

Tauopathie et maladie d'Alzheimer, un processus dégénératif à part entière

Tauopathy and Alzheimer disease: a full degenerating process

LUC BUÉE
ANDRÉ DELACOURTE

Inserm U815,
Centre Jean-Pierre Aubert,
Institut de médecine
prédictive et recherche
thérapeutique, Lille
<Luc.Buee@lille.inserm.fr>
Université Lille 2,
Faculté de médecine,
Place de Verdun, Lille
<Luc.Buee@lille.inserm.fr>

Tirés à part :
L. Buée

Résumé. La dégénérescence neurofibrillaire est sans doute la lésion neuropathologique la mieux liée à la clinique dans la maladie d'Alzheimer. Cependant, la découverte de mutations affectant le métabolisme de l'APP dans les formes familiales de la maladie a focalisé l'attention de la communauté scientifique et médicale sur la pathologie amyloïde. Dans cette revue, la maladie d'Alzheimer y est décrite avec l'œil du tauiste et donc sous un autre angle. La protéine tau est indispensable à l'expression de la pathologie amyloïde et elle est en fait une cible diagnostique et thérapeutique dans de nombreuses démences neurodégénératives.

Mots clés : épissage alternatif, maladie d'Alzheimer, neurone, phosphorylation, protéine associée aux microtubules

Abstract. Neurofibrillary degeneration is well correlated to the clinical signs of Alzheimer disease. However, the amyloid cascade is so well established in the scientific and medical community that the role of neurofibrillary degeneration in Alzheimer's disease etiopathogenesis is often underestimated. However, neuronal vulnerability is clearly a key factor for facilitating the amyloid pathology which allows the propagation of the degenerating process. In the present work, the role of tau pathology as both diagnostic marker and therapeutic target is highlighted in Alzheimer disease and related disorders.

Key words: ???

L'histoire de tau débute en 1975 quand elle fait son entrée dans les revues scientifiques [1]. Elle est décrite comme le facteur tau, un élément capable d'induire la polymérisation de la tubuline en microtubules [2]. Pour le biophysicien, le facteur tau correspond à une période de temps nécessaire à la polymérisation des microtubules. Pour le neurobiologiste, tau est le *tubulin-associated unit*, une protéine neuronale associée aux microtubules. Pour le biochimiste, tau est la protéine qui s'agrège dans les tauopathies. Pour le généticien, tau est le gène des démences fronto-temporales avec syndrome parkinsonien lié au chromosome 17. Pour le clinicien, elle est le constituant de lésions cérébrales d'un grand nombre de pathologies dont les caractéristiques cliniques et neuropathologiques diffèrent totalement.

En fait, tau est une protéine associée aux microtubules favorisant la polymérisation et la stabilité des microtubules. Depuis 1985, elle est aussi identifiée comme le constituant majeur des paires de filaments appariés en hélice qui conduisent à la dégénéres-

cence neurofibrillaire dans la maladie d'Alzheimer [3]. Dans les années 1990, elle a été retrouvée dans de nombreuses démences neurodégénératives, maintenant regroupées sous le terme de tauopathies (pour revues [4-6]). L'établissement de ce concept a débuté avec la maladie d'Alzheimer et s'est confirmé avec les dégénérescences frontotemporales familiales.

La dégénérescence neurofibrillaire

Dans la maladie d'Alzheimer, la démence résulte d'une perte neuronale et synaptique [7]. Les stigmates neuropathologiques sont de deux types : les neurones en dégénérescence neurofibrillaire (DNF) et des dépôts amyloïdes. Le lien entre les lésions neuropathologiques de la maladie d'Alzheimer et la démence se précise, mais reste encore discuté. En effet, le neuropathologiste observe parfois des neurones en dégénérescence sans dépôts amyloïdes mais jamais l'inverse. Au contraire, le généticien constate que toutes les anomalies génétiques favorisant la formation des dépôts amyloïdes conduisent à la maladie d'Alzheimer, c'est-à-dire

dégénérescence neurofibrillaire et dépôts amyloïdes. Cette dichotomie a favorisé l'émergence de deux écoles : les tauistes et β APPistes. L'opposition entre ces écoles est-elle encore légitime ? Les avancées dans la compréhension de la maladie ont-elles permis de les réconcilier ? Pour mieux comprendre tout d'abord ces différences, retournons à l'origine moléculaire des lésions neuropathologiques de la maladie d'Alzheimer.

Tout d'abord, les dépôts amyloïdes sont constitués d'un peptide de 40 à 42 acides aminés appelé A β ou peptide amyloïde. Ce dernier dérive par clivage protéolytique d'un précurseur appelé APP. Il existe des formes familiales autosomiques dominantes rares (environ 0,3 % des cas) chez lesquelles les anomalies génétiques, par exemple sur le gène *app*, conduisent à soit une surexpression du peptide A β , soit la formation d'une forme A β plus agrégative. À partir de ces observations, une hypothèse a été proposée pour expliquer l'ensemble des formes de maladie d'Alzheimer, l'hypothèse de la cascade amyloïde (figure 1). Cette dernière est devenue, au cours du temps, un dogme où toute anomalie autour de l'APP va provoquer la maladie d'Alzheimer et expliquer l'accumulation de peptide A β et la mort neuronale [8]. La dégénérescence neurofibrillaire et la protéine tau sont, dans ce cas, des épiphénomènes de la maladie.

Que sont réellement la DNF et la protéine tau ? Dans le cortex cérébral, la DNF touche principalement des neurones pyramidaux. Dans la maladie d'Alzheimer, elle suit un chemin séquentiel et hiérarchisé lié aux connexions cortico-corticales (figure 2) [9]. La DNF correspond à une accumulation intraneuronale de fibrilles formées de filaments très caractéristiques, appelés les paires de filaments appariées en hélice ou PHF (*paired helical filaments* des Anglo-Saxons). Les PHF sont constituées par l'agrégation de protéines microtubulaires tau. Ces filaments sont pathologiques et constituent d'excellents marqueurs ultrastructuraux du processus dégénératif de type Alzheimer. Les PHF sont également observées dans les neurites en dégénérescence qui abondent dans le neuropile et en périphérie des dépôts amyloïdes, pour former les plaques séniles. Il est à noter que les plaques séniles, marqueurs spécifiques de la maladie d'Alzheimer, contrairement aux dépôts amyloïdes, reflètent la présence de deux processus dégénératifs simultanés : amyloïdogénèse et DNF.

Cependant, la DNF n'est pas une lésion histologique spécifique de la maladie d'Alzheimer. Elle est également retrouvée dans la trisomie 21, la région hippocampique des personnes âgées, de nombreux syndromes parkinsoniens (dégénérescence corticobasale (DCB), paralysie supranucléaire progressive (PSP), Par-

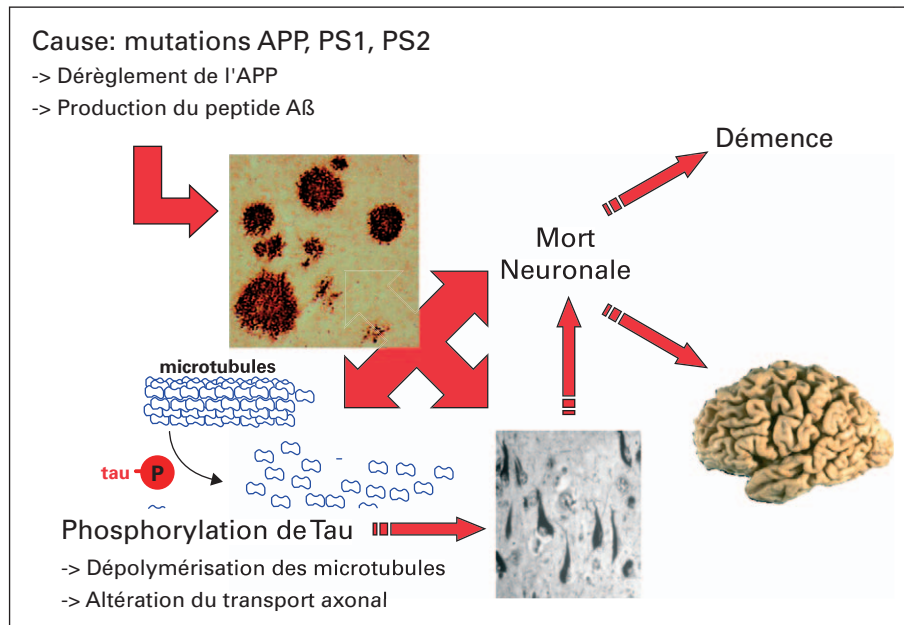


Figure 1. L'hypothèse de la cascade amyloïde. Les perturbations du métabolisme du précurseur du peptide amyloïde (APP) conduisent à la production du peptide A β et son agrégation sous forme de dépôts amyloïdes. La substance amyloïde est conduite à la phosphorylation de la protéine tau, la dégénérescence neurofibrillaire et la mort neuronale pour aboutir à la démence. La phosphorylation de la protéine tau conduit aussi à une dépolymérisation des microtubules et une altération du transport axonal.

