



Revue Bretagne[s]

June 2007

Alzheimer: des molécules chargées d'espoir

texte : LAURENT MEIJER • illustration : NORA MOUREAU

AU COURS DES 20 DERNIÈRES ANNÉES, DES PROGRÈS SPECTACULAIRES ONT ÉTÉ RÉALISÉS DANS LA COMPRÉHENSION DE LA MALADIE D'ALZHEIMER AU NIVEAU CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE. MAIS COMMENT ET QUAND CES CONNAISSANCES SE TRADUIRONT-ELLES PAR DES TRAITEMENTS SIGNIFICATIFS QUI PERMETTRONT DE RALENTIR, DE STABILISER, VOIRE D'EMPÊCHER LE DÉVELOPPEMENT DE CETTE TERRIBLE MALADIE ? LE LABORATOIRE AMYLOIDES ET CYCLE DE DIVISION CELLULAIRE DE LA STATION BIOLOGIQUE DE ROSCOFF, DONT LES RECHERCHES ONT ABOUTI À LA CRÉATION DE LA ROSCOVITINE, DESTINÉE À LUTTER CONTRE LE CANCER DU POUMON, LE CANCER NASOPHARYNGAL ET DES PATHOLOGIES RÉNALES, ORIENTE SES INVESTIGATIONS VERS DES MOLÉCULES QUI POURRAIENT LUTTER CONTRE LA MALADIE D'ALZHEIMER. EXPLICATIONS DU RESPONSABLE DU LABORATOIRE, LAURENT MEIJER.

Maladie d'Alzheimer, un désastre annoncé

La première description précise de la pathologie qui allait porter son nom revient à Aloïs Alzheimer (1864-1915). Ce psychiatre et neuropathologiste allemand présente pour la première fois en 1906 le cas d'une patiente atteinte de démence et décrit avec précision ses symptômes et les caractéristiques histologiques de son cerveau. Mais il faudra attendre les années 1960 pour que le corps médical se rende compte que cette maladie, initialement considérée comme rare, était en réalité très répandue.

La maladie d'Alzheimer constitue en effet la majorité des cas de démences. Elle se traduit par une diminution progressive des facultés cognitives (mémoire, apprentissage, attention, fonctions d'anticipation, de planification), une perte des repères spatio-temporels, une dégradation de la reconnaissance de soi et des autres, des troubles de la gestion du quotidien, un comportement de plus en plus inadéquat, une dégradation des activités sociales, relationnelles et professionnelles du malade. Au-delà du patient lui-même, la maladie d'Alzheimer a de lourdes conséquences pour sa famille, ses proches et pour la société. L'isolement, l'épuisement, la souffrance, le sentiment fréquent de culpabilité des familles, une charge financière lourde et croissante, des besoins de prises en charge en institutions spécialisées non satisfaits, tout contribue à faire de la maladie d'Alzheimer un fardeau affectif, médical, social et financier considérable. Le coût mondial de la maladie d'Alzheimer est estimé à 248 milliards de dollars (à titre de référence, 18 pays

sur les 216 de la planète ont un revenu national brut supérieur à cette somme...). 25 millions de personnes sont atteintes de la maladie d'Alzheimer dans le monde, on dénombre 5,3 millions de cas en Europe (11,9 habitants pour mille), plus de 5 millions aux États-Unis, 855 000 en France, auxquels s'ajoutent plus de 225 000 nouveaux cas chaque année. La prévalence de la maladie d'Alzheimer augmente nettement avec l'âge: la probabilité d'en être atteint double tous les cinq ans après 65 ans, pour atteindre près de 50 % après 85 ans. En revanche, les cas de maladie précoce (avant 65 ans) sont rares. Les cas de maladie familiale sont rarissimes (quelques centaines de familles dans le monde) et liés à des gènes spécifiques. Si rien ne change en termes de prévention, de détection précoce et surtout de découvertes de traitements efficaces, plus de 1 300 000 personnes de plus de 65 ans seront touchées en France en 2020, près de 2 200 000 en 2040. Le taux de personnes affectées passera de 14,5 pour 1 000 habitants en 2004, à 21,3 en 2020, à 36,3 en 2040...

