



Les bases biologiques du déficit cognitif dans la maladie d'Alzheimer

Jean-Jacques Hauw



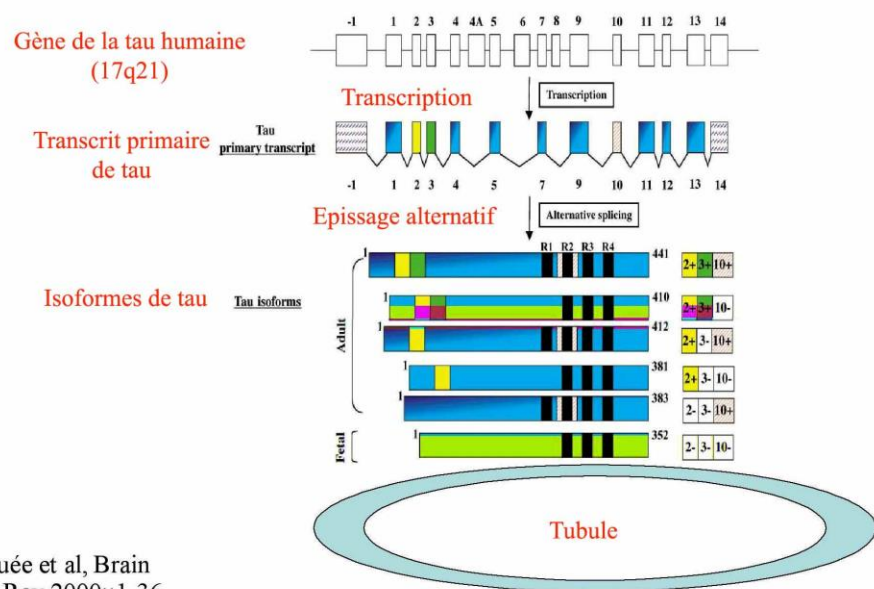
La maladie d'Alzheimer est due à 2 protéines anormales (c'est une « protéinopathie »)

- La protéine tau (« Tubule Associated Unit ») affecte d'abord les neurones
- Le peptide A β (« amyloïde ») se développe d'abord dans l'espace extra-cellulaire.

La protéine Tau anormalement phosphorylée induit la “dégénérescence neurofibrillaire” qui s’accumule dans de multiples régions des neurones et entraine leur mort

Neurone

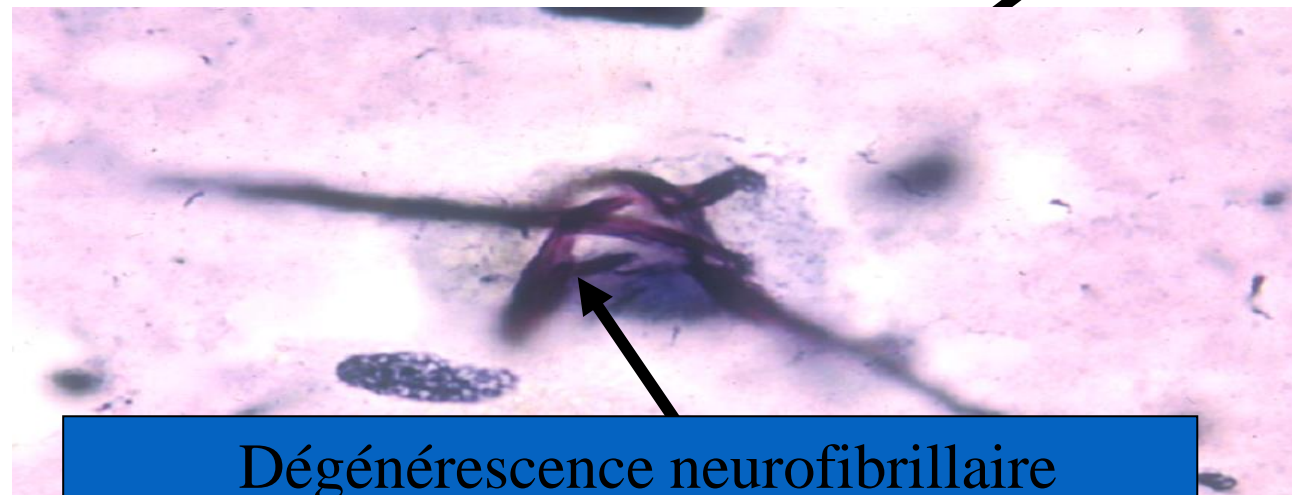
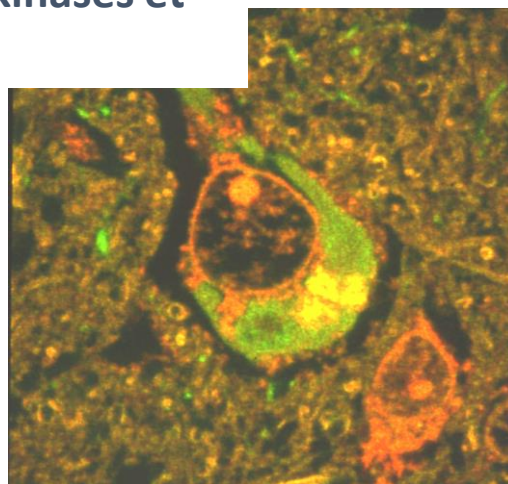
Protéine tau (tubule associated unit)



