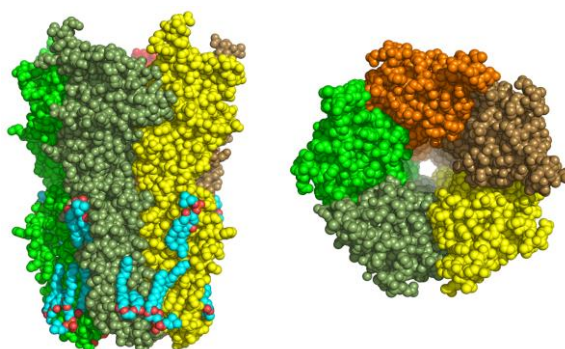




Maladie d'Alzheimer : le récepteur nicotinique comme nouvelle cible thérapeutique



Plusieurs études scientifiques soupçonnent la nicotine d'avoir des effets bénéfiques sur la mémoire. Afin d'élucider les propriétés prêtées à cette substance, par ailleurs néfaste pour la santé, des chercheurs de l'Institut Pasteur et du CNRS sont parvenus à déterminer la structure précise des récepteurs nicotiniques situés dans le cerveau, au niveau de l'hippocampe. Grâce à des modèles murins de la maladie d'Alzheimer, ils ont identifié la sous-unité $\beta 2$ du récepteur nicotinique comme étant la cible à bloquer afin d'empêcher le déficit de mémoire caractéristique de la maladie d'Alzheimer. Ces résultats sont parus dans *Neurobiology of Aging*, le 12 août 2016.

La **maladie d'Alzheimer** se caractérise par deux types de lésions : les **plaques amyloïdes** et les **dégénérescences neurofibrillaires**. Le **peptide bêta amyloïde**, naturellement présent dans le cerveau, s'accumule au cours des années sous l'influence de facteurs génétiques et environnementaux, jusqu'à former des plaques amyloïdes. Cette accumulation est toxique pour les cellules nerveuses et provoque une désorganisation de la structure des neurones, ainsi qu'une dégénérescence dite "neurofibrillaire" qui entrainera à son tour la mort des cellules nerveuses.

Quand les plaques amyloïdes apparaissent dans le cerveau, les dommages sur la mémoire sont déjà importants et irréversibles. L'enjeu des recherches actuelles sur cette maladie est donc de détecter de façon plus précoce les peptides bêta amyloïdes quand ils sont encore solubles, avant même l'apparition des plaques. Dans cette étude, les chercheurs de l'unité de Neurobiologie intégrative des systèmes cholinergiques (Institut Pasteur / CNRS), dirigée par Uwe Maskos, se sont intéressés aux effets toxiques de l'accumulation des peptides bêta amyloïdes dans l'hippocampe et au rôle du **récepteur nicotinique** dans cette même région du cerveau.

Les récepteurs à acétylcholine, également appelés **récepteurs nicotiniques**, sont situés dans la membrane cellulaire et sont sensibles aux neurotransmetteurs. Ils agissent comme des pores de communication entre le milieu intérieur de la cellule et l'extérieur (cf. schéma). Ces récepteurs sont impliqués dans diverses fonctions du système nerveux central, en particulier dans le contrôle des mouvements volontaires, la mémoire, l'attention, le sommeil, la douleur ou encore l'anxiété. La

nicotine est un des agonistes de ces récepteurs, c'est-à-dire qu'elle agit sur ces cibles à la place de l'acétylcholine.

Neuf gènes codent pour les sous-unités du récepteur nicotinique dans l'hippocampe, et quatre d'entre elles font partie du récepteur impliqué dans ce travail ($\beta 2$ deux fois, $\alpha 2$, $\alpha 4$, $\alpha 5$). Les scientifiques sont ainsi en train de déterminer la composition exacte de ce pentamère afin de l'évaluer en tant que cible pharmaceutique sur laquelle des molécules thérapeutiques pourront être testées.

Les chercheurs ont alors étudié plus spécifiquement le rôle de **la sous-unité $\beta 2$ du récepteur nicotinique**. Pour cela, ils ont créé un modèle de souris chez laquelle la sous-unité $\beta 2$ est inactivée par le blocage du gène qui code pour celle-ci. Chez ce modèle, suite à des tests de mémoire, on constate que les individus sont protégés des effets toxiques des peptides bêta amyloïdes, et qu'ils ne développent pas le déficit cognitif caractéristique de la maladie d'Alzheimer.

Ainsi, les chercheurs ont prouvé que la sous-unité $\beta 2$ du récepteur nicotinique était la cible directe du peptide bêta amyloïde soluble.

« *Cette nouvelle cible thérapeutique caractérisée va permettre de tester les molécules qui auront la capacité de bloquer la sous-unité $\beta 2$. L'enjeu sera donc de trouver une molécule thérapeutique ressemblant à la nicotine mais dépourvue de ses effets néfastes (dépendance, vieillissement cellulaire prématuré, accélération de l'activité cardio-vasculaire, effets sur le système gastroentérique, ...)* », explique Uwe Maskos, principal auteur de cette étude.

Ces travaux font l'objet d'une protection par brevet.

Ils sont soutenus par l'Institut Pasteur et le CNRS, et bénéficient en outre de financements du projet européen BrainTrain, de la Fondation pour la recherche médicale, de la région Ile-de-France et de la Fondation Gilbert Lagrue.

Image : représentation dans l'espace du récepteur nicotinique. © Institut Pasteur

Source

A role for $\beta 2^*$ nicotinic receptors in a model of local amyloid pathology induced in dentate gyrus, *Neurobiology of Aging*, 12 août 2016

Sylvia Lombardo^{a,b}, Julie Catteau^{a,b}, Morgane Besson^{a,b}, Uwe Maskos^{a,b,*}

a. Institut Pasteur, Département de Neurosciences, Unité Neurobiologie intégrative des systèmes cholinergiques, 75724 Paris Cedex 15, France ;

b. CNRS, UMR 3571, Paris, France.

* principal auteur.

Contacts

Service de presse de l'Institut Pasteur

Marion Doucet – presse@pasteur.fr – 01 45 68 89 28