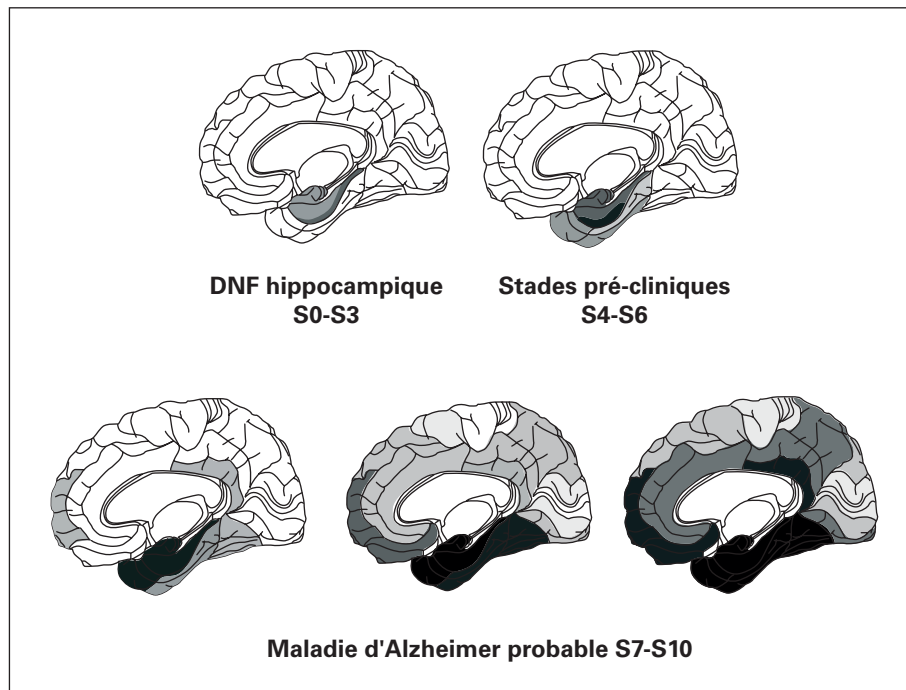


Figure 2. Le chemin séquentiel et hiérarchisé de la DNF. Il existe une séquence d'apparition de la dégénérescence neurofibrillaire. Elle commence au niveau de la région hippocampique (cortex trans-entorhinal (S1), entorhinal (S2), puis hippocampe(S3)) et s'étend séquentiellement aux régions temporales (aires de Brodmann 38, 20, 21)(S4-S6). Puis elle touche les régions associatives polymodales (aires de Brodmann 22 (temporale), 39 (pariétale) et 9 (frontale))(S7). Dans les cas les plus sévères, elle peut être retrouvée dans des régions sensibles primaires (aires 4 (motrice) et 17 (visuelle))(S10). Ceci suggère donc qu'il existe des sous-populations neuronales vulnérables et que la pathologie tau progresse le long de circuits neuronaux précis aboutissant à une propagation cortico-corticale.

kinson post-encéphalitique, syndrome de l'île de Guam), la maladie de Steinert (dystrophie myotonique de type 1), certaines dégénérescence fronto-temporales (pour revue [4-6]). Les agrégats de protéines tau ne prennent cependant pas toujours une morphologie classique de DNF et ils peuvent s'accumuler dans différents types cellulaires (neurones, astrocytes, oligodendrocytes). On retrouve ainsi les corps de Pick de la maladie de Pick, les touffes gliales de la paralysie supranucléaire progressive et les plaques gliales de la dégénérescence corticobasale. L'agrégation de protéines tau en filaments est donc parfois indépendante des dépôts amyloïdes. Par ailleurs, si la dégénérescence neurofibrillaire n'est pas spécifique à la maladie d'Alzheimer, il est clair que sa distribution cérébrale et sa relation avec la pathologie amyloïde reflète un processus étiopathogénique particulier [9]).

La dégénérescence neurofibrillaire est-elle nécessaire à l'expression de la pathologie APP dans la maladie d'Alzheimer ? Le peptide A β s'agrège-t-il avant de former des dépôts amyloïdes et d'être visible par le neuropathologiste ? Quel est l'effet biologique des mutations identifiées par le généticien dans les formes autosomiques dominantes ? Que mesure le biochi-

miste ? Quelle fiabilité a le diagnostic du clinicien ? Seules des approches multi-disciplinaires permettent de comprendre la pathologie.

Dans les pages qui vont suivre, la vision moléculaire des tauistes présente une autre façon de découvrir certaines pathologies familiales au clinicien.

Biologie et génétique des tauopathies

La dégénérescence neurofibrillaire correspond à l'agrégation intraneuronale de protéines tau anormalement phosphorylées sous la forme de paquets de filaments pathologiques [3, 10]. Le rôle physiologique de tau permet de mieux comprendre son impact sur le fonctionnement cérébral.

Les protéines tau normales

Les protéines tau appartiennent à la famille des MAP (*microtubule-associated proteins*). Elles sont principalement neuronales et jouent un rôle dans la polymérisation des microtubules (pour revue [4-6]).

Le gène des protéines tau est localisé sur le chromosome 17, à la position 17q21. À partir du gène, et

suite à un épissage alternatif, seront produits 6 ARN messagers de tau, traduits ensuite sous forme de 6 protéines tau différentes (en fait six isoformes) [11, 12]. La longueur de leurs séquences varie de 352 à 441 acides aminés et leur masse moléculaire entre 45 et 65 kDa (figure 3).

Le domaine carboxy-terminal des protéines tau joue un rôle majeur car il contrôle la stabilité des microtubules. Les trois isoformes qui sont dépourvues de la séquence codée par l'exon 10 (10-) possèdent trois domaines de liaison aux microtubules (3R) et les 3 isoformes possédant la séquence de l'exon 10 (10+) ont quatre régions répétitives (4R). L'interaction avec les dimères de tubuline est alors beaucoup plus forte avec ce quatrième domaine, ce qui stabilise davantage les microtubules et peut moduler la longueur des extensions neuritiques, ainsi que la plasticité neuronale (pour revue [4-6]).

Les protéines tau régulent également la stabilité des microtubules en fonction de leur état de phosphorylation. Il existe 80 résidus sérine et thréonine sur la protéine tau. Plus d'une trentaine se sont révélés être phosphorylés. La phosphorylation est donc la principale modification post-traductionnelle des protéines tau. En particulier, les protéines tau sont phosphorylées de part et d'autre des domaines de liaison aux microtubules. Une phosphorylation des protéines tau, en particulier sur la Thr231 dans la région riche en proline située en amont des motifs répétés, diminue leur affi-

nité pour les microtubules, entraînant la dépolymérisation de ces derniers [13]. La phosphorylation des résidus sérine 262 et 356 (selon la numérotation de l'isoforme la plus longue), situés respectivement dans le premier et quatrième domaine de liaison, module- raient également l'affinité des protéines tau aux micro- tubules [14].