L. Buée et al, Brain Res Rev 2000;:1-36

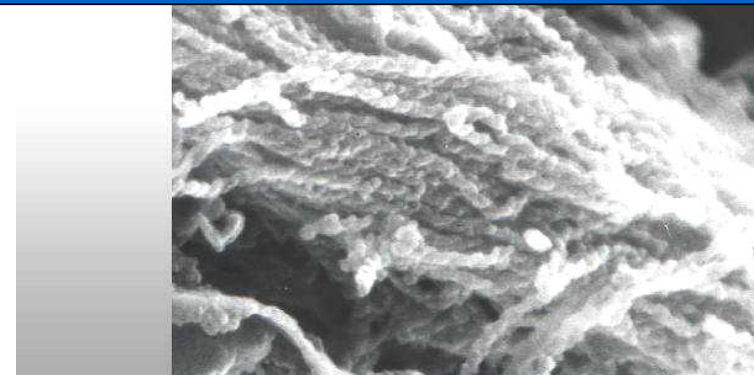
Phosphorylation anormale (kinases et phosphatases)

Immunohistochimie
Anti-Tau



Dégénérescence neurofibrillaire
(imprégnation argentique)

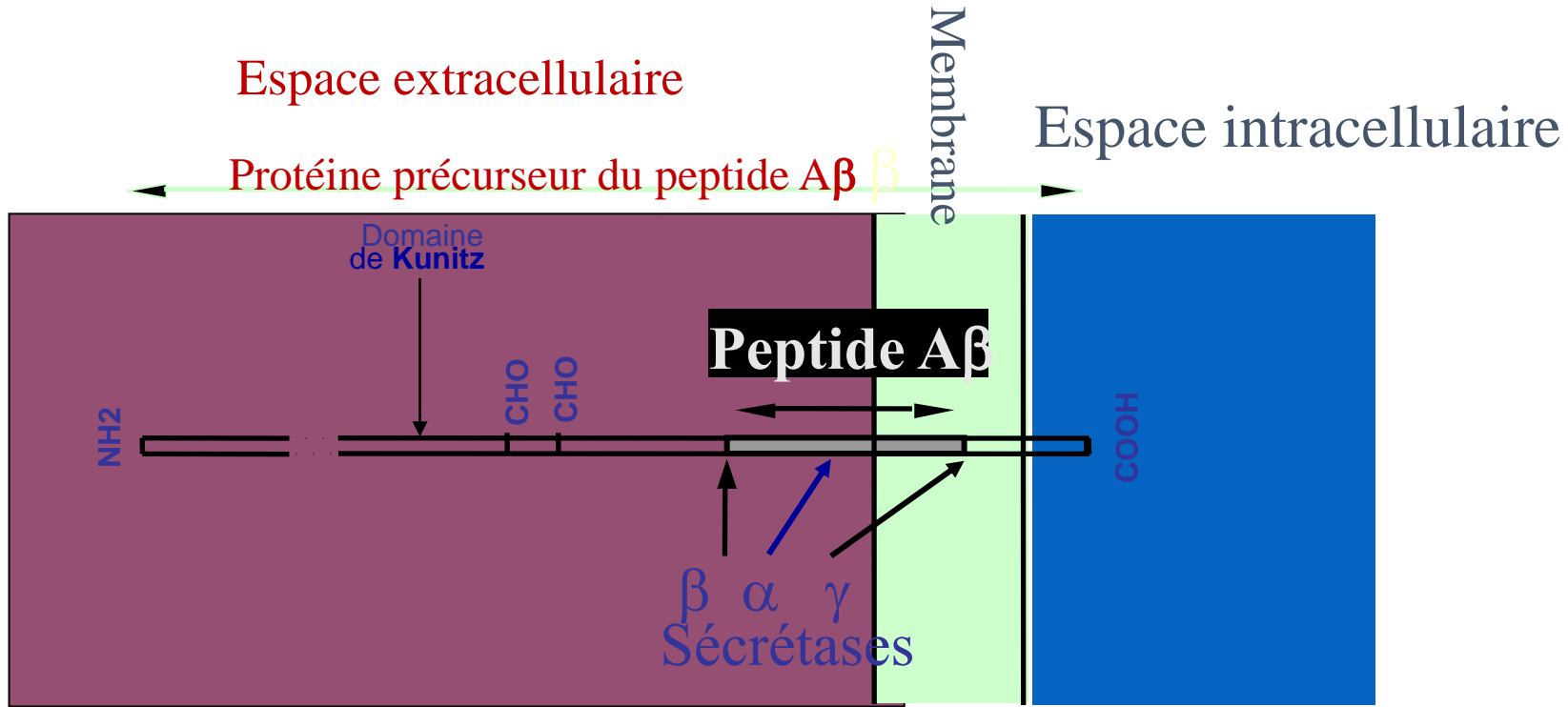
Microscopie
électronique



Itoh Y., Amano N., Inoue M., Yagishita S. (1997). Scanning electron microscopical