

probabilité de contracter la maladie. À noter que, comme ces variants génétiques sont aussi associés à l'origine ethnique, nous aurions besoin, pour faire une évaluation fiable du risque génétique dans toutes les populations, de données beaucoup plus complètes que les analyses de gènes et les registres actuellement disponibles, essentiellement fondés sur des individus caucasiens.

Chacun de ces variants ouvre une voie pour explorer comment une petite modification génétique peut augmenter le risque de développer la maladie d'Alzheimer. Certains parmi les plus fréquemment rencontrés, menant donc potentiellement aux pistes les plus intéressantes, sont des gènes ou des segments d'ADN jouant un rôle dans le fonctionnement des cellules microgliales. Ainsi, en 2019, Alexi Nott, de l'université de Californie à San Diego, et ses collègues ont identifié un variant associé au risque de contracter la maladie d'Alzheimer au sein d'un gène connu sous le nom de *BIN1*. En temps normal, ce gène est impliqué dans le mécanisme qui permet aux cellules microgliales de phagocyter des molécules extérieures nocives et, ce faisant, de protéger les neurones voisins. Le variant identifié influencerait sur l'efficacité avec laquelle les cellules microgliales éliminent les protéines parasites.

Certains variants, parmi la vingtaine mise en évidence, sont associés à l'âge et au sexe des individus. Même en tenant compte de la différence de durée de vie entre les hommes et les femmes, la maladie d'Alzheimer est plus fréquente chez ces dernières. Les effets combinés de ces variants pourraient expliquer, au moins en partie, cette différence en fonction du sexe. Chaque variant associé à la maladie d'Alzheimer contribue probablement, de façon limitée, aux différences observées d'un individu à l'autre. Il reste à comprendre pourquoi et comment chacune de ces contributions agit.

VOIE N°4

APPRIVOISER L'INFLAMMATION

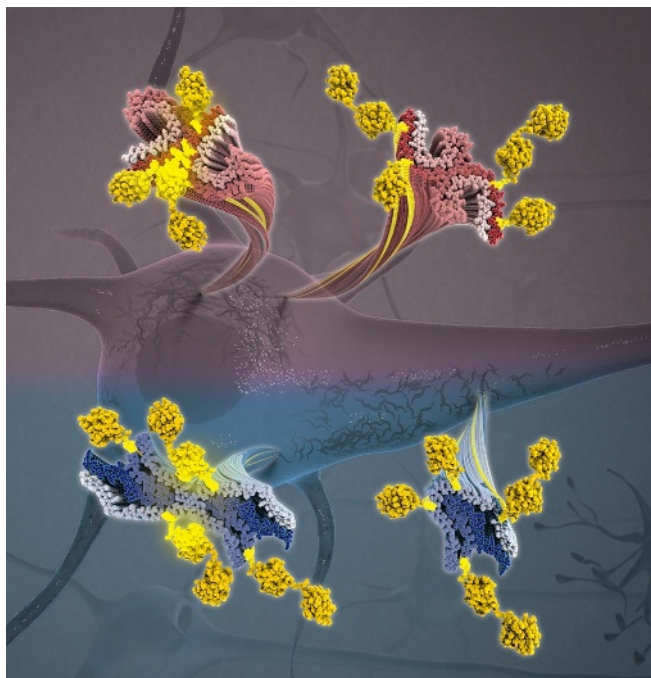
L'étude des réactions immunitaires du cerveau est aussi une voie prometteuse. Quand le cerveau détecte une source de lésions, comme des dépôts amyloïdes ou des dégénérescences neurofibrillaires, il lance une alerte et met en place un barrage immunitaire constitué de cellules de défense et de molécules du système immunitaire appelées « cytokines ». Cette réponse provient, en grande partie, des cellules microgliales et entraîne une réaction inflammatoire destinée à détruire tout tissu qui présenterait des anomalies. Ce système « inné » constitue la première barrière de défense. Il tire quelque peu tous azimuts et fonctionne très différemment du système immunitaire « adaptatif », plus subtil, qui produit des

cellules immunitaires et des anticorps ciblant uniquement des envahisseurs spécifiques, tels que des bactéries ou des virus.

Le système adaptatif monte une défense plus adaptée, mais, dans le cerveau, et donc dans la maladie d'Alzheimer, c'est le système inné qui prédomine. Lorsque les lésions prolifèrent au-delà de la capacité interne d'un neurone à se débarrasser des débris ou de celle des cellules microgliales à éliminer les amas de peptides amyloïdes, cette réponse inflammatoire s'emballe et touche aussi des cellules encore saines du cerveau. En 2015, Kim Green, de l'université de Californie à Irvine, et son équipe ont montré que l'élimination des cellules microgliales anciennes chez des souris âgées incitait les animaux à en produire de nouvelles. Ce renouvellement des ➤

UNE PROTÉINE TAU PARTICULIÈRE

Dans la maladie d'Alzheimer (*en rouge*) et dans la dégénérescence corticobasale (*en bleu*), deux maladies liées à une agrégation de protéines tau anormales en filaments, la structure des protéines tau diffère. C'est ce qu'ont récemment montré Anthony Fitzpatrick, de l'université Columbia, aux États-Unis, et ses collègues en combinant cryomicroscopie électronique et spectrométrie de masse. Ces différences sont dues à des modifications de la protéine tau survenant juste après la traduction de son gène en séquence protéique : des ajouts, à différents endroits de la protéine tau, de chaînes d'ubiquitine (*en jaune*), une protéine connue pour changer les propriétés de sa cible.



