



Programme **explore**

Maladie d'Alzheimer

Les maladies neurodégénératives font partie des grands axes stratégiques de l'Institut Pasteur. Un programme de recherche fondamentale multidisciplinaire a été mis en place pour appréhender la complexité des fonctions du cerveau et des troubles associés. Le projet **EXPLORE** Maladie d'Alzheimer mobilise les efforts conjugués de chercheurs spécialisés dans l'étude du microbiome, des cellules souches, en biologie cellulaire, immunologie, et neurosciences. Une approche unique par la diversité et la complémentarité des expertises réunies et dont l'objectif est de mieux comprendre les mécanismes de la maladie pour développer des stratégies thérapeutiques.

LA MALADIE D'ALZHEIMER, UNE MALADIE NEURODÉGÉNÉRATIVE PROGRESSIVE

Maladie neurodégénérative d'évolution progressive, la maladie d'Alzheimer touche près de 900 000 personnes en France. Légers au début, les symptômes s'aggravent avec le temps, coupant peu à peu la personne atteinte de sa famille et de la société. Si la maladie d'Alzheimer est une des principales causes de handicap et de dépendance chez les personnes âgées, il est à souligner que 3,1% des personnes souffrant de cette dernière ont moins de 65 ans.

**900 000
personnes
touchées
en France**

Les connaissances actuelles sur la maladie d'Alzheimer reposent sur des analyses du cerveau de personnes touchées. Mais plus de cent ans après sa première

description par le psychiatre allemand Alois Alzheimer, la maladie du même nom est la seule - parmi les cinq principales causes de décès en France - pour laquelle il n'existe pas de traitement ou de remède efficace.

L'échec d'un grand nombre d'essais cliniques coûteux met en évidence la nécessité d'une compréhension plus approfondie des mécanismes de la maladie et d'un changement d'approche. En effet, les scientifiques ont aujourd'hui la certitude qu'il n'y a pas une seule maladie d'Alzheimer mais plutôt un spectre de maladies.

LES DIFFÉRENTES ÉTAPES DU PROJET

**PHASE
1**

Mise en place d'outils

- Développement d'un système expérimental de culture, unique et novateur permettant l'observation des interactions entre les cellules immunitaires (dont les microglies - cellules immunitaires du système nerveux central) et les neurones humains pour étudier leurs rôles dans la progression de la maladie. Il s'agit d'innover en termes de démarche scientifique pour reproduire le plus fidèlement possible les conditions réelles du cerveau humain, évitant ainsi l'expérimentation animale.
- Étude approfondie au niveau génétique d'un facteur impliqué dans l'évolution de la maladie.

**PHASE
2**

Compréhension des mécanismes, étude selon différents aspects (immunitaire, microbiote, génétique)

- Utilisation du système développé lors de la première phase du projet pour observer et étudier l'inflammation du cerveau qui accompagne la progression de la maladie.
- Analyse des signaux issus du microbiote intestinal pouvant moduler les interactions mises en évidence précédemment entre le système immunitaire et les neurones atteints par la maladie.
- Étude de l'impact de mutations génétiques au niveau humain liées à la maladie.

**PHASE
3**

Application des découvertes à des fins thérapeutiques

- Étude approfondie au niveau moléculaire des interactions microglie-neurone à des fins thérapeutiques pour identifier de potentiels composés actifs parmi les « biologics », nouvelle génération de molécules.

