

—> Initié en 2022 dans le cadre de la première édition du programme, le projet Explore « Maladie d'Alzheimer » est prolongé et s'inscrit dans l'axe du plan stratégique Pasteur 2030 consacré aux vulnérabilités aux extrémités de la vie. Il mobilise les efforts conjugués de chercheurs spécialisés dans l'étude des cellules souches, en biologie cellulaire, en immunologie et en 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.

## Maladie d'Alzheimer

**1,1** million  
de personnes touchées  
en France

Santé publique France, 2016

—> Maladie neurodégénérative d'évolution progressive, la maladie d'Alzheimer touche près de 1,1 million de 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.

—> 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.

## Étapes

### 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 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.

Réalisé  
2022 à 2025

### Phase 2

#### Compréhension des mécanismes, étude selon différents aspects (immunitaire, 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.
- Étude de l'impact de mutations génétiques au niveau humain liées à la maladie.

En cours  
2026 à 2027

### 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.

## À la découverte de nouvelles approches thérapeutiques innovantes

→ 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 étudient :



Un gène uniquement présent chez l'être humain qui interagit avec les **béta-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 béta-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, 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 clefs 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.

## Les équipes impliquées dans le projet



### Pilote du projet :

**Pr Chiara Zurzolo**,  
responsable de l'unité Trafic membranaire et pathogénèse



**Dr Aleksandra Deczkowska**,  
responsable du groupe à 5 ans (G5)  
Interactions cerveau-immunité



**Dr Florent Haiss**,  
responsable de l'unité Dynamique corticale et prise de décision



**Pr Uwe Maskos**,  
responsable de l'unité Neurobiologie intégrative des systèmes cholinergiques

**Grâce à la générosité des donateurs et mécènes du programme Explore, la totalité des besoins du projet Explore Maladie d'Alzheimer ont été couverts, jusqu'en 2027. Nous continuerons de suivre les avancées de ces travaux aux côtés des chercheurs.**

*De nombreux autres projets de recherches sur la maladie d'Alzheimer sont en cours à l'Institut Pasteur, ou en réflexion, et nécessitent également des financements ; nous vous invitons à nous contacter si vous souhaitez soutenir ce domaine de recherche.*