Les kinases impliquées dans la phosphorylation de tau *in vitro* sont nombreuses. Parmi les plus communes, citons les kinases dépendantes des cyclines (cdk), la GSK3 β , les map kinases (erk1/2, jun kinases (JNKs et p38s)), les mark, la phosphorylase K, la pKA, la pKC et la tau-tubuline kinase. Il est aussi clairement établi qu'il y a une balance phosphorylation-déphosphorylation médiée par les phosphatases 1, 2A, 2B et 5. D'autres enzymes telles que les peptidyl prolyl isomérases et jouant sur la conformation pourraient faciliter la déphosphorylation des protéines tau par la protéine phosphatase 2A.

En conclusion, la phosphorylation consiste en l'apport de groupements phosphates sur les protéines tau qui diminue/empêche leur liaison aux microtubules. Elle assure la dynamique des microtubules dans un équilibre. Dans la maladie d'Alzheimer, cet équilibre semble rompu. Cette conclusion est probablement simpliste puisque la phosphorylation a également de nombreux autres rôles : message de dégradation des protéines et changement de conformation des protéines.

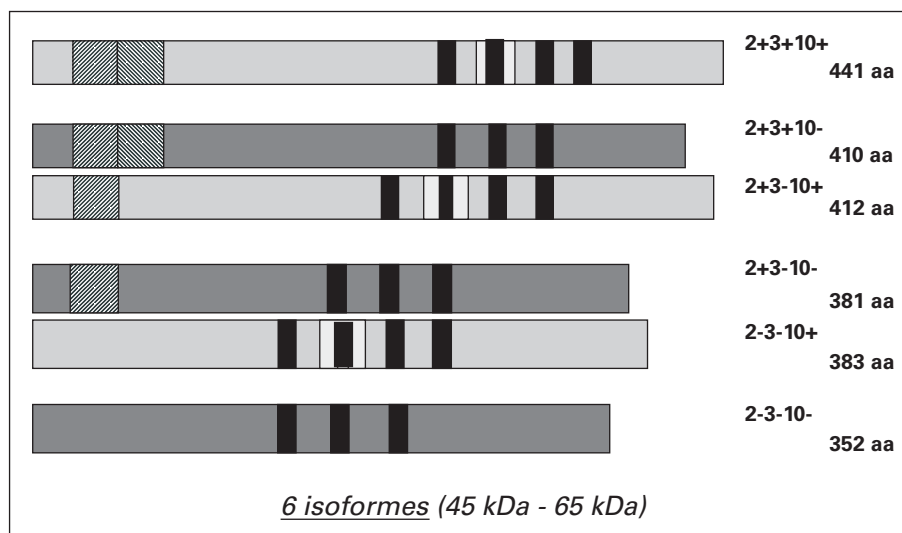


Figure 3. Les six isoformes de protéines Tau. Il existe six isoformes de protéines tau dans le cerveau humain adulte. Une seule isoforme est présente à la naissance et ne comporte pas de séquences codées par les exons 2, 3 et 10, il s'agit de l'isoforme fœtale de 352 acides aminés (aa). Après la naissance, les autres isoformes vont apparaître au cours du développement: [2-3-10+ (383 aa)], [2+3-10- (381 aa)], [2+3-10+ (412aa)], [2+3+10- (410 aa)] et [2+3+10+ (441 aa)]. Il y a donc trois isoformes à trois domaines de liaison aux microtubules et trois isoformes à quatre domaines de liaison aux microtubules. Les rectangles noirs schématisent les domaines de liaison aux microtubules (R1-R4).

Quelles sont les caractéristiques des protéines tau dans la maladie d'Alzheimer ?

Les protéines tau pathologiques de la maladie d'Alzheimer

• Caractérisation

Les six isoformes de protéines tau ont été isolées des PHF. La quantité de groupements phosphate par molécule tau est plus élevée, elles sont hyperphosphorylées. De plus, elles sont anormalement phosphorylées puisqu'il existe des sites de phosphorylation ou des conformations non physiologiques et donc spécifiques aux tau-PHF révélés avec des anticorps tels que AP422, AT100, MC1, TG-3 [13, 15, 16]. D'autres modifications post-traductionnelles ont été également décrites telles que l'oxydation et l'ubiquitination [17, 18].

Leur caractérisation biochimique par la technique des immunoempreintes révèle la présence d'un triplet majeur de protéines phosphorylées (tau 60, 64 et 69) accompagné d'un variant mineur à 72-74 kDa. La correspondance entre isoformes de protéine tau et variants phosphorylés est maintenant clairement établie [19] (figure 4).

• Étiopathogénèse

La détection de protéines tau agrégées et anormalement phosphorylées au sein des PHF est un élément qui a été « évidemment » intégré dans l'hypothèse de la cascade amyloïde. Le peptide A β est toxique et il conduit à une dérégulation de l'homéostasie cellulaire en activant de façon anarchique un certain nombre de kinases. Cependant, la pathologie tau est observée avant l'apparition des dépôts amyloïdes. De plus, elle est observée dans d'autres pathologies neurodégénératives qui ne présentent pas la pathologie amyloïde. Il existe là un paradoxe qu'il faut comprendre.

Les protéines tau des tauopathies

L'identification de la correspondance entre un profil électrophorétique des variants phosphorylés et des isoformes de protéines tau a permis de mieux comprendre les tauopathies.

Dans des syndromes parkinsoniens comme le syndrome de l'île de Guam et le Parkinson post-encéphalitique, un triplet de protéines tau similaire à celui de la maladie d'Alzheimer est observé [20-22] suggérant que les six isoformes s'agrègent. Au contraire, le profil électrophorétique des variants phosphorylés est différent dans de nombreuses autres pathologies. Ainsi, la PSP a révélé un autre profil électrophorétique correspondant à la présence des variants tau 64 et 69 et une forme mineure à 74 kDa. Ces variants sont également retrouvés dans la dégénérescence corticobasale. Dans la maladie de Pick, deux autres variants appelés tau 60 et 64, avec une forme mineure tau 69, sont détectés. Nous avons ainsi un code-barre biochimique qui permet de distinguer différentes tauopathies (figure 4).

Quelle est la signification de ces profils électrophorétiques différents dans les tauopathies ? Dans le cas de la maladie de Pick, les corps de Pick sont localisés principalement dans les couches II et VI de l'isocortex et les neurones granulaires du gyrus dentatus [23, 24]. Ces neurones expriment normalement uniquement les isoformes de protéines tau 3R [25]. Or, seules les isoformes tau 3R s'agrègent pour former les corps de Pick [26-28] (figure 5). Ceci tend à démontrer que le profil électrophorétique reflète le contenu en isoformes de protéines tau spécifique à une sous-population neuronale vulnérable. Ainsi, le profil tau 60 et 64 résulterait d'un processus dégénératif sélectif à certaines populations neuronales exprimant uniquement les isoformes

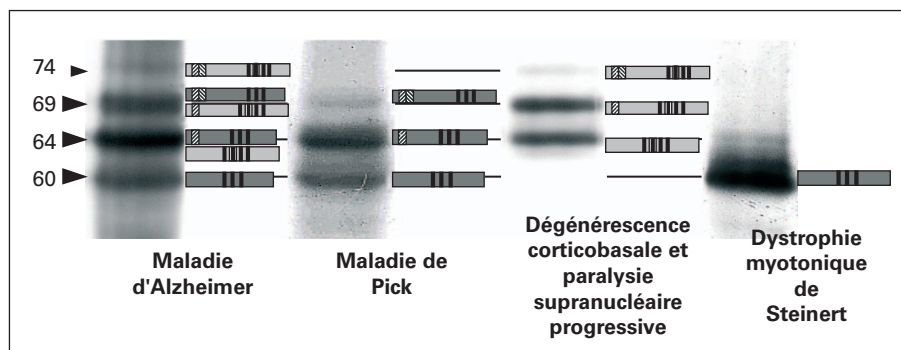


Figure 4. Le code barre des maladies neurodégénératives. Les 6 isoformes hyperphosphorylées s'agrègent dans la maladie d'Alzheimer et présentent un profil électrophorétique de type triplet. Seules les isoformes E10- s'agrègent dans la maladie de Pick et inversement, les isoformes E10+ sont retrouvées dans la PSP. Pour la dystrophie myotonique de Steinert, les isoformes avec les séquences codées par les exons 2 et 3 (E2,E3) ne sont pas exprimées. Les codes couleur sont identiques à ceux de la figure 3.

