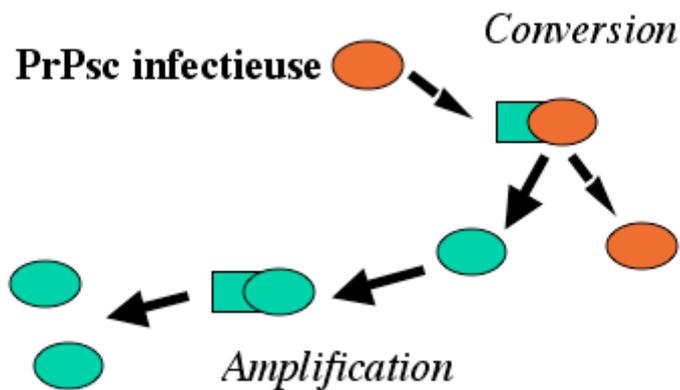


Les prions

PHYSIOPATHOLOGIE ET GENETIQUE

Forme infectieuse

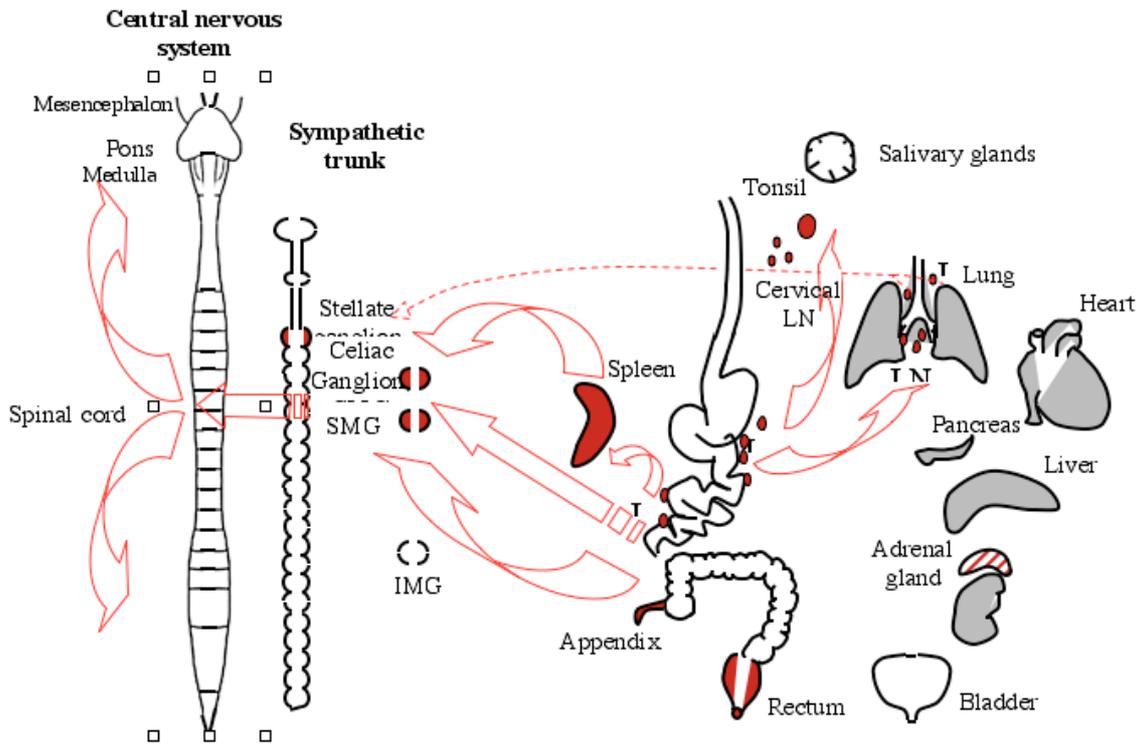


Propagation des prions chez l'homme après une contamination par voie orale

(Aguzzi and Heikenwalder, 2006; Haik et al., 2004; Haik et al., 2003)