study of the neurofibrillary tangles of Alzheimer's disease. Acta Neuropathol (Berl) 94: 78-86.

Le peptide A β (“amyloïde”) a une action plus complexe

FONDÉE LE 20 DÉCEMBRE 1820
Académie Nationale de Médecine

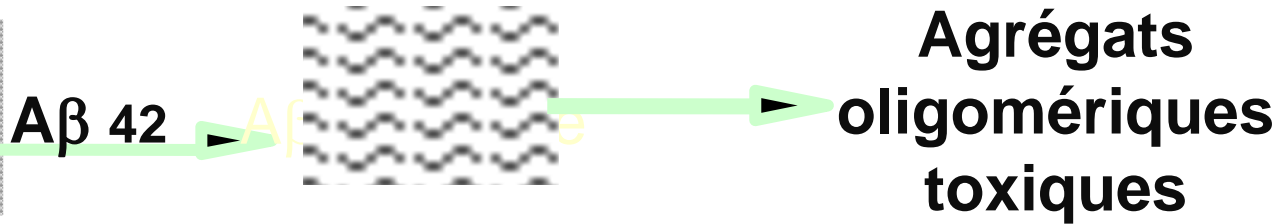


Anti-peptide Abêta



Angiopathie amyloïde

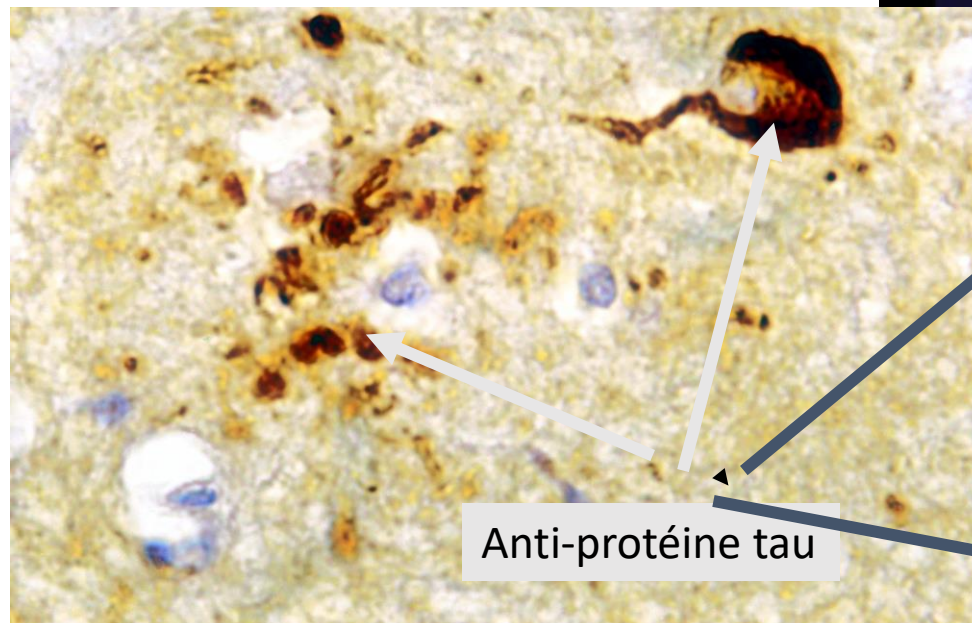
Peptide A β soluble (40+42)



