

Le récepteur P2X7, une nouvelle cible thérapeutique dans la maladie d'Alzheimer

Elodie Martin, Jean Kanellopoulos, Bertrand Fontaine, Benoît Delatour, Cécile Delarasse

▶ **To cite this version:**

Elodie Martin, Jean Kanellopoulos, Bertrand Fontaine, Benoît Delatour, Cécile Delarasse. Le récepteur P2X7, une nouvelle cible thérapeutique dans la maladie d'Alzheimer. Médecine/Sciences, 2019, 35 (2), pp.97-99. 10.1051/medsci/2019017 . hal-02969893

HAL Id: hal-02969893
https://hal.science/hal-02969893

Submitted on 17 Oct 2020

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

médecine/sciences 2018 ; 35 : 97-122

NOUVELLE

Le récepteur P2X7, une nouvelle cible thérapeutique dans la maladie d'Alzheimer

Élodie Martin[1], Jean Kanellopoulos[2], Bertrand Fontaine[3], Benoît Delatour[1], Cécile Delarasse[4]

[1]Sorbonne Université, Inserm, CNRS, Institut du cerveau et la moelle épinière, 105, boulevard de l'Hôpital, 75013 Paris, France.
[2]Université Paris-Saclay, CNRS, I2BC, rue du Doyen Georges Poitou, 91400 Orsay, France.
[3]Sorbonne Université, AP-HP, Hôpital Pitié-Salpêtrière, Inserm, CNRS, Institut de myologie, 105, boulevard de l'Hôpital, 75013 Paris, France.
[4]Sorbonne Université, Inserm, CNRS, Institut de la Vision, 17, rue Moreau, 75012 Paris, France.
cecile.delarasse@upmc.fr

La maladie d'Alzheimer

La maladie d'Alzheimer (MA) est une pathologie neurodégénérative liée à l'âge qui se caractérise par des pertes des fonctions cognitives avec au premier plan une atteinte mnésique. Actuellement, il n'y a aucun traitement qui retarde ou arrête la progression de la maladie. La plupart des approches thérapeutiques pour traiter la MA ciblent les mécanismes conduisant à la formation des deux lésions caractéristiques de la pathologie : les plaques séniles composées d'agrégats extracellulaires de peptides amyloïdes β (Aβ) et les dégénérescences neurofibrillaires constituées d'agrégats intracellulaires de protéines Tau hyperphosphorylées.

Plusieurs études ont révélé que des processus inflammatoires et immunologiques participaient à la progression de la MA et des études génétiques ont identifié plusieurs gènes de susceptibilité à la maladie impliqués dans la réponse immunitaire innée associée [1]. Au cours de la progression de la maladie, les cellules gliales (astrocytes[1] et cellules microgliales[2]) sont activées autour des lésions composées de peptides Aβ, et produisent des quantités excessives de cytokines pro-inflammatoires [2, 3]. Les cellules gliales activées et les neurones endommagés peuvent également libérer de l'ATP en réponse à des particules extracellulaires, comme les peptides Aβ. Des taux élevés d'ATP extracellulaire agissent comme un signal de danger qui active les récepteurs purinergiques. Ces récepteurs ont diverses propriétés dans le système nerveux central (SNC) : ils contribuent non seulement au fonctionnement des neurones mais également aux lésions neuronales en fonction de l'environnement physiologique ou pathologique.

Le récepteur purinergique P2X7

Parmi les récepteurs purinergiques, le récepteur P2X7 (P2X7R) pourrait être impliqué dans le développement et la progression de la MA. Son expression est augmentée dans les cellules gliales qui entourent les plaques d'Aβ dans des modèles animaux et chez les patients atteints de MA. P2X7R est à l'origine de l'activation de l'inflammasome NLRP3 (*NOD-like receptor family, pyrin domain containing 3*) qui conduit, notamment, à la libération de la cytokine pro-inflammatoire interleukine-1β (IL-1β) [4]. Des expériences réalisées *in vitro* et *in vivo* ont montré que l'activation de NLRP3 contribuait à la réponse inflammatoire pathogène au cours de la MA [1]. P2X7R peut cependant présenter des effets neuroprotecteurs. Nous avons en effet montré qu'une stimulation brève du récepteur activait la coupure protéolytique non-amyloïdogénique de la protéine précurseur du peptide amyloïde (APP) [5, 6] : une α-sécrétase coupe l'APP au sein de la séquence peptidique Aβ, ce qui empêche la formation de peptides Aβ neurotoxiques et produit un fragment soluble, le sAPPα, qui est neurotrophique et neuroprotecteur. P2X7R joue également un rôle dans la phagocytose des peptides Aβ. Il contribuerait ainsi à la clairance de ces peptides. Ces fonctions multiples de P2X7R nous ont conduits à émettre l'hypothèse que sa stimulation pourrait avoir un effet double dans la MA : activer la voie non-amyloïdogénique neuroprotectrice et/ou entraîner une suractivation des cellules gliales, à l'origine d'une réponse pro-inflammatoire excessive.

