

> 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 Gérontopôle 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.