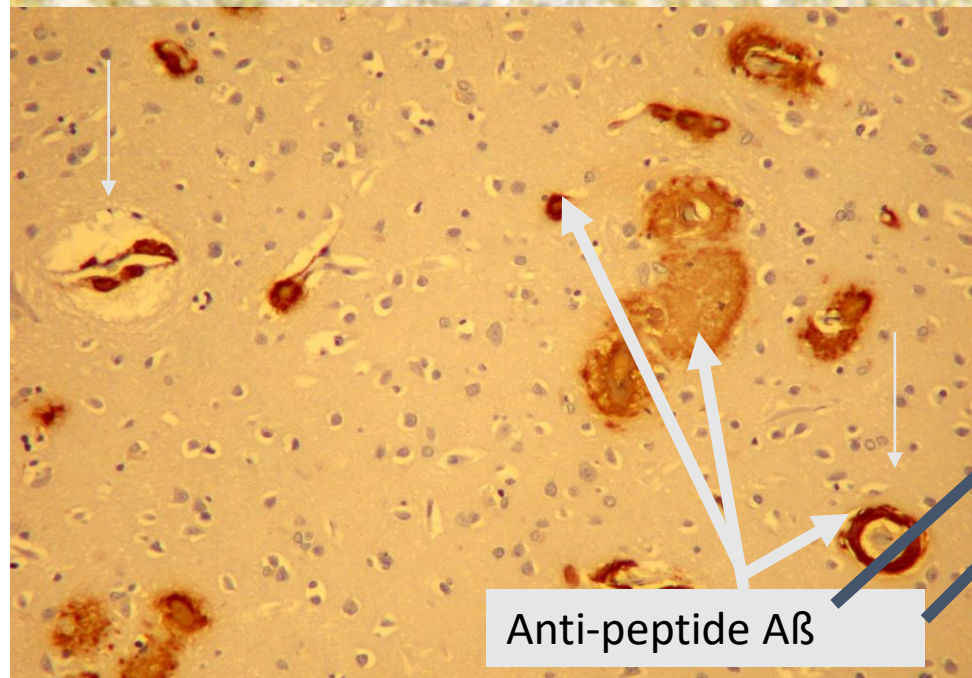
Filaments β plissés et hélices α (amyloïdes)



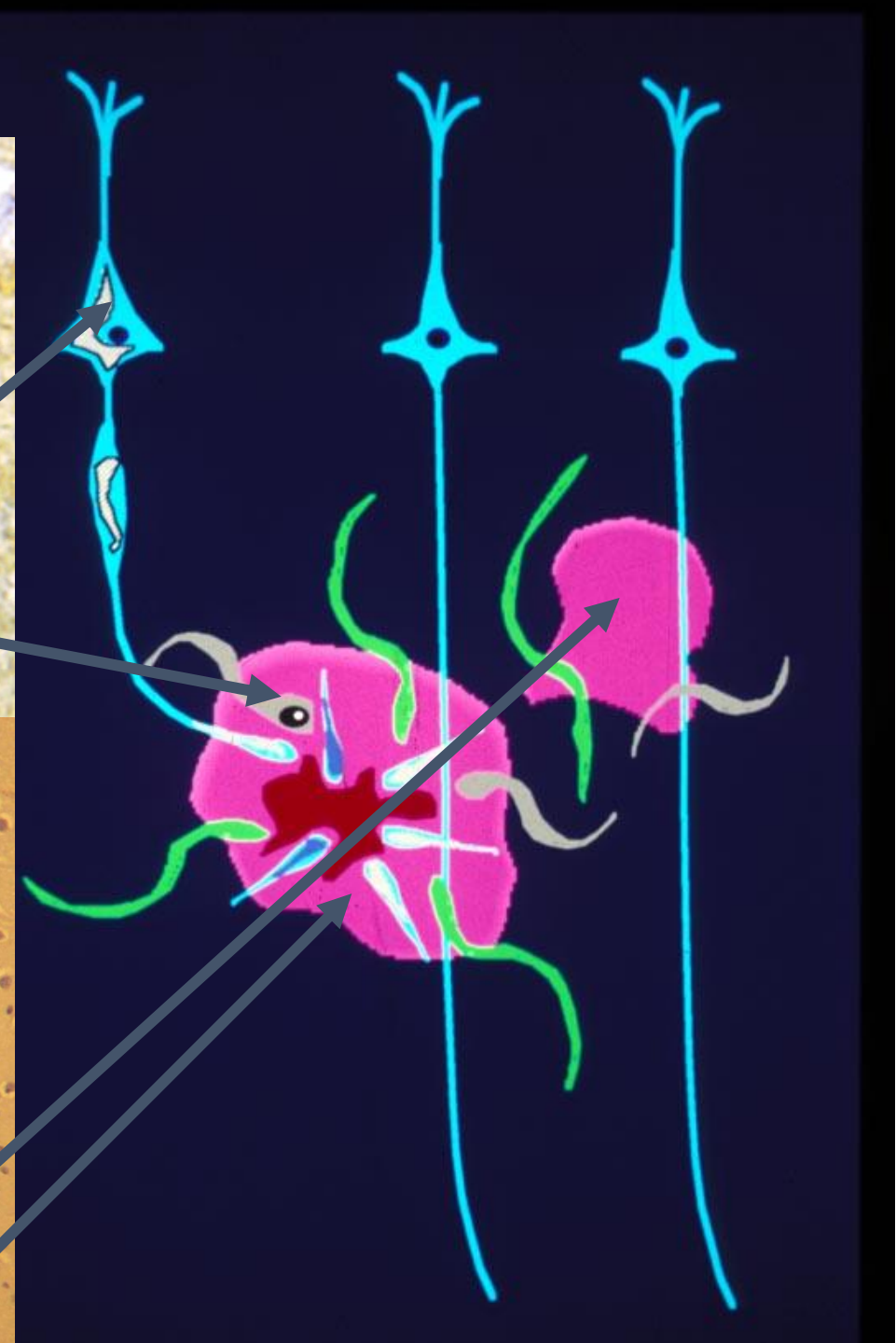
Première question: Tau anormalement phosphorylée puis A β ou inversement, ou les deux simultanément?



