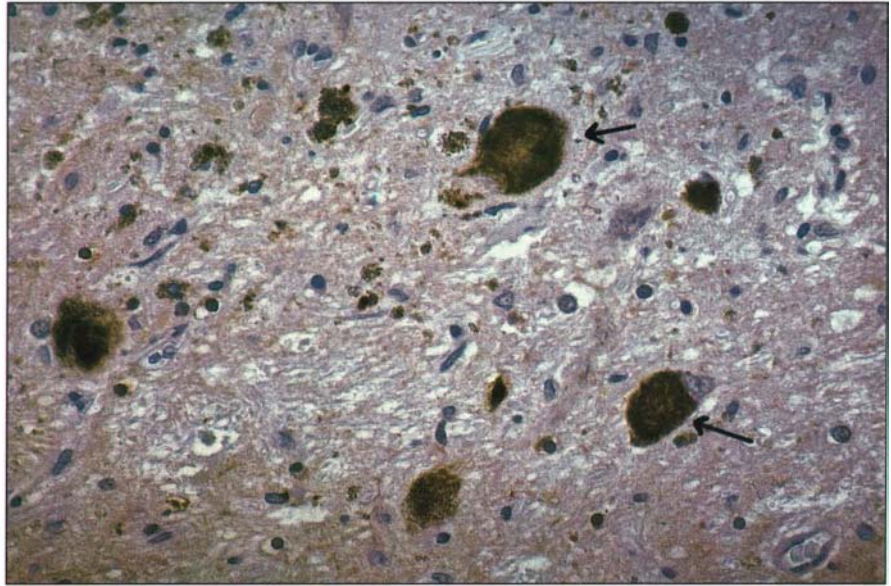


Figure 5. **Paralysie supranucléaire progressive. Dégénérescences neurofibrillaires.** Microscopie optique, immunohistochimie utilisant un anticorps anti-protéines Tau, grossissement $\times 100$.

sés dans le SDS puis soumis à une migration électrophorétique dans un gel de polyacrylamide, ont montré, à l'aide d'anticorps spécifiques, la présence d'un triplet pathologique de protéines Tau, comparable à celui de la maladie d'Alzheimer, dans le syndrome de Down (trisomie 21), dans le syndrome de l'île de Guam*, dans des cas de démences frontales, dans les maladies de Parkinson avec démence et, en moindre quantité, chez les sujets normaux âgés [52]. Des profils biochimiques anormaux ont également été trouvés dans diverses autres maladies neurodégénératives.

- *La paralysie supranucléaire progressive ou maladie de Steele-Richardson-Olzewski* Cette maladie se caractérise sur le plan clinique par l'association d'une ophtalmoplégie supranucléaire, d'un syndrome parkinsonien, d'une dystonie axiale, de signes pyramidaux dont un syndrome pseudo-bulbaire, et de signes démentiels dominés par un syndrome frontal. Les lésions neuropathologiques touchent essentiellement les noyaux du tronc cérébral et le néocortex frontal. La présence de dégénérescences neurofibrillaires y est constante, et leurs caractéristiques histologiques ne les distinguent pas de celles de la maladie d'Alzheimer (figure 5). Cependant, les études ultrastructurales ont montré qu'elles étaient constituées en majorité, non

pas de paires de filaments en hélice, mais de filaments droits d'un diamètre de 13 à 22 nm. Ces filaments droits sont formés, comme les paires de filaments en hélice, de protéines Tau et d'ubiquitine mais, à l'inverse de la maladie d'Alzheimer, les modifications des protéines Tau ont été peu étudiées et seules des études biochimiques ont été réalisées. Elles ont montré que les protéines Tau extraites de cerveaux de patients atteints de paralysie supranucléaire progressive migrent en électrophorèse dans un gel de polyacrylamide sous forme de deux bandes de 64 et 69 K; seuls quelques triplets comparables à ceux rencontrés dans la maladie d'Alzheimer sont observés dans les extraits provenant du cortex entorhinal. Ce profil de migration suggère que la phosphorylation des protéines Tau est anormale, mais aucune étude ni des sites de phosphorylation, ni des isoformes de la protéine Tau n'a été réalisée. Une corrélation topographique a pu être établie entre la présence du doublet de protéines Tau anormales et celle des dégénérescences neurofibrillaires [53].