Effet/impact de l'invalidation de P2X7R sur le développement de la MA

Nous avons tout d'abord mis en évidence que, dans le cerveau de patients atteints de MA et dans un modèle murin développant des lésions amyloïdes (les souris transgéniques TgAPP/PS1[3]), les cellules qui expriment fortement P2X7R étaient principalement les astrocytes et les cellules microgliales. Afin de déterminer le rôle de P2X7R dans la MA, nous avons donc évalué l'effet de l'invalidation génétique de P2X7R chez ces souris TgAPP/PS1 [7]. Nous avons montré dans ce modèle que la déficience en P2X7R diminuait la patho-

[1] Les astrocytes sont les cellules gliales majoritaires du système nerveux central (SNC). Ce sont des cellules spécialisées qui possèdent des fonctions très diverses afin d'assurer et maintenir le bon fonctionnement du SNC en conditions physiologiques.

[2] Les cellules microgliales sont les cellules immunitaires (macrophages) résidentes du SNC.

[3] Ces souris expriment, au niveau du SNC grâce au promoteur neuronal Thy1.2, une protéine APP humaine mutée sur deux résidus (K670N et M671L) et une enzyme préséniline 1 mutée sur un résidu (L166P) favorisant la production de peptides Aβ qui s'agrègent.

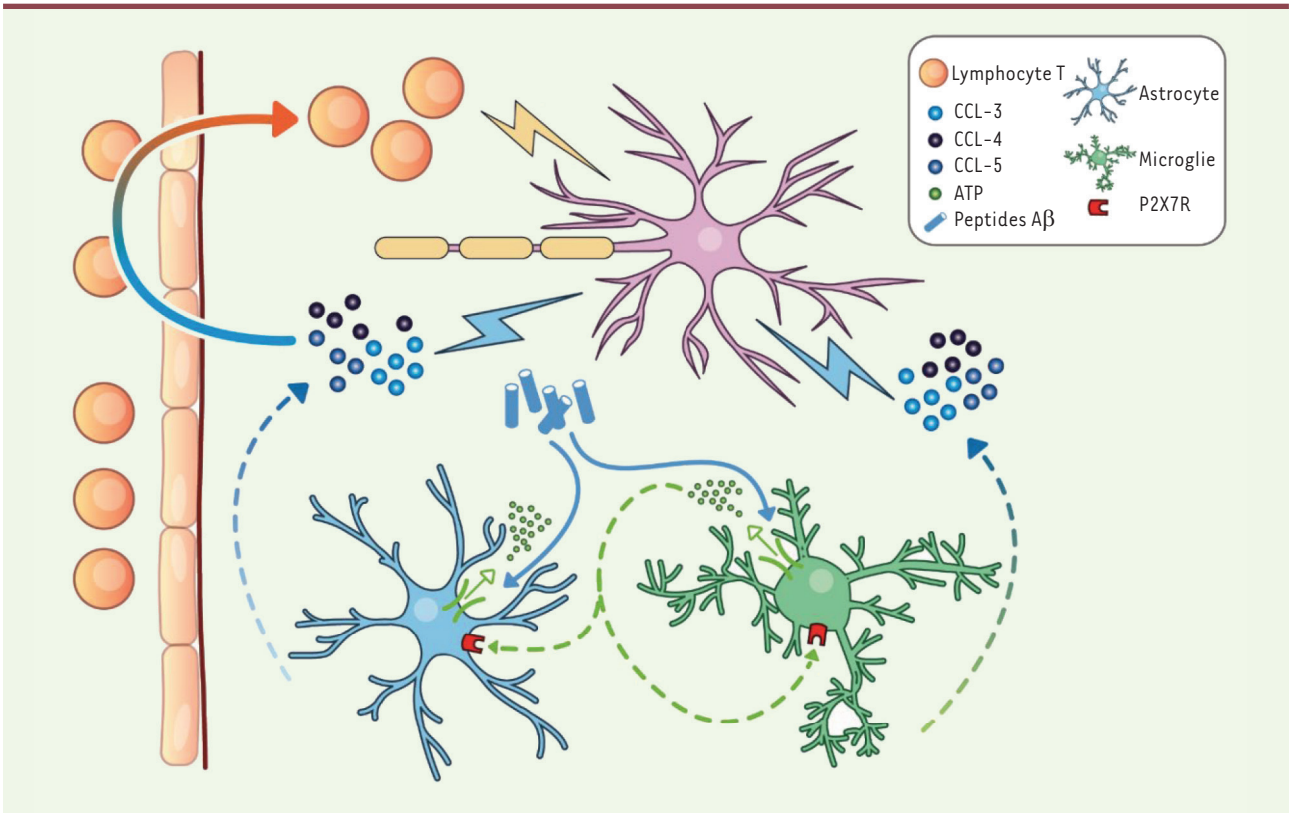


Figure 1. ***Rôle du récepteur purinergique P2X7R dans la pathologie amyloïde Aß. 1.*** Les peptides amyloïdes β (Aβ) induisent la libération d'ATP par les cellules gliales. ***2.*** Les astrocytes et la microglie activés peuvent à leur tour libérer de l'ATP *via* l'activation de récepteurs purinergiques. ***3.*** L'augmentation des niveaux d'ATP active P2X7R, entraînant la libération des chimiokines CCL(*C-C motif chemokine ligand*) 3, 4 et 5 par la microglie et les astrocytes. ***4.*** La production de ces chimiokines pourrait entraîner directement une altération des fonctions neuronales et endommager les neurites, et ***(5)*** conduirait au recrutement de lymphocytes T dans le système nerveux central, en particulier les lymphocytes T $CD8^+$, qui ***(6)*** contribueraient également à la toxicité neuronale.

logie amyloïde, améliorait la plasticité synaptique au niveau de l'hippocampe et normalisait les déficits de mémoire. Ces effets ne sont cependant pas transduits *via* la modulation de la coupure de l'APP, l'activation des astrocytes et des cellules microgliales, les processus de phagocytose ou encore la libération d'IL-1β, comme cela avait été décrit *in vitro* et dans d'autres modèles pathologiques. Nos travaux mettent donc en évidence un autre mécanisme : le déficit en P2X7R affecte en effet principalement la libération des chimiokines pro-inflammatoires CCL(*C-C motif chemokine ligand*) 3, 4 et 5, surexprimées dans le modèle murin TgAPP/PS1 [2], qui sont impliquées dans le recrutement de cellules immunitaires dans le SNC. En utilisant des cellules microgliales et des astrocytes de souris déficientes pour P2X7R, nous avons montré le rôle spécifique du récepteur dans la production de CCL3 en réponse aux peptides Aβ. Nous avons également montré que l'absence de P2X7R réduisait le recrutement des lymphocytes T cytotoxiques $CD8^+$, cette réduction étant corrélée à la diminution du taux de CCL3 produit.