Anti-protéine tau

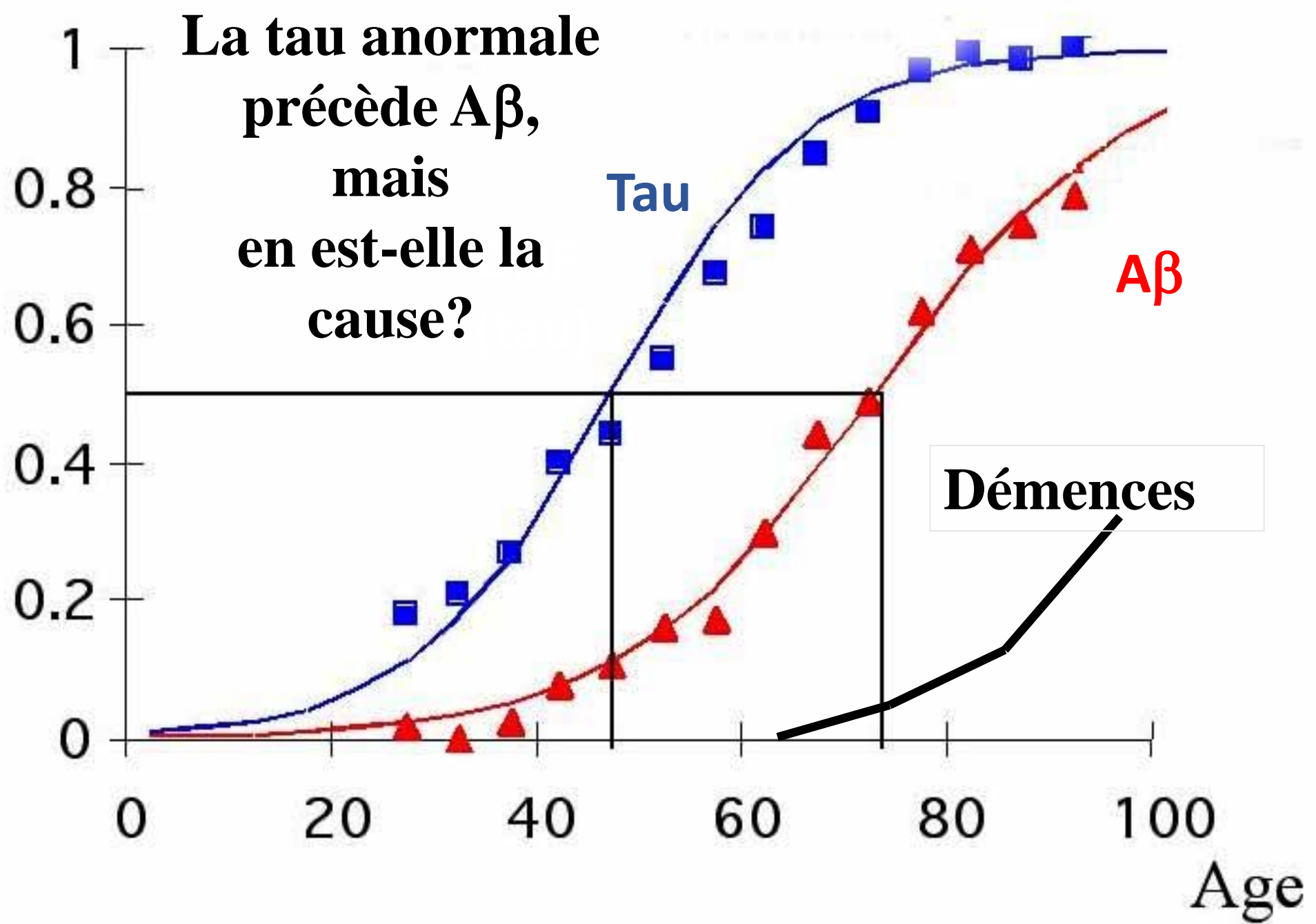


Anti-peptide A β



Etude neuropathologique post-mortem de 266 personnes groupées par classe d'âge
 Tau et A β

