

## APP-CTFs exosomaux, nouveaux biomarqueurs précoces de la maladie d'Alzheimer ?

/ **PORTEUR DE PROJET** : LAURITZEN Inger

/ **LABORATOIRE** : Equipe Frédéric Checler, Institut de Pharmacologie, Moléculaire et Cellulaire, CNRS UMR7275



### / RÉSUMÉ DU PROJET

Les exosomes, vésicules d'origine endosomale sécrétées par les cellules, sont connues pour leur implication dans la dissémination de protéines neurotoxiques. Les exosomes sont présents dans des fluides biologiques. Ils sont donc été proposés comme vecteurs potentiels de biomarqueurs dans diverses pathologies. Plusieurs éléments montrent que la sécrétion exosomale est exacerbée en présence d'un dysfonctionnement endolysosomal. Dans la maladie d'Alzheimer (MA), ce dysfonctionnement est particulièrement précoce, mais à ce jour son impact sur la sécrétion exosomale reste méconnu.

Un des fragments C-terminaux d'APP (APP-CTFs), le fragment C99, est un produit membranaire dérivé du clivage de l'APP et précurseur du peptide amyloïde A $\beta$ , un des acteurs clés dans la MA. Les endosomes, à partir desquels les exosomes sont produits, sont aussi le site principal de production du fragment C99. Dans nos travaux précédents, grâce à divers modèles de la MA chez la souris, nous avons démontré que la première

conséquence d'un dysfonctionnement endolysosomal chez ces souris est une accumulation intraneuronale de C99. Nos expériences préliminaires ont également mis en évidence une association de cette accumulation avec la présence de C99 dans des exosomes purifiées à partir de cerveaux de ces souris ou encore à partir de milieu de culture de cellules de modèles de la MA.

Dans le projet proposé, nous établirons :

1. en utilisant nos modèles cellulaires et animaux la relation entre le dysfonctionnement endolysosomal associé à la MA et la sécrétion exosomale
2. le potentiel diagnostique du fragment C99 et d'autres APP-CTFs en tant que biomarqueurs précoces pour la MA, en analysant la présence de ces fragments dans le liquide céphalorachidien (LCR) de souris « alzheimerisées » ou de patients MCI (mild cognitive impairment) ou MA.