

► La maladie d'Alzheimer – une maladie neuro-dégénérative liée à l'âge entraînant une altération progressive des fonctions cognitives – se caractérise par une accumulation intracérébrale d'oligomères β -amyloïdes ($A\beta$) solubles, suivie d'une apparition d'enchevêtrements neurofibrillaires anormalement ubiquitynés – un processus associé à une inflammation chronique. La présence systématique d'inclusions ubiquitynées traduit une baisse d'activité du protéasome due (et concourant) à la présence d'oligomères $A\beta$ – un dysfonctionnement central dans l'étiologie de la maladie. L'implication du système ubiquitine-protéasome ouvre de nouvelles perspectives thérapeutiques tant préventives que curatives. ◀

La maladie d'Alzheimer

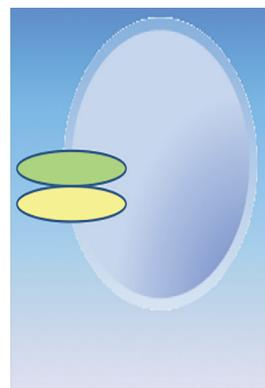
La maladie d'Alzheimer est une maladie neurodégénérative évolutive liée à l'âge entraînant une perte progressive des fonctions cognitives de l'individu (*i.e.*, mémoire, langage, raisonnement, etc.). Elle constitue un enjeu majeur de santé publique et touche un nombre croissant de personnes. Dans le monde, près de 50 millions de personnes présenteraient une maladie d'Alzheimer. Elles pourraient être 80 millions en 2040 et 115 millions en 2050. Près de 1,3 million de personnes seraient actuellement concernées en France, soit 2 % de la population générale (15 % des personnes âgées de 80 ans et plus).

L'évolution de la maladie comprend plusieurs stades : 1) le stade asymptomatique durant lequel aucun symptôme n'est détectable, en dépit de la présence de marqueurs biologiques ; 2) le stade prodromal durant lequel des symptômes subtils apparaissent, tels que des troubles de la mémoire, du comportement ou de l'humeur ; 3) le stade léger caractérisé par un déclin cognitif, des troubles de l'orientation temporelle et spatiale, un déficit d'attention ; 4) le stade modéré

Maladie d'Alzheimer, peptides β -amyloïdes et système ubiquitine-protéasome

Perspectives thérapeutiques

Philippe Yves Rémy Simon¹, Johanna Bus², Renaud David³



¹Recherche clinique, hôpital d'instruction des armées Sainte-Anne, 83800 Toulon, France.

²Communication, hôpital d'instruction des armées Sainte-Anne, 83800 Toulon, France.

³Centre hospitalier universitaire de Nice, hôpital Cimiez, 06000 Nice, France.
philippe-yves.simon@intradef.gouv.fr

caractérisé par des atteintes cognitives marquées, des difficultés d'expression et de compréhension ; et 5) le stade sévère caractérisé par une dépendance fonctionnelle et une perte d'autonomie – les manifestations biologiques pouvant apparaître parfois 20 ans avant le diagnostic clinique (au-delà de 65 ans, rarement avant).

Afin d'anticiper la survenue de la maladie, il convient de prendre en compte également l'apathie, un syndrome souvent confondu avec la dépression, caractérisé par un déficit de motivation associé à des manifestations comportementales, cognitives et émotionnelles¹ allant en s'amplifiant au fur et à mesure que le déclin cognitif se majore – la présence d'une apathie en phase prodromale traduisant un phénotype potentiellement plus sévère de la maladie. En moyenne, près de 60 % des patients présentant une maladie d'Alzheimer seraient concernés par l'apathie [1]. À ce jour, aucune molécule ne dispose en France d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) spécifique pour cette indication².

¹ Les traits caractéristiques de l'apathie sont un désintérêt pour l'environnement, un déficit d'attention, un repli social, une perte de réactivité émotionnelle et un défaut de motivation. D'autres symptômes plus tardifs, propres à la maladie d'Alzheimer, concernent essentiellement des troubles de l'orientation spatiale et temporelle et des déficits de mémoire de travail spatiale.

² Deux anticorps monoclonaux viennent de recevoir des autorisations de mise sur le marché par la Food and Drug Administration (FDA) aux États-Unis, bien qu'entourés de controverses quant à leurs efficacités et conduisant à des effets secondaires parfois sévères.

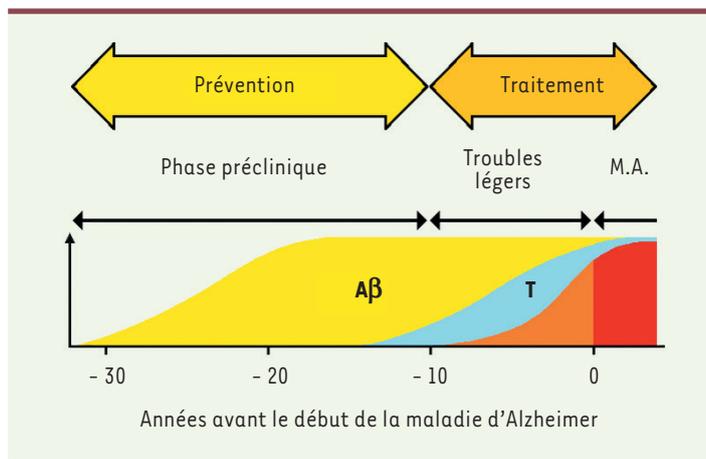


Figure 1. Mécanismes physiopathologiques de la maladie d'Alzheimer. La maladie d'Alzheimer (M.A.) débute près de vingt ans avant les premiers signes cliniques par l'accumulation dans le cortex de peptides β -amyloïdes ($A\beta$) (en jaune). Durant la période précédant le diagnostic, des enchevêtrements neurofibrillaires de protéines Tau anormalement phosphorylées et ubiquitinylées s'accumulent progressivement dans les neurones (en bleu), aboutissant à la dégénérescence de ces derniers (en orange). À terme, celle-là entraîne la mort des cellules nerveuses – un processus associé à une inflammation chronique se propageant de proche en proche (en rouge) (figure adaptée de [6]).

