



Maladie d'Alzheimer et démences

De la physiopathologie au traitement de la maladie d'Alzheimer

A. Delacourte

Unité Inserm 815, Lille.

RÉSUMÉ

L'histoire naturelle et moléculaire de la maladie d'Alzheimer (MA) montre que la dysfonction de la protéine amyloïde précurseur est un facteur étiologique central et consensuel de la MA. Cela est démontré par 1) des déficits génétiques impliquant le gène de l'APP ou une dysfonction de celle-ci (p.ex. PS1 ou PS2) avec formation de plaques amyloïdes néocorticales dans la forme familiale de la MA ; 2) des lignées de souris transgéniques portant des mutations de ces gènes et présentant des plaques ; 3) la formation de plaques à la fois dans la forme familiale et la forme sporadique de la MA. Néanmoins, deux explications physiopathologiques peuvent être proposées : un gain de fonction toxique de la peptide A (comme dans l'hypothèse d'une cascade amyloïde) ou une perte de fonction de l'APP, une protéine ubiquitaire bien préservée ayant de nombreuses activités neurotrophiques possibles. Par ailleurs, la MA est caractérisée par un processus dégénératif inexorable : la tauopathie, agrégation intraneuronale de protéine tau et formation d'enchevêtrements neurofibrillaires (tangles). Il est notable que la progression de la tauopathie au sein des zones néocorticales peut expliquer la totalité de la progression des déficits cliniques de la MA depuis la perte de mémoire jusqu'à l'aphasie, l'apraxie et l'agnosie. Il faut aussi se rappeler qu'une tauopathie est retrouvée chez la plupart des patients présentant une démence ou un trouble neurodégénératif entraînant la démence. À partir de là, on peut considérer que l'APP et le peptide tau sont des cibles thérapeutiques de choix. Mais si l'on sait que les dysfonctions de l'APP et du peptide tau interagissent pour favoriser la neurodégénération de la MA, on ne sait toujours pas quels signaux interneuronaux activent ou inhibent le processus de dégénérescence. Il existe autant de théories que d'approches possibles : inhibition de la toxicité de la plaque, des protofibrilles A ou des oligomères A internes ou externes des neurones par vaccinations ou utilisation de ligands (Alzhemed). D'un autre côté, la modulation des sécrétases qui scindent l'APP par inhibition de la voie amyloïdogénique ou par stimulation de la voie non-amyloïdogénique, est un axe important de recherche. On s'intéresse également à la modulation des kinases ou des phosphatases potentiellement impliquées dans l'agrégation du peptide tau. Étant donné les limites des modèles animaux, au terme d'un cheminement long et coûteux de la « drug discovery », les essais thérapeutiques apparaissent comme le seul moyen de tester ces différentes hypothèses.

Mots-clés : APP • Tau • Dégénérescence neuronale • Démence • Approche thérapeutique

SUMMARY

From physiopathology to treatment of Alzheimer's disease.

A. Delacourte, Rev Neurol (Paris) 2006; 162: 10, 909-912

The natural and molecular history of familial or sporadic Alzheimer's disease (AD) shows that APP (amyloid protein precursor) dysfunction is a consensual central etiological factor in Alzheimer's disease (AD). This is demonstrated by 1) genetic defects involving APP gene or APP dysfunction (such as PS1 or PS2), leading to the formation of neocortical amyloid plaques in familial AD; 2) transgenic mice with these mutated genes that develop plaques; 3) both sporadic and familial AD develop plaques. But two alternatives to explain the physiopathology can be proposed: a gain of toxic function of A peptide (reflected by the amyloid cascade hypothesis) or a loss of function of APP, a ubiquitous and well conserved protein with numerous possible neurotrophic activities. On the other hand, AD is also characterized by another inescapable degenerating process: tauopathy, an intraneuronal aggregation of tau proteins into neurofibrillary tangles. Remarkably enough, progression of tauopathy in neocortical areas fully explains the progressive clinical deficits of AD, from memory loss to aphasia, apraxia, agnosia. Also one has to bare in mind that most demented patients and most dementing neurodegenerative disorders have a tauopathy. From that, it is concluded that APP and Tau are solid therapeutic targets. But if we know that APP and Tau dysfunctions interact to boost neurodegeneration in AD, we still do not know what are the intraneuronal signaling pathways to activate or to inhibit to stop the degenerating process. There are many hypotheses and many possible approaches: the inhibition of toxicity of plaque, of A protofibrils, or of A oligomers inside or outside the neuron, using vaccination or ligands (Alzhemed). On the other hand, modulation of secretases that cleave APP by inhibiting those involved in the amyloidogenic pathway or by stimulating those of the non-amyloidogenic pathway, is a major route of research. Also modulation of kinases or phosphatases possibly involved in the aggregation of tau is also investigated. Because animal models are not perfectly relevant, at the end of the long and costly pathway of drug discovery, therapeutic trials are the only way to test these different hypotheses.

