

Le 08 décembre 2014

Les récepteurs adénoenergiques A_{2A} : une nouvelle cible thérapeutique dans la maladie d'Alzheimer

Une étude novatrice dirigée par David Blum et son équipe de l'UMR 837 (Inserm/Université de Lille/CHRU Lille), réalisée en collaboration avec l'Institut de Médecine Moléculaire (IMM, Lisbonne) et l'Université de Bonn, vient de mettre en évidence les effets bénéfiques du blocage des récepteurs adénoenergiques A_{2A} dans un modèle murin de la maladie d'Alzheimer. Ces travaux, publiés dans la revue Molecular Psychiatry, démontrent l'intérêt du ciblage thérapeutique de ces récepteurs dans la maladie d'Alzheimer.

Avec plus de 800 000 personnes atteintes en France, la maladie d'Alzheimer et les maladies apparentées représentent la première cause de perte des fonctions intellectuelles liée à l'âge. Le déclin cognitif observé dans la maladie d'Alzheimer est notamment le résultat d'une accumulation de protéines Tau anormales dans les cellules nerveuses en dégénérescence. Une consommation régulière mais modérée de caféine ralentit ce déclin cognitif au cours du vieillissement et le risque de développer une démence. La caféine est aussi connue pour bloquer la fonction d'une de ses cibles moléculaires, le récepteur adénoenergique A_{2A}, naturellement activé par un neuromodulateur, l'adénosine.

Evoluant au sein du laboratoire «Alzheimer & Tauopathies» de l'Unité Mixte de Recherche 837 (Inserm/Université de Lille/CHRU Lille) dirigée par le Dr. Luc Buée, le Dr. David Blum, vient de démontrer, chez des souris développant des lésions associées à la maladie d'Alzheimer, que la délétion des récepteurs adénoenergiques A_{2A} réduit l'hyperphosphorylation de la protéine Tau et la neuroinflammation cérébrale tout en normalisant les dysfonctions mnésiques, synaptiques et neurochimiques associées. Des effets bénéfiques similaires ont été obtenus après traitement des souris par un bloqueur sélectif de ces récepteurs dérivé de la caféine, après que les souris aient développé des lésions et des déficits de mémoire. Cette étude fournit donc une preuve de concept importante quant à l'intérêt de cibler les récepteurs adénoenergiques A_{2A} dans la maladie d'Alzheimer.

«Nos résultats indiquent que cibler les récepteurs adénoenergiques A_{2A} pourraient avoir des conséquences positives vis-à-vis de plusieurs mécanismes associés à la maladie d'Alzheimer, convergeant vers une amélioration cognitive» explique David Blum, Directeur de Recherche à l'Inserm. «Nos travaux visent maintenant à mieux comprendre les mécanismes impliqués dans ces effets bénéfiques. L'existence d'antagonistes sélectifs de ces récepteurs déjà évalués et bien tolérés par l'Homme pourrait également favoriser le repositionnement de ces molécules et le développement d'essais cliniques» ajoute-t-il.

Ces travaux ont fait l'objet d'un soutien du LabEx DISTALZ (development of Innovative Strategies for a Transdisciplinary Approach to Alzheimer's Disease) dans le cadre des investissements d'avenir et des associations France Alzheimer et LECMA/AFI.

Sources:

Laurent C, Burnouf S, Ferry B, Batalha VL, Coelho JE, Baqi Y, Malik E, Mariciniak E, Parrot S, Van der Jeugd A, Faivre E, Flaten V, Ledent C, D'Hooge R, Sergeant N, Hamdane M, Humez S, Müller CE, Lopes LV, Buée L, Blum D. A(2A) adenosine receptor deletion is protective in a mouse model of Tauopathy. Mol Psychiatry. 2014 Dec 2. doi: 10.1038/mp.2014.151.

CONTACT CHERCHEUR

David Blum
UMR 837 «Centre de recherche
Jean-Pierre Aubert - JPArc»
(Inserm/Université de Lille /
CHRU Lille)
Equipe «Alzheimer et Tauopa-
thies» - Labex DISTALZ
T 03 20 29 88 58
david.blum@inserm.fr

CONTACT PRESSE

Vincent Voisin
Chargé de communication et de
médiation scientifique
Université de Lille
Droit et Santé
T 03 20 96 52 66
vincent.voisin@univ-lille2.fr