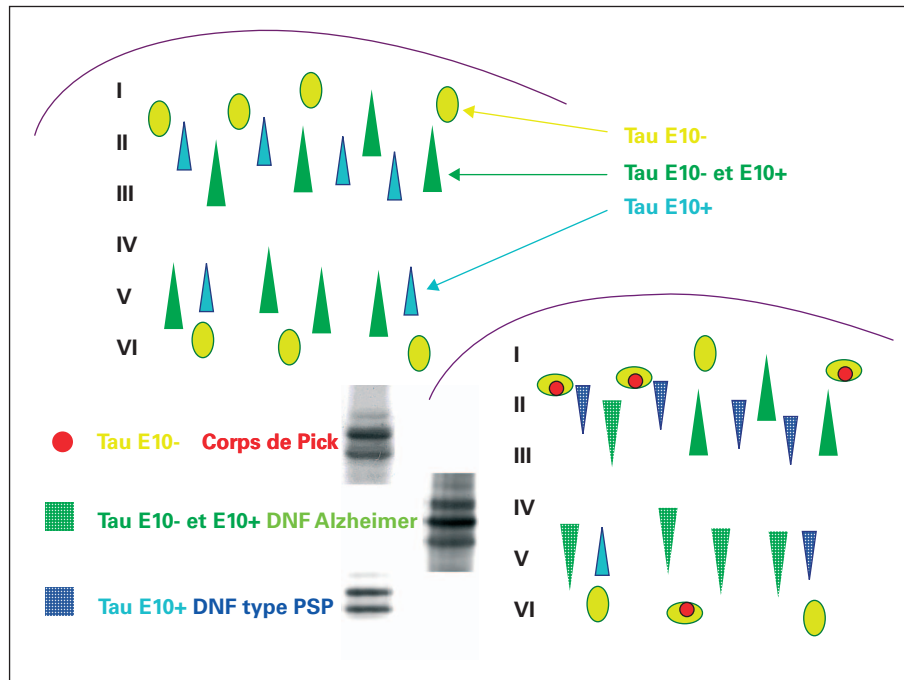


Figure 5. Sous-populations neuronales vulnérables et isoformes de protéines tau.

Certaines sous-populations neuronales expriment des isoformes de protéines tau avec 3 (E10-, jaune) ou 4 (E10+, bleu) domaines de liaison aux microtubules. D'autres expriment les six isoformes (E10- et E10+, vert). Si les neurones d'une sous-population dégénèrent, seules les isoformes de protéines tau présentes vont agréger. Cela conduira à une lésion particulière (par exemple, un corps de Pick (rouge)) avec un profil électrophorétique particulier (Doublet inférieur Tau 60 et 64 avec variant mineur à 69 kDa). Les couches de l'isocortex sont numérotées de I à VI.

de tau 3R. De même, le profil tau 64 et 69 dans la PSP et la dégénérescence corticobasale reflète l'agrégation sélective d'isoformes 4R [24, 28-30] (figures 4, 5).

La dégénérescence de sous-populations neuronales conduirait à l'hyperphosphorylation et à l'agrégation de leur contenu en isoformes de protéines tau. Il est donc possible de différencier certaines maladies neurodégénératives en fonction de leur profil électrophorétique tau. Au total, les différences biochimiques observées dans les maladies neurodégénératives seraient reliées à la présence de différentes combinaisons d'isoformes de protéines tau (trois ou quatre domaines de liaison aux microtubules) dans des sous-populations neuronales ou des réseaux neuronaux bien spécifiques. On comprend alors mieux la relation assez étroite entre un « code-barre » de tauopathies déterminé et un profil clinique spécifique (figure 5).

La notion de tauopathies, pathologies liées à l'agrégation spécifique d'isoformes de protéines tau, était née. Elle repose sur le fait que certaines isoformes de protéines tau définissent des sous-populations neuronales spécifiques. Cependant, des données récentes indiquent que certains polymorphismes du gène tau

ont un lien avec l'expression et l'épissage [31]. Que sait-on de la génétique des tauopathies ?

Génétique des tauopathies

La découverte de formes familiales de démences frontotemporales résultant de mutations sur le gène de tau permet de mieux comprendre comment les protéines tau pourraient participer au mécanisme de dégénérescence neurofibrillaire. Une quarantaine de mutations ont été identifiées chez des patients avec des symptômes cliniques et des caractéristiques neuropathologiques différents (pour revue, <<http://www.molgen.ua.ac.be/FTDMutations>>. Par ailleurs, un ensemble de mutations sur une région d'environ 1,3Mb dans le gène de tau a permis de définir deux haplotypes, nommés H1 et H2. L'haplotype H1 a été associé à un risque élevé de développer une PSP mais aussi une dégénérescence corticobasale [6, 31].

• Un lien direct entre une anomalie génétique de tau et la pathologie : le cas des FTDP-17

Ces formes familiales autosomiques dominantes se caractérisent cliniquement par une démence de type

frontal avec syndrome parkinsonien (FTDP-17). D'un point de vue neuropathologique, elles sont généralement dépourvues de substance amyloïde. Cependant, de nombreux neurones en dégénérescence et de dépôts fibrillaires de type neuritique sont présents, avec comme constituants majeurs, les protéines tau hyperphosphorylées. Des mutations introniques et exoniques ont été localisées sur le gène de la protéine tau à proximité ou au sein même des séquences codant pour les domaines de liaison aux microtubules dans différentes familles de FTDP-17. Ces résultats indiquent que les protéines tau sont directement impliquées dans

le processus pathologique conduisant à la dégénérescence neurofibrillaire et aux signes cliniques (pour revue [4-6]).

Les mutations trouvées sur le gène de tau dans les régions introniques et parfois exoniques se trouvent à proximité des séquences codant pour les domaines de liaison aux microtubules (régions 3R ou 4R). La plupart de ces mutations conduisent à la surexpression des isoformes de tau 4R et leur agrégation en filaments (*tableau 1*). L'équilibre entre les isoformes de tau 3R et 4R est donc fondamental pour la physiologie neuronale. Ce changement dans la balance des isoformes de

Tableau 1. ~~merci de donner un titre en français~~

~~Table 1. merci de donner un titre en anglais, pouvez-vous vérifier qu'il s'agit du bon tableau car nous en avons reçu deux différents. Merci~~

Mutations	Localisation	Agrégats	Isoformes
R5H	Exon 1	Glial	4R
R5L	Exon 1	Neu	4R+1N3R
K257T	Exon 9	Neu(Pi)	3R>4R
I260V	Exon 9	ND	4R
L266V	Exon 9	Neu/Glial	3R+4R
G272V	Exon 9	Neu(Pi)	3R+4R
N279K	Exon 10	Neu/Glial	4R
ΔK280	Exon 10	ND	ND
L284L	Exon 10	Neu	4R?
N296H	Exon 10	Neu/Glial	4R
N296N	Exon 10	Neu/Glial	4R
ΔN296	Exon 10	ND	ND
P301L	Exon 10	Neu	4R
P301S	Exon 10	Neu	4R
G303V	Exon 10	Neu	4R
S305N	Exon 10	Neu	4R
S305S	Exon 10	Neu	4R
+3,+11,+12,+13,+14,+16	Intron 10	Neu/Glial	4R
+19,+29	Intron 10	ND	3R>>4R
+33	Intron 10	ND	ND
L315R	Exon 11	Neu(Pi)/Glial	3R+4R(sauf 0N3R)
L315L	Exon 11	ND	ND
K317M	Exon 11	Neu/Glial	4R
S320F	Exon 11	Neu(Pi)	ND
G335V	Exon 12	ND	3R+4R ?
Q336R	Exon 12	Neu(Pi)	3R+4R ?
V337M	Exon 12	Neu	3R+4R
E342V	Exon 12	Neu	4R(0N4R>1N4R>2N4R)
S352L	Exon 12	Neu	ND
K369I	Exon 12	Neu(Pi)/Neu/Glial	3R+4R
G389R	Exon 13	Neu(Pi)	4R>3R
R406W	Exon 13	Neu	3R+4R
Q424K	Exon 13	ND	ND
T427M	Exon 13		