Keywords: APP • Tau • Neurodegeneration • Dementia • Therapy

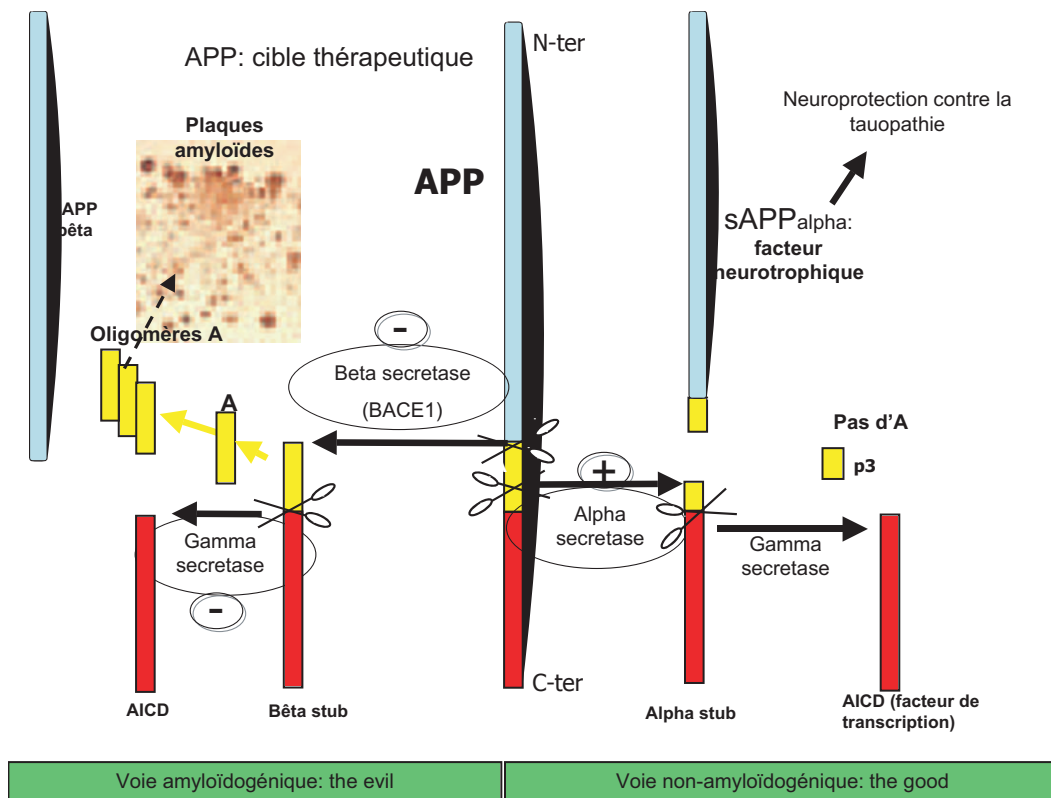


Fig. 1. – Les deux voies métaboliques principales de APP : la voie amyloïdogénique qui conduit à la production et à la sécrétion du peptide physiologique Abéta, suite à l’action de deux sécrétases (BACE1 et la gamma sécrétase) et la voie non-amyloïdogénique suite à une coupure de l’alpha sécrétase au milieu de Abéta. Dans la maladie d’Alzheimer, on observe une agrégation de Abéta sous forme de plaques qui s’accumulent dans la substance grise corticale.

