

Facteurs génétiques de la Maladie d'Alzheimer et dérégulation synaptique

/ **PORTEUR DE PROJET** : LAMBERT Jean-Charles
/ **LABORATOIRE** : UMR1167, Institut Pasteur de Lille



/ RÉSUMÉ DU PROJET

La maladie d'Alzheimer est un problème de santé publique majeur et il est nécessaire de pouvoir bénéficier de thérapies pour pouvoir prendre en charge les patients. Cependant nous sommes encore loin de disposer d'un arsenal thérapeutique efficace et il est donc nécessaire de mieux comprendre les processus pathophysiologiques mis en oeuvre pour pouvoir développer de nouvelles molécules.

Comme la maladie d'Alzheimer présente une composante génétique importante, il est apparu rapidement évident que la connaissance de cette composante génétique permettrait de déterminer des voies spécifiquement responsables de la maladie car regroupant de nombreux déterminants génétiques. Ainsi depuis quelques années, nous avons pu caractériser de nombreux facteurs génétiques et la combinaison de ces informations avec de données biologiques ont fait apparaître la possibilité que la perte synaptique observée de façon précoce au cours du développement de la maladie pourrait être génétiquement dépendante à travers la voie de l'adhésion focale.

L'objectif de ce projet est d'évaluer cette hypothèse à travers trois axes :

1. Caractériser de façon systématique les facteurs de risques génétiques de la MA impliquée dans la plasticité synaptique en développant une approche à haut-débit.
2. Déterminer si ces facteurs de risques génétiques interviennent comme modulateur/médiateur de la toxicité synaptique associée aux peptides amyloïdes
3. Déterminer si ces gènes interagissent avec l'APP ou Tau à la synapse et peuvent être impliqués indépendamment des peptides amyloïdes au niveau de la perte de synapse.

Si cette hypothèse s'avère exacte, ce travail pourrait permettre une meilleure compréhension des processus pathophysiologiques de la MA et ouvrir de nouvelles approches thérapeutiques ciblant un événement précoce de la MA, la perte synaptique.