- *La dégénérescence corticobasale* Il s'agit d'une entité neurologique d'individualisation plus récente. Elle se définit cliniquement par l'association de signes extrapyramidaux, d'une apraxie initialement constructive,

* Maladie toxique neurodégénérative dont l'agent actif est la β -N-méthylamine-L-alanine (m/s n° 8, vol. 3, p. 496).

Tableau I				
CARACTÉRISTIQUES BIOCHIMIQUES DES PROTÉINES TAU DANS DIFFÉRENTES MALADIES NEURODÉGÉNÉRATIVES				
Maladie	Inclusions neuronales	Aspect ultrastructural	Inclusions gliales	Aspect électrophorétique Protéines Tau
Maladie d'Alzheimer [24]	DNF	PHF (d = 10 à 22 nm) p = 80 nm	-	Triplet de 60, 64 et 68 K
Paralysie supranucléaire progressive [53, 63]	DNF	Filaments droits	-	Doublet de 64 et 69 K
Maladie de Pick [56]	Corps de Pick	Filaments droits désorganisés	+	Doublet de 55 et 64 K
Dégénérescence cortico-basale [54, 55]	DNF	Filaments droits	+	Doublet de 64 et 69 K
Syndrome de Gerstmann-Straussler-Scheinker [58]	DNF	PHF (d = 22 à 24 nm)	-	Triplet de 60, 64 et 68 K

DNF: dégénérescence neurofibrillaire; PHF : paires de filaments en hélice; d : diamètre, p : pas de l'hélice; + : présentes; - : absentes.

d'une dystonie et d'un phénomène de main capricieuse (*alien hand*). Ce tableau clinique reflète la localisation préférentielle des lésions neuropathologiques, dominées par une gliose et la présence de neurones gonflés achromatiques, au niveau du cortex pariétal et des noyaux gris centraux. On peut retrouver des dégénérescences neurofibrillaires, constituées de filaments droits. Les études biochimiques ont montré un profil des protéines Tau identique à celui trouvé dans la paralysie supranucléaire progressive, un doublet de bandes de 64 et 69 K [54]. Cependant, l'utilisation d'anticorps dirigés contre le produit de l'exon 3 marquant les doublets de la paralysie supranucléaire progressive mais ne reconnaissant pas ceux de la dégénérescence corticobasale [55], suggère la présence au sein de ces dégénérescences neurofibrillaires d'isoformes différentes des protéines Tau.

• La maladie de Pick

La maladie de Pick montre un tableau de démence frontale. Les lésions neuropathologiques sont localisées essentiellement au cortex orbito-frontal et prérolandique. Il n'existe pas de dégénérescences neurofibrillaires, mais l'association de neurones achromatiques et d'inclusions neuronales sphériques appelées corps de Pick. Ces corps de Pick sont constitués de filaments droits désorganisés et de

protéines Tau. Le profil biochimique des protéines Tau, obtenu après migration électrophorétique d'extraits de cerveaux, est constitué de deux bandes de 55 et 64K [56]. Ce doublet est apparemment spécifique de la maladie de Pick.

• La maladie de Gerstmann-Straussler-Scheinker

C'est une encéphalopathie familiale de transmission autosomique dominante liée à différentes mutations du gène du prion (*m/s n° 6, vol. 5, p. 429*). La présence de plaques amyloïdes multicentriques constituées de protéines du prion anormales γ est constante [57]. Des dégénérescences neurofibrillaires sont présentes dans les formes liées aux mutations 198 et 217 du gène du prion et l'étude des protéines Tau a montré dans ces affections un profil biochimique identique à celui trouvé dans la maladie d'Alzheimer. Dans la forme liée à la mutation 117 du gène du prion, les dégénérescences neurofibrillaires sont plus rares; l'étude biochimique des protéines Tau obtenue chez un de ces patients a révélé, outre la présence des trois bandes de 55, 64 et 69K, une importante résistance des paires de filaments en hélice à la solubilisation par le SDS suggérant un processus de dégénérescence neurofibrillaire particulièrement intense (résultats non publiés).