Nos travaux ont ainsi mis en évidence l'implication particulière de P2X7R dans les processus neurodégénératifs *via* la production de chimiokines et le recrutement de lymphocytes T pathogéniques, à l'origine d'une altération des fonctions neuronales.

P2X7R, chimiokines et MA

Les résultats que nous avons obtenus nous conduisent à proposer un nouveau modèle permettant d'expliquer les effets délétères de l'inflammation au cours de la MA. Dans ce modèle, les niveaux chroniquement élevés de peptide Aβ induiraient la libération d'ATP par les cellules gliales, qui serait ensuite amplifiée par les astrocytes *via* les récepteurs purinergiques. P2X7R détecterait l'ATP ainsi produit, entraînant la libération de chimiokines à l'origine d'une cascade de processus pathologiques *(Figure 1)*.

La production de chimiokines dépendantes de P2X7R pourrait en effet altérer directement les fonctions cognitives. L'expression de CCL3 et de son récepteur CCR5 sont augmentées dans le cerveau des patients atteints de MA et chez les souris modèle de MA [3]. Chez ces souris, la surexpression de CCR5 entraîne des déficits cognitifs. Inversement, son

inhibition dans l'hippocampe améliore la mémoire. Le traitement de tranches d'hippocampe par CCL3 et son injection intra-cérébroventriculaire chez des souris altèrent la plasticité synaptique à long terme et les capacités de mémoire spatiale ; ces effets délétères étant bloqués par un antagoniste du récepteur de la chimiokine, CCR5 [8]. De même, chez les souris déficientes en CCL3 ou CCR5, l'injection intracérébrale de peptides Aβ entraîne des déficits cognitifs et un dysfonctionnement synaptique qui sont réduits par rapport à des souris sauvages. Ainsi, la libération de CCL3 dépendante de P2X7R pourrait directement entraîner des altérations synaptiques et des atteintes de mémoire.

Les chimiokines pourraient également contribuer aux processus pathologiques dans la MA par le biais d'interactions entre neurones et lymphocytes T. Nous avons montré que le nombre de lymphocytes T $CD8^+$ était diminué dans le cerveau des souris TgAPP/PS1 déficientes pour P2X7R, ce qui est corrélé à une diminution des taux de CCL3 produits. Ces résultats sont en accord avec des travaux qui suggèrent que CCL3 est impliquée dans l'infiltration de lymphocytes T dans le cerveau des patients atteints de MA [9]. Le recrutement des lymphocytes T $CD8^+$ dans le SNC peut entraîner des dommages neuronaux. Dans des souris modèle de tauopathie, on observe ainsi une infiltration anormale de lymphocyte T $CD8^+$, et la déplétion de ces lymphocytes améliore les atteintes cognitives [10, 11] (➜).