Neu : neuronal ; Pi : corps de Pick ; ND : non déterminé ; 3R : agrégation d'isoformes de tau à 3 domaines de liaison aux microtubules ; 4R : agrégation d'isoformes de tau à 4 domaines de liaison aux microtubules. Neu : neuronal ; Pi : Pick bodies ; ND : not determined ; 3R : aggregation of tau isoforms with 3 microtubule-bindings domains ; 4R : aggregation of tau isoforms with 4 microtubule-bindings domains.

tau va donc conduire à des profils électrophorétiques particuliers en fonction des isoformes impliquées. Cependant, rien n'est simple dans le domaine des maladies neurodégénératives qui s'expriment en fonction d'une cause mais qui sont aussi modulées par de nombreux facteurs innés et acquis. C'est ainsi que pour une même mutation sur le gène de tau, l'expression clinique dans une même famille sera très différente (variation sur l'âge de début, durée de la maladie, profil clinique : Alzheimer, Pick, syndrome parkinsonienÖ) [32].

• *Le lien indirect : épissage anormal dans la dystrophie myotonique de Steinert*

La maladie de Steinert ou dystrophie myotonique de type 1 est une myopathie héréditaire. Elle est caractérisée par une dystrophie musculaire, une myotonie et la présence d'anomalies sur de nombreux autres organes (yeux, cœur, atteinte respiratoire, gonades). Il s'agit d'une maladie autosomique dominante (1 cas pour 7 500 naissances). L'anomalie génétique est liée à des répétitions excessives du codon CTG sur le bras long du chromosome 19, dans la partie 3' UTR de la DMPK (*dystrophy myotonic protein kinase*). Les répétitions de codons CTG sont transcrits mais non traduits. D'un point de vue neuropathologique, il existe une dégénérescence neurofibrillaire qui se concentre dans la formation hippocampique et le lobe temporal. Le profil biochimique des protéines tau est tout à fait particulier avec une bande majeure à 60 kDa [33] (*figure 4*). L'épissage de l'exon 2 de tau est altéré : les ARNm et les isoformes de tau avec la séquence codée par cet exon sont fortement diminués [34]. Il en est de même pour l'exon 6 [35].

Il est vraisemblable que des facteurs ou régulateurs d'épissage soient captés au sein des expansions de triplet CUG conduisant à une dérégulation des mécanismes d'épissage. Ainsi, il a été montré récemment que ETR-3 favorise sélectivement l'exclusion de l'exon 2 [36]. Le neurone va donc exprimer des isoformes de protéines tau de façon différentielle et là encore, ce déséquilibre dans la balance des isoformes tau va conduire à la DNF. Notons encore ici la relation entre tauopathies et déficit cognitif [37]. Les mêmes observations ont été faites récemment dans la dystrophie myotonique de type 2 [38].

Conclusion

Les tauopathies résultent d'un ensemble de facteurs génétiques et/ou environnementaux. Comment peut-on placer la maladie d'Alzheimer dans ce catalogue ? Est-elle réellement une tauopathie ?

De cette analyse, il est clair que la pathologie tau est liée de façon directe ou indirecte à la majorité des démences. Dans le cas de la maladie d'Alzheimer, il y a clairement un lien entre la pathologie tau et le diagnostic clinique. Pourtant, pour le généticien, la cascade amyloïde est « reine ». Des mutations dans les gènes codant pour les acteurs du métabolisme de l'APP conduisent à la formation de peptide A β agrégé et à la toxicité neuronale. L'APP a donc un rôle déterminant et incontournable dans les formes familiales de la maladie d'Alzheimer, mais il existe encore de nombreuses zones d'ombre pour les formes sporadiques. Cependant, il est clair que le dysfonctionnement de l'APP est, au minimum, un facteur de risque pour expliquer la maladie d'Alzheimer et, au maximum, la cause. Cependant, comme nous l'avons indiqué en introduction, pour le neuropathologiste, la dégénérescence neurofibrillaire est présente avant l'apparition des dépôts amyloïdes. L'analyse du tissu cérébral humain a permis de déterminer la séquence d'apparition des lésions mais aussi des constituants des lésions. Les travaux de Braak ont permis de voir l'apparition séquentielle des lésions et l'analyse biochimique permet de comprendre que les anomalies biochimiques précèdent les lésions neuropathologiques. Ainsi la DNF est détectée de façon précoce, mais il existe déjà des anomalies dans le métabolisme de l'APP [9, 39] sans présence de dépôts amyloïdes. On peut donc envisager l'hypothèse suivante, la pathologie tau est stimulée par le dysfonctionnement de l'APP conduisant à la propagation hiérarchisée de la dégénérescence neurofibrillaire à l'ensemble du cerveau (*figure 6*). Ceci est également vrai pour la pathologie alpha-synucléine dans les démences à corps de Lewy où l'amyloïde va potentialiser la synucléinopathie [40]. Cette hypothèse a pu être vérifiée dans un certain nombre de modèles animaux où la combinaison des pathologies tau et amyloïde accélère le processus dégénératif [41, 42]. Cependant, la mécanistique de la synergie APP-Tau reste à définir. La perturbation du trafic intracellulaire par tau ne suffit pas à augmenter la production du peptide A β et donc le lien direct semble avoir été écarté [43].

Ceci a évidemment des conséquences évidentes pour les stratégies thérapeutiques dans la maladie d'Alzheimer. Une majorité des thérapies actuellement en essai clinique restent focalisées sur le dysfonctionnement de l'APP et la cascade amyloïde (β -breakers comme Alzhemed™, immunothérapie et inhibiteurs de β - et gamma-sécrétases) (pour revue [44]). Cette approche qui a sa logique ne s'attaque pas à la dégénérescence neurofibrillaire. Le manque de compréhension

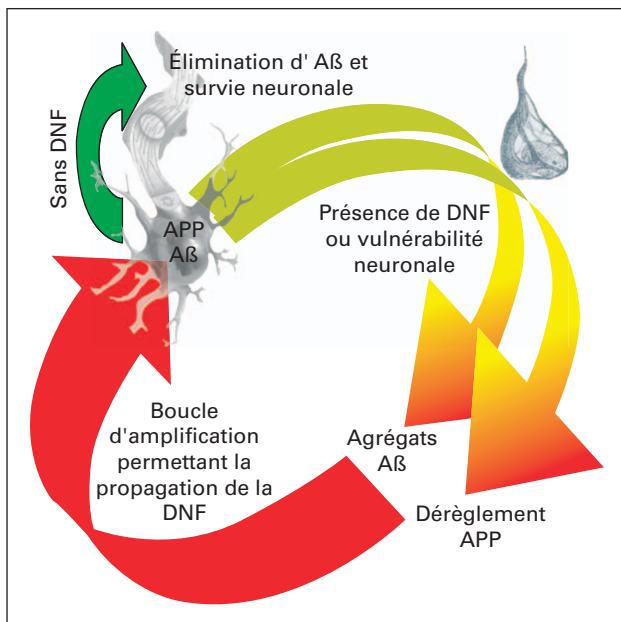


Figure 6. Une hypothèse alternative à la « cascade amyloïde ». Le dérèglement de l'APP et l'agrégation du peptide Aβ en oligomères sont vraisemblablement responsables de la maladie d'Alzheimer. Ces étapes préliminaires ne peuvent se faire que dans des conditions de vulnérabilité neuronale (dégénérescence neurofibrillaire (DNF) dans la maladie d'Alzheimer et agrégation intraneuronale d'alpha-synucléine dans la démence à corps de Lewy). En absence de DNF, le peptide Aβ est éliminé et le dérèglement du métabolisme de l'APP reste encore surmontable pour le neurone. Avec la vulnérabilité neuronale, il y a un phénomène d'amplification qui s'appuie sur un dérèglement du métabolisme de l'APP et l'agrégation du peptide Aβ et permet à la dégénérescence neuronale et la pathologie amyloïde de se propager à l'ensemble du cortex cérébral.

des mécanismes d'agrégation des protéines tau peut expliquer en partie cette lacune. En effet, les modèles montrant la toxicité amyloïde sont apparus dès 1990 et des souris transgéniques reproduisant la pathologie amyloïde étaient disponibles dès 1995. Au contraire, pour la pathologie tau, les modèles montrant une agrégation datent de 2000 et depuis, ils s'améliorent sans cesse et devraient permettre de répondre à ces incompréhensions.