• Autres maladies

Les études immunohistochimiques ont montré la présence de dépôts anormaux de protéines Tau dans d'autres maladies neurodégénératives, en particulier dans les dégénérescences glio-fibrillaires des syndromes parkinsoniens postencéphaliques de Von Economo [58] ou dans la maladie de Niemann-Pick de type C [59], où aucune corrélation biochimique n'a été jusqu'alors mise en évidence. La myosite à inclusions est la seule maladie où la présence de dépôts de protéines Tau a été décrite dans un tissu non cérébral [60]. Cette myopathie inflammatoire touche l'adulte. Son diagnostic repose sur la présence, à l'examen anatomopathologique du muscle, de signes inflammatoires, de vacuoles bordées et, en microscopie électronique, de filaments cytoplasmiques de 15 à 20nm. Les études immunohistochimiques ont montré que ces tubulofilaments étaient marqués par différents anticorps dirigés notamment contre la protéine β A4 et contre les protéines Tau-PHF. La signification de cet immunomarquage reste mystérieuse...

Protéines Tau et mort neuronale

L'hyperphosphorylation des protéines Tau modifie leurs propriétés de fixation aux microtubules. Les

protéines Tau issues de cerveaux de sujets atteints de maladie d'Alzheimer non seulement s'agrègent avec les protéines Tau normales pour former les dégénérescences neurofibrillaires mais peuvent également, comme l'ont montré les études réalisées *in vitro* [61], dissocier les microtubules. De cette manière, elles pourraient modifier le transport axonal et les communications intracellulaires et intervenir dans le processus de mort neuronale. Néanmoins, reste à comprendre la place des altérations des protéines Tau dans ce processus. La chronologie d'apparition des lésions neuropathologiques est en faveur d'un mécanisme tardif, mais la variété des anomalies biochimiques des protéines Tau observées au cours de différentes affections neurodégénératives pourrait impliquer une voie finale commune de dégradation.

La distribution hétérogène des six isoformes de Tau [6] dans les diverses régions cérébrales pourrait expliquer ces variations biochimiques, sachant que la topographie des lésions neuropathologiques change en fonction des affections. Ainsi, la prédominance des isoformes exprimant l'exon 3 dans le lobe frontal majoritairement lésé dans la paralysie supranucléaire progressive expliquerait les différences avec la dégénérescence corticobasale dans laquelle les lésions touchent plutôt le lobe pariétal. De même, la localisation préférentielle de certaines kinases ou phosphatases pourrait intervenir dans les degrés de phosphorylation de Tau qui caractérisent chaque affection. En effet, les études en électrophorèse bidimensionnelle ont bien montré que les protéines Tau étaient plus acides et plus phosphorylées dans la maladie d'Alzheimer que dans la maladie de Pick [56]. La superposition, même incomplète, de certaines zones lésées, par exemple le lobe frontal dans la maladie de Pick et dans la paralysie supranucléaire progressive, semble, pourtant, démontrer l'insuffisance de ces explications topographiques.

Finalement, de la même façon qu'il existe dans la maladie d'Alzheimer des relations entre les altérations des protéines Tau et la protéine β A4 [49], l'interaction des protéines Tau avec des protéines neuronales ou éventuellement gliales, différentes

selon les affections, est susceptible d'intervenir dans la variabilité des phénomènes de phosphorylation pathologique. La présence de protéines Tau anormales dans des cellules gliales, au cours notamment de la paralysie supranucléaire progressive [63] et de la dégénérescence corticobasale [55], souligne, en effet, le rôle probable de ces cellules dans les mécanismes de dégénérescence neuronale.

Intérêt de l'étude des protéines Tau dans le diagnostic des maladies neurodégénératives

Le diagnostic de la plupart des maladies neurodégénératives ne peut être que présomptif du vivant du patient. En effet, un diagnostic de certitude n'est actuellement posé, dans les formes sporadiques, que sur des arguments neuropathologiques. La mise au point de tests de diagnostic précoce est, par conséquent, un objectif de première importance à l'heure où de nouvelles thérapeutiques sont expérimentées dans ces maladies de pronostic encore inéluctable pour la plupart d'entre elles. Le dosage biologique des protéines Tau dans le liquide céphalo-rachidien s'inscrit dans cette perspective.