- 1) Apparaissent avant la démence ("MCI")
- 2) Dosables dans le LCR et le sang



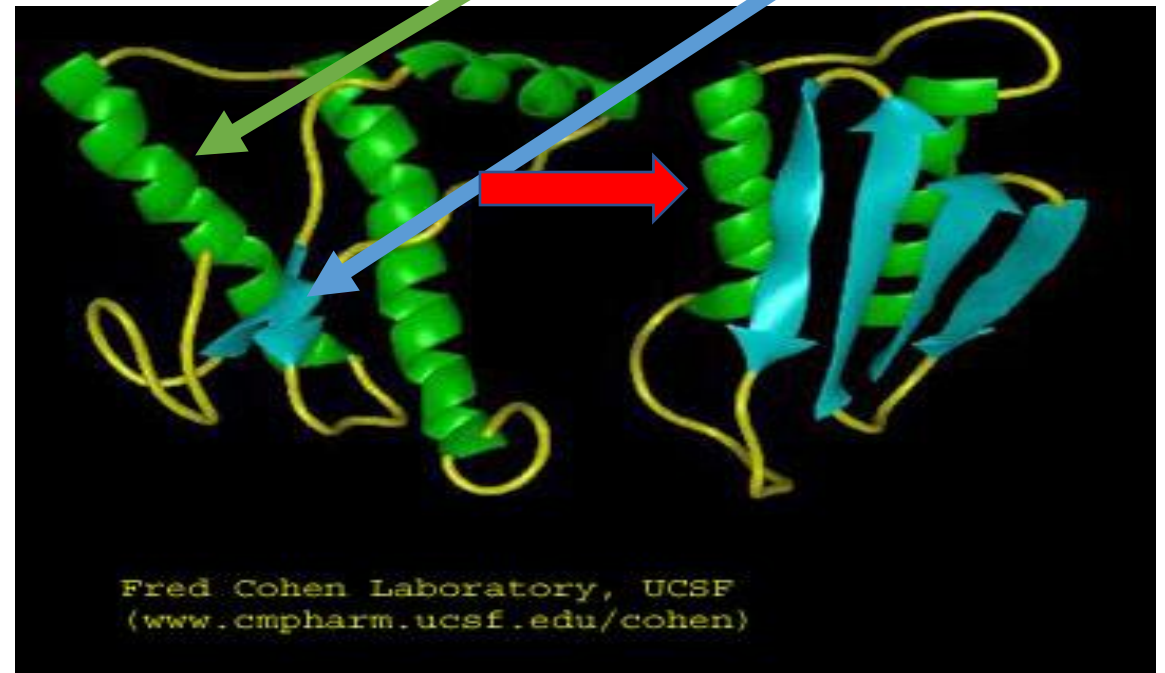
Les facteurs à l'origine de la maladie d'Alzheimer, très complexes, sont encore mal connus. Que sait-on aujourd'hui de ce qui pourrait favoriser, voire provoquer, cette maladie? La « transconformation » (transmission de la conformation) protéique anormale?

Le modèle des Prions pourrait-il s'appliquer à la maladie d'Alzheimer?

Les maladies à Prions (Creutzfeldt-Jakob, syndrome de Gerstmann-Straüssler-Scheinker, Insomnie fatale familiale), sporadiques, héréditaires ou infectieuses, **et toujours transmissibles**, sont dues à la propagation dans le système nerveux d'une protéine, la PrP, selon le mécanisme de la « transconformation protéique ».

La maladie d'Alzheimer, « sporadique »
ou génétique, n'est pas transmissible
par voie naturelle
(mais l'a été après greffe de dure-mère)

Dans ces maladies, une protéine Prion normale, dont une région est riche en **hélices alpha**, change de conformation en s'enrichissant en **feuilletés bêta**. Elle devient amyloïde, très résistante et infectieuse.



Dans la maladie d'Alzheimer, les protéines tau et A β se reconforment. Cette nouvelle conformation, toxique, se propage de cellule en cellule, du site initial (cortex entorhinal pour tau, cortex plus diffus pour A β), vers les autres régions du système nerveux central (« transconformation »). A β tau et tau sont transmissibles à l'animal expérimental par voie intracérébrale.

