

## Diversité des cellules microgliales humaines dans la maladie d'Alzheimer

/ **PORTEUR DE PROJET** : HIRBEC Hélène

/ **LABORATOIRE** : Institut de Génomique fonctionnelle, IGF, Département de Neurosciences



### / RÉSUMÉ DU PROJET

Les études pan-génomiques récentes ont clairement établi que les microglies jouent un rôle critique dans la maladie d'Alzheimer (MA). Pour autant, leurs rôles précis dans développement de cette pathologie restent encore méconnus. En effet, si certaines études suggèrent un rôle bénéfique de la réactivité microgliale d'autres, au contraire, indiquent que cette dernière a des conséquences délétères. La récente mise en évidence de l'hétérogénéité des microglies suggère que cette dualité pourrait être associée à la co-existence de plusieurs sous-populations présentant des profils pathogéniques différents. Etudier cette hétérogénéité dans le contexte de la MA s'impose donc comme préalable nécessaire à l'établissement de solutions thérapeutiques mieux ciblées. Un autre frein au développement de solutions thérapeutiques efficaces réside dans le fait que ces dernières sont basées sur des résultats établis sur des modèles animaux de la pathologie, souvent réductionnistes.

Avec ce projet nous proposons de combiner deux approches technologiques innovantes, à savoir

l'utilisation de cellules souches pluripotentes humaines induites (hiPSCs) et le séquençage à haut-débit en cellule unique (scRNA-seq), pour étudier l'hétérogénéité des microglies humaines dans le contexte de la MA.

En comparant les profils transcriptomiques de microglies dérivées d'IPSCs humains provenant de donneurs sains et de patients atteints de différentes formes de la MA, nous pourrions identifier des sous-populations de microglies associées à l'ensemble des formes ou à des formes spécifiques de la maladie, et en déduire leurs rôles respectifs dans le développement de la pathologie.

Dans son ensemble, ce projet doit permettre de raffiner nos connaissances quant aux rôles pathogéniques des microglies dans la MA, d'identifier des biomarqueurs précoces de la maladie mais également de conduire à l'identification de nouvelles cibles thérapeutiques susceptibles de limiter les fonctions délétères de ces cellules tout en préservant leurs actions bénéfiques.