En effet, dans la maladie d'Alzheimer, il existerait une corrélation entre la présence de dégénérescences neurofibrillaires et la sévérité de la démence [64]. Les premiers essais de test diagnostique datent de 1987: Wolozin *et al.* [65], par une technique de *Western blot* utilisant l'anticorps Alz 50, spécifique de la protéine Tau-PHF, ont pu distinguer dans une petite série de 18 sujets les patients atteints de maladie d'Alzheimer des témoins. Par la suite, une technique quantitative par ELISA, plus facilement réalisable en routine, a été développée par Vandermeeren *et al.* [66]; il s'agissait d'un test ELISA de type « sandwich », utilisant deux anticorps dirigés contre la protéine Tau humaine normale purifiée. La concentration en protéine Tau était significativement augmentée dans le groupe des patients atteints de maladie d'Alzheimer mais, malgré cette bonne sensibilité, la spécificité du test apparaissait

insuffisante pour un test diagnostique. En effet, une concentration élevée de protéine Tau était également trouvée chez certains sujets de la population des témoins âgés (plus de 60 ans) et, surtout, dans les autres maladies neurologiques (dégénératives, mais aussi vasculaires ou inflammatoires). Des études ultérieures utilisant le même test ont montré une corrélation chez les patients atteints de maladie d'Alzheimer entre la sévérité de la démence et l'augmentation de la concentration en protéine Tau [67], mais ont également confirmé l'absence de spécificité absolue d'une telle augmentation [67, 68]. Des résultats comparables ont été obtenus en utilisant des anticorps monoclonaux dirigés contre une protéine Tau synthétique [69]. Il convient cependant de souligner les limites de telles études où le diagnostic de maladie d'Alzheimer ne peut être que présomptif (absence de corrélation neuropathologique) et dans lesquelles l'absence de suivi évolutif ne permet pas d'exclure chez les sujets du groupe témoin une évolution vers la maladie d'Alzheimer.

Si les altérations biochimiques des protéines Tau issues du tissu cérébral, constituent un marqueur spécifique de différentes affections neurodégénératives, les techniques utilisées n'ont pas permis jusqu'à présent de retrouver ces altérations dans le liquide céphalo-rachidien et donc de faciliter le diagnostic *pre-mortem* de ces affections. La question des relations entre les modifications du métabolisme des protéines Tau et les mécanismes de dégénérescence neuronale reste posée: sont-elles directement responsables de la souffrance neuronale, ou bien constituent-elles une réponse aspécifique des neurones à des agressions diverses? Causes ou conséquences, les altérations des protéines Tau sont à un moment donné les acteurs de la mort neuronale en altérant le transport axonal indispensable au dialogue corps cellulaire-synapse. Aussi, comprendre les mécanismes de ces altérations, en particulier le rôle respectif des protéines kinases et des phosphatases, pourrait être le point de départ de nouvelles approches thérapeutiques ■