Face à cette situation dramatique et à ce désastre annoncé, les réponses apportées semblent pathétiques. S'il existe des facteurs de risque (hypertension, surpoids, taux de cholestérol), contre lesquels on peut lutter, une hygiène de vie (activités intellectuelles et exercices physiques) que l'on peut encourager, il n'y a aucun traitement préventif, aucun traitement curatif. Seuls existent quelques traitements des symptômes qui soulagent temporairement les patients et ralentissent modestement la progression de la maladie, et cela d'autant plus qu'ils sont utilisés de façon précoce. Les inhibiteurs de cholinestérase (donepezil, rivastigmine, galantamine) et la memantine sont les quatre médicaments utilisés à ce jour dans l'indication de la maladie d'Alzheimer.

Bases cellulaires et moléculaires d'Alzheimer

Comme souvent pour les vraies avancées de la médecine, la découverte de nouveaux traitements s'appuiera sur les connaissances fondamentales des mécanismes qui sous-tendent la maladie, l'identification des gènes et des protéines impliquées, la base

moléculaire des causes et des mécanismes de la dégénérescence cellulaire. Qu'en est-il pour la maladie d'Alzheimer?

Les causes de la maladie d'Alzheimer sont encore inconnues, mais les chercheurs suspectent une combinaison de facteurs environnementaux et génétiques. Du côté génétique, des mutations de plusieurs gènes prédisposent à la maladie d'Alzheimer dans les cas de maladies familiales précoces (moins de 1 % des cas de maladies d'Alzheimer sont purement génétiques), des gènes de susceptibilité interviennent dans la maladie tardive, beaucoup plus commune. Du côté environnemental, hélas aucune piste solide n'est encore en vue...

La maladie d'Alzheimer s'accompagne de lésions cérébrales spécifiques dues à une destruction importante de cellules neuronales. Cette mortalité cellulaire est précédée par des lésions caractéristiques: les plaques séniles (formées de l'accumulation extracellulaire de petits peptides, les amyloïdes- β) et les dégénérescences neurofibrillaires (provenant de l'accumulation intracellulaire d'une protéine nommée Tau).

Phosphorylation de protéines

À l'intérieur des 10 000 milliards de cellules qui constituent le corps humain, les protéines (issues des gènes qui codent leur séquence) sont les acteurs de tous les mécanismes de respiration, division, défense, métabolisme, sécrétion, etc., bref de toute la vie cellulaire. Nos 30 000 protéines sont elles-mêmes régulées par de nombreux mécanismes très fins, dont l'accrochage réversible de phosphate, ou phosphorylation, probablement le mécanisme le plus universellement utilisé par les cellules pour contrôler leurs protéines. La phosphorylation est elle-même opérée par une vaste famille de protéines nommées protéines kinases, qui sont au nombre de 518 chez l'homme.

La plupart des pathologies humaines, sinon toutes, sont liées à des anomalies de régulation de la phosphorylation de protéines bien spécifiques. C'est la raison pour laquelle depuis une décennie, nous assistons à de très nombreuses recherches d'inhibiteurs pharmacologiques de kinases, c'est-à-dire de drogues capables de bloquer, au moins momentanément,

certaines kinases anormalement actives dans une pathologie donnée. Près de 60 inhibiteurs sont actuellement en cours de développement clinique contre les cancers, les maladies neurodégénératives, les inflammations, les infections virales, etc.

Des anomalies de phosphorylation sont également impliquées dans la maladie d'Alzheimer. Ainsi, la formation des plaques séniles et celle des dégénérescences neurofibrillaires sont-elles toutes deux la conséquence de l'activité anormale de certaines protéines kinases. L'inhibition de ces kinases dans des modèles cellulaires, et même animaux, de la maladie d'Alzheimer prévient l'apparition des plaques et des neurofibrilles anormales et, en conséquence, la neurodégénérescence.

