

Maladie d'Alzheimer : la piste des mitochondries

RECHERCHE - Contre cette démence neurodégénérative, une nouvelle voie est à l'étude, encore jamais explorée

Une nouvelle cible vient d'être identifiée contre la maladie d'Alzheimer. Il s'agit d'une voie originale, jamais explorée jusqu'ici : elle se niche dans nos mitochondries, ces minuscules structures enfouies dans nos cellules. En forme de haricots, ces organites atypiques sont les « usines à énergie » de nos cellules. Chaque jour, ces stakhanovistes fabriquent l'équivalent de notre propre poids en molécules d'adénosine triphosphate ou ATP, ce précieux carburant cellulaire.

La découverte a été publiée le 6 décembre dans la revue *Nature*, par une équipe de l'École polytechnique fédérale de Lausanne (EPFL). Plusieurs études avaient déjà montré, dans les neurones de patients atteints d'Alzheimer, un fonctionnement altéré des mitochondries. L'équipe de l'EPFL, dirigée par le professeur Johan Auwerx, a confirmé l'existence d'un « stress mitochondrial » associé aux processus moléculaires à l'œuvre dans la maladie d'Alzheimer. Les chercheurs ont d'abord observé ce stress dans les neurones de huit patients atteints de cette démence, comparés à huit personnes en bonne santé. Puis dans deux modèles animaux, le ver *Caenorhabditis elegans* et la souris, porteurs de mutations affectant la production ou la réparation d'une protéine, la bêta-amyloïde.

Sauver ce qui peut l'être

On le sait depuis le début du XX^e siècle grâce à Aloïs Alzheimer : cette pathologie se caractérise par une première dégénérescence dans le cerveau. Des « plaques » s'accumulent autour des axones (les fins prolongements des neurones). Ce sont des agrégats de la protéine bêta-amyloïde. Puis une seconde dégénérescence apparaît : une autre protéine, la tau, prolifère à l'intérieur des neurones, finissant par les étouffer.

Revenons à ce stress mitochondrial. Comment se caractérise-t-il ? « La mitochondrie active un certain nombre de gènes pour réparer les éléments cellulaires défectueux », explique Laurent Mouchiroud, de l'EPFL, coauteur de ce travail. Ces gènes sont de deux types. Les premiers codent des protéines chaperonnes : leur mission est de reconfigurer correctement les protéines mal formées, c'est-à-dire mal repliées dans l'espace. En cas d'échec, une seconde catégorie de gènes prend le relais : ils sont chargés d'éliminer les mitochondries mises en défaut.

« Cette réponse au stress est a priori bénéfique. Elle vise à sauver ce qui peut l'être », poursuit Laurent Mouchiroud. Pour le démontrer, les chercheurs ont d'abord bloqué cette réponse, en inacti-

vant un gène qui joue là un rôle de chef d'orchestre chez le ver. Résultat : « Les effets délétères de la maladie ont été encore plus marqués. »

A l'inverse, que se passe-t-il lorsque cette réponse mitochondriale au stress est renforcée ? L'équipe de Lausanne a utilisé deux molécules connues pour booster cette réponse. La première est un antibiotique, la doxycycline. Qu'elle stimule ce stress n'est pas une surprise : nos mitochondries sont des ovnis cellulaires. N'ont-elles pas pour lointain ancêtre une bactérie, qui fut avalée il y a 2 à 2,5 milliards d'années par une cellule archaïque, elle-même ancêtre de nos propres cellules ?

La seconde molécule capable de suractiver ce stress mitochondrial est proche de la vitamine B3 : c'est le nicotinamide riboside (NR). En utilisant l'antibiotique ou le NR, les chercheurs sont parvenus à diminuer l'accumulation des plaques amyloïdes chez ce ver-modèle de la maladie d'Alzheimer. Mais aussi à rétablir ses comportements altérés par la maladie. Pour la première fois, des éléments soutiennent le lien entre fonctionnement perturbé des mitochondries et Alzheimer.

Et chez la souris ? Bingo ! Dans le cortex des rongeurs traités par le NR, les agrégats bêta-amyloïdes diminuent. Et leurs troubles cognitifs s'améliorent. Enfin, ces deux molécules réduisent le nombre d'agrégats dans des lignées de cellules humaines en culture, porteuses de mutations affectant la bêta-amyloïde et prédisposant à la maladie d'Alzheimer.

« Pour la première fois, des éléments concordants issus de différents modèles, et de l'analyse d'échantillons cérébraux de patients, éclairent le rôle d'un fonctionnement perturbé des mitochondries dans Alzheimer. C'est un résultat prometteur, même si on est encore loin d'une application en clinique humaine », estiment Stéphane Haïk et Marie-Claude Potier, de l'Institut du cerveau et de la moelle épinière (ICM), à Paris. « Le potentiel thérapeutique de cette approche mérite d'être exploré », plaident les auteurs.

Cette piste aura-t-elle plus de succès que les précédentes ? Jusqu'ici, toutes les stratégies visant à neutraliser cette démence neurodégénérative, ou à en limiter les ravages sur notre cerveau, ont été mises en échec. Ce n'est pas faute d'efforts réitérés.