RÉFÉRENCES

1. Neve RL, Harris P, Kosik KS, Kurnit DM, Donlon TA. Identification of cDNA clones for the human microtubule-associated protein, tau, and chromosomal localization of the genes for tau and microtubule-associated protein 2. *Mol Brain Res* 1986; 1: 217-80.
2. Andreadis A, Brown WM, Kosik KS. Structure and novel exons of the human Tau gene. *Biochemistry* 1992; 31: 10626-33.
3. Goedert M, Spillantini MG, Jakes R, Rutherford D, Crowther RA. Multiple isoforms of human microtubule-associated protein Tau: sequences and localization in neurofibrillary tangles of Alzheimer's disease. *Neuron* 1989; 3: 519-26.
4. Mavilia C, Couchie D, Nunez J. Diversity of high-molecular-weight Tau proteins in different regions of the nervous system. *J Neurochem* 1994; 63: 2300-6.
5. Goedert M, Spillantini MG, Crowther RA. Cloning of a big Tau microtubule associated protein characteristic of the peripheral nervous system. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992; 89: 1983-7.
6. Kanemaru K, Takio K, Miura K, Titani K, Ihara Y. Fetal-type phosphorylation of the Tau in paired helical filaments. *J Neurochem* 1992; 58: 1667-75.
7. Goedert M, Wischik CM, Crowther R, Walker J, Klug A. Cloning and sequencing of the cDNA encoding a core protein of the paired helical filament of Alzheimer disease: identification as the microtubule-associated protein tau. *Proc Natl Acad Sci USA* 1988; 85: 4051-5.
8. Binder LI, Frankfurter A, Rebhun LI. The distribution of tau in the mammalian central nervous system. *J Cell Biol* 1985; 101: 1371-8.
9. Caceres A, Mautino J, Kosik KD. Suppression of MAP-2 in cultured cerebellar macro-neurons inhibits minor neurite formation. *Neuron* 1992; 9: 607-18.
10. Knops J, Kosik KS, Lee G, Pardee JD, Cohen-Gould L, McConlogue L. Overexpression of tau in a non-neuronal cell induces long cellular processes. *J Cell Biol* 1991; 114: 725-33.
11. Lo MMS, Fieles AW, Norris TE, Dargis PG, Caputo CB, Scott CW, Lee VMY, Goedert M. Human tau isoforms confer distinct morphological and functional properties to stably transfected fibroblasts. *Mol Brain Res* 1993; 20: 209-20.
12. Cleveland DW, Hwo SY, Kirschner MW. Purification of tau, a microtubule-associated protein that induces assembly of microtubules from purified tubulin. *J Mol Biol* 1977; 116: 207-25.
13. Khatoon S, Grundke-Iqbal I, Iqbal K. Guanosine triphosphate binding to subunit of tubulin in Alzheimer's disease brain: role of microtubule-associated protein tau. *J Neurochem* 1995; 64: 77-87.
14. Butner K, Kirschner M. Tau protein binds to microtubules through a flexible array of distributed weak sites. *J Cell Biol* 1991; 115: 717-30.
15. Goode BL, Feinstein SC. Identification of a novel microtubule binding and assembly domain in the developmentally regulated inter-repeat region of Tau. *J Cell Biol* 1994; 124: 769-82.
16. Lindwall G, Cole RD. Phosphorylation affects the ability of Tau protein to promote microtubule assembly. *J Biol Chem* 1984; 259: 5301-5.
17. Biernat J, Gutske N, Drewes G, Mandelkowitz EM, Mandelkowitz E. Phosphorylation of Ser 262 strongly reduces binding of Tau to microtubules: distinction between PHF-like immunoreactivity and microtubule binding. *Neuron* 1993; 11: 153-63.
18. Bramblett GT, Goedert M, Jakes R, Merrick SE, Trojanowski JQ, Lee VMY. Abnormal Tau phosphorylation at Ser 396 in Alzheimer's disease recapitulates development and contributes to reduced microtubule binding. *Neuron* 1993; 10: 1089-99.
19. Kidd M. Paired helical filaments in electron microscopy of Alzheimer's disease. *Nature* 1963; 197: 192-3.
20. Ruben GC, Iqbal K, Wisniewski H, Johnson J, Grundke-Iqbal I. Alzheimer neurofibrillary tangles contain 2,1 nm filaments structurally identical to the microtubule associated protein Tau. *Brain Res* 1992; 590: 164-70.
21. Flament S, Delacourte A, Hemon B, Defossez A. Characterization of two pathological Tau protein variants in Alzheimer brain cortices. *J Neurol Sci* 1989; 92: 133-41.
