

COMMUNIQUÉ DE PRESSE – LUNDI 21 NOVEMBRE 2022

Maladie d'Alzheimer : des variations génétiques rares augmentent de façon importante le risque de développer la pathologie

Un consortium international rapporte deux nouveaux gènes dont certaines mutations rares augmentent fortement le risque de développer la maladie d'Alzheimer. Ces travaux ont été pilotés par deux équipes françaises dirigées par Gaël Nicolas* et Jean-Charles Lambert et par une équipe néerlandaise. Ils offrent une meilleure compréhension des mécanismes génétiques de la maladie d'Alzheimer et ouvrent de nouveaux axes de recherche avec des modèles *in vitro* et *in vivo* plus pertinents. Ces résultats pourraient également être susceptibles d'aboutir à de nouvelles stratégies en recherche thérapeutique. Ces résultats sont publiés en novembre 2022 dans la revue *Nature Genetics*.**

La maladie d'Alzheimer est la plus fréquente des maladies neurodégénératives, touchant environ 1 200 000 personnes en France, dont 4 % avant l'âge de 65 ans. Il s'agit d'une pathologie multifactorielle complexe causée par l'interaction de multiples facteurs de prédisposition génétiques et non génétiques. **Parce que la composante génétique est particulièrement importante dans cette pathologie, la caractériser est un enjeu majeur de la recherche pour mieux connaître les mécanismes et pouvoir proposer des stratégies thérapeutiques pertinentes.**

Si nos connaissances sur l'implication de variants génétiques communs (fréquence supérieure à 1 % dans la population générale) ont énormément progressé ces dernières années avec la découverte de 75 régions chromosomiques/gènes associées au risque de développer la maladie, le rôle des variants rares voire très rares a été insuffisamment étudié. Ceux-ci pourraient pourtant occuper une place importante dans la prédisposition génétique de la maladie, de par leurs effets biologiques directs et leur grande diversité.

Deux nouveaux gènes identifiés

C'est dans ce contexte **qu'un consortium international**, piloté par deux équipes françaises dirigées par Gaël Nicolas* à Rouen et Jean-Charles Lambert** à Lille ainsi qu'une équipe néerlandaise du CHU d'Amsterdam VUMC dirigée par Henne Holstege, **a identifié deux nouveaux gènes, dont certaines mutations rares augmentent fortement le risque de développer la maladie d'Alzheimer.** Les chercheurs de l'Inserm, de l'Institut Pasteur de Lille, du CHU de Lille, de l'Université de Lille, de l'Université de Rouen Normandie et du Centre National de Référence Maladies Alzheimer Jeunes du CHU de Rouen ont, avec leurs collègues européens et américains, mené une étude de séquençage à haut-débit sur 16,032 patients et 16,522 témoins. Cette approche de séquençage permet de connaître de façon la plus précise possible la plupart des variations génétiques portées par un individu.

En étudiant spécifiquement les régions de l'ADN qui codent pour les protéines de notre organisme (les exons), **les chercheurs ont pu établir une cartographie des variations rares délétères qui modifient potentiellement les fonctions biologiques de ces protéines.** Ils ont notamment pu valider l'implication de variants rares dans les gènes *SORL1*, *TREM2* et *ABCA7* mais aussi identifier deux nouveaux gènes majeurs, *ATP8B4* et *ABCA1*, tandis qu'un dernier, *ADAM10*, reste à confirmer. **Certaines variations génétiques rares dans ces gènes sont associées à une augmentation**

importante du risque de développer la maladie, cet impact étant encore plus marqué dans les formes précoces de la maladie.

Mieux comprendre les mécanismes de la maladie

En raison de leurs impacts, ces variants rares vont permettre de mieux comprendre les mécanismes de la maladie. En effet, deux phénomènes pathologiques ont déjà bien été documentés : l'accumulation de peptides bêta-amyloïdes et la modification et accumulation de la protéine Tau chez les malades. Or, **certains des gènes découverts dans cette étude sont impliqués dans la production ou l'agrégation des peptides bêta-amyloïdes, confirmant leur rôle central dans le développement de la maladie.** Par ailleurs, **ce travail conforte le rôle important des cellules microgliales**, dont une fonction majeure est de nettoyer le cerveau, rôle déjà mis au jour par des découvertes génétiques précédentes.

Ces résultats, basés sur la plus grande étude mondiale de données de séquençage à l'heure actuelle, permettent de faire un pas important dans la compréhension des facteurs génétiques de la maladie d'Alzheimer. Ils offrent une meilleure compréhension des mécanismes biologiques impliqués et permettent d'ouvrir de nouveaux axes de recherche sur des modèles *in vitro* et *in vivo* plus pertinents ciblant ces nouveaux gènes. En poursuivant ces travaux, les scientifiques pourraient également être susceptibles d'aboutir à de nouvelles stratégies en recherche thérapeutique à l'avenir.

**Pr. Gael Nicolas - PU-PH en génétique*

Service de Génétique et CNRMAJ, CHU de Rouen

Inserm UMR1245 – Cancer and Brain Genomics, équipe 3 – Genomics for Brain disorders, Université de Rouen Normandie

***Dr. Jean-Charles Lambert - Directeur de Recherche Inserm*

Équipe 3 – Inserm UMR1167 « Recherche des déterminants moléculaires de la maladie d'Alzheimer et des syndromes apparentés », Institut Pasteur de Lille, Université de Lille, CHU de Lille

Contacts presse

Université de Rouen Normandie

Émeline Vercoullie – 06 04 50 79 31

CHU de Rouen Normandie

Rémi Heym - 02 32 88 85 20

Inserm

presse@inserm.fr