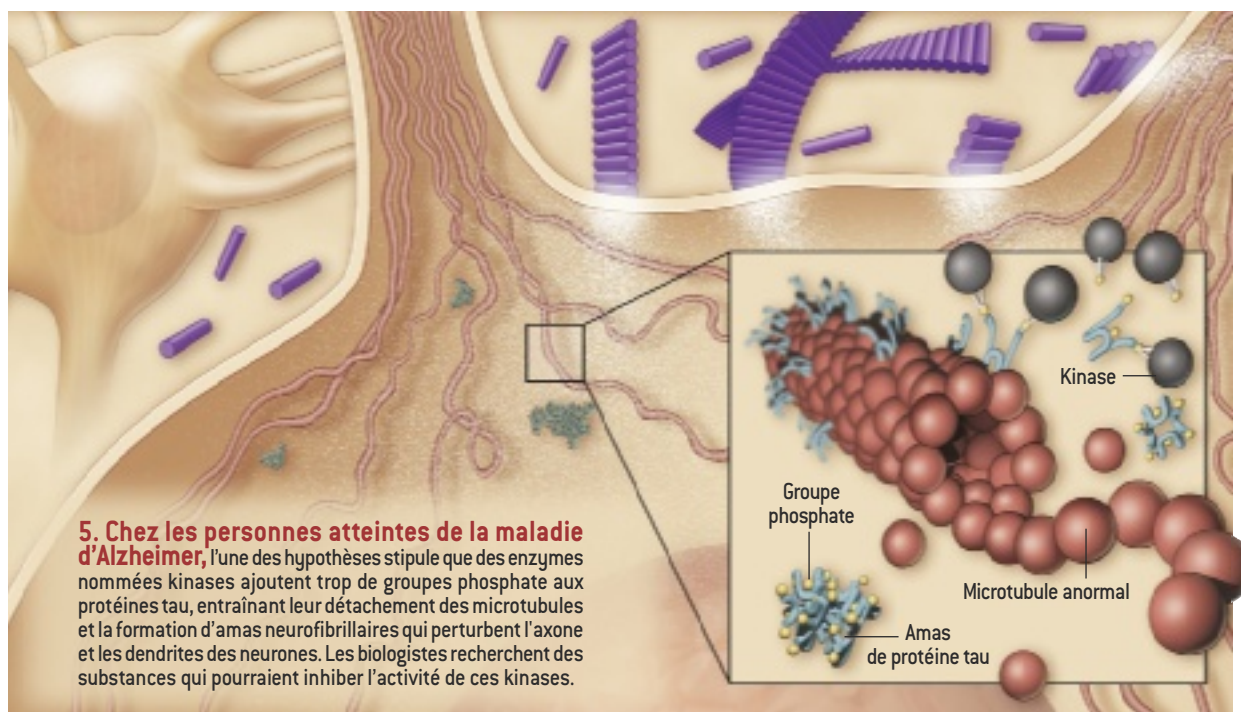




Cependant, que se passera-t-il si ces enzymes jouent un rôle normal essentiel ? Le problème est réel : les possibilités que la gamma-sécrétase offre en tant que cible thérapeutique sont tempérées par le fait que cette enzyme joue un rôle crucial dans la différenciation cellulaire, par exemple, celle des cellules souches de la moelle osseuse en plaquettes sanguines et en lymphocytes. La gamma-sécrétase coupe spécifiquement une protéine de surface, le récepteur Notch, dont la partie détachée de la membrane et libérée à l'intérieur de la cellule envoie un signal au noyau qui contrôle le destin de la cellule. Des doses élevées d'inhibiteurs de la gamma-sécrétase ont des effets toxiques chez la souris, dus à la perturbation du signal Notch. Néanmoins, un médicament candidat développé par la Société *Eli Lilly* a passé les tests de sécurité chez des volontaires sains. Le composé est désormais prêt pour les essais cliniques de phase II, chez des patients atteints de la maladie d'Alzheimer. En outre, des biologistes ont identifié des molécules qui contrôlent la gamma-sécrétase de façon à bloquer la production de la protéine bêta-amyloïde sans perturber le clivage de Notch. Ces molécules n'interagissent pas avec les molécules d'acide aspartique de la gamma-sécrétase, mais se lient à un autre endroit de l'enzyme et modifient sa forme.

D'autres inhibiteurs diminuent la fabrication de la version de la protéine bêta-amyloïde qui s'agrège facilement, et seul un peptide plus court et moins toxique est libéré. L'un de ces médicaments, le flurizan, s'est révélé prometteur chez des patients au premier stade de la maladie d'Alzheimer et est aujourd'hui en phase III d'essais cliniques qui incluront au total plus de 1000 personnes.

