

REST : une protéine contre la maladie d'Alzheimer

FRANÇOISE SAINTENY | 23/05/2014

Plus de 850 000 personnes souffrent de la maladie d'Alzheimer en France. Selon l'INSERM, elles seraient 2 millions en 2020. Le mécanisme de cette maladie est encore mal compris. Mais il pourrait être clarifié par la récente découverte de chercheurs américains : une protéine nommée REST empêcherait le développement de la maladie.

Les individus ne sont pas égaux devant le vieillissement. Certains gardent leurs fonctions cognitives en prenant de l'âge tandis que d'autres les voient décliner. Alors que la longévité n'a cessé de croître depuis un siècle, la préservation de ces fonctions constitue un des défis majeurs de la médecine actuelle.

On a longtemps cru que la perte des neurones était un phénomène inhérent au vieillissement du cerveau. Mais dès que les progrès techniques l'ont permis, il s'est avéré qu'en réalité ce nombre reste très stable au cours du vieillissement, excepté chez les sujets atteints de maladies neuro dégénératives.

Les mécanismes qui préservent la fonctionnalité des neurones au cours du vieillissement et les protègent de la dégénérescence restent très mal connus. C'est pourquoi les traitements proposés aujourd'hui aux patients se bornent à retarder l'évolution de la maladie d'Alzheimer. Des chercheurs de Boston et de Chicago dirigés par Bruce A. Yankner, viennent de démontrer que la protéine REST joue un rôle clé dans le développement de cette maladie (*).

La protéine REST (#) était connue jusqu'ici comme un régulateur des gènes responsables de la formation des neurones chez le fœtus, qui disparaît dès la fin de la différenciation des neurones. Les chercheurs ont découvert qu'elle réapparaît dans le cortex préfrontal et l'hippocampe des jeunes adultes et qu'elle ne cesse d'augmenter avec le vieillissement chez les sujets exempts de troubles cognitifs.

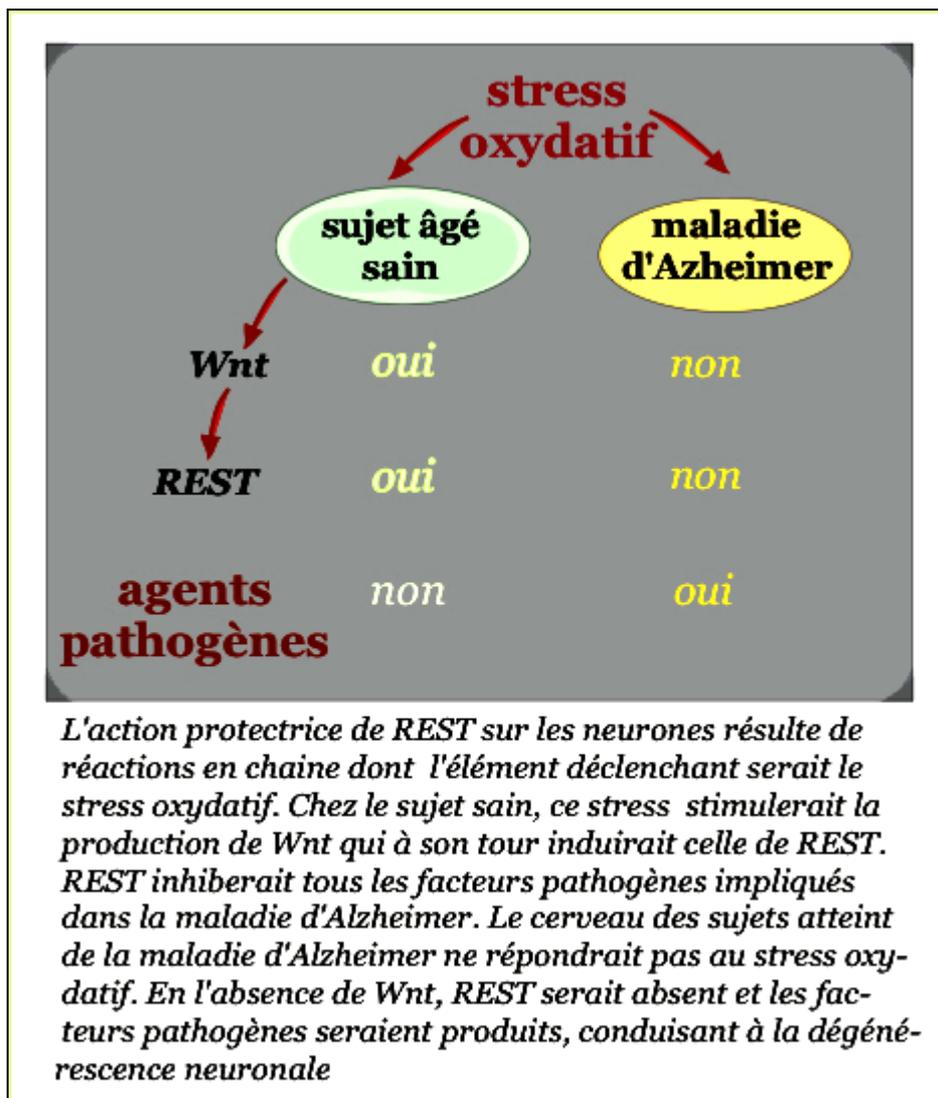
A l'inverse, ils ont détecté une insuffisance de REST chez les patients affectés par ces troubles. Non seulement le niveau de REST est diminué dans les neurones de sujets atteints d'amnésie cognitive légère, mais le phénomène s'accroît en cas de maladie d'Alzheimer avérée. Au point que REST disparaît parfois totalement des neurones du cortex et de l'hippocampe.