Les options thérapeutiques restent limitées, et cela d'autant que les troubles sont généralement diagnostiqués tardivement. Les médicaments ayant une AMM pour le traitement symptomatique de la maladie d'Alzheimer, des inhibiteurs de la cholinestérase (le donépézil, la galantamine, la rivastigmine) pour les formes légères à modérément sévères, et un anti-glutamate (la mémantine) pour les formes modérées à sévères, ont fait l'objet d'une réévaluation remettant en cause leur intérêt clinique, avec un rapport efficacité/effets indésirables faible [2]. Les essais cliniques de molécules, réalisés dans le cadre de la maladie d'Alzheimer, n'ont donné que peu de résultats (aucune différence avec le placebo pour 99 % d'entre elles), comme en attestent les revues systématiques d'essais cliniques régulièrement publiées sur le sujet [3]. Cette absence de résultats probants s'expliquerait par le fait que les modèles pré-cliniques utilisés jusqu'à présent n'étaient pas suffisamment représentatifs de la maladie humaine [4]. Ce constat remet en cause les paradigmes dominants actuels et conduit à envisager d'autres approches thérapeutiques.

Oligomères β -amyloïdes et synapses

Au niveau cellulaire, la maladie d'Alzheimer se caractérise par la formation d'agrégats de peptides β -amyloïdes 1-42 ($A\beta_{1-42}$), d'abord sous la forme d'oligomères globulaires solubles, dénommés ADDL (*A β -derived diffusible ligands*), puis de fibrilles insolubles, et, progressivement, par la présence d'enchevêtrements neurofibrillaires de protéines tau (*tubulin-associated unit*) anormalement phosphorylées et ubiquitinylées [4-7] (Figure 1), un processus associé à une inflammation chronique.

Il est maintenant clairement établi que les oligomères $A\beta_{1-42}$, via leur interaction extracellulaire avec les protéines membranaires PrP^C (*cellular prion protein*) présentes dans le système nerveux central, activent le récepteur métabotrope de type 5 (mGluR5), puis la kinase Fyn, responsable de l'hyperphosphorylation de la protéine tau, associée à la formation d'enchevêtrements de cette dernière³ et à une sensibilisation des synapses à l'excitotoxicité induite par le glutamate. Cette kinase est également responsable de la phosphorylation de récepteurs glutamatergiques de l'acide N-méthyl-D-aspartique (NMDA) à sous-unité NR2B (GluN2B) impliqués dans des processus de mémorisation et de plasticité synaptique (Figure 2), et de leur internalisation par endocytose ; la perte de signalisation qui s'ensuit est responsable de l'altération des capacités cognitives observée dans la maladie d'Alzheimer^{4,5} [8-18] (→).

La capacité d'antagonistes du NMDA, tels que le D-(-)-2-amino-5-phosphonovalérate, à bloquer l'internalisation d' $A\beta_{1-42}$ dans les neurones de l'hippocampe, et, consécutivement, l'activation microgliale et la hausse des concentrations en cathepsine D⁶, une enzyme capable de dégrader les peptides $A\beta$, a été également constatée, suggérant l'importance de ce récepteur et des concentrations intraneuronales de $A\beta_{1-42}$ dans l'évolution de la maladie [19-21]. Notons que l'endocytose $A\beta_{1-42}$ -dépendante des récepteurs NMDA et, par là-même, l'internalisation d' $A\beta_{1-42}$ dans les neurones de l'hippocampe, requièrent la présence de récepteurs nicotiques de l'acétylcholine α -7 ($\alpha 7nACh$). La liaison d'oligomères $A\beta_{1-42}$ à ces récepteurs s'accompagne d'une entrée de calcium (Ca^{2+}) qui active la protéine phosphatase 2B (PP2B, ou calcineurine). PP2B active à son tour la phosphatase STEP (*striatal-enriched tyrosine phosphatase*) puis l'endocytose clathrine-dépendante des récepteurs NMDA à sous-unité NR2B [10, 22-24]. L'implication de l'activation de STEP dans la déphosphorylation des sous-unités AR2 (GluA2) des récepteurs glutamatergiques de l'acide α -amino-3-hydroxy-5-méthyl-4-

(→) Voir la Nouvelle de A. Hippolyte et L. Vernis, m/s n° 11, novembre 2019, page 897

³ L'interaction pathologique Fyn-tau est en fait bidirectionnelle. Alors que la kinase Fyn, une fois activée, peut phosphoryler la protéine tau, la protéine tau phosphorylée présente à l'inverse une forte propension à se lier à la kinase Fyn, augmentant d'autant le risque que cette dernière soit ainsi acheminée dans les dendrites vers les récepteurs NMDA [16].

⁴ Chez la souris, le blocage pharmacologique de l'activité mGluR5 peut réduire la synaptotoxicité des oligomères $A\beta$ et prévenir les troubles cognitivo-mnésiques associés [18].

⁵ L'implication de Fyn en fait une cible pharmacologique d'intérêt. Des études sont en cours en ce sens.

⁶ Une hausse marquée des concentrations intraneuronales de cathepsine D et l'activation concomitante de la microglie – un acteur clé de la neuroinflammation – sont deux caractéristiques précoces de la maladie d'Alzheimer [19, 21]. L'activation microgliale apparaît au stade prodromal, avant même la symptomatologie clinique.

