



À la recherche de molécules anti-Alzheimer : des composés multi-action pour une maladie multifactorielle.

Patricia MELNYK^{a,*}, Maureen FINA^a, Lisa BRISOIRE^a, Clémence DELASSUS^a, Wanda GRABON^b,
Mathilde COEVOET^a, Michael T. HENEKA^b, Nicolas SERGEANT^a

^a Univ. Lille, Inserm, CHU Lille, UMRS 1172 - LilNCog - Lille Neuroscience & Cognition, France

^b Univ. Luxembourg, Luxembourg Centre for Systems Biomedicine, Belvaux, Luxembourg

La maladie d'Alzheimer (MA) est la principale cause de démence chez les personnes âgées. Son développement résulte de l'interaction entre des facteurs génétiques, c'est-à-dire liés à ce qui nous est transmis, et des facteurs environnementaux, liés au mode de vie. Le vieillissement reste toutefois le principal facteur de risque. Face à cette complexité, une question se pose : peut-on alors espérer la traiter efficacement avec une molécule qui n'agit que sur une seule cible ?

Dans le cerveau des personnes atteintes de la MA, plusieurs types de lésions apparaissent et s'accumulent progressivement. Leur évolution, dans le temps et dans les différentes régions du cerveau, s'accompagne d'une perte progressive des capacités cognitives et d'une inflammation cérébrale, dite neuroinflammation.

Plutôt que de cibler une seule cible ou un seul mécanisme, considérés comme déterminants dans le développement de la maladie, nous avons opté pour une approche sans a priori. Au cours des dernières années, nous avons ainsi développé une stratégie permettant d'identifier des candidats-médicaments capables d'agir simultanément sur plusieurs caractéristiques majeures de la MA : les plaques amyloïdes, la neurodégénérescence et la neuroinflammation.

Cette approche nous a permis d'identifier plusieurs familles de molécules capables de réduire simultanément ces différentes caractéristiques. Dans plusieurs modèles expérimentaux de la MA, ces effets s'accompagnent notamment d'une amélioration des capacités de mémoire.

Cette présentation montrera comment la collaboration étroite entre chimistes et biologistes permet de découvrir, concevoir et optimiser de nouvelles molécules capables d'agir sur plusieurs mécanismes de la maladie. Nous présenterons notamment l'exemple des diphénylpyrazoles, une famille de molécules récemment développée au laboratoire.

Références :

<https://lilncog.univ-lille.fr/equipes/lille-neurochem>

Mots Clés : Criblage phénotypique, Diphénylpyrazole, Maladie d'Alzheimer.