

Des chercheurs lillois révèlent des variants rares du gène **PLCG2** qui multiplient le risque de développer la maladie d'Alzheimer

Une équipe de chercheurs lillois de l'Inserm, de l'Université de Lille, de l'Institut Pasteur de Lille et du CHU de Lille, avec plusieurs partenaires internationaux, publie dans *Nature Genetics* une découverte qui éclaire les mécanismes de la maladie d'Alzheimer. **PLCG2**, gène déjà connu pour son association avec le risque de maladie, joue un rôle clé jusqu'ici insoupçonné dans le maintien des synapses. Autre résultat marquant : des variants rares de ce gène peuvent multiplier par dix le risque de développer la maladie d'Alzheimer.

Un nouveau regard sur les mécanismes de la maladie d'Alzheimer

La maladie d'Alzheimer touche aujourd'hui **plus d'1 million** de personnes en France. Elle résulte de l'interaction entre des facteurs génétiques et environnementaux, et sa fréquence augmente avec l'âge. Avec le vieillissement de la population et l'augmentation de l'espérance de vie, la maladie d'Alzheimer représente aujourd'hui un **défi majeur de santé publique**.

Elle se caractérise par deux lésions bien connues : l'accumulation de **peptides β -amyloïdes** à l'extérieur des neurones et l'agrégation de la **protéine Tau** anormalement **modifiée (phosphorylée)** à l'intérieur de ces cellules. Si l'hypothèse de la « **cascade amyloïde** » a longtemps dominé la recherche, elle ne suffit plus à expliquer la complexité de la maladie. D'autres pistes sont désormais étudiées, comme **l'inflammation ou l'altération des synapses**, ces zones de connexion qui permettent aux neurones de communiquer entre eux.

PLCG2, un gène déjà connu mais un rôle inattendu dans les neurones

Pour explorer ce lien, l'équipe du **Pr Julie Dumont** et du **Dr Jean-Charles Lambert**, directeur de recherche Inserm, en collaboration avec l'**Université de Finlande orientale**, l'**Institut interdisciplinaire de neurosciences (CNRS, Université de Bordeaux)** et l'**Université de Boston**, a réalisé un **criblage génétique à haut débit** sur 198 gènes associés au risque de

maladie d'Alzheimer. Neuf gènes se sont distingués par leur effet sur la densité synaptique, dont un tout particulièrement : **PLCG2**. Ce gène, déjà connu comme **facteur de risque génétique**, était surtout étudié dans la **microglie**, les cellules immunitaires du cerveau. Les chercheurs montrent qu'il agit aussi directement dans les **neurones** : lorsque son expression diminue, la **densité synaptique** et **l'activité électrique des neurones** chutent, tandis que la sécrétion de peptides β -amyloïdes et la production de protéine Tau anormalement phosphorylée augmentent. Ces effets sont **réversibles** : restaurer l'expression de **PLCG2** permet un retour à la normale. Des analyses suggèrent une explication potentielle via les **neurexines**, des protéines déjà associées à la **toxicité synaptique des peptides β -amyloïdes**, ainsi qu'une possible contribution de la **voie AKT/GSK3 β** .

Des variants rares qui multiplient par dix le risque

Chez l'humain, l'analyse de données génétiques de plusieurs milliers de personnes a révélé des **variants rares de PLCG2** entraînant une **perte de fonction** de la protéine et **multipliant par dix** le risque de développer la maladie d'Alzheimer. Dans des neurones humains dérivés de cellules souches modifiés génétiquement pour présenter une de ces mutations, la mutation étudiée provoque les mêmes anomalies : **diminution de la protéine PLCG2** et **augmentation des marqueurs caractéristiques** de la maladie d'Alzheimer.

Vers de nouveaux traitements contre la maladie d'Alzheimer

Ces résultats révèlent un **nouveau rôle de PLCG2** et renforcent l'importance des **mécanismes synaptiques** dans la maladie d'Alzheimer. Ils ouvrent de nouvelles perspectives où renforcer le signal de **PLCG2** pourrait représenter, à terme, une **nouvelle cible thérapeutique**.

Publication scientifique :

Coulon A, et al. *PLCG2 downregulation impairs synaptic function and increases Alzheimer's disease hallmarks in neuronal cultures*. *Nature Genetics*. 2026. doi: 10.1038/s41588-026-02709-5

Contact presse :

Institut Pasteur de Lille
Gwenaëlle MARTIN

03 20 87 72 17

gwenaelle.martin@pasteur-lille.fr

