

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

>

> cryomicroscopie, ainsi que les modifications qui les prédisposent à ce changement.

Le passage de l'état liquide à l'état solide s'appelle une «transition de phase». Les biologistes s'intéressent de plus en plus à ces transitions de phase dans les cellules vivantes en raison de leur éventuel rôle dans la maladie. Depuis des années, les physicochimistes étudient les séparations de phase, par exemple la coalescence de gouttelettes d'huile dans l'eau. L'huile et l'eau sont liquides à température ambiante. Pourtant, elles restent séparées en raison de l'équilibre entre les forces d'attraction et de répulsion qui s'exercent entre les molécules. Dans les cellules vivantes, grâce à des séparations similaires de phase, un ensemble spécifique de molécules peut être concentré en un seul endroit, ce qui favorise certaines activités cellulaires. Par exemple, des protéines près d'un gène sont capables d'en contrôler l'expression, ainsi que Benjamin Sabari, de l'institut de technologie du Massachusetts (MIT), aux États-Unis, et ses collègues l'ont montré en 2018. Dans cette configuration, bien qu'à l'état liquide, les protéines restent groupées, comme les molécules au sein d'une gouttelette, sous l'effet des interactions physiques faibles. Cette configuration permet à des ensembles de protéines de se déplacer et de fonctionner de conserve sans être enveloppés dans une membrane, ce qui serait plus coûteux en énergie pour la cellule.

Toutefois, dans certains cas, comme avec la protéine tau, il arrive que la concentration des protéines soit si forte dans une gouttelette que les molécules s'agrègent en un enchevêtrement. De telles protéines, capables d'une transformation de phase, sont dites «intrinsèquement désordonnées». Comme le dieu grec Protée, elles prennent de nombreuses formes, contrairement aux protéines dites «ordonnées», qui n'en prennent qu'un nombre limité. Chaque forme est associée à un niveau d'énergie. Certaines protéines intrinsèquement désordonnées se replient parfois dans un état d'énergie si bas qu'elles ne peuvent plus en sortir, ce qui accroît leur rigidité et leur tendance à s'enchevêtrer.

Par ailleurs, les cellules regroupent diverses protéines et d'autres molécules, comme les ARN messagers (les intermédiaires de production des protéines à partir de l'ADN), dans des organites sans membrane appelés «granules de stress» et «granules d'ARN messager». Bien que tassées, ces molécules restent, généralement, à l'état liquide. Cependant, au-delà d'une certaine concentration, il arrive qu'elles s'agglomèrent et entament une transition de phase vers un état solide, ce qui les rend plus difficiles à éliminer par les cellules et ce qui accroît le risque qu'elles provoquent des lésions cérébrales. Autant de raisons de mieux comprendre les conditions qui favorisent ce processus.



La maladie d'Alzheimer est plus fréquente chez les femmes

VOIE N°3

CERNER L'INFLUENCE DES GÈNES

Une troisième voie consiste à rechercher, dans les génomes, des prédispositions à la maladie. Chez les personnes âgées de moins de 65 ans, la maladie d'Alzheimer résulte parfois de mutations génétiques dans l'un des trois gènes *APP*, *PSEN1* et *PSEN2*, provoquant une forme familiale rare, dramatique héritage transmis d'une génération à l'autre. Mais, dans la plupart des cas, la maladie d'Alzheimer apparaît chez les individus de plus de 65 ans et n'implique alors pas ces gènes. En passant au peigne fin des dizaines de milliers de génomes, des généticiens ont découvert d'autres modifications de l'ADN associées à la maladie d'Alzheimer. Jusqu'à présent, ils ont identifié une vingtaine de gènes présentant des variants qui augmentent ou diminuent le risque de développer la maladie. Le variant le plus connu et le plus fréquent lié à la maladie d'Alzheimer est le variant *e4* du gène *APOE*. Une combinaison de plusieurs variants de ces gènes de susceptibilité augmente la