Depuis plus de deux décennies, le laboratoire amyloïdes et division cellulaire a focalisé ses travaux sur l'étude fondamentale de certaines kinases impliquées dans des événements cellulaires essentiels tels que la division cellulaire, ou le fonctionnement des cellules neuronales. En parallèle, nous avons mené une recherche plus appliquée visant à identifier, optimiser, caractériser, développer et valoriser des inhibiteurs de certaines kinases impliquées dans diverses pathologies. Nos efforts ont porté initialement sur la famille des kinases CDKs et nous ont conduits à identifier plusieurs inhibiteurs pharmacologiques, notre produit le plus avancé, la roscovitine, étant actuellement en fin de phase 2 d'étude clinique contre le cancer du poumon, contre le cancer nasopharyngal, en phase 1 contre diverses pathologies rénales.

Plus récemment, et notamment grâce au soutien de l'Association France Alzheimer, nous nous sommes intéressés à d'autres kinases impliquées dans le développement de la maladie d'Alzheimer, GSK-3 et CK1. Enfin nous avons commencé à nous engager dans un programme de recherche et de caractérisation d'inhibiteurs de la kinase DYRK1A.

La base de nouveaux traitements ?

Mais comment découvrir des inhibiteurs de kinases ? Pour ce faire, nous avons monté une plate-forme de criblage moléculaire, une structure qui a d'abord accumulé une très vaste collection de composés (plus de 45 000 !) d'origines très diverses, des molécules pure-

ment de synthèse, des composés naturels issus de micro-organismes, de plantes, d'invertébrés. Notre présence à la Station biologique de Roscoff, la proximité de la mer, la biodiversité chimique marine, nous ont conduits à nous intéresser en particulier aux molécules d'origine marine. Si la plupart des médicaments que nous utilisons en pharmacie dérivent de près ou de loin de substances naturelles d'origine terrestre, le milieu marin, beaucoup moins exploré par les pharmacologues, constitue une source prometteuse de molécules thérapeutiques potentielles (au passage, une raison supplémentaire de protéger l'environnement marin, source de médicaments futurs !).

Nous avons ainsi identifié et sommes en train de caractériser des inhibiteurs de kinases, impliquées dans la maladie d'Alzheimer, à partir d'invertébrés marins, ascidies et éponges. Certaines molécules sont prometteuses : injectée dans un modèle animal de la maladie, l'une d'elles empêche la mort neuronale et prévient la diminution des capacités d'apprentissage. Pour atteindre l'expérimentation clinique, ces composés doivent encore passer de nombreux barrages, notamment subir des tests poussés de toxicité, d'entrée dans le cerveau (protégée par une barrière hémato-encéphalique efficace qui empêche le passage de nombreuses molécules), d'efficacité sur des modèles animaux de la pathologie. L'optimisation chimique des molécules sera assurée grâce à une collaboration avec deux équipes de chimistes (dirigées par le professeur Galons, de l'université René-Descartes à Paris et le professeur Bazureau de l'université Rennes 1).

Pour accélérer le développement de ces molécules, nous avons créé une petite start-up de biotechnologie, ManRos Therapeutics. Lauréate du Concours national d'aide à la création d'entreprises innovantes (entreprises en émergence), ANVAR/Ministère de la Recherche, en juin 2006, cette entreprise a pour objectif d'amener en clinique certains inhibiteurs de kinases dans leurs applications contre les cancers, les leucémies, la maladie d'Alzheimer, la polykystose rénale et la douleur.

Espérons que le plan Alzheimer sera rapidement mis en place, largement financé mais guidé uniquement par une évaluation professionnelle et l'excellence des projets, géré par une administration simplifiée. Nul doute qu'il puisse alors contribuer sérieusement à accélérer la découverte et la mise sur le marché de traitements efficaces, répondant ainsi à une attente profonde et unanime de la population. ■