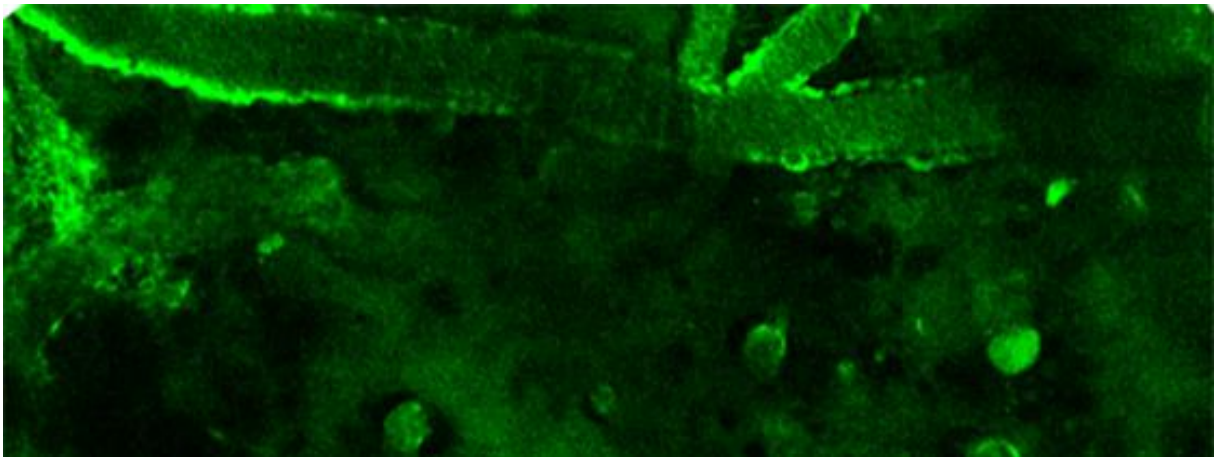




Communiqué de presse

Paris | 3 novembre 2016

## Diagnostic de la maladie d'Alzheimer : des anticorps de lama détectent les lésions cérébrales



Face à la maladie d'Alzheimer, le défi majeur auquel sont confrontés les médecins est de pouvoir détecter au plus tôt les marqueurs de la maladie. Or, situés au sein même du cerveau, ils sont difficilement accessibles pour le diagnostic. Des chercheurs de l'Institut Pasteur, de l'Inserm, du CNRS, du CEA, des universités Pierre et Marie Curie et Paris Descartes et de Roche\* ont réussi à atteindre de manière non invasive les cellules du cerveau dans un modèle murin de la maladie, grâce à deux types d'anticorps obtenus chez des lamas et capables de franchir la barrière hémato-encéphalique. Ceux-ci peuvent alors marquer spécifiquement les plaques amyloïdes et les enchevêtrements neurofibrillaires et rendre visibles ces deux types de lésions caractéristiques de la maladie d'Alzheimer. Ces résultats ont été publiés dans *Journal of Controlled Release*, le 7 octobre 2016.

La **maladie d'Alzheimer** se caractérise par deux types de lésions cérébrales : les **plaques amyloïdes** et les **dégénérescences neurofibrillaires**. Le **peptide bêta amyloïde (A $\beta$ )**, naturellement présent dans le cerveau, s'accumule au cours des années sous l'influence de facteurs génétiques et environnementaux, jusqu'à former des plaques amyloïdes. Cette accumulation est toxique pour les cellules nerveuses : elle provoque une désorganisation de la structure des neurones, ainsi qu'une dégénérescence dite "neurofibrillaire" (agrégats anormaux de la **protéine tau**) qui entrainera à son tour la mort des cellules.

Dans cette étude, l'équipe de Pierre Lafaye, responsable de la plate-forme d'ingénierie des anticorps (CITECH<sup>1</sup>) à l'Institut Pasteur, en collaboration avec les unités de Chimie des biomolécules et de Neurobiologie intégrative des systèmes cholinergiques de l'Institut Pasteur et du CNRS, a mis au point deux nouveaux types d'anticorps qui sont capables de détecter les cibles extracellulaires (les plaques amyloïdes) et intracellulaires (les enchevêtrements neurofibrillaires) caractéristiques de la maladie d'Alzheimer. Pour cela, ils se sont intéressés aux camélidés, aux lamas plus précisément, pour leurs anticorps de petite taille qui les rend faciles à utiliser. Ici, c'est la région variable de l'anticorps, appelée VHH ou nanobodies<sup>TM</sup>, qui est employée pour reconnaître spécifiquement les marqueurs de la maladie.

Ces anticorps ont la rare capacité de passer au travers de la barrière hémato-encéphalique qui protège habituellement le cerveau des attaques microbiennes mais qui empêche aussi la diffusion des potentielles molécules thérapeutiques jusqu'au cerveau.

Ce projet de recherche collaboratif mené conjointement par les chercheurs de l'Institut Pasteur, de l'Inserm, du CNRS, du CEA, des universités Pierre et Marie Curie et Paris Descartes et du groupe Roche a permis la mise au point d'anticorps **anti-A $\beta$**  et **anti-protéine tau** détectant spécifiquement les plaques amyloïdes et les enchevêtrements neurofibrillaires. Ces anticorps ont ensuite été testés *in vitro* sur des tissus cérébraux de patients atteints de la maladie d'Alzheimer.

