

> 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

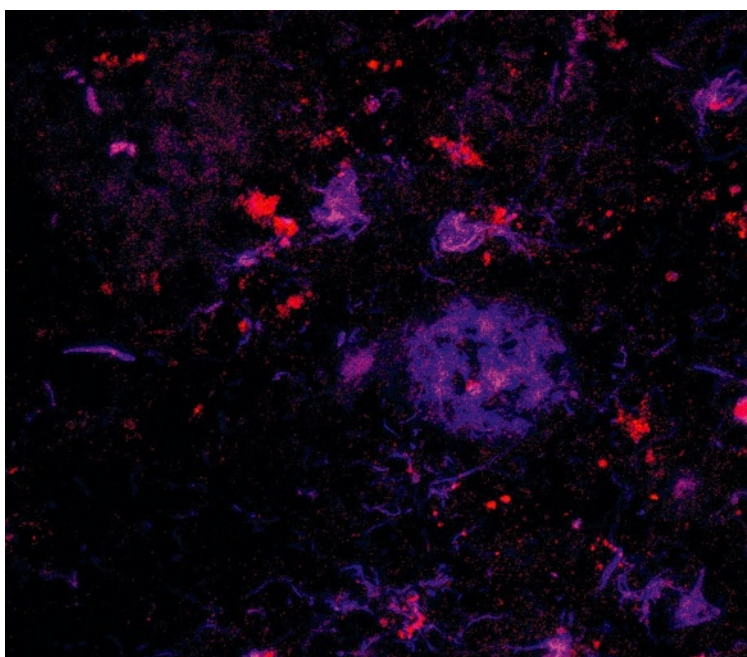
techniques, il est désormais possible de visualiser les connexions structurelles et fonctionnelles avec une précision inégalée.

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.



c'est-à-dire la population de neurones qui encode ce souvenir (en l'occurrence une expérience désagréable – une décharge électrique – suscitant la peur). L'équipe avait repéré la zone du cerveau qui s'activait lors de l'expérience initiale. Elle a donc modifié génétiquement les neurones de cette zone chez des souris avant qu'elles ne subissent cette expérience, puis, une fois ce souvenir créé, elle a stimulé la population de neurones à l'aide de lumière. Elle a ainsi montré que cette stimulation était suffisante pour susciter la peur chez les souris.

Ce n'est pas tout. Cette année, Chao Wang, de l'université de médecine du Zhejiang, à Hangzhou, en Chine, et ses collègues ont réalisé une autre avancée majeure. Ils ont découvert que les cellules microgliales jouent probablement un rôle dans l'oubli des engrammes. On savait qu'une de leurs fonctions est d'éliminer les synapses en trop dans le cerveau en développement et de réguler la dynamique des connexions synaptiques entre neurones tout au long de la vie, mais on ignorait si l'oubli était lié à cette activité. Chao Wang et ses collègues ont montré chez des souris adultes que les cellules microgliales éliminent des synapses dans l'hippocampe, une région clé pour la mémoire, et qu'en bloquant cette activité, ils empêchaient les souris d'oublier des souvenirs.

Par ailleurs, on sait que les protéines anormales en jeu dans la maladie d'Alzheimer perturbent les neurones de différentes façons. Par exemple, les protéines tau s'accumulent plus spécifiquement dans les neurones qui utilisent le glutamate comme neurotransmetteur et produisent des signaux d'excitation, et beaucoup moins dans ceux qui inhibent les signaux en libérant un autre neurotransmetteur, GABA. Il est important de mieux comprendre les fondements de cette sélectivité cellulaire et ses conséquences, encore mal connus. En 2014, l'équipe de David Holtzman, de l'université Washington de Saint Louis, a aussi observé que l'activité neuronale augmente la dispersion de la protéine tau hors des neurones. L'équilibre entre libération de ces protéines dans le milieu extracellulaire et nettoyage de ce milieu pourrait donc être une autre pièce importante du puzzle, puisque certaines formes de protéines tau extracellulaires semblent contribuer à la propagation des agrégats de tau à d'autres neurones.

Non seulement la maladie touche différemment les cellules selon leur fonction excitatrice ou inhibitrice, mais ses effets varient aussi selon les zones du cerveau. Par exemple, les régions liées à la mémoire, aux émotions et au sommeil sont gravement affectées, tandis que celles des fonctions motrices et sensorielles primaires sont relativement épargnées. Par ailleurs, ses effets pourraient dépendre aussi de l'activité cérébrale. Même quand notre cerveau est au

La privation de sommeil augmente la production de protéines amyloïdes

repos, il reste actif (il vagabonde toujours plus ou moins). En 2017, Lorenzo Pasquini, de l'université de Californie à San Francisco, et ses collègues ont montré que, dans cet état appelé «état de repos» ou «mode par défaut», les zones actives sont celles où, lorsque l'on développe la maladie d'Alzheimer, les agrégats amyloïdes se déposent en premier. Ce qui ne signifie pas pour autant qu'avoir un esprit vagabond favorise les dépôts amyloïdes.

Le sommeil est un autre état électrique du cerveau dont le rôle dans la maladie d'Alzheimer est de plus en plus reconnu. Les concentrations en protéines bêta-amyloïdes et tau varient au cours du cycle normal veille-sommeil. La privation de sommeil augmente drastiquement la production de protéines bêta-amyloïdes et diminue leur élimination. En revanche, le sommeil profond est caractérisé par des oscillations lentes de grande amplitude dans le liquide céphalorachidien (le fluide qui baigne le cerveau et la moelle épinière) qui interviendraient dans l'élimination des toxines comme les peptides amyloïdes. Cette activité rythmique oscillatoire induirait en effet des changements d'état des cellules, des flux d'ions et de liquide qui pourraient favoriser l'élimination des toxines. Malheureusement, la durée du sommeil profond tend à diminuer avec l'âge. Ce constat pourrait stimuler des recherches sur des approches pharmacologiques pour rétablir le sommeil profond.

Il existe certainement de nombreuses autres pistes. Mais ces cinq voies sont toutes si liées qu'elles peuvent déjà être explorées de façon croisée et féconde. Souhaitons que cela incite les chercheurs des différents domaines à travailler ensemble! Un de mes espoirs est qu'à mesure que les lacunes seront comblées, des théoriciens interviendront pour modéliser les effets de la maladie d'Alzheimer sur les circuits cérébraux et les voies de signalisation cellulaire. C'est en partageant nos idées que nous réussirons à faire reculer cette terrible maladie. ■

BIBLIOGRAPHIE

S. A. Josselyn et S. Tonegawa, **Memory engrams : Recalling the past and imagining the future**, *Science*, vol. 367, article eaaw4325, 2020.

C. Wang et al., **Microglia mediate forgetting via complement-dependent synaptic elimination**, *Science*, vol. 367, pp. 688-694, 2020.

B. R. Sabari et al., **Coactivator condensation at super-enhancers links phase separation and gene control**, *Science*, vol. 361, article eaar3958, 2018.

A. W. P. Fitzpatrick et al., **Cryo-EM structures of tau filaments from Alzheimer's disease**, *Nature*, vol. 547, pp. 185-190, 2017.

M. Michaud et al., **Proinflammatory cytokines, aging, and age-related diseases**, *J. Am. Med. Dir. Assoc.*, vol. 14(12), pp. 877-882, 2013.