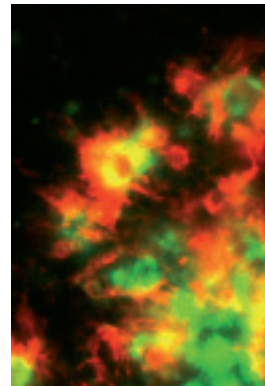


> La maladie d'Alzheimer (MA) se caractérise par une perte progressive de la mémoire et des fonctions cognitives. Dans les étapes précoces de la MA, on observe une accumulation progressive d'oligomères solubles de peptides β -amyloïdes ($A\beta$) dans le cerveau. Des études réalisées chez l'homme et sur des modèles transgéniques murins de la MA établissent des corrélations entre le taux cortical de $A\beta$ et les altérations de la mémoire, et démontrent que la plasticité synaptique dans l'hippocampe, un substrat neuronal de la mémoire, est altérée par les $A\beta$. Cette revue fait le point sur ce domaine de recherche relativement peu développé en France qui essaie de comprendre comment l'exposition chronique à un taux élevé d' $A\beta$ affecte la structure, la fonction et la plasticité des synapses. <

La maladie d'Alzheimer (MA) se caractérise par une perte progressive des fonctions cognitives et intellectuelles et constitue la principale cause de démence chez la personne âgée. Sur le plan neuroanatomique, la MA est définie par l'existence anormale de plaques correspondant à l'accumulation extracellulaire d'un peptide dit « β -amyloïde » et d'amas de dégénérescences neurofibrillaires dus à la protéine Tau hyperphosphorylée. Le rôle majeur du peptide β -amyloïde dans le développement de la MA et son dépôt sous forme de plaques ont été largement documentés chez l'homme. Cependant, il n'a pas été possible d'établir une corrélation entre la sévérité des déficits cognitifs chez les patients atteints et le nombre de plaques amyloïdes détectées sur le cerveau *post-mortem*. Au moins dans les premières étapes du développement de la MA, ce serait plutôt l'accumulation progressive d'oligomères solubles de peptides β -amyloïdes dans le cerveau qui serait neurotoxique [1, 2]. Une meilleure connaissance des mécanismes moléculaires et cellulaires expliquant la neurotoxicité des oligomères de peptide $A\beta$ est indispensable pour le développement de thérapies efficaces à un stade précoce de la MA. En particulier, la question

Maladie d'Alzheimer, peptide β -amyloïde et synapses

Agnès Hémar, Christophe Mulle



Institut interdisciplinaire de neurosciences, Université de Bordeaux, CNRS UMR 5297, 33077 Bordeaux Cedex, France. mulle@u-bordeaux2.fr ahemar@u-bordeaux2.fr

se pose du lien entre accumulation de peptides β -amyloïdes solubles et détérioration précoce et irréversible de la mémoire.

Les mécanismes élémentaires de l'apprentissage et de la mémoire reposent sur les synapses et leur très grande capacité de plasticité structurale et fonctionnelle, d'où l'hypothèse que les synapses sont les premiers éléments affectés par la toxicité des oligomères de peptides β -amyloïdes. Il semble que la perte de synapses constitue un bien meilleur index du déclin cognitif que le nombre ou la taille des plaques amyloïdes, en particulier au début du développement de la pathologie [3, 4]. Une analyse morphométrique quantitative en microscopie électronique a révélé une diminution d'environ 25 % de la densité des synapses dans les régions corticales de malades, dans les premières années de développement des symptômes. Le degré de déclin cognitif est corrélé à une diminution de la quantité de protéines présynaptiques, comme la synaptophysine [5]. La prévention et le traitement de la maladie d'Alzheimer nécessitent une meilleure connaissance des processus qui conduisent au dysfonctionnement synaptique durant les phases précoces de la maladie, bien avant les phénomènes neurodégénératifs caractéristiques des dernières phases de la MA.