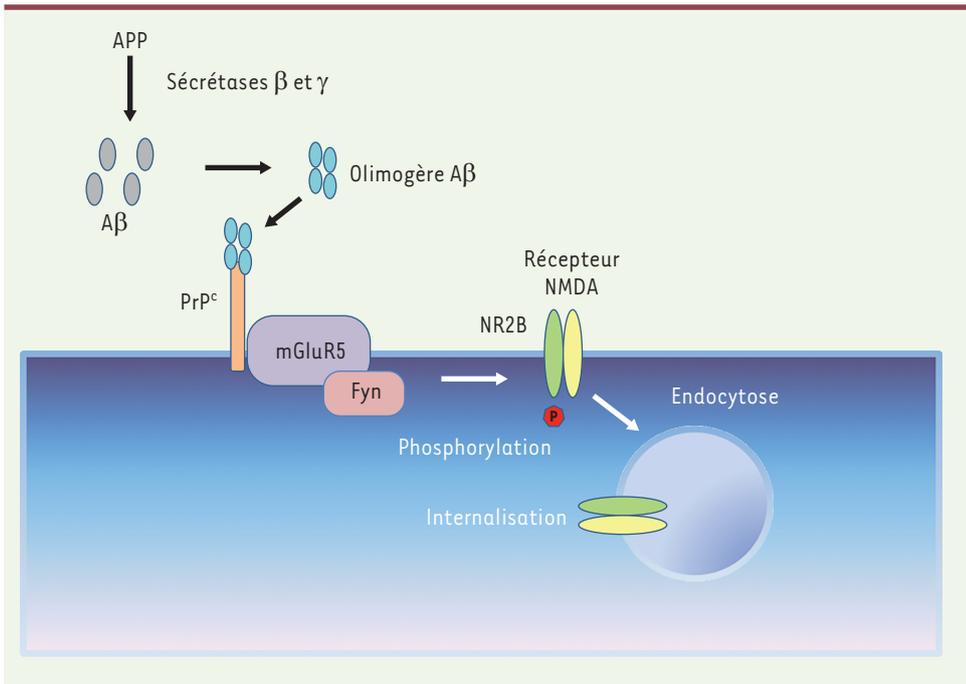


Figure 2. Internalisation de récepteurs neuronaux NMDA-NR2B en présence d'oligomères globulaires solubles Aβ.

Le clivage protéolytique de la protéine précurseur de l'amyloïde (APP) par les sécrétases β et γ conduit à la formation de monomères β-amyloïdes (Aβ). Libérés dans le milieu extracellulaire, ces monomères peuvent rapidement s'agréger pour former des oligomères neurotoxiques. Récepteur des oligomères globulaires solubles Aβ, la protéine membranaire PrP^c participe à leur toxicité par un mécanisme impliquant le récepteur métabotropique de type 5, mGluR5, et la phosphorylation par la tyrosine kinase

Fyn de la sous-unité NR2B (GluN2B) du récepteur N-méthyl-D-aspartate (NMDA), suivie de son internalisation par endocytose. Il s'ensuit une perte de signalisation à l'origine des altérations cognitives associées à la maladie d'Alzheimer (figure adaptée de [13]).

isoxazole-propionique (AMPA) et leur endocytose a également été montrée [25, 26].

Des mutations responsables de formes héréditaires de la maladie d'Alzheimer (qui représentent environ 1 % des cas) ont été identifiées, en particulier dans le gène codant le précurseur transmembranaire des peptides Aβ, APP (*amyloid precursor protein*), et dans les gènes codant les présénilines 1 (PS1) et 2 (PS2), deux sous-unités protéiques du complexe enzymatique γ-sécrétase impliqué, comme la β-sécrétase, dans le clivage amyloïdogénique de l'APP (Figure 3). Citons en particulier la double mutation « suédoise » K595N/M596L du précurseur amyloïde (APP^{swe}) entraînant une production accrue (environ six à huit fois) des peptides Aβ₁₋₄₀ et Aβ₁₋₄₂, sans que leur ratio n'en soit affecté, et la mutation PS1 M146V, qui favorise la formation d'Aβ₁₋₄₂ au détriment de l'Aβ₁₋₄₀, moins prompt à l'agrégation. Ces mutations, conjuguées, conduisent à une production anormale d'Aβ₁₋₄₂ [27, 28]. Ces altérations génétiques sont la base de modèles animaux transgéniques. Toutefois, dans les formes sporadiques de la maladie d'Alzheimer (soit la majorité des cas), il n'est généralement pas retrouvé de mutations dans les gènes considérés, ce qui suppose que d'autres mécanismes sont responsables de l'accumulation des oligomères globulaires solubles Aβ₁₋₄₂, notamment un défaut de dégradation/clairance (Figure 4) [6, 7], impliquant le système ubiquitine-protéasome.

Système ubiquitine-protéasome et oligomères β-amyloïdes

Le système ubiquitine-protéasome joue un rôle majeur dans le maintien de l'homéostasie protéique intracellulaire (par dégradation sélective des protéines à courte durée de vie, endommagées ou

mal conformées, préalablement ubiquitinylées⁷). Trois types de sous-unités (et leurs activités) catalytiques constitutives du protéasome standard⁸ sont impliqués, les sous-unités β1s (de type caspase), β2s (de type trypsine) et β5s (de type chymotrypsine). La présence systématique d'inclusions intraneuronales ubiquitinylées mais non dégradées, chez les patients présentant une maladie d'Alzheimer, révèle une baisse d'activité du protéasome standard due (et concourant) à la présence accrue d'oligomères globulaires solubles Aβ₁₋₄₂ dans les neurones, un dysfonctionnement central dans l'étiologie de la maladie [29-35].

Dans un modèle animal de la maladie d'Alzheimer (les souris Tg2576)⁹, un lien causal a été établi entre l'accumulation intraneuronale d'Aβ₁₋₄₂ et l'altération, dépendante de l'âge, de la fonction du protéasome dans l'hippocampe, avec, pour conséquence, l'apparition d'agrégats intracellulaires ubiquitinylés dus à l'inhibition, dose-dépendante, des activités trypsine, chymotrypsine et peptidyl-glutamyle du protéasome

⁷ Cette modification post-traductionnelle par l'ubiquitine permet la reconnaissance puis la destruction des protéines ainsi marquées par le complexe protéolytique du protéasome.

⁸ Les principaux complexes de protéasomes comprennent les protéasomes standards (sp), les immunoprotéasomes (IP) et les protéasomes hybrides (HP) qui se distinguent par la nature de leurs sous-unités catalytiques.