- Anne-Sophie Hérard et coll. ont démontré que l'inoculation intracérébrale d'extraits d'homogénat de cerveau contenant de l'A β malconformée peut « semer » un dépôt d'A β dans des modèles murins transgéniques d'amylose et chez des primates non humains [1]
- Charles Duyckaerts et coll. ont montré qu'une région du cortex cérébral humain déconnectée du reste du cerveau (après une intervention pour méningiome) était préservée de l'accumulation de protéine tau malconformée (mais non de l'A β), 17 ans plus tard, à 85 ans [2]

1: Hérard AS et coll. Induction of amyloid- β deposits from serially transmitted, histologically silent, A β seeds issued from human brains. *Acta Neuropathol Commun.* 2020 Nov 30;8(1):205.

2: Duyckaerts C et coll. Dissociation of Alzheimer type pathology in a disconnected piece of cortex. *Acta Neuropathol.* 1997 May;93(5):501-7.



Quelle est l'origine de la malconformation protéique?

Des erreurs dans l'expression génique des protéines (« error-prone protein synthesis »)

Ces erreurs sont fréquemment associées à d'autres anomalies (perturbations précoces du signal calcique, hyperexcitabilité neuronale, dysfonctions mitochondriales.... (1)

Quelles en sont les conséquences?

Perte synaptique, mort neuronale, réaction inflammatoire (microgliale...) débordant la neuroplasticité et la réserve cognitive active...

(1) Brilkova M et coll. Error-prone protein synthesis recapitulates early symptoms of Alzheimer disease in aging mice. Cell Rep. 2022 Sep 27;40(13):111433.



Les pistes pour des approches thérapeutiques sur la voie de la protéine A β

La formation de dépôts neurotoxiques de β -amyloïde (A β) a été généralement considérée comme un événement pathogène crucial dans la maladie d'Alzheimer.

Mais les médicaments actuels ciblant l'A β ont une efficacité thérapeutique limitée (élimination inefficace de l'A β , capacité de pénétration limitée de la barrière hémato-encéphalique (BHE)...).

Deux pistes (parmi d'autres):

- Les filaments α -plissés (1), explorés par
- Les nanotechnologies (« nanosweepers » thérapeutiques) (2, 3)

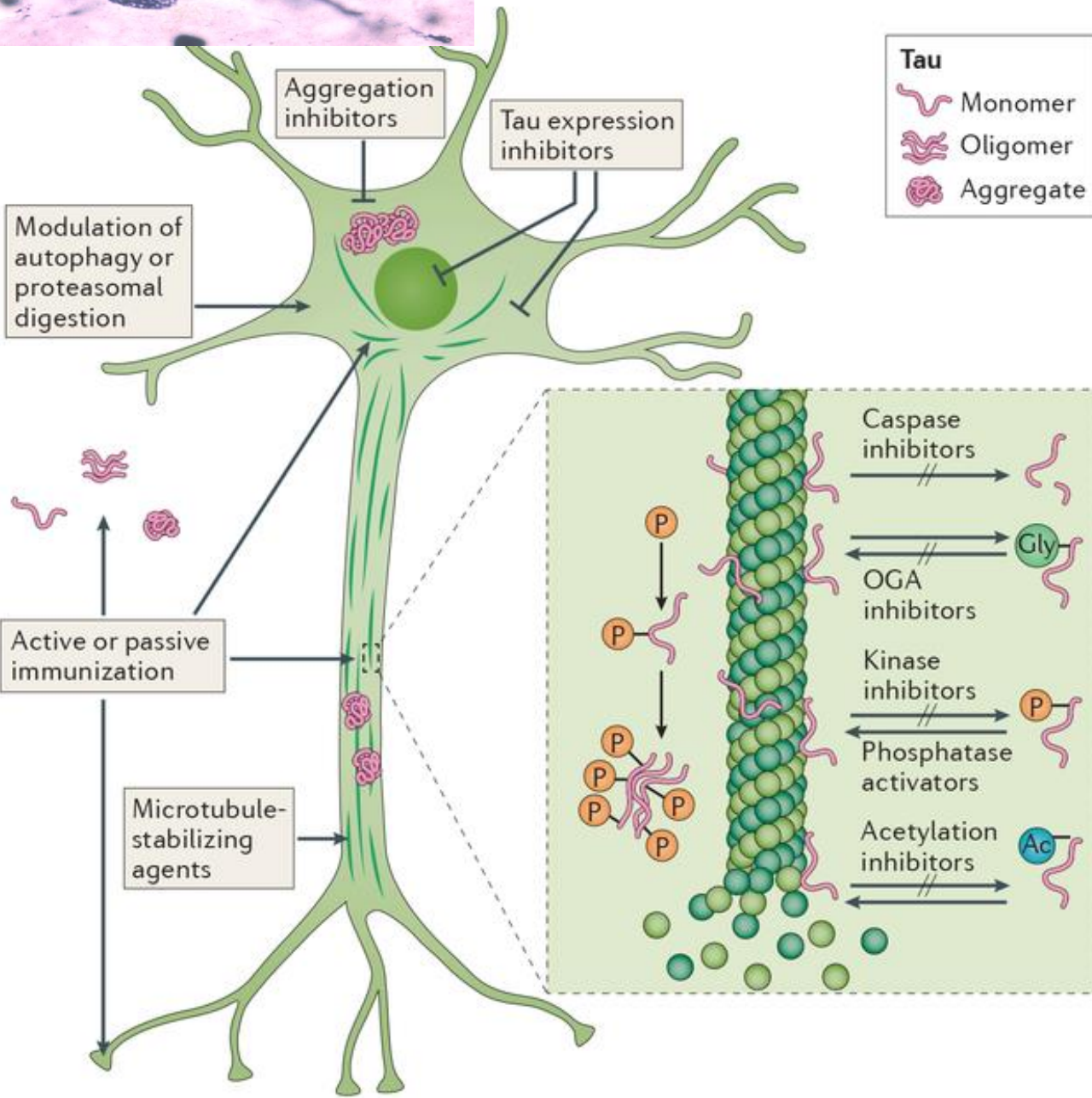
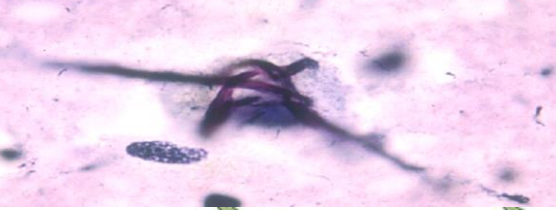
(1) Shea D, Hsu CC, M. Bi T et coll. **α -Sheet secondary structure in amyloid β -peptide drives aggregation and toxicity in Alzheimer's disease** PNAS 2019 | April 30, vol. 116 | no. 18 | 8895–89