Protéine APP et peptide β -amyloïde

Le peptide β -amyloïde ($A\beta$) est issu du clivage d'une protéine membranaire, l'APP (*amyloid precursor protein*). Ce clivage dit « amyloïdogénique » est réalisé en deux étapes par les enzymes β - et γ -sécrétases (Figure 1). Les mutations les plus fréquentes observées dans les formes familiales de la MA (qui représentent moins de 10 % des cas de MA) touchent les gènes codant pour APP ou pour les présénilines (PSEN1 et PSEN2), qui participent au complexe γ -sécrétase [6]. Le clivage de l'APP successivement par les β - et γ -sécrétases produit

des peptides de taille variable, dont les principaux sont les peptides A β 40 et A β 42. Les peptides amyloïdes peuvent se présenter sous forme d'assemblées oligomériques de taille et de solubilité variables, chaque oligomère présentant potentiellement un caractère toxique entraînant un dysfonctionnement synaptique et la mort neuronale. *In vivo*, A β 42 a une forte propension à s'auto-agréger, ce qui lui confère une forte pathogénicité [7]. Le taux de peptide β -amyloïde dans le milieu extracellulaire peut être augmenté par une production accrue ou par une réduction de la clairance. Les mutations des PSEN1 et PSEN2 et de l'APP dans les formes familiales de la MA s'accompagnent d'un accroissement du niveau relatif de peptide A β 42/A β 40, et c'est plutôt ce niveau relatif qui serait indicatif de la pathogénicité des peptides β -amyloïdes. Il existe une voie concurrente de clivage de l'APP, dite non amyloïdogénique, qui fait intervenir une α -sécrétase. Cette enzyme clive dans la région correspondant au peptide β -amyloïde, prévenant la formation des peptides β -amyloïdes [8]. Au-delà du rôle de l'APP comme précurseur de peptides intervenant dans la MA, APP a une action physiologique neurotrophique et synaptogénique, soit comme protéine transmembranaire, soit par les fragments de clivage (CTF, *C-terminal fragment* et APPs) (Figure 1) [9, 10]. Ces fragments de clivage ont encore été très peu étudiés, même si le fragment CTF semble avoir lui-même un rôle pathologique [11].

Le lien étant établi entre niveaux de peptides β -amyloïdes et déclin cognitif, la question se pose des mécanismes par lesquels les oligomères A β solubles affectent la mémoire. Deux types d'approches expérimentales ont été utilisées depuis plus d'une décennie. La première approche consiste à étudier les effets aigus d'injections ou d'applications de peptides mono- ou oligomériques, soit synthétiques, soit naturels et issus de cerveaux de patients atteints de MA [12], par des approches cellulaires, électrophysiologiques et comportementales. La deuxième approche fait appel à des lignées de souris transgéniques qui surexpriment une des formes mutées d'APP ou de PSEN1 correspondant aux formes familiales de la MA, ou encore combinant les deux types de mutations. Ces mutations induisent une augmentation des oligomères A β solubles dans le cerveau et offrent la possibilité d'étudier les effets d'un niveau chronique élevé des peptides β -amyloïdes [13]. Il est à noter que les études utilisant les souris transgéniques se sont centrées sur des effets toxiques de type gain de fonction, bien que l'altération des fonctions physiologiques des protéines APP ou PSEN1 puisse aussi contribuer à la pathologie.

Peptides β -amyloïdes et déficits mnésiques dans des modèles animaux

Les transgènes humains qui contiennent les mutations associées à la MA répliquent seulement une partie des aspects de la MA lorsqu'ils sont exprimés chez la souris. Cependant, ces modèles semblent reproduire assez fidèlement les aspects précoces du déclin cognitif. À ce titre, ce sont d'excellents modèles pour comprendre le lien entre peptides β -amyloïdes, dysfonctionnement synaptique et mémoire. Si l'on prend l'exemple des souris qui surexpriment la mutation « suédoise » de l'APP (Tg2576), celles-ci présentent dès 6 mois des déficits

