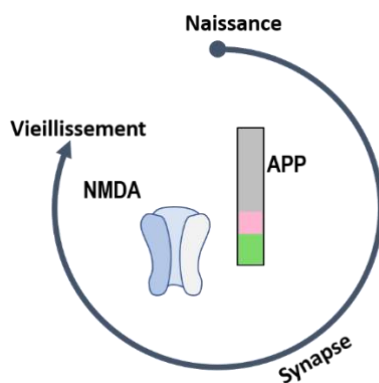


Communiqué de presse

Nice, le 30 janvier 2023

Maladie d'Alzheimer : La double fonction de la protéine précurseur du peptide β -amyloïde

Le fonctionnement du cerveau est régulé par des synapses qui établissent la communication entre les neurones. Une nouvelle étude, dirigée par le Dr. Paula Pousinha, Maître de conférences à Université Côte d'Azur et à l'Institut de pharmacologie moléculaire et cellulaire (IPMC, Université Côte d'Azur, CNRS), en collaboration avec l'équipe du Dr. Luisa Lopes (iMM; Portugal), a démontré qu'une protéine impliquée dans la maladie d'Alzheimer a une double fonction dans la régulation de l'activité des synapses neuronales au début de la vie et au vieillissement. Ces résultats ont été publiés dans la revue *Aging Cell*.



La communication entre les neurones au niveau des synapses peut être réalisée par l'action de neurotransmetteurs, des molécules qui sont libérées d'un neurone et capturées par des récepteurs dans l'autre. La protéine précurseur du peptide β -amyloïde (APP), qui est liée à la maladie d'Alzheimer, est connue pour réguler l'activité des synapses. Les récepteurs NMDA qui répondent à un neurotransmetteur appelé glutamate, sont essentiels au développement et plasticité des synapses excitatrices. Ce type de synapses

est le plus courant dans l'hippocampe, la région du cerveau que les scientifiques ont étudié dans ce travail. C'est une zone du cerveau particulièrement importante pour la mémoire et affectée par la maladie d'Alzheimer.

Le Dr Pousinha et ses collaborateurs ont découvert que l'APP régule l'activité des récepteurs NMDA en deux étapes distinctes selon le stade de la vie. Chez les souris infantiles, l'APP dans sa forme entière interagit avec ces récepteurs et modifie leur activité synaptique, contribuant probablement à la maturation des synapses et à leur fonction physiologique. Chez les souris âgées, ce n'est pas la protéine entière mais un de ces fragments qui affecte différemment la fonction de ces mêmes récepteurs, et par conséquent contribue au dysfonctionnement des synapses. Un schéma similaire de fonction d'APP dans le tissu de cerveau des personnes âgées

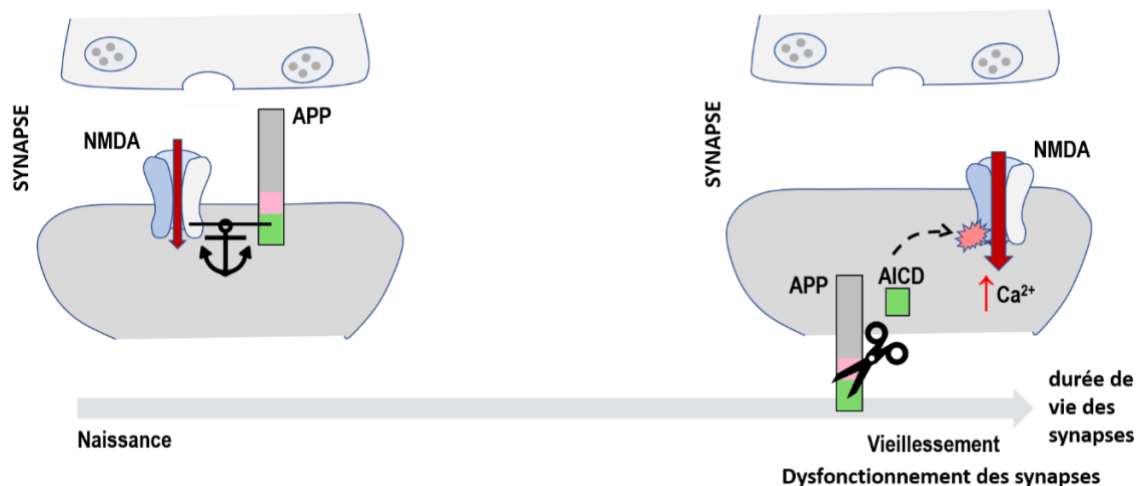
a été observé, ce qui suggère que l'APP est également impliqué dans le dysfonctionnement synaptique des récepteurs NMDA chez l'homme".

Un contrôle strict nécessaire de la protéine APP

Le mécanisme particulier liant les fragments d'APP et le récepteur NMDA observé chez les souris âgées et non dans une souris jeune semble pertinent dans le contexte de la maladie d'Alzheimer. En effet, bien que la protéine APP soit présente partout dans le cerveau et à tout âge, dans la maladie d'Alzheimer il existe une accumulation pathologique de ces fragments dérivés de l'APP, notamment celui appelé AICD. Le dysfonctionnement synaptique mis en évidence dans le vieillissement pourrait donc être encore plus prononcé dans cette maladie. Plus important encore, ce mécanisme peut expliquer pourquoi certaines mutations trouvées dans l'APP qui réduisent son clivage, et donc la présence des fragments d'APP, semblent protectrices chez l'homme. Aussi, il pourrait expliquer la raison pour laquelle un médicament qui agit sur le récepteur NMDA (la mémantine) est efficace dans la maladie.