(2) Ribarič S. **Nanotechnology therapy for Alzheimer's disease memory impairment attenuation.** *Int J Mol Sci.* 2021;22(3):1102. Published 2021 Jan 22. doi:10.3390/ijms22031102

(3) Xu H, Zhao Y, Qi Y, et coll. **Therapeutic nanosweepers promote β -amyloid removal from the brain for Alzheimer's disease treatment** *Biomater Sci.* 2022 Oct 3.

Des peptides α -plissés ciblent les oligomères toxiques, inhibitant leur agrégation et leur toxicité dans des essais “in vitro” et “in vivo” dans deux modèles animaux différents (C elegans et souris transgéniques).

Les pistes thérapeutiques contre la protéine tau anormalement phosphorylée



Les multiples médicaments en cours de développement préclinique ou clinique comprennent des **immunothérapies actives et passives**, des inhibiteurs de la O-déglycosylation (entrant en compétition avec la phosphorylation), de l'agrégation, des kinases, de l'acétylation, des caspases, ou de l'expression de la protéine tau, des activateurs de phosphatases, des stabilisateurs de microtubules et des modulateurs de l'autophagie ou de la dégradation protéosomale.

Ac: groupe acétylé, Gly: groupe glycosyle; OGA: O-GlcNAcase (enzyme de déglycosylation); P: phosphate.

Figure de Tau-targeting therapies for Alzheimer disease, Erin E Congdon et Einar M Sigurdsson, Nat Rev Neurol, 2018, 14(7):399-415

Les ultrasons de faible intensité (*Low-Intensity Pulsed Ultrasound - LIPU*) ouvrent temporairement la Barrière sang-cerveau, réduisant ainsi l'accumulation de peptides β -amyloïde et de protéines tau anormalement phosphorylées (1).

1) Shimokawa H et coll. A pilot study of whole-brain low-intensity pulsed ultrasound therapy for early stage of Alzheimer's disease (LIPUS-AD): A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Tohoku J Exp Med. 2022 Sep 15



La meilleure connaissance du mécanisme de la transconformation des protéines tau et A β ne peut qu'aider à en prévenir la survenue et en réduire la vitesse

Outre les pistes de recherche déjà citées, les méthodes informatiques innovantes (comme AlphaFold) permettent de mieux comprendre et de prédire la forme des protéines (1)

(1) Jumper J et coll. Applying and improving AlphaFold at CASP14. *Proteins*. 2021 Dec;89(12):1711-1721.

Les machines et moteurs moléculaires qui imbriquent des molécules les unes dans les autres, inventées par le Prix Nobel Jean-Pierre Sauvage, permettent aujourd'hui de détruire certaines molécules. Pourquoi pas les protéines tau anormalement phosphorylées, notamment grâce à la technique des ciseaux moléculaires (la CRISPR Cas9) qui a déjà permis de modifier l'expression de ces protéines? (2)

(2) Prissette M et coll. Disruption of nuclear envelope integrity as a possible initiating event in tauopathies. *Cell Rep*. 2022 Aug 23;40(8):111249.



Merci pour votre attention!