⁹ Les souris transgéniques APP^{swe} de type B6.SJL-Tg(APP^{swe})2576Kha (ou Tg2576) sont couramment utilisées dans les laboratoires pour l'étude de la maladie d'Alzheimer. Ces souris présentent de grandes quantités d'Aβ et développent avec l'âge des troubles mnésiques.

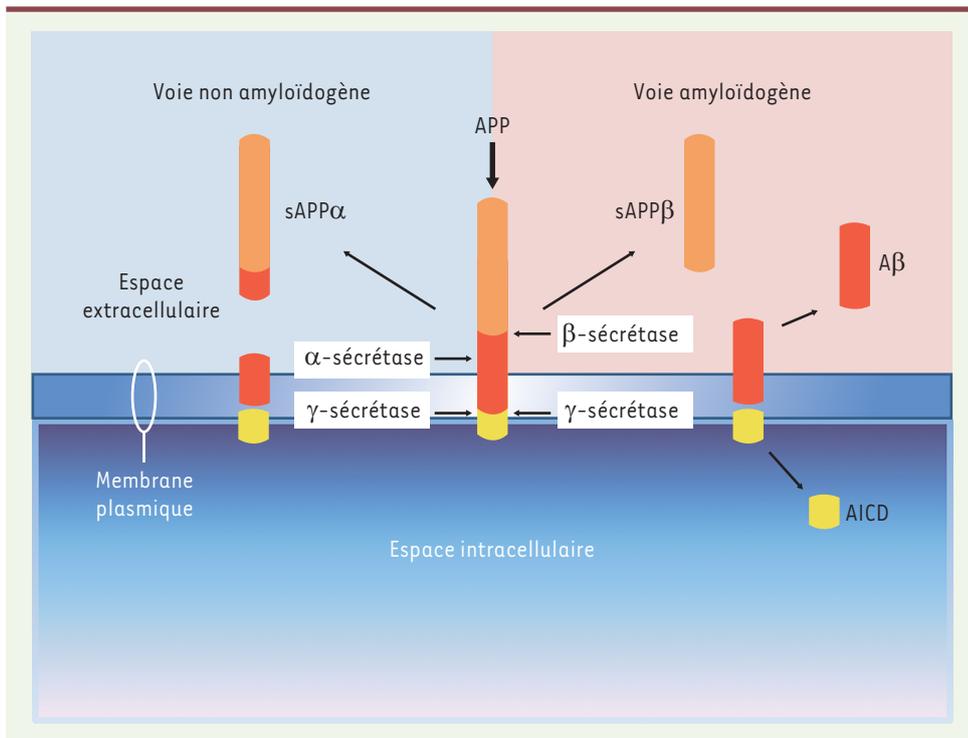


Figure 3. Voies de dégradation du précurseur amyloïde APP. Les peptides β -amyloïdes ($A\beta$) sont produits à partir de leur précurseur transmembranaire (APP) par la voie de clivage dite amyloïdogène impliquant la β -sécrétase, puis la γ -sécrétase. Outre le peptide $A\beta$ libéré dans l'espace extracellulaire, ce processus génère un fragment extracellulaire soluble (sAPP β) et un fragment correspondant au domaine intracellulaire de l'APP (AICD). Le peptide $A\beta$ peut présenter des tailles allant de 37 à 43 acides aminés. Toutefois, les deux formes majoritaires sont constituées de 40 et 42 acides aminés. Parallèlement, il existe une voie de clivage dite non amyloïdogène, impliquant l' α -

sécrétase, puis la γ -sécrétase. Considéré comme non pathogène car empêchant la production de peptides $A\beta$, ce processus génère un premier fragment extracellulaire soluble (sAPP α), puis un second tronqué, et enfin le fragment intracellulaire AICD, normalement rapidement dégradé.

par les oligomères $A\beta$ (et non par les monomères ou par les fibrilles) [32-34]. Dans plusieurs autres modèles animaux, mais également chez des sujets présentant la maladie, une activité STEP accrue, directement liée à l'inhibition de la fonction du protéasome, a été constatée, elle-même associée à une altération marquée du trafic des récepteurs glutamatergiques NMDA et AMPA aux synapses, et à la survenue de troubles cognitivo-mnésiques [22-26], faisant de STEP une cible thérapeutique potentielle dans le traitement des déficits cognitivo-mnésiques de la maladie d'Alzheimer.

L'existence de processus neuroinflammatoires est une constante dans la maladie d'Alzheimer, ce qui implique une activation persistante de l'immunoprotéasome, un variant du protéasome standard qui présente des propriétés protéolytiques différentes favorisant la production de peptides antigéniques immunogènes [36]. L'interféron (IFN)- γ induit le remplacement des sous-unités catalytiques du protéasome standard par les sous-unités β 1i (LMP2 [*low molecular mass polypeptide*], de type chymotrypsine), β 2i (MECL-1 [*multicatalytic endopeptidase complex-like*], de type trypsine) et β 5i (LMP7, de type chymotrypsine) propres à l'immunoprotéasome [36-38]. Ces sous-unités sont détectées dans le tissu cérébral de patients présentant des maladies neurodégénératives. C'est notamment le cas de la sous-unité β 1i (LMP2), bien plus exprimée au niveau cérébral (dans l'hippocampe) chez les patients présentant une maladie d'Alzheimer que chez des personnes du même âge [36, 38, 39]. Cet état dommageable est possiblement réversible puisque, dans le modèle des souris Tg2576, les fonctions

cognitives peuvent être restaurées par l'administration d'inhibiteurs bloquant sélectivement les sous-unités β 1i de l'immunoprotéasome, et donc l'activation gliale et les réponses inflammatoires associées [40, 41].

Des perspectives thérapeutiques préventives et curatives

L'implication du système ubiquitine-protéasome dans les processus physiopathologiques de la maladie d'Alzheimer ouvre des perspectives d'intervention thérapeutique. À cet égard, des stratégies combinant des inhibiteurs de l'immunoprotéasome, des activateurs du protéasome standard, et des modulateurs de l'agrégation des peptides $A\beta$, présentent un grand intérêt clinique. Des inhibiteurs de l'immunoprotéasome de type prodrogue, une molécule inactive qui, après administration, est convertie par l'organisme en médicament pharmacologiquement actif, spécifiquement dédiés au traitement de processus neuroinflammatoires dégénératifs¹⁰, sont en développement [42].