LES OBJECTIFS DU PROJET EXPLORE MALADIE D'ALZHEIMER

Les dégradations de la fonction cérébrale dans la maladie d'Alzheimer sont expliquées par la perte neuronale dans des régions du cerveau essentielles à la mémoire. Cependant, certaines altérations cognitives précèdent une mort cellulaire significative, suggérant de possibles points de contrôle plus précoces à des fins thérapeutiques. Dans le cadre du projet Explore, l'objectif est de comprendre l'impact des facteurs génétiques *versus* environnementaux pour identifier de potentielles cibles thérapeutiques. Pour cela, dans une démarche scientifique pluridisciplinaire et complémentaire, faisant appel à des technologies de pointe notamment en imagerie, les scientifiques étudieront :



Un gène uniquement présent chez l'Homme qui interagit avec les bêta-amyloïdes, petites protéines capables de se fixer sur les récepteurs nicotiques de l'acétylcholine (nAChR), un neurotransmetteur essentiel qui fait défaut dans la maladie d'Alzheimer. Au fil du temps, ces protéines peuvent mal se replier et s'agglutiner en fibrilles. L'accumulation des agrégats de protéines (principalement bêta-amyloïde et Tau) semble impliquée dans la maladie.



Un nouveau mode de communication entre les acteurs cellulaires impliqués de manière critique dans la progression de la maladie et les neurones. Il s'agit d'extensions cellulaires sous forme de tunnels d'échange de matériel, très récemment découvertes, nommés TNT (*tunneling nanotubes*).



L'implication de l'inflammation du cerveau et des signaux dérivés du microbiote. Un élément commun aux maladies neurodégénératives est la présence d'une inflammation de la microglie, cellules régulatrices clef de l'immunité cérébrale. La transmission des agrégats par les TNT pourrait être affectée par la neuro-inflammation. Enfin, selon de récentes études, mettant en évidence un lien entre le microbiote et le développement de la microglie, celui-ci pourrait également jouer un rôle dans la pathogénèse de la maladie.

Ce projet d'excellence ouvrira la voie à la découverte de nouvelles approches thérapeutiques innovantes.

LES ÉQUIPES IMPLIQUÉES DANS LE PROJET ET LEURS AXES DE RECHERCHE



Pilote du projet :

Pr Chiara Zurzolo, unité Trafic membranaire et pathogénèse

- Étude des nanotubes TNT et de leur rôle dans les maladies neurodégénératives.
- Étude de la biologie et du trafic des protéines amyloïdes impliquées dans les maladies neurodégénératives, ainsi que des mécanismes conduisant à leur altération dans la maladie en imagerie haute résolution dans les cellules vivantes et en cryomicroscopie électronique haute résolution.



Dr Aleksandra Deczkowska, unité Communication cerveau et immunité

- Nouveau laboratoire créé dans le but d'étudier les mécanismes immuno-cérébraux à l'aide d'outils génétiques avancés tels que le séquençage d'ARN unicellulaire.



Pr Gérard Eberl, unité Microenvironnement et immunité

- Étude du rôle clé du microbiote au niveau de l'équilibre des réponses immunitaires.
- Analyse des interactions fonctionnelles entre le microbiote, le système immunitaire et le cerveau.
- Description des dérèglements à l'origine des maladies mentales.



Dr Florent Haiss, unité Dynamique corticale et prise de décision

- Étude des réseaux neuronaux afin de comprendre les interactions des différentes parties du cerveau.



Dr Uwe Maskos, unité Neurobiologie intégrative des systèmes cholinergiques

- Recherche sur les récepteurs nicotiques de l'acétylcholine et sur les cellules souches.
- Création de nouveaux modèles expérimentaux basés sur des cellules souches humaines *in vitro* et *in vivo*.

LE BUDGET NÉCESSAIRE SUR 3 ANS

► **660 000 € pour lancer le projet :**

120 000 €/an pour le financement de deux post-doctorants.

Le premier pour étudier les interactions entre les neurones et les cellules immunitaires et leur rôle dans la progression de la maladie dans le cerveau.

Le second pour effectuer une analyse approfondie du gène spécifique de l'Homme et son lien avec la maladie d'Alzheimer.

100 000 €/an de réactifs et consommables pour la culture des cellules humaines.

► **Pour accélérer le projet :**

Financement d'un ingénieur

qui développera des méthodes avancées de cultures des tissus humains pour s'approcher au plus près d'un vrai cerveau humain dans une boîte de culture.