

Il y a d'autres idées. Ces dernières années, John Hardy et ses collègues en sont venus à considérer que les formes tardives de la maladie d'Alzheimer et d'autres maladies neurodégénératives résultent d'une mauvaise gestion des lésions. Selon eux, l'accumulation précoce de peptides bêta-amyloïdes endommagerait la membrane des neurones (ces peptides se nichent dans la membrane). Si, pour une raison ou une autre, les cellules immunitaires du cerveau nommées « cellules microgliales » ne parvenaient plus à éliminer ces protéines défectueuses et les membranes endommagées, les neurones n'arriveraient plus à réguler correctement le surplus de peptides bêta-amyloïdes, entraînant un cercle vicieux de détériorations. Cette hypothèse est corroborée par le fait que la majorité des gènes identifiés comme facteurs de risque dans la forme tardive de la maladie d'Alzheimer sont impliqués dans le métabolisme des cellules microgliales ; d'autres codent pour des protéines qui aident à construire et à réparer... les membranes cellulaires.

Cependant, d'autres scientifiques comme David Holtzman, neurologue à l'université Washington de Saint Louis, pensent toujours que les peptides bêta-amyloïdes jouent un rôle primordial tant leur agrégation est corrélée à la gravité des symptômes. Pour John Hardy, bien que plus sceptique qu'il y a vingt ans, l'hypothèse repose sur des données solides et les médicaments contre les peptides bêta-amyloïdes mènent à de mauvais résultats parce qu'ils sont prescrits bien trop tard dans l'évolution de la maladie. Quand les cliniciens seront capables de prédire le risque de développer la maladie en mesurant des biomarqueurs génétiques, sanguins ou issus du liquide céphalo-rachidien, on pourra traiter les futurs malades avant qu'ils ne développent les symptômes...

D'ailleurs, pour certains, c'est en tant que biomarqueurs de la maladie que les peptides se révéleront vraiment intéressants. « C'est un marqueur d'une importance capitale pour évaluer le risque et déterminer à quel stade la maladie peut être diagnostiquée », déclare Denise Park, spécialiste du vieillissement du cerveau à l'université du Texas à Dallas. À l'avenir, il semble donc peu probable que l'hypothèse amyloïde soit abandonnée. En revanche, les scientifiques paraissent enfin prêts à adopter une approche plus globale de la maladie.

TANYA LEWIS

rédaCTRICE EN CHEF ADJOINTE
DU MAGAZINE *Scientific American*,
en charge de la santé et la médecine

pensons que, dans la maladie d'Alzheimer, une partie de ces protéines tau situées en dehors des cellules présentent un repliement anormal. De fait, lorsque de telles protéines tau anormales pénètrent dans une cellule voisine, elles transmettent l'anomalie de leur conformation à d'autres protéines tau. Ce phénomène de mimétisme conformationnel permet la propagation de formes anormalement repliées de tau aux cellules environnantes, en un funeste effet boule de neige.

Pour le stopper, des scientifiques envisagent de profiter de ce que ces protéines sont en dehors des cellules pour les intercepter et les éliminer à l'aide d'anticorps donnés au patient. Mais cette approche ne fonctionnera qu'à condition de savoir exactement comment les protéines tau sont déformées afin de concevoir un anticorps spécifique. Il s'agira aussi de déterminer où elles ont migré dans l'espace, complexe, entre les cellules. En particulier, atteignent-elles les synapses, ces zones de connexion entre les neurones ? Les synapses sont des fentes étroites difficiles d'accès pour les anticorps. Une approche peut-être plus prometteuse consiste à comprendre avec précision comment les cellules exfiltrent les protéines tau et à l'aide de quels récepteurs les cellules voisines les happent de nouveau ; de récentes expériences menées au laboratoire suggèrent que nous sommes sur la voie d'un tel récepteur.

VOIE N°2

IDENTIFIER COMMENT LES PROTÉINES SONT MODIFIÉES

Une deuxième voie concerne les protéines elles-mêmes. En 2017, Anthony Fitzpatrick, alors au laboratoire de biologie moléculaire du Medical Research Council, à Cambridge, en Grande-Bretagne, et ses collègues ont réalisé une des avancées majeures de ces dernières années sur la maladie d'Alzheimer. Ils sont parvenus à obtenir une image de protéines tau anormales, enchevêtrées sous la forme d'une dégénérescence neurofibrillaire, avec un niveau de détail jamais atteint jusqu'alors. Cette image, obtenue par cryomicroscopie électronique, montre des milliers de protéines alignées par paires et verrouillées dans une configuration en forme de C. Il est envisageable d'exploiter les caractéristiques de ces inclusions solides pour concevoir de petites molécules capables de s'insérer dans les interstices des protéines anormales et de les désintégrer. Cependant, détruire ces structures est un défi pour plusieurs raisons, à commencer par la nécessité de déterminer quelle force maintient l'enchevêtrement. Une autre piste serait de déterminer les étapes par lesquelles les protéines tau passent de leur état fluide naturel à un état rigide tel celui observé par ➤