¹⁰ L'utilisation de prodrogues (ou promédicaments) spécifiquement activables uniquement au niveau de sites ciblés présente également l'avantage de réduire la survenue d'effets indésirables.

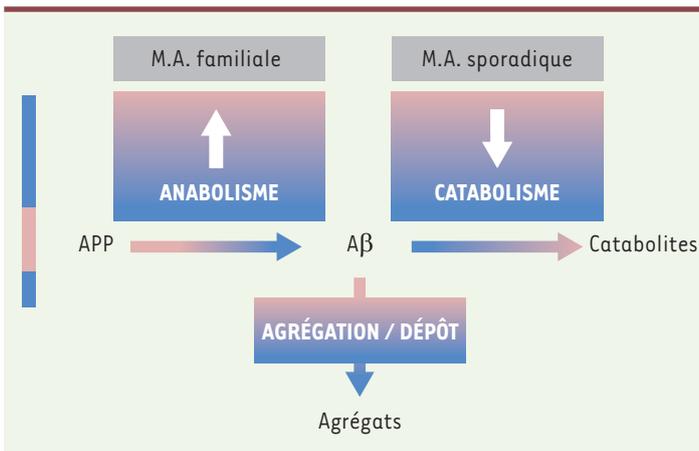


Figure 4. Perturbations de la protéostase cellulaire des peptides β -amyloïdes dans la maladie d'Alzheimer. L'équilibre entre l'anabolisme et le catabolisme des peptides β -amyloïdes ($A\beta$) détermine leurs concentrations. Dans les formes héréditaires de la maladie d'Alzheimer (M.A. familiale), les dépôts β -amyloïdes ($A\beta$) sont essentiellement dus à un accroissement de l'anabolisme. À l'inverse, dans les formes sporadiques de la maladie d'Alzheimer (M.A. sporadique), ces dépôts seraient principalement dus à une altération du catabolisme apparaissant avec l'âge (figure adaptée de [6, 7]).

Certaines molécules naturelles, telles que l'oleuropéine (un polyphénol d'olivier) et l'acide bétulinique (un triterpène de bouleau) sont au contraire connues pour activer le protéasome standard. Elles présentent des propriétés anti-oxydantes et anti-vieillesse [43-46]. L'oleuropéine aglycone (privée de glucose) inhibe l'agrégation des peptides amyloïdes $A\beta_{1-42}$ en oligomères solubles [47, 48]. Cette molécule présenterait donc un intérêt pour la prévention et le traitement de la maladie d'Alzheimer. C'est aussi le cas de l'acide bétulinique qui réduit la formation d'oligomères neurotoxiques [46]. L'administration de gallate d'épigallocatechine (un polyphénol de théier), un activateur de l' α -sécrétase et un inhibiteur des activités chymotrypsines du protéasome et de l'immunoprotéasome [49, 50], et celle de l'acide férulique (un composé phénolique d'origine végétale), un inhibiteur de la β -sécrétase et de l'agrégation des peptides amyloïdes $A\beta_{1-42}$ en oligomères solubles [51, 52], réduisent certains effets de la maladie d'Alzheimer (le déficit de mémoire de travail spatiale, par exemple) chez des souris génétiquement modifiées pour présenter les symptômes de la maladie (les souris B6.Cg-Tg(APP_{swe},PSEN1dE9)85Dbo/Mmjax)¹¹, mais cela reste à confirmer chez l'homme. Ces composés ont également montré des effets bénéfiques sur d'autres aspects de la maladie : la neuroinflammation, le stress oxydant et la synaptotoxicité des oligomères $A\beta_{1-42}$ [53, 54]. Il a en effet été mis en évidence, chez des souris APP/PS1 traitées par l'acide férulique, une réduction de l'activation de STEP et une amélioration des fonctions cognitives et comportementales [54]. L'administration

chronique d'acide férulique à ces mêmes souris prévient l'activation immunitaire induite par les peptides $A\beta_{1-42}$ et la production de radicaux libres et de cytokines inflammatoires [52, 55, 56].

Au niveau de l'hippocampe, les oligomères globulaires solubles ADDL induisent un défaut de signalisation de l'insuline, contribuant ainsi au développement d'une insulino-résistance centrale et de troubles métaboliques par dysfonction mitochondriale [57, 58]. L'administration de resvératrol, un polyphénol végétal qui présente des propriétés antioxydantes, anti-inflammatoires et neuroprotectrices, réduit l'agrégation des peptides amyloïdes $A\beta_{1-42}$ dans l'hippocampe de patients présentant une maladie d'Alzheimer et prévient le syndrome métabolique en activant la sirtuine régulatrice SIRT-1 (*silent information regulator-1*) [59]. Il protège par ailleurs l'intégrité de la barrière hématoencéphalique, altérée chez les patients [59].

Conclusion

La compréhension des mécanismes moléculaires et cellulaires impliqués dans le développement de la maladie d'Alzheimer et l'élaboration de stratégies d'intervention appropriées constituent le fondement d'approches thérapeutiques innovantes. L'implication du système ubiquitine-protéasome dans le processus physiopathologique de la maladie d'Alzheimer offre de nouvelles possibilités d'intervention thérapeutique. Des stratégies de traitement combinées, associant des inhibiteurs de l'immunoprotéasome, des activateurs du protéasome et des modulateurs de l'agrégation des peptides β -amyloïdes pourraient se révéler utiles à l'avenir pour prévenir et traiter la maladie d'Alzheimer. \diamond

SUMMARY

Alzheimer's disease, amyloid- β peptides and ubiquitin-proteasome system: Therapeutic perspectives

The Alzheimer's disease – an age-related neurodegenerative disorder leading to a progressive cognitive impairment – is characterized by an intracerebral accumulation of soluble β -amyloid ($A\beta$) oligomers, followed by the appearance of abnormally ubiquitinated neurofibrillary tangles – a process associated with a chronic inflammation. The systematic presence of ubiquitinated inclusions reflects a decrease in the proteasome activity due to (and contributing to) the presence of $A\beta$ oligomers – a central dysfunction in the etiology of the disease. The involvement of the ubiquitin-proteasome system opens new therapeutic perspectives for both prevention and treatment. \diamond

¹¹ Les souris transgéniques APP_{swe}/PS1 de type B6.Cg-Tg(APP_{swe},PSEN1dE9)85Dbo/Mmjax, exprimant à la fois une APP chimérique souris/humaine (Mo / Hu APP 695swe) et une PS1 humaine mutante (PS1-dE9), sont couramment utilisées dans les laboratoires pour l'étude de la maladie d'Alzheimer.