Ces résultats montrent qu'il est important de garder la protéine APP sous un contrôle strict. Au début de la vie, l'APP est importante pour un développement sain, et dans le vieillissement, l'APP contribue au déclin de la fonction cérébrale par un mécanisme différent. Comprendre ces mécanismes est important afin de définir des stratégies pour moduler finement cette protéine à l'avenir, en essayant d'agir spécifiquement sur ses impacts négatifs sur le cerveau âgé et dans la maladie d'Alzheimer.

Ce travail a été développé à l'Institut de pharmacologie moléculaire et cellulaire (Université Côte d'Azur, CNRS) en collaboration avec des chercheurs de l'iMM (Lisbonne, Portugal), de l'Université de Kaiserslautern (Allemagne) et de la Ludwig-Maximilians-Universität München (Allemagne).



Légende

Rajão-Saraiva et al. ont identifié la protéine précurseur amyloïde (APP) comme un important régulateur des récepteurs NMDA, agissant par un double mécanisme dépendant de l'âge. Gauche: Au cours du développement postnatal, l'APP en forme entière contrôle le contenu et les courants synaptiques de récepteurs NMDA, contribuant potentiellement à la maturation synaptique. Droite: Lors du vieillissement, les fragments intracellulaires amyloïdogènes de l'APP (AICD) contribuent aux courants aberrants des récepteurs.

Les illustrations présentes dans la figure sont libres de droit.

1. Référence

Age-dependent NMDA receptor function is regulated by the Amyloid Precursor Protein

Joana Rajão-Saraiva¹, Jade Dunot², Aurore Ribera², Mariana Temido-Ferreira¹, Joana E. Coelho¹, Svenja König³, Sébastien Moreno², Francisco J. Enguita¹, Michael Willem⁴, Stefan Kins³, Hélène Marie², Luísa V. Lopes¹ and Paula A. Pousinha². *Aging Cell*. 2023. E13778.
<https://doi.org/10.1111/accel.13778>

¹ Instituto de Medicina Molecular João Lobo Antunes, Faculdade de Medicina de Lisboa, Portugal

² Université Côte d'Azur, Centre National de la Recherche Scientifique (CNRS) UMR 7275, Institut de Pharmacologie Moléculaire et Cellulaire (IPMC), France

³ Division of Human Biology and Human Genetics, University of Kaiserslautern, Allemagne

⁴ Biomedical Center (BMC), Division of Metabolic Biochemistry, Faculty of Medicine, Ludwig-Maximilians-Universität München, Allemagne.



Université Côte d'Azur a été créée en janvier 2020 avec un statut d'Université expérimentale. Elle est lauréate du label national majeur d'initiative d'excellence "IDEX" qui la positionne parmi les 9 universités françaises "IDEX" intensives en recherche

et à fort rayonnement international. Structurée en composantes internes novatrices dont les responsabilités sont accrues pour une plus grande agilité, Université Côte d'Azur adosse l'ensemble de ses missions de formation et d'innovation à l'excellence de sa recherche. Son fort ancrage au territoire azuréen en fait l'un des moteurs de son modèle de croissance. Membre fondatrice de l'alliance européenne Ulysseus, porteuse de l'un des quatre Instituts Interdisciplinaires français d'Intelligence Artificielle (3IA) et dotée de partenariats majeurs avec les grands acteurs nationaux de la recherche, Université Côte d'Azur entend se placer parmi les meilleures universités européennes et consolider ainsi sa dimension internationale.

www.univ-cotedazur.fr



Le Centre national de la recherche scientifique est une institution publique de recherche parmi les plus reconnues et renommées au monde. Depuis plus de 80 ans, il répond à une exigence d'excellence au niveau de ses recrutements et développe des recherches pluri et inter disciplinaires sur tout le territoire, en Europe et à l'international. Orienté vers le bien commun, il contribue au progrès scientifique, économique, social et culturel de la France. Le CNRS, c'est avant tout 32 000 femmes et hommes et 200 métiers. Ses 1000

laboratoires, pour la plupart communs avec des universités, des écoles et d'autres organismes de recherche, représentent plus de 120 000 personnes ; ils font progresser les connaissances en explorant le vivant, la matière, l'Univers et le fonctionnement des sociétés humaines. Le lien étroit qu'il tisse entre ses activités de recherche et leur transfert vers la société fait de lui aujourd'hui un acteur clé de l'innovation. Le partenariat avec les entreprises est le socle de sa politique de valorisation. Il se décline notamment via près de 200 structures communes avec des acteurs industriels et par la création d'une centaine de start-up chaque année, témoignant du potentiel économique de ses travaux de recherche. Le CNRS rend accessible les travaux et les données de la recherche ; ce partage du savoir vise différents publics : communautés scientifiques, médias, décideurs, acteurs économiques et grand public.

www.cnrs.fr

Contacts presse :

Delphine Sanfilippo, Attachée de Presse

Université Côte d'Azur

07 86 84 98 13

com.presse@univ-cotedazur.fr