22. Mori H, Kondo J, Ihara Y. Ubiquitin is a component of paired helical filaments in Alzheimer's disease. *Science* 1987; 235: 1641-4.
23. Brion JP, Hanger DP, Couck AM, Anderton BH. A68 proteins in Alzheimer's disease are composed of several tau isoforms in a phosphorylated state which affects their electrophoretic mobilities. *Biochem J* 1991; 279: 831-6.
24. Goedert M, Spillantini MG, Cairns JN, Crowther RA. Tau proteins of Alzheimer paired helical filaments: abnormal phosphorylation of all six brain isoforms. *Neuron* 1992; 8: 159-68.
25. Ledesma MD, Bonay P, Avila J. Tau protein from Alzheimer's disease patients is glycosylated at its tubulin-binding domain. *J Neurochem* 1995; 65: 1658-64.
26. Wille H, Drewes G, Biernat J, Mandelkowitz EM, Mandelkowitz E. Alzheimer-like paired helical filaments and anti-parallel dimers formed from microtubule-associated protein tau *in vitro*. *J Cell Biol* 1992; 118: 573-84.
27. Hasegawa M, Morishima-Kawashima M, Takio K, Suzuki M, Titani K, Ihara Y. Protein sequence and mass spectrometric analyses of Tau in the Alzheimer's disease brain. *J Biol Chem* 1992; 267: 17047-54.
28. Alonso ADC, Zaidi T, Grundke Iqbal I, Iqbal K. Role of abnormally phosphorylated tau in the breakdown of microtubules in Alzheimer disease. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994; 91: 5562-6.
29. Matsuo ES, Shin RW, Billingsley ML, Van deVoorde A, O'Connor M, Trojanowski JQ, Lee VMY. Biopsy-derived adult human brain Tau is phosphorylated at many of the same sites as Alzheimer's disease paired helical filament Tau. *Neuron* 1994; 13: 989-1002.
30. Mercken M, Vandermeeren M, Lubke U, Six J, Boons J, Van der Voorde A, Martin JJ, Gheuens J. Monoclonal antibodies with selective specificity for Alzheimer Tau are directed against phosphatase-sensitive epitopes. *Acta Neuropathol* 1992; 84: 265-72.
31. Szendrei GI, Lee VMY, Otvos L. Recognition of the minimal epitope of monoclonal antibody Tau-1 depends upon the presence of a phosphate group but not its location. *J Neurosci Res* 1993; 34: 243-9.
32. Sergeant N, Bussiere T, Vermersch P, Lejeune JP, Delacourte A. Isoelectric point differentiates PHF-Tau from biopsy-derived brain Tau proteins. *Neuro Report* 1995; 6: 2217-20.
33. Morishima-Kawashima M, Hasegawa M, Takio K, Suzuki M, Yoshida H, Titani K, Ihara Y. Proline-directed and non-proline-directed phosphorylation of PHF-tau. *J Biol Chem* 1995; 270: 823-9.
34. Yoshida H, Ihara Y. T in paired helical filaments is functionally distinct from fetal T: assembly incompetence of paired helical filament-T. *J Neurochem* 1995; 61: 1183-6.
35. Su JH, Cummings BJ, Cotman CW. Early phosphorylation of tau in Alzheimer's disease occurs at Ser-202 and is preferentially located within neurites. *Neuro Report* 1994; 5: 2358-62.
36. Bondareff W, Harrington CR, Wischik CM, Hauser DL, Roth M. Absence of abnormal hyperphosphorylation of Tau in intracellular tangles in Alzheimer's disease. *J Neuropathol Exp Neurol* 1995; 54: 657-63.
37. Liu WK, Dickson DW, Yen SHC. Amino acid residues 226-240 of T, which encompass the first Lys-Ser-Pro site of T, are partially phosphorylated in Alzheimer paired helical filament-T. *J Neurochem* 1994; 62: 1055-61.
38. Ishiguro K, Shiratsuchi A, Sato S, Omori A, Arioka M, Kobayashi S, Uchida T, Imahori K. Glycogen synthase kinase 3 β is identical to tau protein kinase I generating several epitopes of paired helical filaments. *FEBS Lett* 1993; 325: 167-72.
39. Roder HM, Eden PA, Ingram VM. Brain protein kinase PK40erk converts TAU into a PHF-like form found in Alzheimer's disease. *Biochem Biophys Res Commun* 1993; 193: 639-47.
40. Singh TJ, Grundke-Iqbal I, Iqbal K. Phosphorylation of T protein by casein kinase-1 converts it to an abnormal Alzheimer-like state. *J Neurochem* 1995; 64: 1420-3.
41. Furiya Y, Sahara N, Mori H. Okadaic acid enhances abnormal phosphorylation on tau proteins. *Neuroscience* 1993; 156: 67-9.