The two main metabolic pathways for APP: the amyloidogenic pathway leads to production and secretion of physiological Ab peptide, via the action of two secretases (BACE1 and gamma secretase) and the non-amyloidogenic pathway via an alpha cut in the middle of the Ab peptide. In Alzheimer’s disease, Ab aggregates accumulate to form plaques in the cortical gray matter.

L’histoire naturelle et moléculaire de la maladie d’Alzheimer (MA) montre que la protéine APP (amyloid protein precursor) est au cœur de l’étiologie de la MA. Ceci est montré par l’ensemble des faits suivants : 1) les plaques amyloïdes néocorticales qui caractérisent les formes familiales et sporadiques de la MA résultent de l’agrégation d’un peptide nommé A_β, qui est un fragment protéolytique de APP (Selkoe, 2000) ; 2) les mutations pathologiques sur le gène APP, au niveau de A_β, sont responsables de formes familiales jeunes, autosomiques, dominantes (Hardy, 1997) ; 3) les formes familiales majoritaires sont dues à des mutations pathologiques sur les gènes PS1 ou PS2. Ces gènes codent pour des protéines présénilines qui font partie du complexe gamma-sécrétase clivant APP au niveau C-terminal de A_β (St George-Hyslop, 1995) ; 4) certaines formes familiales résultent d’un surdosage de APP, dû à une microduplication du gène APP (Rovelet-Lecrux *et al.*, 2006) ; 5) les souris transgéniques avec les gènes APP ou APP + PS1 développent précocement de nombreuses plaques amyloïdes (Casas *et al.*, 2004). Au total, toute modification du métabolisme de APP semble induire une pathologie Alzheimer.

Par ailleurs, la MA est également caractérisée par une autre lésion, intraneuronale, la dégénérescence neurofibrillaire. Il s’agit d’une accumulation de protéines microtubulaires tau sous forme de paquets de filaments pathologiques : les PHFs : (paired helical filaments) (Buee *et al.*, 2000). Il est bien admis que les signes cliniques de la MA sont parfaitement corrélés à l’extension néocorticale de la pathologie Tau. Cette dernière, nommée tauopathie, progresse dans l’espace cérébral selon un chemin invariable qui explique la relative constance des signes cliniques de la MA : atteinte hippocampique au début, expliquant les troubles de mémoire des faits récents, puis atteinte du cortex temporal liée aux troubles du langage, ensuite atteinte des régions polymodales associatives (pôle frontal, pariétal) expliquant la perte globale des fonctions cognitives. La tauopathie continuera son chemin invariablement pour conquérir l’ensemble du néocortex et les régions sous-corticales (Delacourte *et al.*, 1999). Le terme tauopathie reflète un fait plus général : la plupart des patients déments ont une tauopathie, et la plupart des