Une autre stratégie pour combattre la maladie d'Alzheimer consiste à débarrasser le cerveau des assemblages toxiques de la protéine bêta-amyloïde. L'une des méthodes est l'immunisation active, où le propre système immuni-

taire du malade est sollicité pour attaquer la protéine bêta-amyloïde. En 1999, Dale Schenk et ses collègues de la Société *Elan Pharmaceuticals* montrèrent que l'injection de protéine bêta-amyloïde dans la circulation sanguine de souris génétiquement modifiées pour développer des plaques amyloïdes déclenche une réaction immunitaire empêchant les plaques de se former dans le cerveau de jeunes souris, et élimine les plaques déjà présentes chez des souris plus âgées. Les souris produisent des anticorps qui reconnaissent la protéine bêta-amyloïde et stimulent les cellules immunitaires du cerveau, les cellules de la microglie, lesquelles attaquent les agrégats de peptide (*voir la figure 3*). Ces résultats obtenus chez la souris ont conduit à des essais chez l'être humain.

Supprimer les plaques amyloïdes

Malheureusement, bien que l'injection de protéine bêta-amyloïde ait passé les tests de sécurité, plusieurs malades à un stade plus avancé ont développé lors des essais de phase II une encéphalite (une inflammation du cerveau) entraînant un arrêt prématuré de l'étude en 2002. Des travaux complémentaires ont indiqué que le traitement pourrait avoir causé l'inflammation en incitant les lymphocytes *T* à attaquer la protéine bêta-amyloïde dans les vaisseaux sanguins du cerveau. Néanmoins, de nombreux malades produisent des anticorps contre la protéine bêta-amyloïde et, lorsque c'est le cas, leur mémoire, leur attention et leur concentration s'améliorent.

Les inquiétudes relatives à l'immunisation active ont amené certains biologistes à se tourner vers l'immunisation passive, qui vise à éliminer le peptide en injectant aux malades des anticorps produits par des cellules hybrides

créées par fusion de cellules humaines et murines. Ces anticorps, génétiquement conçus pour éviter le rejet par l'organisme humain, ne devraient pas causer d'encéphalites, parce qu'ils ne devraient pas déclencher de réaction immunitaire nocive dans les vaisseaux sanguins. Un traitement par immunisation passive est aujourd'hui au stade d'essais cliniques de phase II.

Que ce soit pour l'immunité active ou passive, on ignore encore comment les anticorps traversent la barrière hémato-encéphalique, ni même s'ils le font. En effet, des résultats récents indiquent que la pénétration dans le cerveau pourrait être superflue : l'absorption de la protéine bêta-amyloïde dans le reste du corps peut entraîner un exode du peptide hors du cerveau, car les molécules migrent spontanément des régions où elles sont en grande quantité vers celles où elles sont moins nombreuses.

Bien que l'immunisation passive semble tenir la plupart de ses promesses, l'immunisation active n'est pas hors course. Des études préliminaires montrent que l'immunisation à partir de certaines parties de la protéine bêta-amyloïde au lieu du peptide entier favoriserait la production d'anticorps par les lymphocytes *B* du système immunitaire, sans stimuler les lymphocytes *T* responsables de l'encéphalite.

D'autres biologistes étudient des stratégies non immunitaires pour empêcher l'agrégation de la protéine bêta-amyloïde. Plusieurs équipes ont identifié des composés qui interagissent directement avec la protéine bêta-amyloïde pour maintenir le peptide à l'état dissous dans le liquide extracellulaire, empêchant ainsi la formation d'agrégats nocifs. C'est le cas de l'alzhemed, une petite molécule qui imite l'héparine, un anticoagulant qui empêche les plaquettes de s'assembler en caillots. En effet, lorsque l'héparine se lie à la protéine bêta-amyloïde, elle favorise la formation de dépôts de peptide. L'alzhemed, en occupant les sites de liaison de l'héparine sur la protéine bêta-amyloïde, l'empêche d'agir et réduit l'agrégation du peptide. Le composé est quasi dépourvu de toxicité même à haute dose, et le traitement améliore les fonctions cognitives des malades atteints d'une forme modérée de la maladie d'Alzheimer. Les essais cliniques de phase III sont déjà en cours.

Haro sur la protéine tau

Les plaques amyloïdes ne sont pas les seules responsables de la maladie d'Alzheimer. Les autres, les amas neurofibrillaires de protéine tau, constituent aussi une cible prometteuse pour empêcher la dégénérescence des neurones du cerveau. Les biologistes s'intéressent notamment à des inhibiteurs qui bloqueraient les kinases plaçant un nombre excessif de groupes phosphate sur la protéine tau (voir la figure 5). Ces efforts n'ont pas encore débouché sur des médicaments candidats, mais de telles molécules, si elles voyaient le jour, renforceraient l'action des substances qui ciblent la protéine bêta-amyloïde.