Les mécanismes d'agrégation de tau et stratégies thérapeutiques

La compréhension de la maladie d'Alzheimer a bénéficié à la fois de la génétique, de la neuropathologie et de la biochimie des maladies neurodégénératives. L'absence de modèles animaux a longtemps handicapé le développement de stratégies thérapeutiques.

Les progrès récents dans ce domaine vont permettre d'avancer plus rapidement [45]. Il existe maintenant des modèles animaux où la pathologie affecte principalement l'hippocampe et les fonctions cognitives [46] et non plus les fonctions motrices comme c'était le cas dans les premiers modèles décrits [47, 48].

L'ensemble de ces modèles permet de mieux comprendre les mécanismes d'agrégation des protéines tau et d'envisager une approche thérapeutique.

Si la phosphorylation est considérée comme un événement majeur de l'agrégation des protéines tau, d'autres modifications post-traductionnelles ou conformationnelles sont aussi suspectées [17, 18]. La compréhension des mécanismes d'agrégation est un challenge majeur pour développer des stratégies thérapeutiques innovantes.

Les conséquences de la phosphorylation anormale des protéines tau sont une perturbation de la stabilité des microtubules et une perte de transport axonal [49]. Des dérivés du taxol, des médicaments permettant de stabiliser les microtubules, ont donc été proposés dans le traitement des tauopathies [50]. Leur utilisation en clinique est néanmoins fort peu probable puisque ces médicaments ne sont pas spécifiques aux neurones. De plus, certaines tauopathies présentent une surexpression de protéines tau 4R favorisant ainsi la stabilité des microtubules. Il est donc difficile de comprendre comment le taxol ne va pas avoir les mêmes effets indésirables.

La phosphorylation anormale des protéines tau favoriserait l'agrégation en filaments. L'utilisation d'inhibiteurs de kinases est donc une voie prometteuse avec l'utilisation du lithium ou d'inhibiteurs de GSK3β pour ralentir la progression de la DNF [51]. Des essais thérapeutiques en cours testent déjà cette approche [52]. Des résultats similaires ont été obtenus pour des inhibiteurs de MAPK [53]. De même, la compréhension des phosphatases et des prolyl-isomérases est aussi cruciale pour réguler les mécanismes de déphosphorylation [54-59].

Enfin, les interactions protéines tau-protéines tau peuvent permettre le développement d'agents intercalants inhibant leur agrégation [60-61]. Depuis peu, il est possible de suivre l'agrégation des protéines directement par spectroscopie RMN et d'identifier les séquences peptidiques impliquées [62-65]. Ces travaux permettent d'identifier des agents intercalants qui empêchent l'agrégation de tau et ouvrent de nouvelles approches thérapeutiques pour les tauopathies [66, 67].

Conclusion

De toutes ces observations sur les maladies neurodégénératives sporadiques et familiales regroupées sous le nom de tauopathies, nous concluons que les protéines tau peuvent être considérées comme marqueurs et acteurs du processus de dégénérescence neurofibrillaire. Son rôle est certainement encore sous-estimé puisque des microdélétions sur la région chromosomique du gène tau viennent d'être identifiées dans les syndromes avec retard mental et malformation congénitale [68].

Concernant le rôle de marqueur, tau apparaît être un marqueur pour certaines formes précoces de maladie d'Alzheimer [69]. Le diagnostic biologique de la maladie d'Alzheimer a ainsi bénéficié de ces recherches et une quantification des protéines tau phosphorylées et du peptide A β dans le liquide céphalorachidien semble actuellement la meilleure approche diagnostique [70].

L'expression d'isoformes de protéines tau et de certaines kinases permet aussi de définir un phénotype cellulaire des sous-populations neuronales vulnérables à une pathologie neurodégénérative. Par ailleurs, il existe une composante génétique qui va modifier

directement ou indirectement l'épissage alternatif de tau et par conséquent, la proportion relative d'isoformes de tau exprimées. Cette modification est suffisante pour conduire à une dégénérescence neurofibrillaire.

Dans tous les cas, l'agrégation et la phosphorylation anormale des protéines tau sont les seules caractéristiques communes au processus de dégénérescence neurofibrillaire.

Au total, les dérèglements de la protéine tau, au niveau de son expression, de sa phosphorylation ou de son agrégation conduisent toujours à un dysfonctionnement neuronal qui va s'amplifier comme une réaction en chaîne. Il en résulte une atteinte des fonctions cérébrales en fonction des régions touchées. La protéine tau est ou devrait être une cible thérapeutique majeure puisqu'elle concerne la plupart des patients déments et la plupart des maladies neurodégénératives.

Remerciement. Ce travail a bénéficié du soutien de l'Inserm, CNRS, Région Nord/Pas-de-Calais, Aderma, AFM, Airma, Apopis, CHRU-Lille, cNeupro, Feder, France Alzheimer, FRC, GIS-Longévité, Innogenetics, Isoa, Lecma, Sanofi-Aventis. Nous remercions également les patients et familles ainsi que l'ensemble de nos collègues pour leur aide, confiance et soutien.

Références

1. Weingarten MD, Lockwood AH, Hwo SY, Kirschner MW. A protein factor essential for microtubule assembly. *Proc Natl Acad Sci USA* 1975 ; 72 : 1858-62.
2. 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.
3. Brion JP. Immunological determinants of tau proteins are present in neurofibrillary tangles of Alzheimer's disease. *Arch Biol (Brux)* 1985 ; 95 : 229-35.
4. Buee L, Bussiere T, Buee-Scherrer V, Delacourte A, Hof PR. Tau protein isoforms, phosphorylation and role in neurodegenerative disorders. *Brain Res Brain Res Rev* 2000 ; 33 : 95-130.
5. Lee VM, Goedert M, Trojanowski JQ. Neurodegenerative tauopathies. *Annu Rev Neurosci* 2001 ; 24 : 1121-59.
6. Sergeant N, Delacourte A, Buee L. Tau protein as a differential biomarker of tauopathies. *Biochim Biophys Acta* 2005 ; 1739 : 179-97.
7. Terry RD. Cell death or synaptic loss in Alzheimer disease. *J Neuropathol Exp Neurol* 2000 ; 59 : 1118-9.
8. Hardy J. Alzheimer's disease : the amyloid cascade hypothesis : an update and reappraisal. *J Alzheimers Dis* 2006 ; 9(3 Suppl.) : 151-3.
9. Delacourte A, Sergeant N, Champain D, Watzet A, Maurage CA, Lebert F, *et al.* Nonoverlapping but synergetic tau and APP pathologies in sporadic Alzheimer's disease. *Neurology* 2002 ; 59 : 398-407.
10. Delacourte A, Defossez A. Alzheimer's disease : Tau proteins, the promoting factors of microtubule assembly, are major components of paired helical filaments. *J Neurol Sci* 1986 ; 76 : 173-86.
11. 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.
12. Wei ML, Memmott J, Sreaton G, Andreadis A. The splicing determinants of a regulated exon in the axonal MAP tau reside within the exon and in its upstream intron. *Brain Res Mol Brain Res* 2000 ; 80 : 207-18.
13. Hamdane M, Sambo AV, Delobel P, Begard S, Violleau A, Delacourte A, *et al.* Mitotic-like Tau phosphorylation by p25/Cdk5 kinase complex. *J Biol Chem* 2003 ; 278 : 34026-34.
14. Seubert P, Mawal-Dewan M, Barbour R, Jakes R, Goedert M, Johnson GV, *et al.* Detection of phosphorylated Ser262 in fetal tau, adult tau, and paired helical filament tau. *J Biol Chem* 1995 ; 270 : 18917-22.
15. Mailliot C, Bussiere T, Caillet-Boudin ML, Delacourte A, Buee L. Alzheimer-specific epitope of AT100 in transfected cell lines with tau : toward an efficient cell model of tau abnormal phosphorylation. *Neurosci Lett* 1998 ; 255 : 13-6.
16. Bussiere T, Hof PR, Mailliot C, Brown CD, Caillet-Boudin ML, Perl DP, *et al.* Phosphorylated serine422 on tau proteins is a pathological epitope found in several diseases with neurofibrillary degeneration. *Acta Neuropathol (Berl)* 1999 ; 97 : 221-30.