cognitifs et une augmentation de niveau de A β , puis les plaques amyloïdes apparaissent vers 9 à 12 mois [14]. Les capacités d'apprentissage spatial des souris transgéniques âgées de 6 mois sont réduites dans des tests comme la piscine de Morris où les souris doivent retrouver une plateforme immergée en utilisant des repères spatiaux, déficits qui sont observés couramment lorsqu'existent des lésions hippocampiques. De nombreux travaux ont confirmé ces résultats dans différents modèles de souris transgéniques [13] et ont proposé que l'augmentation du niveau d'oligomères A β était la cause du déficit cognitif précoce. À l'appui de cette hypothèse, l'injection intracérébroventriculaire, chez des rats sains, d'oligomères A β purifiés à partir de cerveaux de souris transgéniques ou d'oligomères synthétiques affecte l'apprentissage spatial [15], la reconnaissance d'objets [16] ou la mémoire à court terme [17]. La surabondance de A β pourrait en fait accélérer le processus naturel de vieillissement cognitif chez la souris [13]. Il est intéressant de noter que les déficits cognitifs dus à une accumulation d'oligomères A β peuvent être prévenus ou atténués par une immunisation avec un anticorps anti-A β qui réduit le niveau de A β (voir [18] pour revue). Ces résultats positifs de l'immunisation obtenus dans les modèles transgéniques ont ensuite promu des essais cliniques testant cette forme de thérapie chez l'homme [19].

Peptide amyloïde et synapses

Comment les oligomères A β induisent-ils un déclin cognitif ? De manière un peu schématique, la plasticité synaptique, et plus particulièrement la potentialisation à long terme (PLT) de la transmission synaptique, est considérée comme le corrélât de l'apprentissage et de la mémoire. La PLT peut être induite par une stimulation à haute fréquence des voies afférentes glutamatergiques. L'enregistrement de potentiels de champ synaptiques dans CA1 (une région de l'hippocampe) et dans le gyrus denté a démontré une altération du maintien à long terme de la PLT dans l'hippocampe de souris transgéniques [20, 21] ou après injection intracérébrale d'oligomères de A β [12], bien que ce résultat soit quelque peu discuté [22]. Il est probable que l'altération de la fonction synaptique aille au-delà d'une altération de cette forme conventionnelle de plasticité synaptique. En particulier, les réseaux hippocampiques pourraient devenir hyperexcitables chez les souris transgéniques par des mécanismes de compensation qui affectent les synapses inhibitrices GABAergiques [2]. Ces souris présentent une plus forte susceptibilité au déclenchement de crises épileptiques, ce qui est à mettre en rapport