Ces résultats suggèrent que REST protège contre la dégénérescence des neurones due à la maladie d'Alzheimer. Une piste s'ouvre peut être pour trouver enfin un remède à cette maladie dévastatrice. C'est d'autant plus urgent que les cas de démence, dans lesquels la maladie d'Alzheimer intervient pour 60-70%, ne cessent d'augmenter dans l'avenir, en

contrepartie de l'allongement de l'espérance de vie (87,6 ans pour les femmes versus 81,5 ans pour les hommes en 2030 selon l'Insee).

REST orchestre les inducteurs de la maladie d'Alzheimer

La protéine REST appartient à la catégorie des répresseurs. Elle agit en se fixant sur certaines régions de gènes dits « cibles » pour réprimer la production des protéines spécifiques de ces gènes. A l'inverse, en l'absence de la protéine REST, et comme c'est le cas chez les patients atteints de la maladie d'Alzheimer, les mêmes gènes cibles sont activés et les protéines produites.



REST : une protéine contre la maladie d'Alzheimer

L'équipe a identifié les gènes cibles de REST in vitro en utilisant une lignée de neurones humains. REST se fixe sur des gènes qui appartiennent à deux catégories : les uns sont impliqués dans la mort cellulaire (l'apoptose), les autres sont associés à la maladie d'Alzheimer.

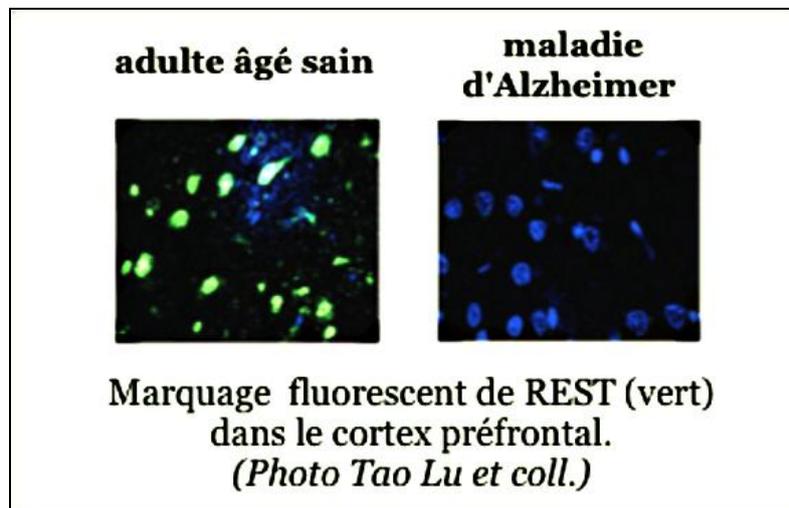
Comme attendu, l'action de REST sur ses gènes cibles inhibe la production des facteurs pathogènes dans les cellules neuronales. In vivo, un niveau élevé de REST correspond à une absence de facteurs impliqués dans la maladie d'Alzheimer. En revanche, l'absence

de REST s'accompagne de l'apparition de ces facteurs pathogènes dans les neurones et du développement de la Maladie d'Alzheimer.