Les chercheurs étudient également les médicaments hypocholestérolémiants nommés statines, couramment utilisés pour diminuer le risque de maladies cardio-vasculaires. Ces molécules seraient aussi utiles pour le traitement de la maladie d'Alzheimer, car des études épidémiologiques ont montré que les personnes prenant des statines ont un

risque significativement plus faible de développer la maladie d'Alzheimer. Cette corrélation est encore mal comprise : en abaissant les quantités de cholestérol sanguin, ces médicaments réduiraient la production de protéine précurseur de la protéine bêta-amyloïde, ou bien inhiberaient l'activité des sécrétases en cause dans la fabrication de protéine bêta-amyloïde. Des essais de phase III testent l'efficacité des statines contre la maladie d'Alzheimer.

Les promesses de la thérapie cellulaire

Un autre champ d'investigation récent est celui de la thérapie cellulaire. Mark Tuzynski et ses collègues de l'Université de San Diego ont prélevé des biopsies de peau sur des patients peu atteints et ont inséré dans ces cellules le gène codant le facteur de croissance du tissu nerveux, le NGF. Les cellules ainsi génétiquement modifiées ont ensuite été placées chirurgicalement dans le cerveau antérieur de ces malades afin qu'elles y sécrètent du NGF et empêchent la perte de neurones cholinergiques. La thérapie cellulaire est une stratégie ingénieuse, car elle permet d'administrer le NGF, une protéine de grande taille et insoluble, c'est-à-dire incapable de passer la barrière hémato-encéphalique. Cette étude, bien qu'effectuée sur un petit nombre de sujets, a montré un ralentissement notable du déclin cognitif chez les malades. D'autres essais cliniques sont en cours.

Même si certaines des pistes décrites ici ne tiendront pas leurs promesses, les biologistes espèrent trouver au moins un composé capable de ralentir ou d'arrêter efficacement la perte progressive de neurones dans le cerveau. Une telle molécule ouvrirait la voie à une médecine régénérative restaurant les fonctions mentales perdues. Cependant, la difficulté réside dans la détermination du moment où la maladie a dépassé le point de non-retour, quand tout traitement est voué à l'échec.

Les traitements visant la protéine bêta-amyloïde peuvent bloquer l'apparition de la maladie d'Alzheimer ou la retarder au stade précoce de son évolution, mais on ignore si cette stratégie pourra traiter ou guérir les patients à des stades plus avancés de la maladie. Les biologistes ont néanmoins de bonnes raisons d'afficher un optimisme prudent. Les récentes découvertes ont convaincu bon nombre d'entre eux que la maladie d'Alzheimer n'est pas invincible.

Michael WOLFE est professeur de neurologie à l'École de médecine de l'Université de Harvard.

A. KORNILOVA et al., *Deducing the transmembrane domain organization of presenilin-1 in gamma-secretase by cysteine disulfide cross-linking*, in *Biochemistry*, vol. 45(24), pp. 7598-7604, 2006.

V. LAZAROV et al., *Electron microscopic structure of purified, active gamma-secretase reveals an aqueous intramembrane chamber and two pores*, in *PNAS*, vol. 103(18), pp. 6889-6894, 2006.

P. FRAERING et al., *gamma-Secretase substrate selectivity can be modulated directly via interaction with a nucleotide-binding site*, in *J. Biol. Chem.* vol. 280(51), pp. 41987-41996, 2005.

M. WOLFE, *Therapeutic strategies for Alzheimer's disease*, in *Nat. Rev. Drug. Discov.*, vol. 1(11), pp. 859-866, 2002.

■ POUR LA SCIENCE

Offre spéciale été !
15 numéros pour 54€ seulement
soit 3 mois de lecture offerts !*



***Offre Valable jusqu'au 25 Août 2006**

ABONNEMENT

à retourner accompagné de votre règlement à :
Service Abonnements - Pour La Science
8 rue Férou 75278 Paris Cedex 06

☐ **Oui, Je m'abonne à Pour La Science pour 1 an (12 N°)**
et je reçois en cadeau trois numéros supplémentaires,
pour 54€ seulement ! au lieu de 95,65€.**

**Prix de vente au numéro

Mes Coordonnées (à remplir) :

Nom, Prénom : _____

Adresse : _____

Code Postal : _____

Ville : _____

Pays : _____

E-mail (facultatif) : _____

Je règle par :

☐ Chèque ci-joint à l'ordre de **Pour La Science**

☐ Carte bancaire
Numéro de la carte

** _____

Date d'expiration

Signature obligatoire

En application de l'article 27 de la loi du 6 janvier 1978, les informations ci-contre sont indispensables au traitement de votre commande. Elles peuvent donner lieu à l'exercice du droit d'accès et de rectification auprès de Pour La Science. Par notre intermédiaire, vous pouvez être amené à recevoir des propositions d'autres organismes. En cas de refus de votre part, il vous suffit de nous prévenir par simple courrier.

**Inscrire les trois derniers chiffres de la série de 7 figurant au dos de votre carte dans la bande où figure votre signature.

PLS15MOI