maladies neurodégénératives avec démences sont dues, directement par mutation, indirectement par erreur d'épissage ou anomalie d'agrégation, à des tauopathies (Goedert, 2005). De l'ensemble de ces informations il est admis que APP et Tau sont les deux cibles thérapeutiques prioritaires et incontournables de la MA. De même, il est relativement bien admis qu'il y a interaction et synergie entre les deux processus dégénératifs Tau et APP, et que les bons modèles animaux devraient refléter cette synergie (Delacourte *et al.*, 2002). Connaissant les cibles thérapeutiques, il ne reste plus qu'à rechercher les molécules agissant sur ces cibles, et c'est là que tout se complique. En effet, si APP est impliquée, il existe de nombreuses hypothèses pour expliquer son action délétère. Les données génétiques ont généré l'hypothèse de la cascade amyloïde qui suggère que le peptide A sous forme de plaques, ou de protofibrilles, ou d'oligomères intra ou extracellulaires ont une action toxique sur les neurones (Hardy et Selkoe, 2002). Plusieurs approches permettent de répondre à cette hypothèse : 1) l'élimination des plaques par « vaccination ». Les anticorps contre A par immunisation active ou passive provoquent une disparition des plaques, aussi bien chez la souris transgénique que chez l'homme. En effet, un essai thérapeutique a testé cette hypothèse, mais il a été arrêté suite à des effets indésirables chez 16 des 300 patients traités. S'il y a bien disparition des plaques, il n'y a pas pour l'instant de preuve que les patients ayant généré des anticorps aient eu une amélioration significative des fonctions cognitives (Gilman *et al.*, 2005) ; 2) l'approche Alzhemed de Neurochem consiste à neutraliser la toxicité des dépôts amyloïdes par des ligands. Il s'agit d'un essai thérapeutique en phase III (Gervais *et al.*, 2006) ; 3) enfin, on peut inhiber la toxicité des plaques en inhibant la sécrétion de leur précurseur, le peptide A. Les deux enzymes impliquées sont BACE1, une bêta secrétase qui coupe au niveau de la partie N terminale de A, et la gamma secrétase qui coupe au niveau de la partie C-terminale (Fig. 1). Après un investissement considérable sur cette approche, l'industrie pharmaceutique semble déchanter dans la mesure où ces enzymes sont également impliquées dans des voies de signalisations autres mais vitales, comme notch par exemple (Marjaux *et al.*, 2004 ; Dominguez *et al.*, 2005).

Par opposition à l'hypothèse de la cascade amyloïde, on peut penser que ce n'est pas un gain de fonction toxique qui est en jeu, mais une perte de fonction de la protéine APP. En effet, cette protéine de toutes les cellules de toutes les espèces semble jouer un rôle physiologique fondamental, encore inconnu. L'analyse de ses métabolites indique que le fragment sécrété N terminal sAPP alpha, a des fonctions neurotrophiques (Turner *et al.*, 2003) tandis que le fragment intracellulaire AICD serait un facteur de transcription (von Rotz *et al.*, 2004). Du reste, et contre toute attente, ces fragments semblent disparaître au cours du processus d'Alzheimerisation (Sergeant *et al.*, 2002). Une autre stratégie sur les secrétases consiste à stimuler la bonne voie, non-amyloïdogénique, celle de l'alpha secrétase, plutôt que d'inhiber la mauvaise voie amyloïdogénique. Cette straté-

gie semble sans risque et même bénéficiaire à tous niveaux puisqu'elle stimule la production des bons fragments tout en diminuant la sécrétion du peptide A (Delacourte, 2006). Des résultats préliminaires sur souris transgéniques confortent cette stratégie (Rezai-Zadeh *et al.*, 2005).

Enfin, n'oublions pas l'autre cible thérapeutique, la protéine Tau. Son agrégation étant probablement liée à une phosphorylation anormale, les recherches portent sur des modulateurs de phosphatases ou de kinases (Engel *et al.*, 2006).

En conclusion, la leçon nous vient de l'essai thérapeutique sur la vaccination (Gilman *et al.* 2005), qui indique que les modèles cellulaires et animaux de cette pathologie spécifique à l'espèce humaine ont une pertinence limitée (Delacourte et Buee, 2005). Seuls les essais thérapeutiques sur l'homme permettent de conclure. Pour l'instant, le bilan est négatif, mais nous n'en sommes qu'au début de l'histoire.