(➜) Voir la Synthèse de C. Laurent *et al.*, *m/s* n° 10, octobre 2017, page 817

Le recrutement des lymphocytes T est également associé à la production de CCL3. Ces données suggèrent donc que l'inhibition de P2X7R pourrait avoir un impact bénéfique sur la pathologie Tau. Des études complémentaires d'inhibition du récepteur de la chimiokine, CCR5, sont cependant nécessaires pour distinguer les deux mécanismes potentiellement impliqués ou montrer qu'ils agissent en synergie, menant à la progression de la MA.

Conclusion

Notre analyse détaillée des fonctions du P2X7R dans un modèle murin de MA a révélé un rôle inattendu de ce récepteur dans cette maladie neurodégénérative. Elle a mis en évidence un nouveau mécanisme pathologique impliquant la libération de chimiokines. Nous avons montré que l'absence de P2X7R réduit non seulement les lésions Aβ, mais également les déficits cognitifs associés. Ces dernières années, plusieurs antagonistes de P2X7R ont été développés [4]. Nos résultats suggèrent que des traitements pharmacologiques ciblant spécifiquement P2X7R pourraient constituer une nouvelle voie de recherche pour le traitement de la MA. ◊

The purinergic receptor P2X7, a new therapeutic target in Alzheimer' disease

REMERCIEMENTS

Notre laboratoire est financé par l'agence nationale pour la recherche (ANR-12-MALZ-0003-02-P2X7RAD) and Bpifrance. Nous sommes également financés par l'Inserm, le CNRS, l'université Sorbonne Université et le programme d'investissements d'avenir (programme ANR-10-IAIHU-06 [IHU-A-ICM]).

LIENS D'INTÉRÊT

Les auteurs déclarent n'avoir aucun lien d'intérêt concernant les données publiées dans cet article.

RÉFÉRENCES

1. Heneka MT, Carson MJ, El Khoury J, *et al.* Neuroinflammation in Alzheimer's disease. *Lancet Neurol* 2015 ; 14 : 388-405.
2. Martin E, Boucher C, Fontaine B, Delarasse C. Distinct inflammatory phenotypes of microglia and monocyte-derived macrophages in Alzheimer's disease models: effects of aging and amyloid pathology. *Aging Cell* 2017 ; 16 : 27-38.
3. Martin E, Delarasse C. Complex role of chemokine mediators in animal models of Alzheimer's disease. *Biomed J* 2018 ; 41 : 34-40.
4. Di Virgilio F, Dal Ben D, Sarti AC, *et al.* The P2X7 Receptor in Infection and Inflammation. *Immunity* 2017 ; 47 : 15-31.
5. Delarasse C, Auger R, Gonnord P, *et al.* The purinergic receptor P2X7 triggers alpha-secretase-dependent processing of the amyloid precursor protein. *J Biol Chem* 2011 ; 286 : 2596-606.
6. Darmellah A, Rayah A, Auger R, *et al.* Ezrin/radixin/moesin are required for the purinergic P2X7 receptor (P2X7R)-dependent processing of the amyloid precursor protein. *J Biol Chem* 2012 ; 287 : 34583-95.
7. Martin E, Amar M, Dalle C, *et al.* New role of P2X7 receptor in an Alzheimer's disease mouse model. *Mol Psychiatry* 2018 June 22. doi: 10.1038/s41380-018-0108-3.
8. Marciniak E, Faivre E, Dutar P, *et al.* The chemokine MIP-1alpha/CCL3 impairs mouse hippocampal synaptic transmission, plasticity and memory. *Sci Rep* 2015 ; 5 : 15862.
9. Man SM, Ma YR, Shang DS, *et al.* Peripheral T cells overexpress MIP-1alpha to enhance its transendothelial migration in Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* 2007 ; 28 : 485-96.
10. Laurent C, Dorothee G, Hunot S, *et al.* Hippocampal T cell infiltration promotes neuroinflammation and cognitive decline in a mouse model of tauopathy. *Brain* 2017 ; 140 : 184-200.
11. Laurent C, Dorothée G, Hunot S, *et al.* Tau et troubles cognitifs : un rôle pour les lymphocytes T. *Med Sci (Paris)* 2017 ; 33 : 817-9.

Retrouvez toutes les Actualités de la Myologie sur les sites de :

la **Société Française de Myologie**
www.sfmyologie.org

la filière de santé neuromusculaire
FILNEMUS
www.filnemus.fr



Abonnez-vous à *médecine/sciences*

Bulletin d'abonnement page 190 dans ce numéro de *m/s*