REMERCIEMENTS

Les auteurs tiennent particulièrement à remercier les réviseurs anonymes pour leurs remarques et suggestions constructives. Les analyses et conclusions présentées sont celles des auteurs et ne reflètent pas nécessairement les avis de l'institution à laquelle ils appartiennent.

LIENS D'INTÉRÊT

Les auteurs déclarent n'avoir aucun lien d'intérêt concernant les données publiées dans cet article.

RÉFÉRENCES

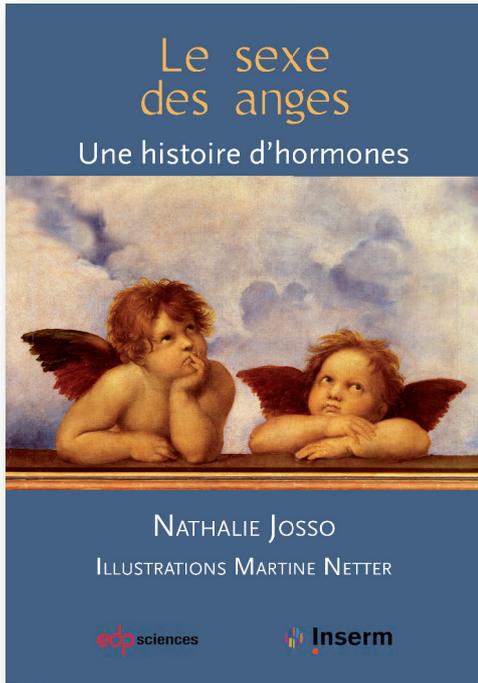
1. Haute Autorité de Santé (HAS). Maladie d'Alzheimer et maladies apparentées : diagnostic et prise en charge de l'apathie. Recommandations (juillet 2014), disponible sur has-sante.fr.
2. Haute Autorité de Santé (HAS). Avis de la commission de la transparence du 19 octobre 2016 (CT-15053, CT-15067, CT-15049 et CT-12743/15059), disponible sur has-sante.fr.
3. Cummings J, Feldman HH, Scheltens P. The "rights" of precision drug development for Alzheimer's disease. *Alzheimers Res Ther* 2019 ; 11 : 76.
4. Audrain M, Souchet B, Alves S, et al. β APP Processing drives gradual tau pathology in an age-dependent amyloid rat model of Alzheimer's disease. *Cereb Cortex* 2018 ; 28 : 3976-93.
5. Renner M, Lacor PN, Velasco PT, et al. Deleterious effects of amyloid beta oligomers acting as an extracellular scaffold for mGluR5. *Neuron* 2010 ; 66 : 739-54.
6. Sasaguri H, Nilsson P, Hashimoto S, et al. APP mouse models for Alzheimer's disease preclinical studies. *EMBO J* 2017 ; 36 : 2473-87.
7. Saido TC, Iwata N. Metabolism of amyloid β peptide and pathogenesis of Alzheimer's disease: towards presymptomatic diagnosis, prevention and therapy. *Neurosci Res* 2006 ; 54 : 235-53.
8. Haas LT, Salazar SV, Kostylev MA, et al. Metabotropic glutamate receptor 5 couples cellular prion protein to intracellular signalling in Alzheimer's disease. *Brain* 2016 ; 139 : 526-46.
9. Ittner LM, Ke YD, Delerue F, et al. Dendritic function of tau mediates amyloid-beta toxicity in Alzheimer's disease mouse models. *Cell* 2010 ; 142 : 387-97.
10. Snyder EM, Nong Y, Almeida CG, et al. Regulation of NMDA receptor trafficking by amyloid-beta. *Nat Neurosci* 2005 ; 8 : 1051-8.
11. Um JW, Nygaard HB, Heiss JK, et al. Alzheimer amyloid- β oligomer bound to postsynaptic prion protein activates Fyn to impair neurons. *Nat Neurosci* 2012 ; 15 : 1227-35.
12. Um JW, Kaufman AC, Kostylev M, et al. Metabotropic glutamate receptor 5 is a coreceptor for Alzheimer $\alpha\beta$ oligomer bound to cellular prion protein. *Neuron* 2013 ; 79 : 887-902.
13. Um JW, Strittmatter SM. Amyloid- β induced signaling by cellular prion protein and Fyn kinase in Alzheimer disease. *Prion* 2013 ; 7 : 37-41.
14. Larson M, Sherman MA, Amar F, et al. The complex PrP(c)-Fyn couples human oligomeric $\alpha\beta$ with pathological tau changes in Alzheimer's disease. *J Neurosci* 2012 ; 32 : 16857-71.
15. Ittner LM, Götz J. Amyloid- β and tau – a toxic pas de deux in Alzheimer's disease. *Nat Rev Neurosci* 2011 ; 12 : 65-72.
16. Mondragón-Rodríguez S, Trillaud-Doppia E, Dudilot A, et al. Interaction of endogenous tau protein with synaptic proteins is regulated by N-methyl-D-aspartate receptor-dependent tau phosphorylation. *J Biol Chem* 2012 ; 287 : 32040-53.
17. Hippolyte A, Vernis L. Les peptides D-énantiomériques pourraient représenter une nouvelle piste thérapeutique dans la maladie d'Alzheimer. *Med Sci (Paris)* 2019 ; 35 : 897-900.
18. Hamilton A, Vasefi M, Vander Tuin C, et al. Chronic pharmacological mGluR5 inhibition prevents cognitive impairment and reduces pathogenesis in an Alzheimer disease mouse model. *Cell Rep* 2016 ; 15 : 1859-1865.
19. Bi X, Gall CM, Zhou J, et al. Uptake and pathogenic effects of amyloid beta peptide 1-42 are enhanced by integrin antagonists and blocked by NMDA receptor antagonists. *Neuroscience* 2002 ; 112 : 827-40.
20. LaFerla FM, Green KN, Oddo S. Intracellular amyloid- β in Alzheimer's disease. *Nat Rev Neurosci* 2007 ; 8 : 499-509.
21. Suire CN, Abdul-Hay SO, Sahara T, et al. Cathepsin D regulates cerebral $\alpha\beta$ 42/40 ratios via differential degradation of $\alpha\beta$ 42 and $\alpha\beta$ 40. *Alzheimers Res Ther* 2020 ; 12 : 80.
22. Kurup P, Zhang Y, Venkitaramani DV, et al. The role of STEP in Alzheimer's disease. *Channels (Austin)*. 2010 ; 4 : 347-50.
23. Kurup P, Zhang Y, Xu J, et al. $\alpha\beta$ -mediated NMDA receptor endocytosis in Alzheimer's disease involves ubiquitination of the tyrosine phosphatase STEP₆₁. *J Neurosci* 2010 ; 30 : 5948-57.
24. Zhang Y, Kurup P, Xu J, et al. Genetic reduction of striatal-enriched tyrosine phosphatase (STEP) reverses cognitive and cellular deficits in an Alzheimer's disease mouse model. *Proc Natl Acad Sci USA* 2010 ; 107 : 19014-9.
25. Zhang Y, Venkitaramani DV, Gladding CM, et al. The tyrosine phosphatase STEP mediates AMPA receptor endocytosis after metabotropic glutamate receptor stimulation. *J Neurosci* 2008 ; 28 : 10561-6.