17. Liu Q, Smith MA, Avila J, DeBernardis J, Kansal M, Takeda A, *et al.* Alzheimer-specific epitopes of tau represent lipid peroxidation-induced conformations. *Free Radic Biol Med* 2005 ; 38 : 746-54.
18. Cripps D, Thomas S, Jeng Y, Yang F, Davies P, Yang A. Alzheimer's disease-specific conformation of hyperphosphorylated PHF-tau is polyubiquitinated through lys-48, lys-11, and lys-6 ubiquitin conjugation. *J Biol Chem* 2006 ; 281 : 10825-38.
19. Sergeant N, David JP, Goedert M, Jakes R, Vermersch P, Buee L, *et al.* Two-dimensional characterization of paired helical filament-tau from Alzheimer's disease : demonstration of an additional 74-kDa component and age-related biochemical modifications. *J Neurochem* 1997 ; 69 : 834-44.
20. Buee-Scherrer V, Buee L, Hof PR, Leveugle B, Gilles C, Loerzel AJ, *et al.* Neurofibrillary degeneration in amyotrophic lateral sclerosis/parkinsonism-dementia complex of Guam. Immunohistochemical characterization of tau proteins. *Am J Pathol* 1995 ; 146 : 924-32.
21. Buee-Scherrer V, Buee L, Leveugle B, Perl DP, Vermersch P, Hof PR, *et al.* Pathological tau proteins in postencephalitic parkinsonism : comparison with Alzheimer's disease and other neurodegenerative disorders. *Ann Neurol* 1997 ; 42 : 356-9.
22. Hof PR, Nimchinsky EA, Buee-Scherrer V, Buee L, Nasrallah J, Hottinger AF, *et al.* Amyotrophic lateral sclerosis/parkinsonism-dementia complex of Guam : quantitative neuropathology, immunohistochemical analysis of neuronal vulnerability, and comparison with related neurodegenerative disorders. *Acta Neuropathol (Berl)* 1994 ; 88 : 397-404.
23. Hof PR, Bouras C, Perl DP, Morrison JH. Quantitative neuropathologic analysis of Pick's disease cases : cortical distribution of Pick bodies and coexistence with Alzheimer's disease. *Acta Neuropathol (Berl)* 1994 ; 87 : 115-24.
24. Buee Scherrer V, Hof PR, Buee L, Leveugle B, Vermersch P, Perl DP, *et al.* Hyperphosphorylated tau proteins differentiate corticobasal degeneration and Pick's disease. *Acta Neuropathol (Berl)* 1996 ; 91 : 351-9.
25. Goedert M, Spillantini MG, Potier MC, Ulrich J, Crowther RA. Cloning and sequencing of the cDNA encoding an isoform of microtubule-associated protein tau containing four tandem repeats : differential expression of tau protein mRNAs in human brain. *EMBO J* 1989 ; 8 : 393-9.
26. Sergeant N, David JP, Lefranc D, Vermersch P, Wattez A, Delacourte A. Different distribution of phosphorylated tau protein isoforms in Alzheimer's and Pick's diseases. *FEBS Lett* 1997 ; 412 : 578-82.
27. Delacourte A, Sergeant N, Wattez A, Gauvreau D, Robitaille Y. Vulnerable neuronal subsets in Alzheimer's and Pick's disease are distinguished by their tau isoform distribution and phosphorylation. *Ann Neurol* 1998 ; 43 : 193-204.
28. Mailliot C, Sergeant N, Bussiere T, Caillet-Boudin ML, Delacourte A, Buee L. Phosphorylation of specific sets of tau isoforms reflects different neurofibrillary degeneration processes. *FEBS Lett* 1998 ; 433 : 201-4.
29. Flament S, Delacourte A, Verny M, Hauw JJ, Javoy-Agid F. Abnormal Tau proteins in progressive supranuclear palsy. Similarities and differences with the neurofibrillary degeneration of the Alzheimer type. *Acta Neuropathol (Berl)* 1991 ; 81 : 591-6.
30. Sergeant N, Wattez A, Delacourte A. Neurofibrillary degeneration in progressive supranuclear palsy and corticobasal degeneration : tau pathologies with exclusively "exon 10" isoforms. *J Neurochem* 1999 ; 72 : 1243-9.
31. Rademakers R, Melquist S, Cruts M, Theuns J, Del-Favero J, Poorkaj P, *et al.* High-density SNP haplotyping suggests altered regulation of tau gene expression in progressive supranuclear palsy. *Hum Mol Genet* 2005 ; 14 : 3281-92.
32. Van Swieten JC, Rosso SM, van Herpen E, Kamphorst W, Ravid R, Heutink P. Phenotypic variation in frontotemporal dementia and parkinsonism linked to chromosome 17. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2004 ; 17 : 261-4.
33. Vermersch P, Sergeant N, Ruchoux MM, Hofmann-Radvanyi H, Wattez A, Petit H, *et al.* Specific tau variants in the brains of patients with myotonic dystrophy. *Neurology* 1996 ; 47 : 711-7.
34. Sergeant N, Sablonniere B, Schraen-Maschke S, Ghestem A, Maurage CA, Wattez A, *et al.* Dysregulation of human brain microtubule-associated tau mRNA maturation in myotonic dystrophy type 1. *Hum Mol Genet* 2001 ; 10 : 2143-55.
35. Leroy O, Wang J, Maurage CA, Parent M, Cooper TA, Buee L, *et al.* Brain-specific change in alternative splicing of tau exon 6 in myotonic dystrophy type 1. *Biochim Biophys Acta* 2006 ; 1762 : 460-7.
36. Leroy O, Dhaenens CM, Schraen-Maschke S, Belarbi K, Delacourte A, Andreadis A, *et al.* ETR-3 represses Tau exons 2/3 inclusion, a splicing event abnormally enhanced in myotonic dystrophy type I. *J Neurosci Res* 2006 ; 84 : 852-9.
37. Modoni A, Silvestri G, Pomponi MG, Mangiola F, Tonali PA, Marra C. Characterization of the pattern of cognitive impairment in myotonic dystrophy type 1. *Arch Neurol* 2004 ; 61 : 1943-7.
38. Maurage CA, Udd B, Ruchoux MM, Vermersch P, Kalimo H, Krahe R, *et al.* Similar brain tau pathology in DM2/PROMM and DM1/Steinert disease. *Neurology* 2005 ; 65 : 1636-8.
39. Sergeant N, David JP, Champain D, Ghestem A, Wattez A, Delacourte A. Progressive decrease of amyloid precursor protein carboxy terminal fragments (APP-CTFs), associated with tau pathology stages, in Alzheimer's disease. *J Neurochem* 2002 ; 81 : 663-72.
40. Deramecourt V, Bombois S, Maurage CA, Ghestem A, Drobecq H, Vanmechelen E, *et al.* Biochemical staging of synucleinopathy and amyloid deposition in dementia with Lewy bodies. *J Neuropathol Exp Neurol* 2006 ; 65 : 278-88.
41. Gotz J, Chen F, van Dorpe J, Nitsch RM. Formation of neurofibrillary tangles in P301I tau transgenic mice induced by Abeta 42 fibrils. *Science* 2001 ; 293 : 1491-5.
42. Lewis J, Dickson DW, Lin WL, Chisholm L, Corral A, Jones G, *et al.* Enhanced neurofibrillary degeneration in transgenic mice expressing mutant tau and APP. *Science* 2001 ; 293 : 1487-91.
43. Goldsberry C, Mocanu MM, Thies E, Kaether C, Haass C, Keller P, *et al.* Inhibition of APP trafficking by tau protein does not increase the generation of amyloid-beta peptides. *Traffic* 2006 ; 7 : 873-88.
44. Blennow K, de Leon MJ, Zetterberg H. Alzheimer's disease. *Lancet* 2006 ; 368 : 387-403.
45. Delacourte A, Buee L. Modélisation de la maladie d'Alzheimer : un parcours semé d'embûches. *Psychol Neuropsychiatr Vieil* 2005 ; 3 : 261-70.
46. Schindowski K, Bretteville A, Leroy K, Begard S, Brion JP, Hamdane M, *et al.* Alzheimer's disease-like tau neuropathology leads to memory deficits and loss of functional synapses in a novel mutated tau transgenic mouse without any motor deficits. *Am J Pathol* 2006 ; 169 : 599-616.

