



La chimie des membranes : une clé pour comprendre la maladie d'Alzheimer.

Marie-Claude POTIER^a, Michael OKAFPR^a, Gunnar BRINKMALM^b, Denis BIARD^c, Stéphanie BIGOU^a,
Diana PIOTROWSKA^b, Helena OJONG^a, Laury DANCETTE^a, Charlie ARBER^d, Selina WRAY^d,
Philippe RAVASSARD^{a1}, Henrik ZETTERBERG^{b,d}, Elena CAMPORESI^b

^a Alzheimer and Prion's diseases team ;

^b Department of Psychiatry and Neurochemistry, Institute of Neuroscience & Physiology, the Sahlgrenska Academy at the University of Gothenburg, Sweden Department of Neurodegenerative Diseases ;

^c CEA, Institut de Biologie Francois Jacob (IBFJ), SEPIA, Université Paris-Saclay, Fontenay-aux-Roses, France ;

^d UCL Queen Square Institute of Neurology, London, UK.

La maladie d'Alzheimer est notamment caractérisée par l'accumulation dans le cerveau de petits fragments de protéines appelés **peptides amyloïde- β (A β)**. Ces peptides sont produits à partir d'une protéine appelée **APP**, présente dans la membrane des cellules nerveuses. APP est découpée par des enzymes appelées **sécrétases**, qui peuvent produire des peptides A β de différentes longueurs. Dans la maladie d'Alzheimer, la production de peptides longs augmente. Ces peptides longs peuvent s'assembler en amas toxiques qui endommagent les neurones.

Nous avons étudié le rôle du **cholestérol présent dans les membranes des cellules** dans ce processus. Nous avons montré qu'un excès de cholestérol favorise le rapprochement d'APP et des enzymes qui la découpent, ce qui augmente la production de peptides A β toxiques^{1,2,3}.

Nous avons également découvert qu'une petite modification d'APP, appelée **K28A**, empêche APP d'interagir normalement avec le cholestérol. Cette modification change aussi la manière dont APP est découpée et favorise la production de **peptides A β plus courts** au lieu des peptides longs et toxiques. Les peptides courts ne forment pas d'amas et ne sont pas toxiques pour les neurones. La modification K28A peut également empêcher la production excessive de peptides longs dans des modèles de maladie d'Alzheimer.

Ces résultats montrent que **le cholestérol influence directement la production et la toxicité des peptides A β** . Ils suggèrent qu'une modification ciblée d'APP pourrait à l'avenir constituer une nouvelle piste thérapeutique pour favoriser la production de peptides courts et non toxiques plutôt que de peptides dangereux.

Références :

¹Marquer C, Devauges V, Cossec JC, et al. Local cholesterol increase triggers amyloid precursor protein-Bace1 clustering in lipid rafts and rapid endocytosis. *FASEB J* 2011; 25(4): 1295-305.

²Marquer C, Laine J, Dauphinot L, et al. Increasing membrane cholesterol of neurons in culture recapitulates Alzheimer's disease early phenotypes. *Mol Neurodegener* 2014; 9: 60.

³Hanbouch L, Schaack B, Kasri A, et al. *Specific Mutations in the Cholesterol-Binding Site of APP Alter Its Processing and Favor the Production of Shorter, Less Toxic Abeta Peptides.* Mol Neurobiol 2022; 59(11): 7056-73.

Mots Clés : Alzheimer, Cholestérol, Peptides amyloïdes.