26. Zhang Y, Kurup P, Xu J, et al. Reduced levels of the tyrosine phosphatase STEP block β amyloid-mediated GluA1/GluA2 receptor internalization. *J Neurochem* 2011 ; 119 : 664-72.
27. Haass C, Lemere CA, Capell A, et al. The Swedish mutation causes early-onset Alzheimer's disease by beta-secretase cleavage within the secretory pathway. *Nat Med* 1995 ; 1 : 1291-6.
28. Mullan M, Crawford F, Axelman K, et al. A pathogenic mutation for probable Alzheimer's disease in the APP gene at the N-terminus of beta-amyloid. *Nat Genet* 1992 ; 1 : 345-7.
29. Cecarini V, Bonfili L, Amici M, et al. Amyloid peptides in different assembly states and related effects on isolated and cellular proteasomes. *Brain Res* 2008 ; 1209 : 8-18.
30. Dahlmann B. Role of proteasomes in disease. *BMC Biochem* 2007 ; 8 : S3.
31. Lopez Salom M, Pasquini L, Besio Moreno M, et al. Relationship between beta-amyloid degradation and the 26S proteasome in neural cells. *Exp Neurol* 2003 ; 180 : 131-143.
32. Oh S, Hong HS, Hwang E, et al. Amyloid peptide attenuates the proteasome activity in neuronal cells. *Mech Ageing Dev* 2005 ; 126 : 1292-99.
33. Tseng BP, Green KN, Chan JL, et al. $\alpha\beta$ inhibits the proteasome and enhances amyloid and tau accumulation. *Neurobiol Aging* 2008 ; 29(11) : 1607-18.
34. Oddo, 2008. The ubiquitin-proteasome system in Alzheimer's disease. *J Cell Mol Med* 2008 ; 12 : 363-73.
35. Zhao X, Yang J. Amyloid- β peptide is a substrate of the human 20S proteasome. *ACS Chem Neurosci* 2010 ; 1 : 655-60.
36. Orre M, Kamphuis W, Dooves S, et al. Reactive glia show increased immunoproteasome activity in Alzheimer's disease. *Brain* 2013 ; 136 : 1415-31.
37. Piccinini M, Mostert M, Croce S, et al. Interferon-gamma-inducible subunits are incorporated in human brain 20S proteasome. *J Neuroimmunol* 2003 ; 135 : 135-40.
38. Wagner LK, Gilling KE, Schormann E, et al. Immunoproteasome deficiency alters microglial cytokine response and improves cognitive deficits in Alzheimer's disease-like APPPS1 mice. *Acta Neuropathol Commun* 2017 ; 5 : 52.
39. Mishto M, Bellavista E, Santoro A, et al. Immunoproteasome and LMP2 polymorphism in aged and Alzheimer's disease brains. *Neurobiol Aging* 2006 ; 27 : 54-66.
40. Yeo IJ, Lee MJ, Baek A, et al. A dual inhibitor of the proteasome catalytic subunits LMP2 and Y attenuates disease progression in mouse models of Alzheimer's disease. *Sci Rep* 2019 ; 9 : 18393.
41. Bhattarai D, Lee MJ, Baek A, et al. LMP2 inhibitors as a potential treatment for Alzheimer's disease. *J Med Chem* 2020 ; 63 : 3763-3783.
42. Simon PYR, Oreal H, Audran G, et al. Proteasome inhibiting β -lactam prodrugs useful for the treatment of cancer and neurodegenerative disorders. Brevet US 11 053 249 B2.
43. Katsiki M, Chondrogianni N, Chinou I, et al. The olive constituent oleuropein exhibits proteasome stimulatory properties in vitro and confers life span extension of human embryonic fibroblasts. *Rejuvenation Res* 2007 ; 10 : 157-172.
44. Chondrogianni N, Gonos ES. Proteasome activation as a novel antiaging strategy. *IUBMB Life* 2008 ; 60 : 651-5.
45. Huang L, Chen CH. Proteasome regulators: activators and inhibitors. *Curr Med Chem* 2009 ; 16 : 931-9.
46. Navabi SP, Sarkaki A, Mansouri E, et al. The effects of betulinic acid on neurobehavioral activity, electrophysiology and histological changes in an animal model of the Alzheimer's disease. *Behav Brain Res* 2018 ; 337 : 99-106.
47. Rigacci S, Guidotti V, Bucciattini M, et al. $\alpha\beta$ (1-42) aggregates into non-toxic amyloid assemblies in the presence of the natural polyphenol oleuropein aglycon. *Curr Alzheimer Res* 2011 ; 8 : 841-52.
48. Leri M, Natalello A, Bruzzone E, et al. Oleuropein aglycone and hydroxytyrosol interfere differently with toxic $\alpha\beta$ ₁₋₄₂ aggregation. *Food Chem Toxicol* 2019 ; 129 : 1-12.
49. Nam S, Smith DM, Dou QP. Ester bond-containing tea polyphenols potently inhibit proteasome activity in vitro and in vivo. *J Biol Chem* 2001 ; 276 : 13322-30.
50. Pettinari A, Amici M, Cuccioloni M, et al. Effect of polyphenolic compounds on the proteolytic activities of constitutive and immuno-proteasomes. *Antioxid Redox Signal* 2006 ; 8 : 121-9.
51. Cui L, Zhang Y, Cao H, et al. Ferulic acid inhibits the transition of amyloid- β 42 monomers to oligomers but accelerates the transition from oligomers to fibrils. *J Alzheimers Dis* 2013 ; 37 : 19-28.
52. Sgarbossa A, Giacomazza D, di Carlo M. Ferulic acid: a hope for Alzheimer's disease therapy from plants. *Nutrients* 2015 ; 7 : 5764-82.
53. Mori T, Koyama N, Tan J, et al. Combined treatment with the phenolics (-)-epigallocatechin-3-gallate and ferulic acid improves cognition and reduces Alzheimer-like pathology in mice. *J Biol Chem* 2019 ; 294 : 2714-31.
54. Mahaman YAR, Huang F, Salissou MTM, et al. Ferulic acid improves synaptic plasticity and cognitive impairments by alleviating the PP2B/DARPP-32/PP1 axis-mediated STEP increase and $\alpha\beta$ burden in Alzheimer's disease. *Neurotherapeutics*. 2023. doi: 10.1007/s13311-023-01356-6.