La perte de REST au cours du vieillissement libérerait donc les facteurs pathogènes responsables de la maladie d'Alzheimer. L'apport capital de l'équipe américaine est de prouver que ces facteurs pathogènes ont un modulateur commun : la protéine REST.

REST fait barrage aux ennemis des neurones

Les neurones ont trois principaux ennemis. Chacun peut les conduire irrémédiablement à la dégénérescence et tous sont impliqués dans la maladie d'Alzheimer. D'abord le stress oxydatif, processus d'oxydation de nos cellules. Puis le redoutable peptide beta amyloïde, qui, en s'agréant autour des synapses, forme des plaques amyloïdes (ou plaques séniles), plaques qui empêchent la transmission synaptique. Enfin, la protéine Tau. À l'état normal, celle-ci stabilise les microtubules, structures essentielles pour les échanges entre neurones. Dans la maladie d'Alzheimer, la protéine Tau perd cette fonction et les échanges indispensables à la vie des neurones sont interrompus, ce qui entraîne leur mort rapide.



Pour prouver irrévocablement que l'absence de REST contribue à la destruction des neurones, Bruce A. Yankner et ses collaborateurs ont utilisé des souris déficientes en REST. Celles-ci manifestent dès l'âge de 8 mois une dégénérescence progressive et une perte significative des neurones du cortex et l'hippocampe. Les chercheurs ont voulu confirmer leurs résultats chez le ver Nématode *Caenorhabditis elegans*, réputé pour être « le » modèle incontesté de résistance au vieillissement. Or, chez le ver comme chez la souris, l'inactivation de gènes cousins de REST induit une plus grande **sensibilité** au stress oxydatif et un raccourcissement de la vie.

Un régulateur en amont de REST

REST s'impose ainsi comme une protéine nécessaire et suffisante à la viabilité des neurones. Son rôle est déterminant pour préserver les neurones au cours du vieillissement du cerveau. Sa présence ou son absence seraient probablement régulées en amont par une autre protéine appartenant à la famille Wnt dont les chercheurs ont repéré de fortes concentrations chez le sujet âgé sain, dans les zones du cerveau potentiellement touchées par la maladie d'Alzheimer à l'inverse des zones non touchées. Le stress oxydatif

serait l'événement déclenchant d'une réaction en chaîne : ce stress stimulerait la production de Wnt, qui à son tour, induirait la production de REST.

Grâce aux travaux de Bruce A. Yankner et de ses collaborateurs, le maintien de la protéine REST à un niveau élevé au cours du vieillissement constitue désormais un enjeu majeur pour lutter contre la maladie d'Alzheimer et peut-être contre d'autres maladies dégénératives. Tous les centenaires en bonne santé (106 ans pour les plus âgés) pris en compte dans cette étude présentaient sans exception des niveaux élevés de REST. Mais les chercheurs restent prudents sur la mise au point de futures thérapies. Il s'agira de trouver les meilleures stratégies pour activer la production de REST au cours du vieillissement en toute sécurité pour les patients.

(#) : repressor element 1 silencing transcription factor

*Tao Lu, Liviu Aron, Joseph Zullo, Ying Pan, Haeyoung Kim, Yiwen Chen, Tun-Hsiang Yang, Hyun-Min Kim, Derek Drake, X. Shirley Liu, David A. Bennett, Monica P. Colaiácovo & Bruce A. Yankner. *REST and stress resistance in ageing and Alzheimer's disease*. Nature, vol. 507, pp. 448–454 (27 March 2014).