



## ENRICHIR ET DIVERSIFIER LA PIPELINE DES THERAPIES BASEES SUR LA PROTEINE TAU

26 octobre 2018, Barcelone, Espagne. Dans la recherche perpétuelle de nouvelles thérapeutiques pour la maladie d'Alzheimer, plusieurs scientifiques ont changé de cible, ils sont passés des plaques séniles aux enchevêtrement de fibrilles. Les plaques séniles et les enchevêtrementq de fibrilles, composés respectivement des protéines A $\beta$  et tau, sont les deux marqueurs histopathologiques retrouvées lors de l'autopsie de cerveaux de patients décédés de la MA. A l'heure actuelle plusieurs traitements faisant l'objet d'essais cliniques ciblent la protéine A $\beta$ . Cependant, lors de la conférence CTAD 2018, le Dr. Lennard Mucke, directeur du Gladstone Institute of Neurological Disease et Professeur à l'Université de California, San Francisco mettait en évidence que la protéine Tau est une des cibles les mieux définies dans le processus neurodégénératif « Les preuves que la protéine Tau est une cible de choix sont indéniables ».

Cette notion de cibler la protéine Tau date de plusieurs décennies, soulignait le Dr. Mucke, bien que ces efforts -qui généralement se focalisaient sur l'inhibition de l'agrégation de la Tau ou la stabilisation des structures cellulaires nommées microtubules qui semblent perturbées par la Tau – n'ont pas donné de résultats positifs dans les essais cliniques à ce jour. « Je ne pense pas qu'une personne soit capable de savoir qu'elle est la forme la plus toxique de la protéine tau et où elle agit », précise Dr. Mucke. Par exemple, la toxicité pourrait venir du repliement de la protéine, ou d'une synergie avec les autres facteurs pathologiques or des diverses conséquences résultant de l'agrégation de la Tau de manière positive dans les essais cliniques De plus, il est à l'heure actuelle impossible de dire avec précision où se situe les effets toxiques de la Tau. Dans les cellules la protéine Tau pourrait léser les axones ou bien les structures qui permettent aux cellules nerveuses de transmettre des signaux de l'une à l'autre (synapses). D'un autre côté, les formes extracellulaires de Tau pourraient être le problème. « Jusqu'à que nous soyons certains je trouve cela difficile de donner la priorité à des approches qui cible une forme très spécifique de la protéine Tau », soulignait Mucke.

Il existe d'éventuels atouts dans le fait de diminuer la production totale de la protéine Tau puisque cette approche ne discrimine pas les différents types de la protéines Tau selon leur potentiel délétère, souligne le Dr. Mucke. Un essai clinique débutant essaye de bloquer la totalité de la production de protéine Tau à l'aide d'oligonucléotides anti-sens – des filaments de nucléotides qui peuvent se lier naturellement à un ARN messenger de la protéine Tau, empêchant ainsi la mutation du gène tau en protéine tau. Bien que les oligonucleotides anti-sens représentent un potentiel non négligeable dans d'autres pathologies, Mucke précise que les petites molécules qui réduisent les niveaux de la protéine tau seraient plus pratiques sur le long terme.

Une autre approche consiste à éliminer la protéine tau à l'aide des anticorps anti-tau. Les supporters de cette approche soulignent les preuves montrant que les anticorps anti-tau sont capables d'éliminer les plaques. Cependant, bien que différents anticorps anti-tau aient été créés, leur

capacité à éliminer les formes délétères de la protéine tau dans les parties les plus importantes du cerveau reste à évaluer à l'aide d'essais cliniques.

La protéine Tau traverse un processus appelé « modification post-traductionnelle » au cours duquel la fonction de la protéine change avec l'ajout de certains groupes chimiques. Car ce processus semble altéré dans la maladie d'Alzheimer et autres pathologies neurologiques. Des stratégies thérapeutiques ont été développées pour inhiber les modifications de la protéine Tau qui causent la maladie. Bien que plusieurs approches aient échoué dans les essais cliniques, certaines stratégies récemment développées pourraient s'avérer plus fiable et plus efficace, a dit Mucke.

Au-delà de déterminer la forme spécifique de Tau à cibler, certaines questions restent sans réponse, particulièrement est-ce que les traitements anti-tau pourraient être efficaces en monothérapie, ou est-ce qu'ils devraient être associés à d'autres agents (par exemple un médicament anti-amyloïde). Le Dr. Mucke suggère qu'une monothérapie anti tau pourrait être efficace dans les troubles où la pathologie tau domine ou dans les maladies causées par les mutations de la protéine Tau. Dans ce dernier cas, des stratégies d'édition génomique pourraient représenter un potentiel énorme pour un traitement personnalisé pour les patients.

« Le processus clé est de diversifier nos approches de la protéine Tau », soulignait Mucke. « Je suis enthousiaste de passer des petites molécules aux thérapies innovantes et l'édition génomique. Mais à cause du grand nombre de personnes qui auront besoin de traitements sur une longue période, je vois un besoin urgent de développer des petites molécules qui seront aussi efficaces et sans danger ou même encore plus efficaces que les thérapies innovantes, et c'est ce que mon groupe essaye de faire. »