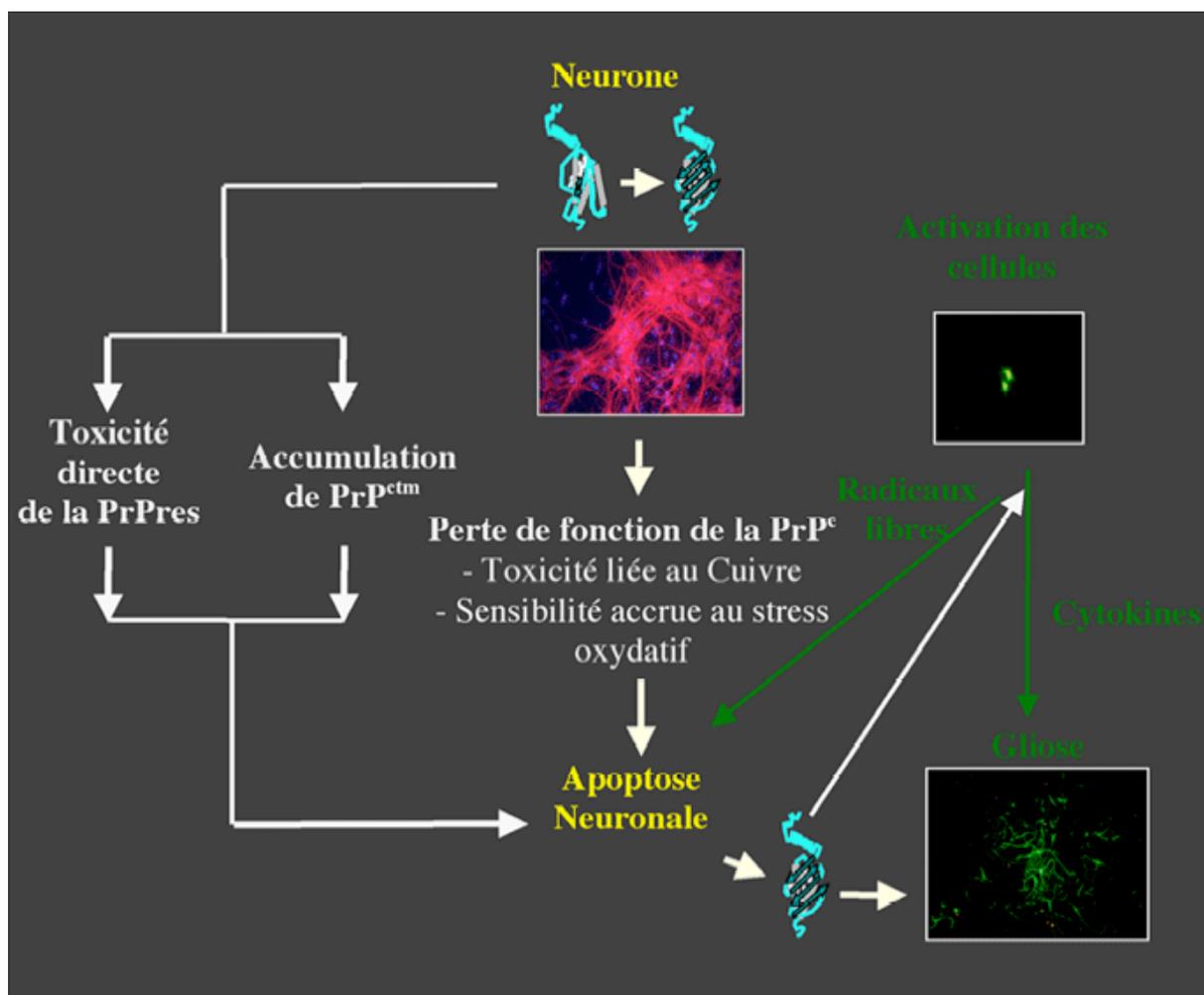
L'agent bovin après une phase de réplication primaire au niveau des tissus lymphoïdes associés au tube digestif utiliserait l'innervation sympathique via les ganglions coeliaques et mésentériques pour gagner la moelle épinière puis l'ensemble du système nerveux central.

(Les tissus dans lesquels la PrPsc a été détectée apparaissent en rouge)



Mécanismes de survenue des lésions cérébrales

La conversion de la PrP^c en PrP^{sc} et l'accumulation de PrP^{sc} pourraient avoir différentes conséquences sur la physiologie du neurone : un processus apoptotique directement induit par la PrP^{sc}, (Forloni et al., 1993; Giese et al., 1998) (Fioriti et al., 2007) une accumulation délétère d'une forme transmembranaire de la protéine du prion (PrP^{CTM}) (Hegde et al., 1998) (Hegde et al., 1999) (Haik et al., 2000) ou une perte de la fonction normale de la PrP^c (fonction dans la survie neuronale ?) (Brown, 2001; Brown et al., 1999). Ces conséquences pourraient, de façon non-exclusive, être responsables de la mort des neurones infectés. La PrP^{sc} et/ou ses métabolites libérés dans l'espace extracellulaire pourraient alors activer la prolifération et l'activation astrocytaire (Fioriti et al., 2007) et activer les cellules microgliales. (Brown et al., 1996) Ces dernières sécrèteraient des cytokines pro-inflammatoires favorisant l'astrogliose, des médiateurs neurotoxiques et des radicaux libres qui favoriseraient la mort des neurones environnant (Brown et al., 1996) d'autant plus que la fonction de détoxification du stress oxydatif lié à la PrP^c est compromise. (Brown, 2001)



Génétique

Maladies génétiques

La transmission des formes génétiques se fait sur le mode autosomique dominant avec une expressivité et une pénétrance variable.