RÉFÉRENCES

42. Gong CX, Grundke-Iqbal I, Damuni Z, Iqbal K. Dephosphorylation of microtubule-associated protein tau by protein phosphatase-1 and -2C and its implication in Alzheimer disease. *FEBS Lett* 1994; 341: 94-8.
43. Gong CX, Grundke-Iqbal I, Iqbal K. Dephosphorylation of Alzheimer's disease abnormally phosphorylated tau by protein phosphatase-2A. *Neuroscience* 1994; 61: 765-75.
44. Pei JJ, Sersen E, Iqbal K, Grundke-Iqbal I. Expression of protein phosphatases (PP-1, PP-21, PP-2B and PTP-1B) and protein kinases (MAP kinase and P34cdc2) in the hippocampus of patients with Alzheimer disease and normal aged individuals. *Brain Res* 1994; 655: 70-6.
45. Brion JP, Couck AM, Conreur J.L. Calcineurin (phosphatase 2B) is present in neurons containing neurofibrillary tangles and in a subset of senile plaques in Alzheimer's disease. *Neurodegeneration* 1995; 4: 13-21.
46. Bancher C, Grundke-Iqbal I, Iqbal K, Fried VA, Smith HT, Wisniewski HM. Abnormal phosphorylation of tau precedes ubiquitination in neurofibrillary pathology of Alzheimer disease. *Brain Res* 1991; 539: 11-8.
47. Ksiezak-Reding H, Morgan K, Dickson DW. Tau immunoreactivity and SDS solubility of two populations of paired helical filaments that differ in morphology. *Brain Res* 1994; 649: 185-96.
48. Dudek SM, Johnson GVW. Transglutaminase catalyzes the formation of sodium dodecyl sulfate-insoluble, Alz-50-reactive polymers of T. *J Neurochem* 1993; 61: 1159-62.
49. Busciglio J, Lorenzo A, Yeh J, Yankner BA. β -amyloid fibrils induce Tau phosphorylation and loss of microtubule binding. *Neuron* 1995; 14: 879-88.
50. Smith MA, Siedlak SL, Richey PL, Mulvihill P, Ghiso J, Frangione B, Tagliavini F, Giaccone G, Bugiani O, Praprotnik D, Kalaria RN, Perry G. Tau protein directly interacts with the amyloid β -protein precursor: implications for Alzheimer's disease. *Nature Med* 1995; 1: 365-9.
51. Strittmatter WJ, Weisgraber KH, Goedert M, Saunders AM, Huang D, Corder EH, Dong LM, Jakes R, Albers MJ, Gilbert JR, Han SH, Hulette C, Einstein G, Schmechel DE, Pericak-Vance MA, Roses AD. Hypothesis: microtubule instability and paired helical filament formation in the Alzheimer disease brain are related to apolipoprotein E genotype. *Exp Neurol* 1994; 125: 163-71.
52. Delacourte A. Pathological Tau proteins of Alzheimer's disease as a biochemical marker of neurofibrillary degeneration. *Biom Pharma* 1994; 48: 287-95.
53. Vermersch P, Robitaille Y, Bernier L, Watzel A, Gauvreau D, Delacourte A. Biochemical mapping of neurofibrillary degeneration in a case of progressive supranuclear palsy: evidence for general cortical involvement. *Acta Neuropathol* 1994; 87: 1-6.
54. Ksiezack-Reding H, Morgan K, Mattiace LA, Davies P, Liu WK, Yen SH, Weidenheim K, Dickson DW. Ultrastructure and biochemical composition of paired helical filaments in corticobasal degeneration. *Am J Pathol* 1994; 145: 1496-508.
55. Feany MB, Ksiezak-Reding H, Liu WK, Vincent I, Yen SH, Dickson DW. Epitope expression and hyperphosphorylation of Tau protein in corticobasal degeneration: differentiation from progressive supranuclear palsy. *Acta Neuropathol* 1995; 90: 37-43.
56. Delacourte A, Robitaille Y, Sergeant N, Buée L, Hof P, Watzel A, Laroche-Cholette A, Mathieu J, Chagnon P, Gauvreau D. Specific pathological tau protein variants characterize Pick's disease. *J Neuropathol Exp Neurol* 1996; 55: 159-68.
57. Lehmann S. Le rôle de la protéine du prion dans les encéphalopathies spongiformes transmissibles humaines. *Med Sci* 1996; 12: 949-58.
58. Tagliavini F, Giaccone G, Prelli F, Verga L, Porro M, Trojanowski JQ, Farlow MR, Frangione B, Ghetti B, Bucciani O. A68 is a component of paired helical filaments of Gertsman-Straussler-Scheinker disease in Indiana kindred. *Brain Res* 1993; 616: 325-9.