RÉFÉRENCES

- BUEE L, BUSSIERE T, BUEE-SCHERRER V, DELACOURTE A, HOF PR. (2000). Tau protein isoforms, phosphorylation and role in neurodegenerative disorders. *Brain Res Brain Res Rev*, 33: 95-130.
- CASAS C, SERGEANT N, ITIER JM *et al.* (2004). Massive CA1/2 neuronal loss with intraneuronal and N-terminal truncated Abeta42 accumulation in a novel Alzheimer transgenic model. *Am J Pathol*, 165: 1289-1300.
- DELACOURTE A. (2006). Amyloid precursor protein neurotrophic properties as a target to cure Alzheimer's disease. *European Neurological Disease*, 29-30.
- DELACOURTE A, BUEE L. (2005). Modélisation de la maladie d'Alzheimer : un parcours semé d'embûches [Animal models of Alzheimer's disease : a road full of pitfalls]. *Psychol Neuropsychiatr Vieil*, 3: 261-270.
- DELACOURTE A, SERGEANT N, CHAMPAIN D *et al.* (2002). Nonoverlapping but synergetic tau and APP pathologies in sporadic Alzheimer's disease. *Neurology*, 59: 398-407.
- DELACOURTE A, DAVID JP, SERGEANT N. (1999). The biochemical pathway of neurofibrillary degeneration in aging and Alzheimer's disease. *Neurology*, 52: 1158-1165.
- DOMINGUEZ D, TOURNOY J, HARTMANN D *et al.* (2005). Phenotypic and biochemical analyses of BACE1- and BACE2-deficient mice. *J Biol Chem*, 280: 30797-30806.
- ENGEL T, HERNANDEZ F, AVILA J, LUCAS JJ. (2006). Full reversal of Alzheimer's disease-like phenotype in a mouse model with conditional overexpression of glycogen synthase kinase-3. *J Neurosci*, 26: 5083-5090.
- GERVAIS F, PAQUETTE J, MORISSETTE C *et al.* (2006) Targeting soluble Abeta peptide with Tramiprosate for the treatment of brain amyloidosis. *Neurobiol Aging*.
- GILMAN S, KOLLER M, BLACK RS *et al.* (2005) Clinical effects of Abeta immunization (AN1792) in patients with AD in an interrupted trial. *Neurology*, 64: 1553-1562.
- GOEDERT M. (2005). Tau gene mutations and their effects. *Mov Disord*, 20: S45-52.
- HARDY J. (1997). The Alzheimer family of diseases: many etiologies, one pathogenesis? . *Proc Natl Acad Sci U S A*, 94: 2095-2097.
- HARDY J, SELKOE DJ. (2002) The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease: progress and problems on the road to therapeutics. *Science*, 297: 353-356.
- MARJAUX E, HARTMANN D, DE STROOPER B. (2004). Presenilins in memory, Alzheimer's disease, and therapy. *Neuron*, 42: 189-192.

- REZAI-ZADEH K, SHYTLER D, SUN N *et al.* (2005). Green tea epigallocatechin-3-gallate (EGCG) modulates amyloid precursor protein cleavage and reduces cerebral amyloidosis in Alzheimer transgenic mice. *J Neurosci*, 25: 8807-8814.
- ROVELET-LECRUX A, HANNEQUIN D, RAUX G *et al.* (2006). APP locus duplication causes autosomal dominant early-onset Alzheimer disease with cerebral amyloid angiopathy. *Nat Genet*, 38: 24-26.
- SELKOE D.J. (2000). The origins of Alzheimer disease: a is for amyloid. *Jama*, 283: 1615-1617.
- SERGEANT N, DAVID JP, CHAMPAIN D, GHESTEM A, WATTEZ A, DELACOURTE A. (2002) Progressive decrease of amyloid precursor protein carboxy terminal fragments (APP-CTFs), associated with tau pathology stages, in Alzheimer's disease. *J Neurochem*, 81: 663-672.
- ST GEORGE-HYSLOP P. (1995). Genetic determinants of Alzheimer disease. *Prog Clin Biol Res*, 393: 139-145.
- TURNER PR, O'CONNOR K, TATE WP, ABRAHAM WC. (2003). Roles of amyloid precursor protein and its fragments in regulating neural activity, plasticity and memory. *Prog Neurobiol*, 70: 1-32.
- VON ROTZ RC, KOHLI BM, BOSSET J *et al.* (2004). The APP intracellular domain forms nuclear multiprotein complexes and regulates the transcription of its own precursor. *J Cell Sci*, 117: 4435-4448.