Toutes les formes génétiques sont associées à une anomalie (insertion ou mutation) située dans le gène codant pour la protéine du prion (PRNP).

La forme la plus fréquente est la maladie de Creutzfeldt-Jakob associée à une mutation au codon 200.

L'histoire familiale manque dans plus de 50% des cas (Kovacs et al, 2005), soulignant l'importance d'effectuer l'étude du gène PRNP le plus systématiquement possible.

On différencie sur des critères génétiques (type de l'anomalie), cliniques, évolutifs et neuropathologiques :

- les maladies de Creutzfeldt-Jakob génétiques ou familiales,
- le syndrome de Gerstmann-Straussler-Scheinker (SGSS),
- l'Insomnie Fatale Familiale (IFF).

Il faut noter que le polymorphisme au codon 129 sur l'allèle muté module l'expression phénotypique de la mutation D178N. La présence d'une valine est associée à un phénotype de MCJ, la présence d'une méthionine à un phénotype de d'IFF. (Goldfarb et al. 1992)

Maladies génétiques

D'après (Kovacs et al, 2002)

Phénotype	Mutation <i>PRNP</i>	
MCJ génétique	D178N-129V	
	V180I	
	T183A	
	E196K	
	E200K	
	V203I	
	R208H	
	V210I	
	E211Q	
	M232Q	
	Certaines insertions dans le domaine de répétition des octapeptides (48, 120 paires de bases).	
	SGSS	P102L
		P105L
A117V		
G131V		
F198S		
D202N		
Q212P		
Q217R		
M232T		

	Insertion dans le domaine de répétition des octapeptides de 192 paires de bases
IFF	D178N -129M

Références

Aguzzi A, Heikenwalder M. Pathogenesis of prion diseases: current status and future outlook. *Nat Rev Microbiol* 2006; 4: 765-75.

Brown DR. Prion and prejudice: normal protein and the synapse. *Trends Neurosci* 2001; 24: 85-90.

Brown DR, Schmidt B, Kretzschmar HA. Role of microglia and host prion protein in neurotoxicity of a prion protein fragment. *Nature* 1996; 380: 345-347.

Brown DR, Wong BS, Hafiz F, Clive C, Haswell SJ, Jones IM. Normal prion protein has an activity like that of superoxide dismutase. *Biochem J* 1999; 344: 1-5.

Fioriti L, Angeretti N, Colombo L, De Luigi A, Colombo A, Manzoni C, et al. Neurotoxic and gliotrophic activity of a synthetic peptide homologous to Gerstmann-Straussler-Scheinker disease amyloid protein. *J Neurosci* 2007; 27: 1576-83.

Forloni G, Angeretti N, Chiesa R, Monzani E, Salmona M, Bugiani O, et al. Neurotoxicity of a prion protein fragment. *Nature* 1993; 362: 543-546.

Giese A, Brown DR, Groschup MH, Feldmann C, Haist I, Kretzschmar HA. Role of microglia in neuronal cell death in prion disease. *Brain Pathol* 1998; 8: 449-457.

Goldfarb LG, Petersen RB, Tabaton M, Brown P, LeBlanc AC, Montagna P, et al. Fatal familial insomnia and familial Creutzfeldt-Jakob disease: disease phenotype determined by a DNA polymorphism. *Science* 1992; 258: 806-808.

Haik S, Faucheux BA, Hauw JJ. Brain targeting through the autonomous nervous system: lessons from prion diseases. *Trends Mol Med* 2004; (in press).

Haik S, Faucheux BA, Sazdovitch V, Privat N, Kemeny JL, Perret-Liaudet A, et al. The sympathetic nervous system is involved in variant Creutzfeldt-Jakob disease. *Nat Med* 2003; 9: 1121-3.

Haik S, Peyrin J, Lins L, Rosseneu MY, Brasseur R, Langeveld JP, et al. Neurotoxicity of the Putative Transmembrane Domain of the Prion Protein. *Neurobiol Dis* 2000; Dec; 7 (6 Pt B): 644-656.

Hegde R, Mastrianni J, Scott M, DeFea K, Tremblay P, Torchia M, et al. A transmembrane form of the prion protein in neurodegenerative disease. *Science* 1998; 279: 827-834.

Hegde RS, Tremblay P, Groth D, DeArmond SJ, Prusiner SB, Lingappa VR. Transmissible and genetic prion diseases share a common pathway of neurodegeneration. *Nature* 1999; 402: 822-826.

Kovacs GG, Puopolo M, Ladogana A, Pocchiari M, Budka H, van Duijn C, et al. Genetic prion disease: the EURO-CJD experience. *Hum Genet* 2005; 118: 166-74.

Kovacs GG, Trabattoni G, Hainfellner JA, Ironside JW, Knight RS, Budka H. Mutations of the prion protein gene phenotypic spectrum. *J Neurol* 2002; 249: 1567-82.