59. Ikeda K, Akiyama H, Kondo H, Ikeda K. Anti-tau positive glial fibrillary tangles in the brain of post-encephalic parkinsonism of Economo type. *Neurosci Lett* 1993; 162: 176-8.
60. Auer IA, Schmidt ML, Lee VMY, Curry B, Suzuki K, Shin RW, Pentchev PG, Carstea ED, Trojanowski JQ. Paired helical filament tau (PHFtau) in Niemann-Pick type C disease is similar to PHFtau in Alzheimer's disease. *Acta Neuropathol* 1995; 90: 547-51.
61. Askanas V, Engel WK, Bilak M, Alvarez RB, Selkoe D. Twisted tubulofilaments of inclusion body myositis muscle resemble paired helical filaments of Alzheimer brain and contain hyperphosphorylated Tau. *Am J Pathol* 1994; 144: 177-87.
62. Alonso A, Grundke-Iqbal I, Iqbal K. Alzheimer's disease hyperphosphorylated tau sequesters normal tau into tangles of filaments and disassembles microtubules. *Nature Med* 1996; 2: 783-7.
63. Probst A, Luginbuhl M, Langui D, Ulrich J, Landwehrmeyer B. Pathology of the striatum in progressive supranuclear palsy: abnormal Tau proteins in astrocytes and cholinergic interneurons. *Neurodegeneration* 1993; 2: 183-93.
64. Bierer LM, Hof PR, Purohit DP, Carlin L, Schmeidler J, Davis KL, Perl DP. Neocortical neurofibrillary tangles correlate with dementia severity in Alzheimer's disease. *Arch Neurol* 1995; 52: 81-8.
65. Wolozin B, Davies P. Alzheimer-related neuronal protein A68: specificity and distribution. *Ann Neurol* 1987; 22: 521-6.
66. Vandermeeren M, Mercken M, Vanmechelen E, Six J, Van de Voorde A, Martin JJ, Cras P. Detection of T proteins in normal and Alzheimer's disease cerebrospinal fluid with a sensitive sandwich enzyme-linked immunosorbent assay. *J Neurochem* 1993; 61: 1828-34.
67. Tato RE, Frank A, Hernanz A. Tau protein concentrations in cerebrospinal fluid of patients with dementia of the Alzheimer type. *J Neurol* 1995; 59: 280-3.
68. Arai H, Terajima M, Miura M, Higuchi S, Muramatsu T, Machida N, Seiki H, Takase S, Clark C, Lee VMY, Trojanowski JQ, Sasaki H. Tau in cerebrospinal fluid: a potential diagnostic marker in Alzheimer's disease. *Ann Neurol* 1995; 38: 649-791.
69. Vigo-Pelfrey C, Seubert P, Barbour R, Blomquist C, Lee M, Lee D, Coria F, Chang L, Miller B, Liederburg I, Schenk D. Elevation of microtubule-associated protein tau in the cerebrospinal fluid of patients with Alzheimer's disease. *Neurology* 1995; 45: 788-93.

Remerciements

Nous remercions A. Delacourte pour ses conseils avisés, et M. Mohr pour les photographies de microscopie optique et électronique.

Summary

Tau proteins and neurodegenerative diseases

Tau proteins are neuronal microtubule-associated proteins, the expression of which in 6 isoforms is developmentally regulated. They are the major component of some neuronal inclusions, for example the neurofibrillary tangles (NFT) that, in neuropathological studies, characterize some neurodegenerative diseases. The biochemical abnormalities of Tau proteins in these histopathological lesions vary according to the diseases; one of these abnormalities is the hyperphosphorylation state of Tau and could result from a modified balance between kinase and phosphatase activity. Hyperphosphorylated Tau proteins become unable to bind microtubules and could disrupt axonal transport. However, the exact role of the biochemical abnormalities of the Tau proteins, among other neuronal or glial proteins, in the degeneration of neurons remains unknown: a direct role or an aspecific response of the neuron to various aggressions? Finally, if Tau proteins seem powerful biochemical and immunohistochemical markers of the neurodegenerating process, their measurement in the cerebrospinal fluid cannot yet be used for the diagnosis of Alzheimer's disease.

TIRÉS À PART

C. Tranchant.