

Rôle d'un gène spécifique de l'Homme dans la pathologie de la maladie d'Alzheimer

/ **PORTEUR DE PROJET** : MASKOS Uwe

/ **LABORATOIRE** : Neurobiologie intégrative des systèmes cholinergiques
CNRS UMR 3571, Institut Pasteur, Paris



Uwe Maskos



Isabelle
Cloez-Tayarani



/ RÉSUMÉ DU PROJET

Nous créons de nouveaux modèles de souris «humanisés» de la maladie d'Alzheimer (MA). En utilisant des cellules iPS humaines, nous sommes en mesure de transplanter les neurones humains, les astrocytes et les cellules microgliales, au niveau pré-natal et postnatal, dans le cerveau de la souris. Nous utiliserons l'expression localisée du peptide A bêta pour provoquer une pathologie « AD-like » et étudier les conséquences. Nous suivrons l'activité des neurones humains au fil du temps en utilisant l'indicateur de calcium GCaMP6f et l'imagerie dynamique à deux photons à travers des fenêtres crâniennes. L'activation des cellules microgliales humaines et des astrocytes sera également étudiée en temps réel après la transduction avec des vecteurs lentiviraux exprimant l'eGFP. Nous obtiendrons ainsi une évaluation complète des premiers changements induits par l'expression d'A bêta qui nous permettra de concevoir des stratégies pour interférer avec la progression de la maladie, à un stade précoce. Cela peut également être étendu à l'utilisation de cellules iPS de patients. Ce système nous permettra d'aborder le rôle d'un gène spécifique à l'Homme, CHRFAM7A, lié à la MA par des études génétiques humaines, en raison de son expression dans les neurones humains et les microglies.