Selon l'OMS, la maladie d'Alzheimer affecte 35 millions de personnes dans le monde. En 2050, elle devrait en toucher plus de 100 millions. Une flambée liée en grande partie à l'allongement de la durée de vie. Plus que jamais, la maladie d'Alzheimer est un défi sanitaire et social majeur. ■

FLORENCE ROSIER

TÉLESCOPE

ESPACE

Un « Observatoire spatial du climat »

Réunies à la veille du One Planet Summit, les principales agences spatiales mondiales se sont engagées dans la « Déclaration de Paris », lundi 11 décembre, à créer un Observatoire spatial du climat (SCO). Le but de cet observatoire sera de « mutualiser les données portant sur l'étude du climat obtenues depuis l'espace et de faciliter leur utilisation par l'ensemble du secteur scientifique mondial », indique le Centre national des études spatiales (CNES). Plus de la moitié des données essentielles à la mesure du climat ne peuvent être mesurées que depuis l'espace, les satellites sont donc un outil essentiel. Il importe que leurs observations soient poursuivies sur des séries temporelles longues (plus de trente ans) et régulièrement calibrées. Ce sera l'un des rôles du SCO que d'assurer un libre accès des scientifiques à ces données. Seule ombre au tableau : la NASA n'a pas pris part à cette initiative internationale.

MÉDECINE

Une explication du rôle de Zika dans la microcéphalie

Une équipe internationale, réunie au sein du consortium européen ZIKAlliance, coordonné par l'Inserm, vient d'expliquer les mécanismes par lesquels l'infection par le virus Zika peut induire une microcéphalie chez le fœtus. Lorsqu'il atteint le cerveau in utero, le virus – transmis par un moustique – induit deux phénomènes. Son infection des cellules-souches neuronales se traduit par une moindre production de neurones. En induisant un stress chronique du réticulum endoplasmique, où sont synthétisés certaines protéines et certains lipides de la cellule, il favorise la mort précoce de ces cellules neuronales (apoptose). Ces deux mécanismes se traduisent par un déficit en neurones et donc une taille réduite du cortex, et de graves atteintes développementales. > Gladwyn-Ng et al., « *Nature Neuroscience* », du 11 décembre.

UNIVERSITÉ DE TECHNOLOGIE DE COMPIÈGNE

UTC

Le prix Roberval

récompense par catégorie des œuvres en langue française

qui font comprendre la technologie



PRIX GRAND PUBLIC 2017

Agriculture connectée, arnaque ou remède ?
Vincent Tardieu
Paris (France) • Éditions Belin

Drones, GPS, puces, capteurs « intelligents », robots de traite, big data... L'agriculture technologique envahit nos campagnes. Elle n'est pas seulement faite pour apporter plus de précision aux travaux agricoles, réduire la pénibilité de certaines tâches et l'usage d'engrais, d'eau ou de pesticides. Elle bouleverse en réalité la façon de travailler de nos agriculteurs, mais aussi bien souvent leur projet professionnel et tout leur quotidien...

PRIX TÉLÉVISION 2017

L'odyssée Rosetta
Jean-Christophe Ribot

Paris (France) • Look at Sciences • Vincent Gaullier



Prolongeant son documentaire « L'aventure Rosetta », Jean-Christophe Ribot revient cette fois sur la mission Rosetta dans son ensemble, de sa conception jusqu'à son final spectaculaire. L'atterrissage du robot Philae sur la comète Tchourioumov-Guérassimov, le 12 novembre 2014, a ainsi été considéré comme l'une des plus grandes réussites de l'exploration spatiale depuis les pas de Neil Armstrong sur la Lune. Après cet exploit, la mission Rosetta s'est poursuivie, réservant de nouvelles surprises aux équipes scientifiques...



PRIX JEUNESSE 2017

Déjoue les pièges de la science
Pascale Hédelin et Benjamin Strickler
Nantes (France) • Gulf stream éditeur

Un hélicoptère chez Léonard de Vinci ? Un ordinateur dans le laboratoire de Pasteur ? Et un espresso pour M. Ford ? De la poudre à canon des Chinois à la Conquête spatiale, suis les grands pionniers de la science et cherche les inventions qui n'existaient pas à leur époque.

PRIX JOURNALISME 2017

Toujours Plus haut ! Comment on construit une tour d'un kilomètre de haut ?
Romain Raffegaue

Montrouge (France) • Science & Vie Junior/Mondadori



La Kingdom Tower sera la première construction humaine à dépasser 1 km de haut. Comment se construit un tel monstre de béton et d'acier ? Est-ce qu'on y est en sécurité ? Et où s'arrêtera la course à la hauteur des gratte-ciel ? Réponse dans ce dossier vertigineux qui revient sur plus d'un siècle d'exploits techniques.

MENTION SPÉCIALE

Documentaires Conquérir le ciel • Conquérir les océans • À la conquête de l'autre rive, des ponts toujours plus grands • Bâtir toujours plus haut
Emmanuelle Sudre • documentaires diffusés sur France 5

COUP DE COEUR DES MÉDIAS

Le Mythe de la singularité. Faut-il craindre l'intelligence artificielle ?
Jean-Gabriel Ganascia • Paris (France) • éditions du Seuil

COUP DE COEUR DES ÉTUDIANTS

Documentaire Nanorobots, voyage au cœur des tumeurs
Daniel Carrière et Pier Gagné Montréal (Canada) • Radio-Canada - Découverte



interactions.utc.fr • webtv.utc.fr • www.utc.fr



donnons un sens à l'innovation