> cellules microgliales a amélioré la mémoire spatiale des souris, inversé les modifications liées à l'âge dans l'expression des gènes des neurones et même favorisé la naissance de nouveaux neurones tout en accroissant la densité de leurs prolongements (dendrites).

Cette réaction inflammatoire plutôt brutale, déclenchée par la présence de dépôts amyloïdes ou de dégénérescences neurofibrillaires, s'ajoute probablement à une inflammation à bas bruit qui apparaît de façon naturelle avec le vieillissement. En effet, de nombreuses personnes âgées présentent des concentrations élevées de cytokines pro-inflammatoires, comme le facteur de nécrose tumorale TNF, ce qui suggère un état légèrement inflammatoire dans le corps entier à ce stade de la vie, ainsi que l'ont montré Martin Michaud et ses collègues du Gérotopôle de Toulouse en 2013. Personne ne vieillit de façon identique. De même, les effets de la maladie d'Alzheimer et sa progression varient d'un individu à l'autre, ce qui provient probablement des caractéristiques du système immunitaire propres à chacun. D'une part, chaque personne hérite d'une configuration singulière de gènes impliqués dans les réponses immunitaires. D'autre part, le système immunitaire est modifié tout au cours de la vie, car il est exposé à des microbes symbiotiques, présents, par exemple, dans les intestins, et à des microbes pathogènes de l'environnement. Finalement, les caractéristiques génétiques d'un individu, ainsi que l'exposition du système immunitaire aux divers agents pathogènes, définissent un profil immunitaire individuel ou « immunotype » qui influe sur l'évolution de la maladie d'Alzheimer.

Pour les chercheurs qui tentent de réduire les dégâts causés dans le cerveau par une inflammation généralisée, le défi consiste à distinguer des autres réponses immunitaires celle, souhaitable, que le cerveau met en place pour combattre les lésions et la dégradation ordinaire que le vieillissement induit.

VOIE N°5

DÉCRYPTER LES DÉCONNEXIONS ÉLECTRIQUES

La cinquième voie qui me paraît cruciale est la compréhension des perturbations de transmission du signal électrique dans les neurones. Le cerveau est un organe électrique, capable de coder et de transmettre des informations sous forme de signaux électriques entre les neurones, grâce à des substances chimiques, les neurotransmetteurs. Jusqu'à présent, nous n'avons pas suffisamment exploré comment la maladie d'Alzheimer perturbe ce processus et l'organisation des cellules en circuits de mémoire fonctionnels. Mais grâce aux progrès

techniques, il est désormais possible de visualiser les connexions structurelles et fonctionnelles avec une précision inégalée.

Certaines de ces avancées s'appuient sur l'optogénétique, une technique que les chercheurs utilisent pour stimuler des neurones spécifiques dans le cerveau d'un animal (une souris, le plus souvent) à l'aide de lumière. Le principe est le suivant. D'abord, on modifie génétiquement des neurones de l'animal que l'on souhaite étudier afin de les rendre sensibles à la lumière grâce à l'expression d'une protéine « photoactivable ». Puis on les active ou inhibe à l'aide d'une fibre optique implantée dans le cerveau de l'animal.

C'est ainsi qu'en 2012, Susumu Tonegawa (Prix Nobel de physiologie en 1987) et ses collègues du MIT ont réussi, chez la souris, à observer et à manipuler la trace d'un souvenir spécifique dans le cerveau, ou « engramme »,

CIBLER LA PROTÉINE APOE ?

Une piste pour détruire les dépôts amyloïdes (*ici en bleu dans un tissu cérébral issu d'une personne atteinte de la maladie d'Alzheimer*) est de cibler la protéine APOE à l'aide d'un anticorps spécifique (*en rouge*). En effet, la protéine APOE intervient dans le métabolisme du peptide bêta-amyloïde et son agrégation, et reste associée aux dépôts amyloïdes. En 2018, chez des souris modifiées pour produire la protéine APOE humaine, David Holtzman, de l'université Washington de Saint Louis, et ses collègues ont découvert un tel anticorps, nommé HAE-4, qui non seulement se lie préférentiellement aux protéines APOE associées aux dépôts amyloïdes (la protéine APOE joue aussi un rôle de transporteur de lipides dans le sang), mais diminue aussi l'accumulation du peptide dans le cerveau des souris. Reste à savoir si cet anticorps est transposable chez l'humain.