Les anticorps ont ensuite été testés *in vivo* chez deux modèles de souris ayant chacun une des deux atteintes caractéristiques de la maladie d'Alzheimer. Ces anticorps, modifiés pour porter un fluorochrome vert, sont injectés par voie intraveineuse, passent la barrière hémato-encéphalique, et vont se fixer sur les deux cibles qu'on cherche à identifier : les plaques amyloïdes et les enchevêtrements neurofibrillaires. Les signes de la maladie sont ainsi rendus visibles dans le cerveau observé par microscopie biphotonique. A l'heure actuelle, les chercheurs impliqués dans cette collaboration travaillent au développement d'une technique d'imagerie par IRM pour observer les lésions. Celle-ci pourrait être applicable à terme chez l'homme.

« *Le fait de pouvoir proposer un diagnostic précoce pourrait permettre de tester des traitements avant l'apparition des symptômes, ce qui n'était pas possible jusqu'à présent.* » s'enthousiasme Pierre Lafaye. Ces anticorps VHH pourraient être couplés à des molécules thérapeutiques, afin que celles-ci soient délivrées de manière ciblée dans le cerveau.

Des brevets ont été déposés pour ces anticorps VHH et leur utilisation basée sur leurs capacités à passer la barrière hémato-encéphalique et à se fixer aux plaques amyloïdes et aux protéines tau.

*Ces travaux ont reçu des soutiens financiers de l'Institut Roche, la Fondation France Alzheimer et la Fondation Georges Pompidou.*

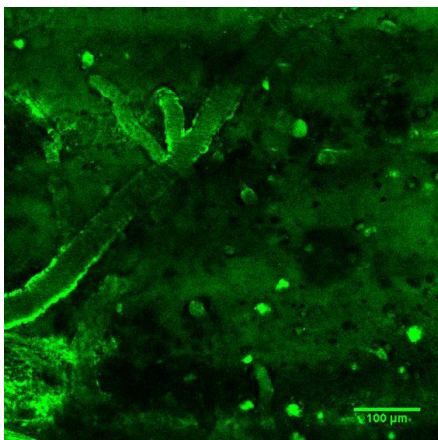


Image : L'anticorps VHH spécifique des plaques, marqué avec un fluorochrome vert, est injecté chez la souris. Le VHH emprunte les vaisseaux sanguins, puis il marque les plaques dans le cerveau. Photo réalisée en microscopie biphotonique. © Institut Pasteur

<sup>1</sup> CITECH : Centre d'innovation et recherche technologique de l'Institut Pasteur.



## Source

\* **Camelid single-domain antibodies: A versatile tool for in vivo imaging of extracellular and intracellular brain targets**, *Journal of Controlled Release*, 7 octobre 2016

Tengfei Li (a,b,c,d,e,f,1), Matthias Vandesquille (g,h,i,j,1), Fani Koukoulis (k), Clémence Duffant (b,c,d,e,i,j), Ihsen Youssef (b,c,d,e), Pascal Lenormand (a), Christelle Ganneau (g,h), Uwe Maskos (k), Christian Czech (l), Fiona Grueninger (l), Charles Duyckaerts (b,c,d,e), Marc Dhenain (i,j), Sylvie Bay (g,h), Benoît Delatour (b,c,d,e), Pierre Lafaye (a\*)

(a) Institut Pasteur, CITECH, Plateforme d'Ingénierie des Anticorps, 75724 Paris Cedex 15, France

(b) Sorbonne Universités, UPMC Univ. Paris 06 UMR S 1127, F-75013 Paris, France

(c) Inserm U 1127, Paris, France

(d) CNRS UMR 7225, Paris, France

(e) ICM, Paris, France

(f) Université Paris Descartes, Paris 5, France

(g) Institut Pasteur, Unité de Chimie des Biomolécules, 75724 Paris Cedex 15, France

(h) CNRS UMR 3523, 75724 Paris Cedex 15, France

(i) Commissariat à l'Energie Atomique et aux Energies Alternatives (CEA), Direction de la Recherche Fondamentale (DRF), Institut d'Imagerie Biomédicale (I2BM), MIRCen, F-92260 Fontenay-aux-Roses, France

(j) Centre National de la Recherche Scientifique (CNRS), Université Paris-Sud, Université Paris-Saclay UMR 9199, Neurodegenerative Diseases Laboratory, F-92260 Fontenay-aux-Roses, France

(k) Institut Pasteur, Neurobiologie intégrative des systèmes cholinergiques, CNRS UMR 3571, Paris, France

(l) F. Hoffmann-La Roche AG, Pharmaceutical Research and Early Development, NORD DTA, Roche Innovation Center Basel, CH-4070 Basel, Switzerland



## Contacts

### Service de presse de l'Institut Pasteur

Marion Doucet – 01 45 68 89 28

Myriam Rebeyrotte – 01 45 68 81 01

[presse@pasteur.fr](mailto:presse@pasteur.fr)