

Rôle des souches Tau dans la variabilité phénotypique dans la maladie d'Alzheimer

/ **PORTEUR DE PROJET** : BOLUDA Susana

/ **LABORATOIRE** : Equipe Alzheimer-Prions, Institut du cerveau et de la moelle épinière (ICM)



/ RÉSUMÉ DU PROJET

La maladie d'Alzheimer (MA) est définie par le mauvais repliement et l'accumulation de peptides A β et de protéines tau dans le parenchyme encéphalique. Alors que l'hypothèse de la cascade amyloïde postule que l'accumulation de peptide A β initie la maladie, plusieurs études suggèrent que la neurodégénérescence (les altérations synaptiques, la mort neuronale) et le déclin cognitif sont principalement associées à l'accumulation de dégénérescences neurofibrillaires constituées de protéine tau hyperphosphorylée. Il est donc essentiel d'identifier les mécanismes de propagation des lésions tau afin de développer des thérapies ciblées pouvant interférer avec la progression de la maladie.

La propagation des agrégats de protéine tau (et de peptide A β) de « type prion » dans la MA est une hypothèse de travail attrayante, activement explorée, mais toujours débattue. En particulier, un phénomène de souche, semblable à celui observé dans les maladies à prions, n'a pas été formellement démontré dans la MA.

Notre projet déterminera, pour la première fois, si des extraits de cerveau dérivés de deux souches putatives de MA sporadique (Alzheimer classique -cAD et Alzheimer à progression rapide -rpAD) peuvent induire des tauopathies différentes. Jusqu'à présent, seuls quelques travaux se sont intéressés aux différences neuropathologiques et biochimiques entre les cas de cAD et de rpAD.

Ces études se sont concentrées sur la pathologie A β et n'ont pas abordé les possibles effets de souche impliquant la protéine tau, en particulier dans les paradigmes expérimentaux de transmission à l'animal.

Nous nous proposons, dans ce projet de recherche, d'évaluer le potentiel des protéines tau à se comporter comme de véritables «propagons», transmettant non seulement des conformations protéiques pathologiques mais aussi un phénotype clinico-pathologique complet. Des analyses neuropathologiques (comprenant des mesures longitudinales in vivo) et fonctionnelles seront combinées pour évaluer les effets des souches potentielles chez les souris inoculées. Des analyses in vitro dans des systèmes microfluidiques couplés à la RT-QuIC permettront d'affiner notre compréhension des mécanismes impliqués dans ces effets de souche.

Au-delà des connaissances de base sur la MA, notre projet permettra de mieux comprendre la variabilité phénotypique de la MA, des facteurs responsables du taux de déclin cognitif et pourrait avoir des conséquences dans les domaines de l'intervention thérapeutique et de la santé publique en général.