47. Lewis J, McGowan E, Rockwood J, Melrose H, Nacharaju P, Van Slegtenhorst M, *et al.* Neurofibrillary tangles, amyotrophy and progressive motor disturbance in mice expressing mutant (P301L) tau protein. *Nat Genet* 2000 ;25 :402-5. Erratum in. *Nat Genet* 2000 ; 26 : 127.
48. Gotz J, Chen F, Barmettler R, Nitsch RM. Tau filament formation in transgenic mice expressing P301L tau. *J Biol Chem* 2001 ; 276 : 529-34.
49. Mandelkow EM, Stamer K, Vogel R, Thies E, Mandelkow E. Clogging of axons by tau, inhibition of axonal traffic and starvation of synapses. *Neurobiol Aging* 2003 ; 24 : 1079-85.
50. Zhang B, Maiti A, Shively S, Lakhani F, McDonald-Jones G, Bruce J, *et al.* Microtubule-binding drugs offset tau sequestration by stabilizing microtubules and reversing fast axonal transport deficits in a tauopathy model. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005 ; 102 : 227-31.
51. Noble W, Planel E, Zehr C, Olm V, Meyerson J, Suleman F, *et al.* Inhibition of glycogen synthase kinase-3 by lithium correlates with reduced tauopathy and degeneration *in vivo*. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005 ; 102 : 6990-5.
52. Annas P, Schröder J, Fröhlich L, Riepe M, Kraft I, Gasser T, *et al.* A randomised, single-blind, placebo-controlled, multicentre study to investigate the pharmacodynamic effects of lithium on GSK3 activity in patients with mild Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia* 2006 ; 2 : S257.
53. Le Corre S, Klafki HW, Plesnila N, Hubinger G, Obermeier A, Sahagun H, *et al.* An inhibitor of tau hyperphosphorylation prevents severe motor impairments in tau transgenic mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006 ; 103 : 9673-8.
54. Liu F, Grundke-Iqbal I, Iqbal K, Gong CX. Contributions of protein phosphatases PP1, PP2A, PP2B and PP5 to the regulation of tau phosphorylation. *Eur J Neurosci* 2005 ; 22 : 1942-50.
55. Hamdane M, Delobel P, Sambo AV, Smet C, Begard S, Violleau A, *et al.* Neurofibrillary degeneration of the Alzheimer-type : an alternate pathway to neuronal apoptosis? *Biochem Pharmacol* 2003 ; 66 : 1619-25.
56. Hamdane M, Smet C, Sambo AV, Leroy A, Wieruszeski JM, Delobel P, *et al.* Pin1 : a therapeutic target in Alzheimer neurodegeneration. *J Mol Neurosci* 2002 ; 19 : 275-87.
57. Smet C, Duckert JF, Wieruszeski JM, Landrieu I, Buee L, Lippens G, *et al.* Control of protein-protein interactions : structure-based discovery of low molecular weight inhibitors of the interactions between Pin1 WW domain and phosphopeptides. *J Med Chem* 2005 ; 48 : 4815-23.
58. Galas MC, Dourlen P, Begard S, Ando K, Blum D, Hamdane M, *et al.* The peptidylprolyl cis/trans-isomerase Pin1 modulates stress-induced dephosphorylation of Tau in neurons. Implication in a pathological mechanism related to Alzheimer disease. *J Biol Chem* 2006 ; 281 : 19296-304.
59. Hamdane M, Dourlen P, Bretteville A, Sambo AV, Ferreira S, Ando K, *et al.* Pin1 allows for differential Tau dephosphorylation in neuronal cells. *Mol Cell Neurosci* 2006 ; 32 : 155-60.
60. Pickhardt M, Gazova Z, von Bergen M, Khlistunova I, Wang Y, Hascher A, *et al.* Anthraquinones inhibit tau aggregation and dissolve Alzheimer's paired helical filaments *in vitro* and in cells. *J Biol Chem* 2005 ; 280 : 3628-35.
61. Pickhardt M, von Bergen M, Gazova Z, Hascher A, Biernat J, Mandelkow EM, *et al.* Screening for inhibitors of tau polymerization. *Curr Alzheimer Res* 2005 ; 2 : 219-26.
62. Lippens G, Wieruszeski JM, Leroy A, Smet C, Sillen A, Buee L, *et al.* Proline-directed random-coil chemical shift values as a tool for the NMR assignment of the tau phosphorylation sites. *ChemBioChem* 2004 ; 5 : 73-8.
63. Smet C, Leroy A, Sillen A, Wieruszeski JM, Landrieu I, Lippens G. Accepting its random coil nature allows a partial NMR assignment of the neuronal Tau protein. *ChemBioChem* 2004 ; 5 : 1639-46.
64. Sillen A, Leroy A, Wieruszeski JM, Loyens A, Beauvillain JC, Buee L, *et al.* Regions of tau implicated in the paired helical fragment core as defined by NMR. *ChemBioChem* 2005 ; 6 : 1849-56.
65. Lippens G, Sillen A, Smet C, Wieruszeski JM, Leroy A, Buee L, *et al.* Studying the natively unfolded neuronal tau protein by solution NMR spectroscopy. *Protein Pept Lett* 2006 ; 13 : 235-46.
66. Khlistunova I, Biernat J, Wang Y, Pickhardt M, von Bergen M, Gazova Z, *et al.* Inducible expression of Tau repeat domain in cell models of tauopathy : aggregation is toxic to cells but can be reversed by inhibitor drugs. *J Biol Chem* 2006 ; 281 : 1205-14.
67. Necula M, Chirita CN, Kuret J. Cyanine dye N744 inhibits tau fibrillization by blocking filament extension : implications for the treatment of tauopathic neurodegenerative diseases. *Biochemistry* 2005 ; 44 : 10227-37.
68. Shaw-Smith C, Pittman AM, Willatt L, Martin H, Rickman L, Gribble S, *et al.* Microdeletion encompassing MAPT at chromosome 17q21.3 is associated with developmental delay and learning disability. *Nat Genet* 2006 ; 38 : 1032-7.
69. Hansson O, Zetterberg H, Buchhave P, Londos E, Blennow K, Minthon L. Association between CSF biomarkers and incipient Alzheimer's disease in patients with mild cognitive impairment : a follow-up study. *Lancet Neurol* 2006 ; 5 : 228-34 ; (Erratum in : *Lancet Neurol* 2006 ;5 :293).
70. Olsson A, Vanderstichele H, Andreasen N, De Meyer G, Wallin A, Holmberg B, *et al.* Simultaneous measurement of beta-amyloid(1-42), total tau, and phosphorylated tau (Thr181) in cerebrospinal fluid by the xMAP technology. *Clin Chem* 2005 ; 51 : 336-45.