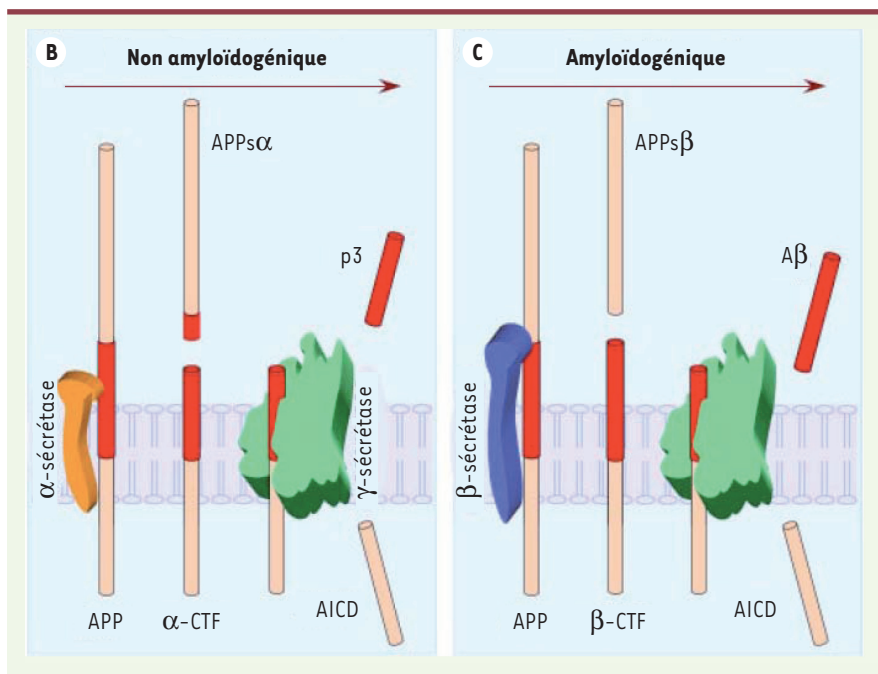


Figure 1. Métabolisme de l'APP β . La voie non amyloïdogénique implique le clivage par l' α -sécrétase à l'intérieur du peptide β -amyloïde (A β). Cette voie empêche la formation de A β , libère un fragment soluble APPs α et produit un fragment transmembranaire α -CTF. La voie amyloïdogénique implique le clivage par la β -sécrétase. Cette enzyme libère un fragment soluble APPs β et produit un fragment transmembranaire β -CTF qui porte le peptide A β . Le γ -sécrétase clive ensuite les CTF produits par les deux voies, libérant le peptide p3 à partir de α -CTF et le peptide A β à partir de β -CTF. Le domaine intracellulaire d'APP est alors libéré. La position du clivage par la γ -sécrétase détermine la longueur de l'A β (adapté de [10]).

avec la pathologie chez l'homme (revues dans [23]). Des études plus récentes montrent que des souris possédant une mutation de l'APP et une mutation de la PS1 (PSEN1) présentent une inhibition des courants synaptiques glutamatergiques par un processus d'homéostasie synaptique qui s'accompagne d'une diminution de la densité synaptique des récepteurs AMPA (récepteurs du glutamate) [24]. De manière intéressante, cette inhibition de la transmission synaptique pourrait faire intervenir un mécanisme similaire à celui de la dépression synaptique à long terme (DLT), autre facette de la plasticité synaptique [17, 25]. La DLT s'explique par une diminution de récepteurs de type AMPA dans les synapses, par un mécanisme d'endocytose régulé par les récepteurs métabotropiques du glutamate de groupe I ou les récepteurs NMDA. Les oligomères A β affectent aussi l'expression de récepteurs NMDA à la surface des neurones [26] et facilitent la DLT, bien que les données à ce sujet soient contradictoires [25]. Les oligomères A β pourraient en fait induire une dépression synaptique en perturbant la recapture de glutamate dans la synapse et en promouvant l'activation de récepteurs NMDA extrasynaptiques [27]. Ces études concernent des effets à relativement court terme d'une augmentation de la concentration de peptide A β , et il semble nécessaire de réévaluer cette question dans des conditions d'augmentation chronique du taux de peptide A β plus proches de la pathologie.

En conditions physiologiques, la DLT est associée à une contraction ou à une perte des épines dendritiques constituant le compartiment post-synaptique de la majorité des synapses excitatrices. Le remodelage des épines dendritiques et la formation de nouvelles synapses, même chez l'adulte, sont des processus qui dépendent de l'activité neuronale et qui participent à l'encodage d'informations. Une perte ou une altération des épines dendritiques est une caractéristique morphologique du cerveau *post-mortem* de malades atteints de la MA, et elle survient chez les souris transgéniques modèles de cette maladie bien avant la perte des neurones (pour revue [5]). L'induction d'une forme de DLT de la transmission synaptique par A β et la réduction des épines dendritiques pourraient donc partager la même voie de signalisation, faisant intervenir les récepteurs du glutamate de type NMDA et de type métabotropique.

Les mécanismes moléculaires par lesquels A β affecte la transmission synaptique restent très mal connus.

Sur des neurones en culture, des oligomères synthétiques de A β se lient sur des sites synaptiques et déclenchent un processus pathologique qui se traduit par un changement de morphologie des épines dendritiques et une perte de récepteurs NMDA [28]. Des études biochimiques indiquent une interaction directe de A β avec les récepteurs de l'acétylcholine (récepteurs nicotiques $\alpha 7$) [29], et potentiellement les récepteurs du glutamate (NMDA et mGluR) [30]. Il apparaît clairement que les oligomères A β modifient l'expression synaptique des récepteurs du glutamate, par différents mécanismes directs ou indirects, impliquant par exemple le trafic membranaire ou intracellulaire de ces récepteurs [26, 31].