RÉFÉRENCES

55. Cho JY, Kim HS, Kim DH, et al. Inhibitory effects of long-term administration of ferulic acid on astrocyte activation induced by intracerebroventricular injection of beta-amyloid peptide (1-42) in mice. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2005 ; 29 : 901-7.
56. Yan JJ, Jung JS, Kim TK, et al. Protective effects of ferulic acid in amyloid precursor protein plus presenilin-1 transgenic mouse model of Alzheimer disease. *Biol Pharm Bull* 2013 ; 36 : 140-3.
57. De Felice FG, Vieira MN, Bomfim TR, et al. Protection of synapses against Alzheimer's-linked toxins: insulin signaling prevents the pathogenic binding of Abeta oligomers. *Proc Natl Acad Sci USA* 2009 ; 106 : 1971-6.

58. Rani V, Deshmukh R, Jaswal P, et al. Alzheimer's disease: Is this a brain specific diabetic condition? *Physiol Behav* 2016 ; 164 : 259-67.
59. Gomes BAQ, Silva JPB, Romero CFR, et al. Neuroprotective mechanisms of resveratrol in Alzheimer's disease: Role of SIRT1. *Oxid Med Cell Longev* 2018 ; 2018 : 8152373.

TIRÉS À PART
P.Y.R. Simon



ISBN : 978-2-7598-2080-1

142 pages

20 €

Ce livre est l'histoire d'un parcours qui a mené à la caractérisation de l'hormone anti-müllérienne, l'AMH, hormone indispensable à la différenciation des sexes. Sans l'AMH, les filles n'auraient pas le monopole de l'utérus !

Substance testiculaire mystérieuse il y a cinquante ans, elle est aujourd'hui largement utilisée en endocrinologie pédiatrique et surtout en gynécologie pour évaluer les chances de fertilité féminine.

Nathalie Josso raconte, avec une clarté agrémentée d'une forte dose d'humour, les aléas de cette recherche, réussie à force de détermination, d'imagination et de hasards heureux. Son équipe a su attirer des collaborations du monde entier sans négliger pour autant le soutien inattendu d'un ouvrier de l'abattoir de la Villette, de la lapine Céleste et d'une bande de petits kangourous.

Ce témoignage, extrêmement accessible, devrait donner à de jeunes étudiants le goût et l'envie de la recherche.

Pédiatre de formation, Nathalie Josso s'est très vite orientée vers la différenciation sexuelle fœtale, menant de front une activité médicale en endocrinologie pédiatrique et des recherches fondamentales centrées sur l'hormone anti-Müllérienne. Entrée à l'Inserm peu d'années après la fin de son internat, elle y a réuni une équipe jeune et enthousiaste qui, d'abord à l'Ecole Normale Supérieure, puis à l'Université Paris-Sud, a permis à la France de conserver une place de leader dans le domaine de l'hormone découverte par Alfred Jost. Le Prix Andrea Prader, le Prix du Rayonnement Français et le Märta Philipson Award (Hôpital Karolinska de Stockholm) ont récompensé le travail de son groupe. Actuellement, Nathalie Josso partage son temps entre le laboratoire, la musique et les roses de son jardin.

BON DE COMMANDE

À retourner à EDP Sciences, 17 avenue du Hoggar, 91944 Les Ulis Cedex, France

Tél. : 01 69 18 75 75 - E-mail : françois.flori@edpsciences.org

NOM : Prénom :

Adresse :

Code postal : Ville :

Pays :

Fonction :

Je souhaite recevoir

Le sexe des anges : 20 € + 3 € de port = 23 € TTC

en exemplaire, soit un total de €

Par chèque, à l'ordre de EDP Sciences

Par carte bancaire : Visa Eurocard/Mastercard

Carte n° | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

Date d'expiration : | | | | | | | | N° de contrôle au dos de la carte : | | | | | | | | Signature :