

Le zinc est-il impliqué dans la formation des dépôts amyloïdes caractéristiques de la maladie d'Alzheimer ?

Le zinc est un élément dont la concentration extracellulaire est relativement basse, inférieure à 1 μM . Dans le cerveau, il peut toutefois atteindre des concentrations locales supérieures à 100 μM au niveau des fentes synaptiques lors d'une activité neuronale intense. A ces concentrations, le zinc peut induire une agrégation des peptides β amyloïdes issus du clivage de la protéine APP (β amyloid precursor protein).

Plusieurs arguments expérimentaux laissent à penser que cet effet du zinc sur l'agrégation des peptides β amyloïdes pourrait jouer un rôle dans la genèse de la maladie d'Alzheimer. Tout d'abord, des métaux comme le zinc ou le cuivre en solution aqueuse peuvent former des complexes avec les peptides β amyloïdes. Ensuite, les dépôts de zinc dans le cerveau sont plus importants chez les patients atteints de la maladie d'Alzheimer, et sont plus particulièrement localisés dans les aires cérébrales présentant des dépôts amyloïdes. Enfin, l'administration d'un chélateur du cuivre et du zinc comme le clioquinol à des souris transgéniques qui développent les symptômes de la maladie d'Alzheimer, prévient l'accumulation de peptides β amyloïdes insolubles dans le cerveau et améliore leur comportement.

Fort de ces évidences, un laboratoire coréen, associé à plusieurs équipes américaines, a essayé de corréler l'accumulation de peptides β amyloïdes à des dépôts de zinc dans des modèles de souris transgéniques.

Des souris porteuses d'une mutation hAPP+, qui induit des dépôts β amyloïdes dans le cerveau comparables à ceux observés dans la maladie d'Alzheimer, ont été croisées avec des souris dont le gène du transporteur T3 du zinc (ZnT3), présent dans les terminaisons synaptiques, avait été délété.

Trois lignées résultant de ce croisement ont été analysées. Les animaux dépourvus de transporteur ZnT3 ne différaient pas des souris témoins en terme de poids corporel, de fertilité, de longévité ou de comportement. La structure microscopique de leur terminaison nerveuse était également identique, bien que la présence de Zn ne soit plus détectable par immunofluorescence dans les fentes synaptiques des souris ZnT3^{-/-}. A partir de 12 mois et jusqu'à 24 mois, le nombre et la taille des plaques amyloïdes, ainsi que la présence de Zn, augmentait fortement dans les fentes synaptiques chez les souris hAPP+ exprimant les récepteurs ZnT3, alors qu'aux mêmes âges cette accumulation était très discrète chez les souris ZnT3^{-/-}. Curieusement, les dépôts de peptides β amyloïdes et de Zn étaient plus importants chez les femelles sénescences que chez les mâles exprimant le transporteur ZnT3, alors que cette différence s'estompait chez les mutants ZnT3^{-/-} dépourvus de transporteur de zinc. Les auteurs concluent à partir de ces résultats que le zinc, capté par son récepteur T3 et libéré dans les espaces synaptiques, contribuerait à l'agrégation des peptides β amyloïdes et à leurs dépôts dans le cerveau.

Au-delà des approches thérapeutiques qui visent à inhiber la formation de peptides β amyloïdes à partir de l'APP, ou à augmenter leur clairance, il y aurait ainsi la place pour des interventions visant à réduire à l'aide de chélateurs les concentrations locales de zinc dans le cerveau pour prévenir ou ralentir le développement de la maladie d'Alzheimer. Il reste bien entendu à s'assurer que cette approche thérapeutique s'applique bien à l'homme, et que ses éventuels effets positifs ne soient pas contrebalancés par des effets secondaires importants.

B. Corman
CEA/Saclay, Gif-sur-Yvette

	Souris ZnT3 ^{+/+}	Souris ZnT3 ^{+/-}	Souris ZnT3 ^{-/-}
Femelles	240	140	55
Mâles	160	80	50

Densité des plaques amyloïdes (en nombre de plaques pour 10 sections) dans le cerveau de souris transgéniques hAPP + âgées de 12 mois exprimant le transporteur T3 du zinc (ZnT3^{+/+}), dépourvu du transporteur T3 (ZnT3^{-/-}) ou ayant un niveau d'expression intermédiaire (ZnT3^{+/-}).