En conclusion, un ensemble important de résultats récents montre que, bien avant la dégénérescence neuronale, la structure, la fonction et la plasticité des synapses sont altérées par une surproduction de peptides β -amyloïdes sous forme d'oligomères. Il en découle un dysfonctionnement des régions impliquées dans les processus de mémoire et d'apprentissage. Bien que ce constat soit clairement établi, la compréhension des mécanismes moléculaires et des conséquences des

altérations de la fonction synaptique sur l'activité des réseaux neuro-
naux est encore limitée. Pourtant, connaître ces mécanismes ouvrirait
des possibilités thérapeutiques visant au rétablissement de fonctions
synaptiques normales à une étape précoce de la MA où les atteintes
cognitives sont encore réversibles. ♦

SUMMARY

Alzheimer's disease, amyloid peptide and synaptic dysfunction

Alzheimer's disease (AD) is the first cause of dementia that leads to
insidious and progressive loss of memory and cognitive functions. In
the early stages of AD, there is a strong correlation between memory
impairment and cortical levels of soluble amyloid- β peptide oligomers
(A β). It has become clear that A β disrupt glutamatergic synaptic func-
tion, which in turn may lead to the characteristic cognitive deficits.
Conversely, experiments in rodents have conformed the notion that A β
impairs synaptic transmission and plasticity, and that mouse models
with increased production of these oligomers display cognitive impair-
ment. Many studies have attempted to determine the mechanisms by
which A β disrupt synaptic plasticity and mediate their detrimental
effect, but the actual pathways are still poorly understood. Here we
review this thriving area of research which aims at understanding the
mechanisms of synaptic dysfunction in the early phase of AD, and its
consequences on the activity of neural circuits. ♦

CONFLIT D'INTÉRÊTS

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


RÉFÉRENCES

- Haass C, Selkoe DJ. Soluble protein oligomers in neurodegeneration: lessons from the Alzheimer's amyloid beta-peptide. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2007 ; 8 : 101-12.
- Palop JJ, Mucke L. Amyloid-beta-induced neuronal dysfunction in Alzheimer's disease: from synapses toward neural networks. *Nat Neurosci* 2010 ; 13 : 812-8.
- Selkoe DJ. Alzheimer's disease is a synaptic failure. *Science* 2002 ; 298 : 789-91.
- Small DH, Mok SS, Bornstein JC. Alzheimer's disease and Abeta toxicity: from top to bottom. *Nat Rev Neurosci* 2001 ; 2 : 595-8.
- Knobloch M, Mansuy IM. Dendritic spine loss and synaptic alterations in Alzheimer's disease. *Mol Neurobiol* 2008 ; 37 : 73-82.
- De Strooper B, Annaert W. Proteolytic processing and cell biological functions of the amyloid precursor protein. *J Cell Sci* 2000 ; 113 : 1857-70.
- McGowan E, Pickford F, Kim J, et al. Abeta42 is essential for parenchymal and vascular amyloid deposition in mice. *Neuron* 2005 ; 47 : 191-9.
- Marcello E, Epis R, Di Luca M. Amyloid flirting with synaptic failure: towards a comprehensive view of Alzheimer's disease pathogenesis. *Eur J Pharmacol* 2008 ; 585 : 109-18.
- Zheng H, Koo EH. The amyloid precursor protein: beyond amyloid. *Mol Neurodegener* 2006 ; 1 : 5.
- Thinakaran G, Koo EH. Amyloid precursor protein trafficking, processing, and function. *J Biol Chem* 2008 ; 283 : 29615-9.

