

Quel rôle pour le récepteur A_{2A} astrocytaire dans les Tauopathies ?

/ **PORTEUR DE PROJET** : BLUM David

/ **LABORATOIRE** : Inserm UMR-S1172, « Alzheimer & Tauopathies », Lille, France

/ RÉSUMÉ DU PROJET

La dégénérescence neurofibrillaire, constituée de protéines Tau hyperphosphorylées et agrégées dans les neurones est un phénomène essentiel dans la maladie d'Alzheimer. En effet, la progression de cette pathologie Tau, du cortex entorhinal aux aires corticales (quantifiée par le score de Braak), est associée au développement des troubles cognitifs suggérant un rôle instrumental. Néanmoins, les mécanismes sous-jacents restent peu clairs et leur étude est largement focalisée à l'étude des dysfonctions induites au niveau neuronal.

Les relations entre pathologie Tau neuronale et dysfonctions astrocytaires demeurent largement inconnues. Nos travaux récents mettent non seulement en avant un impact de la pathologie Tau sur la fonction astrocytaire mais identifient également les récepteurs adénosinergiques A_{2A} (A_{2A} Rs), des GPCRs dont le ligand endogène est l'adénosine, comme des acteurs majeurs de la relation entre pathologie Tau neuronale et astrocytes. De manière importante, le cerveau des patients atteints de la MA présente une activation pathologique des récepteurs



A_{2A} au niveau astrocytaire, corrélée positivement avec le stade de Braak et donc le développement de la pathologie Tau et le déclin cognitif.

Dans ce contexte, l'objectif général de notre projet est de déterminer le rôle des récepteurs A_{2A} astrocytaires sur développement de la pathologie Tau et des troubles cognitifs associés par l'utilisation d'une combinaison d'outils génétiques, de modèles transgéniques et d'approches comportementales et neuropathologiques. Ce projet permettra non seulement de mettre en avant de nouveaux processus pathogéniques impliqués dans la MA mais renforcera également l'intérêt des récepteurs A_{2A} en tant que cibles thérapeutiques.