- Ghosal K, Vogt DL, Liang M, et al. Alzheimer's disease-like pathological features in transgenic mice expressing the APP intracellular domain. *Proc Natl Acad Sci USA* 2009 ; 106 : 18367-72.
- Walsh DM, Klyubin I, Fadeeva JV, et al. Naturally secreted oligomers of amyloid beta protein potently inhibit hippocampal long-term potentiation in vivo. *Nature* 2002 ; 416 : 535-9.
- Ashe KH, Zahs KR. Probing the biology of Alzheimer's disease in mice. *Neuron* 2010 ; 66 : 631-45.
- Hsiao K, Chapman P, Nilsen S, et al. Correlative memory deficits, Abeta elevation, and amyloid plaques in transgenic mice. *Science* 1996 ; 274 : 99-102.
- Lesné S, Koh MT, Kotilinek L, et al. A specific amyloid-beta protein assembly in the brain impairs memory. *Nature* 2006 ; 440 : 352-7.
- Balducci C, Beeg M, Stravalaci M, et al. Synthetic amyloid-beta oligomers impair long-term memory independently of cellular prion protein. *Proc Natl Acad Sci USA* 2010 ; 107 : 2295-300.
- Shankar GM, Li S, Mehta TH, et al. Amyloid-beta protein dimers isolated directly from Alzheimer's brains impair synaptic plasticity and memory. *Nat Med* 2008 ; 14 : 837-42.
- Walsh DM, Selkoe DJ. Deciphering the molecular basis of memory failure in Alzheimer's disease. *Neuron* 2004 ; 44 : 181-93.
- Lemere CA, Masliah E. Can Alzheimer disease be prevented by amyloid-beta immunotherapy? *Nat Rev Neural* 2010 ; 6 : 108-19.
- Chapman PF, White GL, Jones MW, et al. Impaired synaptic plasticity and learning in aged amyloid precursor protein transgenic mice. *Nat Neurosci* 1999 ; 2 : 271-6.
- Gureviciene I, Ikonen S, Gurevicius K, et al. Normal induction but accelerated decay of LTP in APP + PS1 transgenic mice. *Neurobiol Dis* 2004 ; 15 : 188-95.
- Hsia AY, Masliah E, McConlogue L, et al. Plaque-independent disruption of neural circuits in Alzheimer's disease mouse models. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999 ; 96 : 3228-33.
- Palop JJ, Mucke L. Epilepsy and cognitive impairments in Alzheimer disease. *Arch Neurol* 2009 ; 66 : 435-40.
- Chang EH, Savage MJ, Flood DG, et al. AMPA receptor downscaling at the onset of Alzheimer's disease pathology in double knockin mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006 ; 103 : 3410-5.
- Hsieh H, Boehm J, Sato C, et al. AMPAR removal underlies Abeta-induced synaptic depression and dendritic spine loss. *Neuron* 2006 ; 52 : 831-43.
- Snyder EM, Nong Y, Almeida CG, et al. Regulation of NMDA receptor trafficking by amyloid-beta. *Nat Neurosci* 2005 ; 8 : 1051-8.
- Li S, Hong S, Shepardson NE, et al. Soluble oligomers of amyloid beta protein facilitate hippocampal long-term depression by disrupting neuronal glutamate uptake. *Neuron* 2009 ; 62 : 788-801.
- Lacor PN, Buniel MC, Furlow PW, et al. Abeta oligomer-induced aberrations in synapse composition, shape, and density provide a molecular basis for loss of connectivity in Alzheimer's disease. *J Neurosci* 2007 ; 27 : 796-807.
- Wang HY, Lee DH, D'Andrea MR, et al. Beta-Amyloid(1-42) binds to alpha7 nicotinic acetylcholine receptor with high affinity. Implications for Alzheimer's disease pathology. *J Biol Chem* 2000 ; 275 : 5626-32.
- Gasparini L, Dityatev A. Beta-amyloid and glutamate receptors. *Exp Neurol* 2008 ; 212 : 1-4.
- 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.

TIRÉS À PART

C. Mulle



Tarifs d'abonnement m/s - 2011

Abonnez-vous

à médecine/sciences

**> Grâce à m/s, vivez en direct les progrès
des sciences biologiques et médicales**

Bulletin d'abonnement
page 686 dans ce numéro de m/s

